ГЕНЕТИКА, 2021, том 57, № 1, с. 29–43

ОБЗОРНЫЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 575.827.2:575.174.4

БЕРЕМЕННОСТЬ КАК ФАКТОР АДАПТИВНОЙ ЭВОЛЮЦИИ ЧЕЛОВЕКА. РОЛЬ ЕСТЕСТВЕННОГО ОТБОРА В ВОЗНИКНОВЕНИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

© 2021 г. В. Н. Сереброва[1, *], Е. А. Трифонова[1], В. А. Степанов[1]

[1]Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, 634050 Россия

**e-mail: vika.serebrova@medgenetics.ru*

Поступила в редакцию 20.03.2020 г.
После доработки 12.05.2020 г.
Принята к публикации 17.06.2020 г.

В обзоре рассмотрены данные о значимой роли беременности в адаптивной эволюции современного человека. В аспекте эволюционной медицины основное внимание уделяется тяжелой гипертензивной патологии беременности – преэклампсии (ПЭ). Обобщены имеющиеся на сегодняшний день эволюционные гипотезы о возникновении, причинах расовой и этнической вариабельности частоты развития данной патологии в популяциях человека. Приведены исследования, предполагающие вклад адаптивной эволюции в формирование наследственной предрасположенности к развитию ПЭ. Продемонстрированы собственные результаты, впервые выявившие значимую роль очищающего отбора в формировании генетической архитектуры ПЭ по системе регуляторных однонуклеотидных полиморфных вариантов новых генов-кандидатов данной патологии.

Ключевые слова: естественный отбор, адаптивная эволюция, эволюционная медицина, преэклампсия, плацента.

DOI: 10.31857/S0016675821010148

Изучение возникновения, распространения, особенностей этиопатогенеза и генетической архитектуры многофакторных заболеваний (**МФЗ**) человека в контексте эволюции является перспективным и активно развивающимся направлением. Несмотря на существующие предположения о том, что в современных популяциях человека большинство генетических вариантов, предрасполагающих к развитию МФЗ, имеют нейтральное эволюционное происхождение [1–4], множество проведенных на сегодняшний день исследований демонстрируют значимый вклад естественного отбора и адаптивных факторов в структуру генетической компоненты распространенных болезней [5–21].

Генофонд современного человека отражает историю разнообразных процессов генетической адаптации с момента расселения *Homo sapiens* из Африки, связанной с новыми условиями окружающей среды, с которыми пришлось столкнуться человеку эпохи позднего плейстоцена около 125–12 тыс. лет назад. Так, увеличению репродуктивной приспособленности в новых средовых условиях, вероятно, способствовали фенотипы, обеспечивающие терморегуляцию в условиях низких температур, толерантность к гипоксии на большой высоте и светлую пигментацию кожи в регионах с низким количеством солнечного света. Кроме того, эпоха неолита (около 12–4 тыс. лет назад) ознаменовалась переходом от присваивающего типа хозяйства охотников-собирателей к производящему – земледелию и скотоводству. Такая смена культуры также могла способствовать адаптивной эволюции человека в результате распространения оседлого образа жизни, роста плотности населения и изменения типа питания [22, 23].

Следует отметить, что приобретенная в ходе эволюции генетическая адаптация способствует формированию благоприятных фенотипов, которые могут оказывать вредное воздействие в случае изменений в условиях окружающей среды и образе жизни, поскольку адаптивные закрепления генетических модификаций происходят значительно медленнее перемен в образе жизни, характерных для современного общества [23–25]. На сегодняшний день все больше данных свидетельствует о возможном негативном эффекте ряда адаптивных изменений в геноме современного человека – формировании болезней и патологических состояний, например таких как ожирение, гипертония, воспалительные и аутоиммунные процессы, аллергия, диабет, онкологические заболевания [19, 23–26]. Ярким примером такого

эффекта является гипотеза “экономных генов”, предложенная J.V. Neel [27]. Данная гипотеза предполагает, что генотипы, ассоциированные с развитием диабета в современных популяциях, обладали адаптивным преимуществом у охотников-собирателей, которые вели кочевой образ жизни [25, 27], в то время как переход к сидячему образу жизни и увеличение доступности пищевых ресурсов определяют повышенный риск развития ожирения и диабета 2-го типа [25, 28, 29]. Еще одним примером может служить “гигиеническая гипотеза” [30], согласно которой усиленный иммунный ответ, обеспечивавший борьбу с инфекциями в прошлом, в настоящее время благодаря широкому использованию антибиотиков и вакцинации способствует развитию воспалительных и аутоиммунных заболеваний [25, 31, 32]. Таким образом, посредством изучения адаптивных изменений в человеческом геноме и генофонде популяций, возникших в условиях новой среды обитания, можно не только приблизиться к пониманию процессов формирования генетического разнообразия и роли их фенотипических проявлений в развитии болезней и здоровья человека, но также попытаться оценить возможный вклад “недостающей наследуемости” (англ. “missing heritability”) при МФЗ [18, 22, 23, 25, 26].

В настоящем обзоре приводятся данные, которые демонстрируют значимую роль такого физиологического состояния как беременность в ходе адаптивной эволюции современного человека. Кроме того, в аспекте эволюционной медицины рассматривается одно из наиболее тяжелых гипертензивных расстройств беременности многофакторной этиологии – преэклампсия (**ПЭ**). Проведено обобщение имеющихся на сегодняшний день эволюционных гипотез происхождения данной патологии, а также обсуждаются результаты исследований, посвященных изучению роли естественного отбора в формировании генетической архитектуры ПЭ.

РОЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ В АДАПТИВНОЙ ЭВОЛЮЦИИ ЧЕЛОВЕКА

В процессе адаптивной эволюции современного человека, согласно E.A. Brown с соавт. [33], большая роль отводится средовым факторам, оказывающим влияние на фертильность и беременность. Значимое давление отбора в недавней эволюции человека опосредовано путем распространения инфекционных заболеваний в связи с ростом плотности населения, добавления в пищевой рацион зерна и молочных продуктов, изменения уровня кислорода и ультрафиолетового излучения в ходе расселения человека, однако более серьезный эффект данные селективные факторы могли оказывать во время беременности. Такое предположение основано на большей уязвимости организма беременной женщины к действию разнообразных средовых факторов в связи с чрезвычайными энергетическими, физическими и иммунологическими затратами для обеспечения потребностей плода [33–40].

Одним из основных селективных факторов, влияющих на фертильность и протекание беременности вследствие изменения биодоступности поступающих с пищей нутриентов, является ультрафиолетовое излучение. Ярким примером действия направленного отбора может служить формирование баланса между синтезом витамина D3 и стабильностью фолиевой кислоты во время беременности, о чем свидетельствует последовательное изменение содержания в коже меланина в соответствии с уровнем воздействия солнечного ультрафиолетового излучения [41, 42]. Так, развитие дефектов нервной трубки у плода редко встречается среди женщин с темной пигментацией кожи, поскольку высокое содержание меланина предотвращает разрушение фолиевой кислоты и формирование летальных пороков развития [41, 43]. Таким образом, среди населения Африки, Юго-Восточной Азии, Австралии и Тихоокеанского региона действие направленного отбора способствовало увеличению продукции меланина в коже для обеспечения стабильности фолиевой кислоты во время беременности. В то же время избыточное для более высоких широт содержание меланина в коже препятствует синтезу витамина D3, который необходим для усиления всасывания кальция, играющего ключевую роль в формировании скелета, в развитии жизненно важных органов и иммунной системы у плода, а также поддержании метаболизма костной системы матери [33, 44, 45].

Высокая частота заболеваемости инфекционными болезнями рассматривается в качестве одного из мощнейших когда-либо действовавших на человека эволюционных факторов, возникшего в результате увеличения плотности населения в связи с переходом к оседлому образу жизни около 10 тыс. лет назад [46]. Несмотря на то что заболевания инфекционной природы в большинстве случаев представляют существенную угрозу, еще более значимым селективным фактором они являются для беременных женщин, поскольку в результате физиологического подавления иммунной системы организм матери становится особенно уязвимым. Такая высокая чувствительность организма беременных женщин к различным инфекционным агентам может приводить к спонтанным абортам, более высокой заболеваемости и смертности по сравнению с общей частотой в популяции [33, 40].

Кроме того, предполагается значимый вклад беременности в формирование приспособленности в ответ на изменение диеты, обусловленной

возникновением и развитием сельского хозяйства, скотоводства и рыболовства в ходе недавней эволюции человека [19, 33]. Так, способность человека усваивать молоко во взрослом возрасте могла появиться в результате адаптивной эволюции, благодаря своему влиянию на репродуктивную приспособленность [47]. В первую очередь молоко обеспечивало стерильный источник жидкости, что было особенно важным для населения жаркого, засушливого климата Африки и Ближнего Востока [47]. Принимая во внимание чувствительность беременной женщины к загрязненным продуктам [48], способность к употреблению стерильного свежего молока, вероятно, обладала адаптивным преимуществом. Кроме того, молоко является источником дополнительного кальция, полезного для развития и нормального функционирования костной системы, а также для репродуктивной зрелости женского организма, поскольку достаточный уровень кальция в организме отчасти обеспечивает формирование широкого таза, что необходимо для благоприятного родоразрешения [33]. Еще одной важной особенностью является высокая калорийность жира, по сравнению с белками и углеводами, что вероятно в значительной степени помогало матери во время беременности и лактации прокормить потомство. Следует отметить, что молоко и другие животные жиры содержат холестерин, который является предшественником стероидных гормонов, обеспечивающих фертильность, а также влияет на раннее развитие и рост плода [49]. Примечательно, что недостаточное содержание холестерина в рационе коррелирует со сниженным уровнем половых гормонов [50], способствуя подавлению функции яичников. Таким образом, высокое содержание жира, холестерина и кальция в молоке способствует увеличению калорийности рациона, ускоренному развитию скелета, повышению фертильности, формируя тем самым адаптивное преимущество для женщин, употребляющих молочные продукты.

В настоящее время активно изучается роль адаптивной эволюции в формировании патологий беременности. Так, например, возникновение токсикоза все чаще рассматривают не с точки зрения патологического состояния, а в качестве адаптивного преимущества, закрепленного благодаря действию естественного отбора в популяциях человека [51, 52]. Показано, что более высокие шансы для успешного вынашивания эмбриона/плода наблюдаются в случае, если беременность сопровождается тошнотой и рвотой, чем при отсутствии симптомов токсикоза [52–54]. Согласно гипотезе M. Profet [52], токсикоз во время беременности необходим для защиты развивающегося эмбриона/плода, поскольку ограничивает потребление матерью токсических веществ в пищу. Примечательно, что наиболее интенсивные симптомы токсикоза наблюдаются на сроке 6–8 нед. беременности, когда органогенез у эмбриона особенно чувствителен к внешним факторам [52, 53]. Важно отметить, что традиционная диета у популяций с низкой частотой возникновения токсикоза состоит преимущественно из продуктов растительного, а не животного происхождения, которые из-за частого содержания патогенных микроорганизмов и паразитов представляют потенциальную опасность как для развивающегося эмбриона/плода, так и для беременной женщины [51, 53–56]. Тошнота при беременности, вероятно, направлена на предотвращение употребления в пищу токсинов, характерных для эпохи плейстоцена, а не современных ядов. Это согласуется и с результатами исследований, в которых показано, что токсикоз является сдерживающим фактором от употребления кофе – горького растительного алкалоида и слабо препятствует употреблению алкоголя [57]. По-видимому, это связано с тем, что количество алкоголя, необходимое для развития фетального алкогольного синдрома, стало доступно только с возникновением сельского хозяйства [52, 53, 58]. Следует отметить, что лучшим условием для развивающегося эмбриона/плода является расход энергетических резервов тела беременной женщины, а не употребление ею потенциально опасной пищи, в особенности мясной, которая до широкого распространения холодильников нередко содержала большое количество микроорганизмов и их токсинов [51–53].

Примером тонко настроенного метаболизма, соответствующего различающимся условиям окружающей среды и особенностям традиционной диеты, может служить возникновение гестационного сахарного диабета (ГСД). Известно, что заболеваемость ГСД для современных популяций обратно пропорциональна количеству потребляемых высокогликемических углеводов и молочных продуктов, входящих в состав традиционной диеты [33, 59–64]. Поскольку данная патология способствует развитию макросомии в случае несоответствия слишком крупного плода размерам малого таза матери, ГСД до появления кесарева сечения являлся одной из причин перинатальной заболеваемости и смертности, а также часто приводил к массивным кровотечениям во время родов [39, 65]. В связи с чем сниженная гликемическая реакция европейцев на принятие пищи, по сравнению с другими популяциями, может быть результатом направленного отбора на изменение метаболизма материнского организма в соответствии с особой диетой [33, 62–67].

Таким образом, результаты проведенных на сегодняшний день исследований демонстрируют, что при рассмотрении эффектов отбора на разных этапах эволюции человека нельзя недооценивать роль беременности в формировании приспособленности к действию разнообразных факторов, поскольку данное физиологическое состояние ха-

рактеризуется значительным расходом ресурсов организма, необходимых для выживания в новых быстро меняющихся условиях окружающей среды. Кроме того, результатами ряда исследований [33, 54] подтверждается предполагаемый вклад адаптивной эволюции в формирование патологических состояний беременности, в связи с чем их изучение в контексте эволюционной медицины может представлять существенный интерес для понимания причин возникновения, особенностей этиопатогенеза, расовой и этнической вариабельности частоты развития данных осложнений.

РОЛЬ ЕСТЕСТВЕННОГО ОТБОРА В ПРОИСХОЖДЕНИИ ПЭ

Болезнь с точки зрения эволюционной медицины рассматривается как результат несоответствия адаптивных изменений в геноме человека и генофонде популяций, произошедших в прошлом, современным условиям окружающей среды и образу жизни [26]. В настоящем обзоре в контексте эволюционной медицины наиболее подробно рассмотрены причины возникновения ПЭ у человека. Данная патология, именуемая также “болезнью теорий”, заслуживает особого внимания, поскольку является грозным гипертензивным осложнением беременности, этиопатогенез которого, несмотря на десятилетия исследований, остается слабоизученным [68–72]. Кроме того, в настоящее время отсутствуют прогностические биомаркеры и эффективная фармакологическая терапия ПЭ, которая признана тяжелой патологией беременности и определяет высокую частоту материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, составляющих в мировом масштабе не менее 63 тыс. случаев в год [71, 73, 74]. Согласно наиболее распространенной гипотезе, основная причина развития ПЭ заключается в нарушении процессов формирования плацентарной ткани на ранних сроках гестации вследствие аномальной инвазии цитотрофобласта и неполного ремоделирования спиральных артерий матки [71, 74–76].

Несмотря на большое количество исследований, направленных на изучение генетической архитектуры ПЭ и применение различных подходов (анализ “случай–контроль”, полногеномный анализ сцепления в родословных (GWLS), полногеномное исследование ассоциаций (GWAS)), к настоящему времени не удалось выявить главные гены предрасположенности к развитию данной патологии, поскольку полученные результаты являются достаточно противоречивыми [3, 77, 79–84]. Таким образом, изучение ПЭ в аспекте эволюционной медицины представляет особый интерес для поиска новых генетических маркеров, которые согласно эволюционным гипотезам могут быть вовлечены в патогенез данного осложнения беременности. Кроме того, такой подход можно рассматривать в качестве одного из способов обнаружения “недостающей наследуемости”, что, вероятно, позволит приблизиться к пониманию генетической архитектуры такого заболевания многофакторной природы как ПЭ.

Вклад естественного отбора на микроэволюционном уровне в происхождение ПЭ

Первая эволюционная теория возникновения ПЭ была сформулирована D. Haig в 1993 г. [85]. Согласно данной гипотезе в основе патологии лежит “генетический конфликт интересов”, обусловленный действием отбора не только на гены плода, обеспечивающие высокий уровень поступления питательных веществ, но и на гены матери, которые оказывают обратный эффект путем ограничения потребностей плода для сохранения общих ресурсов организма [85]. В связи с этим у женщин с ПЭ эндотелиальная дисфункция может быть интерпретирована как попытка плода компенсировать недостаточное поступление питательных веществ с маточно-плацентарным кровотоком [83].

Так называемый “генетический конфликт интересов” происходит между тремя независимыми группами генов (материнские гены, гены плода, унаследованные от матери, и гены плода, унаследованные от отца), представляющих различные интересы, что в свою очередь способствует непрерывному процессу эскалации этого конфликта [85]. Согласно R. Pijnenborg с соавт. [86], такую связь между данными группами генов можно рассматривать в качестве особой формы “гонки вооружений” (гипотезы “Черной королевы”, в оригинале “Красной королевы” – англ. Red Queen hypothesis) в пределах одного вида, возникающей в процессе адаптации к последовательному добавлению новых этапов в уже существующее и хорошо сбалансированное взаимодействие между матерью и плодом. Примером такого взаимодействия может служить возникновение второй волны инвазии трофобласта наряду с индукцией восстановления материнской ткани. Поскольку у эволюции нет конечной цели, как и в “гонке вооружений” между хищником и жертвой, в соревновании матери и плода не может быть настоящего победителя [86]. Важно отметить, что с точки зрения гипотезы “Черной королевы” возникновение ПЭ является побочным результатом адаптивной эволюции, сформировавшимся в процессе непрерывной “гонки вооружений” между матерью и плодом, наследующим как материнские, так и отцовские гены [86].

Особый интерес в эволюционном контексте представляет существование расовых и этнических различий частоты развития ПЭ в современных популяциях человека [71, 74, 87, 88]. Минимальная частота данной патологии отмечается у

представителей монголоидной расы и составляет от 1.2 до 1.9%, в то время как европеоиды и негроиды имеют более высокие значения данного показателя, находящиеся в диапазоне от 2 до 5% [87–91]. Наблюдаемые различия в частоте возникновения ПЭ среди представителей разных этнических групп, вероятно, могут быть обусловлены адаптивной эволюцией, действующей на протяжении формирования генофондов данных популяций с момента расселения *Homo sapiens* из Африки около 100 тыс. лет назад.

Так, вариабельность частоты развития ПЭ среди современных популяций человека может зависеть от характерного для традиционной диеты количества потребляемой соли [92]. При изучении ПЭ в г. Нью-Йорк заболеваемость данной патологией была минимальна среди иммигрантов из Японии (1.2%), Тайваня (0.9%) и Ирана (0.6%) [88] по сравнению с частотой 2–8% беременностей в других развитых странах [70, 71, 93]. Примечательно, что именно японцы и иранцы отличаются наибольшим уровнем потребления соли, который обусловлен традиционной диетой на основе морепродуктов (Япония) и высоким засолением почв (Иран) [94]. В связи с этим можно предположить, что потребляющие большое количество соли популяции могли находиться под действием сильного отбора, элиминирующего генетические факторы риска ПЭ в условиях отсутствия современной медицинской помощи [33]. Еще одним средовым фактором, который мог влиять на формирование межпопуляционных различий в частоте возникновения ПЭ, является высотная гипоксия. Так, популяции, проживающие в высокогорных регионах (жители высокогорья в Андах, тибетцы), благодаря адаптации к гипоксическому воздействию новых средовых условий получили устойчивость к развитию ПЭ [33, 95, 96]. Кроме того, согласно работе, опубликованной A. Nakimuli с соавт. [88], возникновение ПЭ в современных популяциях человека можно рассматривать и как результат действия естественного отбора, направленного на сдерживание размеров плода, поскольку оптимальный вес для новорожденного должен составлять 2.5–3.5 килограмма, тогда как больший вес увеличивает риск осложнений во время родов [88]. Следует также отметить, что женщины африканского происхождения по сравнению с европейскими женщинами имеют меньшие размеры малого таза, что согласуется с более высокой частотой встречаемости ПЭ среди представителей негроидной расы [88, 97].

В связи с этим изучение роли действия естественного отбора на микроэволюционном уровне в формировании генетической архитектуры ПЭ наряду с сопоставлением полученных результатов со средовыми особенностями и традиционным образом жизни современных популяций, вероятно, будет способствовать пониманию причин, лежащих в основе межэтнической вариабельности возникновения данной патологии беременности.

Вклад естественного отбора на макроэволюционном уровне в происхождение ПЭ

Изучение возникновения ПЭ как результата действия естественного отбора на макроэволюционном уровне представляет большой интерес, поскольку формирование данного осложнения беременности характерно, прежде всего, для человека [7, 75, 76, 98, 99], тогда как только редкие сообщения свидетельствуют о развитии этой патологии среди обезьян: горилл [100, 101], шимпанзе [102], макак [103]. В связи с тем, что плацента является ключевым звеном этиопатогенеза ПЭ, эволюционный подход к анализу генетической архитектуры данного заболевания по системе генов, вовлеченных в молекулярные процессы, происходящие в плацентарной ткани, вероятно, позволит выявить причины и основные механизмы возникновения данной патологии беременности у человека.

В контексте ведущей роли плаценты в развитии ПЭ существенный интерес представляет гипотеза E.T. Abrams и J.N. Rutherford [104], согласно которой риск развития гестационных осложнений, связанных с аномалиями плаценты (ПЭ, послеродовое кровотечение), может быть следствием действия естественного отбора на гены, продукты которых вовлечены в регуляцию глубины инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий. Следует отметить, что глубокая инвазия трофобласта характерна только для гемохориального типа плаценты, при этом недостаточный уровень его инвазии является предрасполагающим фактором для развития ПЭ [76, 86, 99, 105, 106], тогда как эпителиохориальный тип плацентации обеспечивает защитный эффект против развития данного осложнения беременности [7]. Ранее предполагалось, что в ходе эволюции на основе видов с эпителиохориальным типом плаценты возникли новые виды млекопитающих с высокоинвазивной плацентацией, однако результаты исследований, посвященных сравнению уровня плацентации в большом разнообразии таксонов, убедительно свидетельствуют об обратном [107–110]. Согласно M.G. Elliot [7] самые ранние плацентарные млекопитающие обладали гемохориальным и эндотелиохориальным типами плацентации, тогда как эпителиохориальный тип плаценты является сравнительно недавним эволюционным приобретением, возникшим в нескольких таксономических группах независимо друг от друга. Именно гемохориальную плаценту человека в некоторых отношениях можно назвать “примитивной”, поскольку происхождение данного типа плаценты последовательно прослеживается до самых ранних видов млекопитающих, жив-

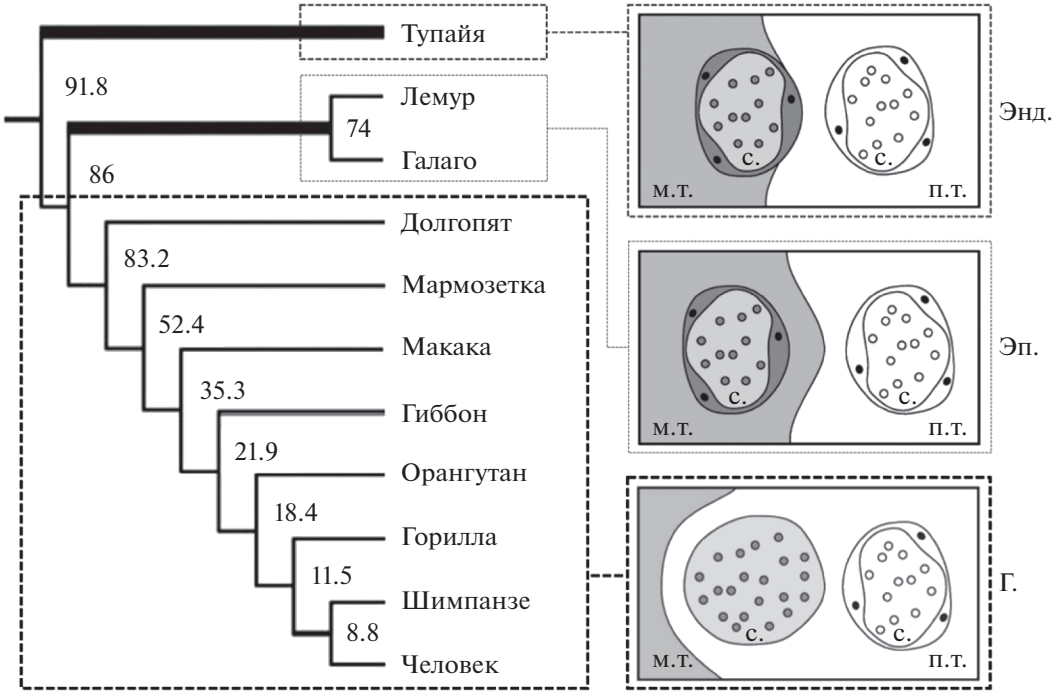

Рис. 1. Филогенетическое дерево грандотряда Euarchonta с характеристикой гистологического типа плацентации его представителей (по [107] в собственной модификации). Цифрами обозначено предположительное время расхождения филогенетических групп (млн лет). Черной широкой линией обозначен независимый переход от гемохориального типа плаценты к менее инвазивному типу. На правой части рисунка схематично отражена степень инвазивности представленных типов плацентации. Энд. – эндотелиохориальный, Эп. – эпителиохориальный, Г. – гемохориальный гистологический тип плаценты, м.т. – материнская ткань, п.т. – плодная ткань, с. – сосуд.

ших около 200 млн лет назад [7]. Характеристика типов плацентации у представителей грандотряда Euarchonta представлена на рис. 1.

Существует предположение, согласно которому высокоинвазивная гемохориальная плацента необходима для развития большего размера головного мозга, тогда как риск возникновения ПЭ у человека является платой за высокий уровень когнитивных способностей вида [111–114]. Тем не менее значительное количество работ демонстрирует, что виды животных с гемохориальной плацентацией не обладают большими размерами головного мозга в сравнении с видами, которые имеют другие типы плаценты [115–118]. Согласно предположению M.G. Elliot [7] у человека гемохориальный тип плаценты обеспечивает быстрое внутриутробное развитие мозга, обладая при этом высокой ценой в виде возможного формирования ПЭ. Так, при рассмотрении характера плацентации в контексте всего класса млекопитающих человек и другие приматы, вероятно, имеют неподходящий им тип плаценты. Кроме того, гипотеза M.G. Elliot предполагает, что инвазивная гемохориальная плацента человека может являться не следствием адаптивной эволюционной стратегии, а отражением “случайного закрепления” неблагоприятного фенотипа. В связи с этим центральная эволюционная проблема беременности человека может заключаться не в том, “почему человеческая плацента настолько инвазивна?”, а в том, “почему человеческая плацента не эпителиохориального типа?” [7].

Результаты, полученные M.G. Elliot и B.J. Crespi [106], подтверждают гипотезу о том, что при ПЭ у человека сниженная плацентарная инвазия обеспечивается общим набором генов и патофизиологических механизмов, лежащих в основе незначительной плацентарной инвазии у представителей надотряда Euarchontoglires (грызуны, зайцеобразные, тупайи, шерстокрылы и приматы). Кроме того, свидетельствуют о конвергентной эволюции менее инвазивных (эндотелиохориального и эпителиохориального) типов плаценты. Так, анализ 16578 белок-кодирующих генов в 18 таксонах (из которых 14 имеют гемохориальный, 2 – эпителиохориальный, 2 – эндотелиохориальный тип плаценты) позволил выявить 1254 гена, подвергавшихся адаптивной эволюции, направленной на уменьшение инвазивных свойств плаценты.

Примечательно, что полученные данные находят отражение в гипотезе, предложенной ранее рядом авторов [86, 104, 105, 116], которая рассматривает риск развития ПЭ как результат действия естественного отбора на макроэволюци-

Таблица 1. Эволюция инвазивных свойств плацентарной ткани у представителей отряда Primates [106]

Отряд Primates (Приматы)			Тип плаценты		Уровень инвазии трофобласта	Ремоделирование спиральных артерий
			гист.	анат.		
Подотряд Strepsirrhini (Мокроносые приматы)			Эп.	Диф.	Не происходит	Не происходит
Подотряд Haplorhini (Сухоносые приматы)	Парвотряд Platyrrhini (обезьяны Нового Света)		Г.	Дис.	Минимальная	Эндотелий сосуда не затронут
	Парвотряд Catarrhini (обезьяны Старого Света)	Семейство Cercopithecoidea (Мартышковые)	Г.	Дис.	Неглубокая	Расширение внутри д.о.
		Семейство Hylobatidae (Гиббоновые)	Г.	Дис.	Неглубокая	Расширение внутри д.о.
		Семейство Hominidae (Гоминиды)	Г.	Дис.	Глубокая	Расширение внутри д.о., проходящее в миометрий

Примечание. гист. – гистологический тип плаценты, анат. – анатомический тип плаценты, Эп. – эпителиохориальный, Г. – гемохориальный, Диф. – диффузный, Дис. – дискоидальный, д.о. – децидуальная оболочка.

онном уровне по генам, кодирующим белки, вовлеченные в формирование плацентарной ткани. Так, R. Pijnenborg с соавт. [86] предположили, что в эволюции степени инвазивности плаценты в линии предков человекообразных обезьян участвовал положительный отбор, направленный на гены, продукты которых определяют степень глубины инвазии цитотрофобласта и ремоделирование спиральных артерий. Данное предположение согласуется с результатами исследования E.J. Crosley с соавт. [105], которые показали ассоциацию одной ветви филогенетического дерева с повышением инвазивных свойств плаценты вследствие эволюции спиральных артерий. Так, малая глубина инвазии трофобласта и расширение спиральных артерий внутри децидуальной оболочки характерны для представителей семейства Hylobatidae (гиббон), тогда как глубокая степень инвазии трофобласта и ремоделирование спиральных артерий, проходящее в миометрий, наблюдаются у представителей подсемейства Homininae – человека, шимпанзе, гориллы (табл. 1) [105, 116]. Изучение роли действия естественного отбора на формирование генетической структуры белоккодирующих участков 18 тыс. генов, экспрессирующихся в плацентарной ткани при физиологической беременности, позволило выявить действие положительного отбора для 295 генов на ветках предков Hominidae (человек, шимпанзе, горилла, орангутан) и для 264 генов на ветках предков Homininae (человек, шимпанзе, горилла) [105]. Примечательно, что согласно результатам функциональной аннотации данных генов значительная часть из них имеет отношение к риску развития ПЭ.

Поскольку возникновение ПЭ характерно, прежде всего, для представителей подсемейства Homininae и наблюдается преимущественно у человека, помимо изучения существующих особенностей строения плацентарной ткани среди различных видов отряда Primates, интерес может представлять и исследование физиологических различий, наблюдаемых во время беременности среди представителей данных видов. Так, продолжительность беременности у человека превышает срок гестации у гориллы, шимпанзе и орангутана, что, вероятно, свидетельствует об эволюционных преимуществах продолжительного гестационного периода [119]. Кроме того, еще одной отличительной чертой человека являются необычно крупные новорожденные [120], что, по-видимому, коррелирует с большими размерами головного мозга [121]. Даже по сравнению с другими приматами у человека эти особенности в сочетании с гемохориальным типом плаценты способны приводить к высокому риску окислительного стресса и сосудистого повреждения в плаценте во время беременности, что, вероятно, также играет важную роль в патогенезе ПЭ [7].

Вышеизложенное демонстрирует, что изучение роли действия естественного отбора среди представителей эволюционной линии отряда Pri-

mates в формировании структуры генов, продукты которых вовлечены в развитие плацентарной ткани, вероятно, позволит выявить механизмы, лежащие в основе возникновения у человека такого тяжелого осложнения беременности как ПЭ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОСВЯЩЕННЫЕ ОЦЕНКЕ РОЛИ ЕСТЕСТВЕННОГО ОТБОРА В РАЗВИТИИ ПЭ

Несмотря на значительное количество эволюционных гипотез о причинах возникновения ПЭ, до настоящего времени существовали только косвенные свидетельства возможного вклада естественного отбора в формирование данного осложнения беременности, как на микроэволюционном, так и на макроэволюционном уровне [68, 122–124]. Важно отметить, что в экспериментальных исследованиях поиск сигналов естественного отбора не проводился, тогда как выводы о роли эволюционных факторов в формировании ПЭ основаны на предположениях и существующих гипотезах.

В своем ранее проведенном исследовании [125], результаты которого были частично опубликованы [126, 127], мы впервые применили эволюционный подход к анализу формирования генетической архитектуры ПЭ. Полученные результаты демонстрируют значимый вклад адаптивных изменений регуляторных однонуклеотидных полиморфных вариантов (rSNP) новых генов-кандидатов ПЭ, выявленных впервые благодаря исследованиям транскриптома плацентарной ткани, в структуру наследственной предрасположенности к данной патологии беременности. Так, действие слабого очищающего отбора в ряду представителей эволюционной линии парвотряда Catarrhini (человек, шимпанзе, орангутан и макака-резус) с помощью нового вычислительного ресурса INSIGHT выявлено для двух rSNP: rs2227262 гена *NDRG1,* ассоциированного с ПЭ у якутов [126], и rs10985257 гена *CORO2A*, ассоциированного с ПЭ у русских [127]. Такой тип отбора свидетельствует о консервативном характере данных rSNP, способствуя удержанию производных аллелей на низком уровне. Важно отметить, что оба гена являются новыми генами-кандидатами ПЭ, для которых при данной патологии характерна гиперэкспрессия в плацентарной ткани [128–132].

Высокая концентрация белка NDRG1 в плаценте при ПЭ, вероятно, следует рассматривать в качестве компенсаторного механизма, направленного на уменьшение степени повреждения клеток трофобласта [133, 134]. Так, ассоциированный с ПЭ предковый аллель *C* rSNP rs2227262 путем повышения уровня экспрессии гена *NDRG1* в условиях гипоксии может защищать клетки трофобласта от повреждений, а также способствовать их дифференцировке. Такое предположение основано на данных базы “RegulomeDB”, согласно которым rSNP rs2227262 располагается в сайте связывания с транскрипционным фактором POLR2A (RNA Polymerase II Subunit A) – крупнейшим каталитическим компонентом РНК-полимеразы II. Вероятно, предковый аллель *C* обеспечивает необходимый уровень экспрессии гена *NDRG1* в условиях гипоксии при неглубокой инвазии трофобласта, однако данный уровень может быть недостаточным для представителей семейства Hominidae, поскольку вследствие увеличения инвазивных свойств плаценты клетки трофобласта в большей степени подвергаются повреждающему действию гипоксии [126]. Примечательно, что полученные результаты согласуются с гипотезой M.G. Elliot [7], в которой предполагается, что инвазивная гемохориальная плацента человека может являться не следствием адаптивной эволюционной стратегии, а отражением “случайного закрепления” неблагоприятного фенотипа.

Известно, что продукт гена *CORO2A* участвует в мембранном транспорте, клеточной подвижности, а также может быть вовлечен в формирование воспалительного ответа [135]. Наибольший интерес представляет расположение ассоциированного с ПЭ rSNP rs10985257 в сайте связывания с транскрипционным фактором, модулятором окислительного стресса – CEBPB (CCAAT/Enhancer Binding Protein Beta), гиперэкспрессия которого в условиях гипоксии способствует нарушению инвазии вневорсинчатого трофобласта и поверхностной плацентации [136]. Кроме того, CEBPB является репрессором другого транскрипционного фактора – MYC (MYC Proto-Oncogene, BHLH Transcription Factor) [137], что обеспечивает дифференцировку Т-клеток в сторону Т-хелперов 2-го типа, которые играют важную роль в успешной беременности, тогда как смещение баланса в пользу Т-хелперов 1-го типа наблюдается при ПЭ [138]. Примечательно, что транскрипционный фактор MYC ингибирует транскрипцию гена *NDRG1*, что в условиях гипоксии может оказывать неблагоприятный эффект в виду протективной функции белка NDRG1 в отношении клеток трофобласта [133]. Таким образом, rSNP rs10985257 посредством взаимодействия с транскрипционным фактором CEBPB может быть вовлечен в этиопатогенез ПЭ как на стадии формирования плаценты, так и на более поздних этапах беременности. Согласно нашему исследованию [127], действие слабого очищающего отбора приводит к элиминации ассоциированного с ПЭ производного аллеля *C* rSNP rs10985257 гена *CORO2A*, который с низкой частотой встречается в популяциях человека. Полученные результаты можно рассматривать с точки зрения гипотезы “генетического конфликта интересов” D. Haig [85]. Согласно данной гипотезе, отбор действует не только на гены плода, которые повышают поступление питательных веществ, но и на гены матери, которые стремятся ограничить

потребности плода для сохранения общих ресурсов организма.

Таким образом, нами получены результаты, которые свидетельствуют о существенном вкладе естественного отбора в структуру наследственной подверженности и популяционной специфичности к развитию ПЭ. Кроме того, проведенное исследование продемонстрировало применимость эволюционного подхода к анализу формирования генетической архитектуры ПЭ, который может использоваться в будущих исследованиях, посвященных изучению данной патологии беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление анатомически современного человека в Африке согласно результатам археологических, генетических и геномных исследований датируется периодом около 200 тыс. лет назад, с последующей (около 80–50 тыс. лет назад) быстрой миграцией по всему миру [139]. В ходе расселения из Африки человек эпохи позднего плейстоцена (около 125–12 тыс. лет назад) столкнулся с необходимостью адаптации к быстро меняющимся условиям окружающей среды и образу жизни. Примечательно, что на данном этапе именно беременность могла внести существенный вклад в формирование адаптивной эволюции, поскольку такое физиологическое состояние характеризуется значительным расходом общих ресурсов организма, необходимых для выживания в новых средовых условиях.

Важно отметить, что благоприятные фенотипы, закрепленные в геноме современного человека в ходе эволюции, могут оказывать и негативный эффект, который проявляется в виде формирования болезней и патологических состояний при изменении условий окружающей среды и образа жизни. Таким образом, изучение болезней многофакторной этиологии с точки зрения эволюционной медицины является высокоперспективным направлением исследований. Применение такого подхода не только будет способствовать более глубокому пониманию механизмов возникновения, распространения и патогенетики МФЗ, но также может препятствовать развитию данных заболеваний в случае своевременного изменения средовых условий, лежащих в основе формирования патологического процесса [140].

Особый интерес в контексте эволюционной медицины представляет изучение ПЭ – тяжелого гипертензивного осложнения беременности. Поскольку возникновение ПЭ характерно для представителей подсемейства Homininae и наблюдается преимущественно у человека, изучение роли естественного отбора на макроэволюционном уровне в формировании генетической архитектуры данной патологии, вероятно, позволит по-новому взглянуть на причины ее происхождения и особенности этиопатогенеза. Кроме того, наличие в современных популяциях человека расовых и этнических различий в частоте развития ПЭ может указывать на возможный вклад адаптивной эволюции, действующей на протяжении формирования генофондов данных популяций.

Обобщение имеющихся на сегодняшний день эволюционных гипотез о происхождении и распространении ПЭ свидетельствует о том, что возникновение данной патологии беременности является следствием действия естественного отбора на макроэволюционном уровне по генам, продукты которых вовлечены в регуляцию уровня инвазии трофобласта и ремоделирование спиральных артерий матки, тогда как вариабельность частоты развития ПЭ среди современных популяций человека может быть объяснена концепцией деканализации. Примечательно, что, несмотря на предполагаемую роль естественного отбора, экспериментальные исследования с целью подтверждения вклада адаптивной эволюции в развитие ПЭ не проводились. В связи с чем большое значение представляют результаты нашего предыдущего исследования [125–127], которые впервые продемонстрировали значимую роль естественного отбора в формировании генетической архитектуры ПЭ по системе rSNP новых генов-кандидатов данной патологии, выявленных благодаря анализу транскриптома плацентарной ткани.

Следует отметить, что изучение роли естественного отбора, как на макроэволюционном, так и на микроэволюционном уровне, в формировании генетической архитектуры ПЭ будет способствовать не только выявлению новых генетических маркеров и лучшему пониманию механизмов, лежащих в основе этиопатогенеза данного осложнения беременности, но также может пролить свет на происхождение и распространение этой тяжелой патологии в современных популяциях человека.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18-29-13045.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Speakman J.R.* Thrifty genes for obesity and metabolic syndrome time to call off the search? // Diab. Vasc. Dis. Res. 2006. № 3. P. 7–11.
2. *Helgason A., Palsson S., Thorleifsson G. et al.* Refining the impact of *TCF7L2* gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution // Nat. Genet. 2007. V. 39. P. 218–225.
3. *Dudley J.T., Kim Y., Liu L. et al.* Human genomic disease variants: a neutral evolutionary explanation // Genome. Res. 2012. V. 22. № 8. P. 1383–1394. https://doi.org/10.1101/gr.133702.111
4. *Qi L., Campos H.* Genetic predictors for cardiovascular disease in Hispanics // Trends. Cardiovasc. Med. 2011. V. 21. № 1. P. 15–20. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2012.01.002
5. *Corbo R.M., Gambina G., Scacchi R.* How contemporary human reproductive behaviors influence the role of fertility-related genes: the example of the p53 gene // PLoS. One. 2012. V. 7. № 4. e35431. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035431
6. *Di Rienzo A., Hudson R.R.* An evolutionary framework for common diseases: the ancestral susceptibility model // Trends. Genet. 2005. V. 21. № 11. P. 596–601.
7. *Elliot M.G.* Oxidative stress and the evolutionary origins of preeclampsia // J. Reprod. Immunol. 2016. V. 114. P. 75–80. https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.02.003
8. *Kirwan J.D., Bekaert M., Commins J.M. et al.* A phylomedicine approach to understanding the evolution of auditory sensory perception and disease in mammals // Evol. Appl. 2013. V. 6. № 3. P. 412–422. https://doi.org/10.1111/eva.12047
9. *Gibson G.* Decanalization and the origin of complex disease // Nat. Rev. Genet. 2009. V. 10. P. 134–140. https://doi.org/10.1038/nrg2502
10. *Neel J.V., Weder A.B., Julius S.* Type II diabetes, essential hypertension and obesity as "syndromes of impaired genetic homeostasis": thrifty genotype hypothesis enters the 21st century // Perspect. Biol. Med. 1998. V. 42. № 1. P. 44–74.
11. *Schmalhausen I.I.* Factors of Evolution: The Theory of Stabilizing Selection. Philadelphia: Blakiston, 1949. 327 p.
12. *McGrath J.J., Hannan A.J., Gibson G.* Decanalization, brain development and risk of schizophrenia // Transl. Psychiatry. 2011. V. 1. e14. https://doi.org/10.1038/tp.2011.16
13. *Алтухов Ю.П., Корочкин Л.И., Рычков Ю.Г.* Наследственное биохимическое разнообразие в процессах эволюции и индивидуального развития // Генетика. 1996. Т. 32. № 11. С. 1450–1473.
14. *Perlman R.L.* Why disease persists: an evolutionary nosology // Med. Health. Care. Philos. 2005. V. 8. № 3. P. 343–350.
15. *Schork N.J., Cardon L.R., Xu X.* The future of genetic epidemiology // Trends. Genet. 1998. V. 14. P. 266–271.
16. *Tishkoff S.A., Reed F.A., Ranciaro A. et al.* Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe // Nat. Genet. 2007. V. 39. P. 31–40.
17. *Chakravarty M.V., Booth F.W.* Eating, exercise and "thrifty" genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases // J. Appl. Physiol. 2004. V. 96. P. 3–10.
18. *Степанов В.А.* Эволюция генетического разнообразия и болезни человека // Генетика. 2016. Т. 52. № 7. С. 852–864. https://doi.org/10.7868/S0016675816070109
19. *Rossier B.C., Bochud M., Devuyst O.* The hypertension pandemic: An evolutionary perspective // Physiology (Bethesda). 2017. V. 32. № 2. P. 112–125. https://doi.org/10.1152/physiol.00026.2016
20. *Dolgova O., Lao O.* Evolutionary and medical consequences of archaic introgression into modern human genomes // Genes (Basel). 2018. V. 9. № 7. P. 1–12. https://doi.org/10.3390/genes9070358
21. *Kruzel-Davila E., Wasser W.G., Skorecki K.* APOL1 nephropathy: A population genetics and evolutionary medicine detective story // Semin. Nephrol. 2017. V. 37. № 6. P. 490–507. https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.07.002
22. *Scheinfeldt L.B., Tishkoff S.A.* Recent human adaptation: genomic approaches, interpretation and insights // Nat. Rev. Genet. 2013. V. 14. № 10. P. 692–702. https://doi.org/10.1038/nrg3604
23. *Vasseur E., Quintana-Murci L.* The impact of natural selection on health and disease: uses of the population genetics approach in humans // Evol. Appl. 2013. V. 6. № 4. P. 596–607. https://doi.org/10.1111/eva.12045
24. *Shi H., Su B.* Molecular adaptation of modern human populations // Int. J. Evol. Biol. 2011. V. 2011. Article ID 484769. 8 p. https://doi.org/10.4061/2011/484769
25. *Saeb A.T., Al-Naqeb D.* The impact of evolutionary driving forces on human complex diseases: A population genetics approach // Scientifica (Cairo). 2016. V. 2016. Article ID 2079704. 10 p. https://doi.org/10.1155/2016/2079704
26. *Пузырев В.П., Кучер А.Н.* Эволюционно-онтогенетические аспекты патогенетики хронических болезней человека // Генетика. 2011. Т. 47. № 12. С. 1573–1585.
27. *Neel J.V.* Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? // Am. J. Hum. Genet. 1962. V. 14. P. 353–362.
28. *Ayub Q., Moutsianas L., Chen Y. et al.* Revisiting the thrifty gene hypothesis via 65 loci associated with susceptibility to type 2 diabetes // Am. J. Hum. Genet. 2014. V. 94. № 2. P. 176–185. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.12.010
29. *Myles S., Lea R.A., Ohashi J. et al.* Testing the thrifty gene hypothesis: the Gly482Ser variant in *PPARGC1A* is associated with BMI in Tongans // BMC. Med. Genet. 2011. V. 12. № 10. P. 1–7. https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-10
30. *Strachan D.P.* Hay fever, hygiene, and household size // BMJ. 1989. V. 299. № 6710. P. 1259–1260.
31. *Okada H., Kuhn C., Feillet H. et al.* The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update // Clin. Exp. Immunol. 2010. V. 160. № 1. P. 1–9. https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04139.x

32. *Sironi M., Clerici M.* The hygiene hypothesis: an evolutionary perspective // Microbes. Infect. 2010. V. 12. № 6. P. 421–427. https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.02.002
33. *Brown E.A., Ruvolo M., Sabeti P.C.* Many ways to die, one way to arrive: how selection acts through pregnancy // Trends. Genet. 2013. V. 29. № 10. P. 585–592. https://doi.org/10.1016/j.tig.2013.03.001
34. *Butte N.F.* Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus // Am. J. Clin. Nutr. 2000. V. 71. P. 1256S–1261S. https://doi.org/10.1093/ajcn/71.5.1256s
35. *Kaufmann P., Mayhew T.M., CharnockJones D.S.* Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy // Placenta. 2004. V. 25. № 2–3. P. 114–126.
36. *Sladek S.M., Magness R.R., Conrad K.P.* Nitric oxide and pregnancy // Am. J. Physiol. 1997. V. 272. P. R441–R463.
37. *Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. et al.* Blood pressure patterns in normal pregnancy, gestational hypertension, and preeclampsia // Hypertension. 2000. V. 36. № 2. P. 149–158.
38. *James A.H., Bushnell C.D., Jamison M.G. et al.* Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium // Obstet. Gynecol. 2005. V. 106. № 3. P. 509–516.
39. *Jolly M.C., Sebire N.J., Harris J.P. et al.* Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2003. V. 111. № 1. P. 9–14.
40. *Robinson D.P., Klein S.L.* Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis // Horm. Behav. 2012. V. 62. № 3. P. 263–271. https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.02.023
41. *Jablonski N.G., Chaplin G.* Colloquium paper: human skin pigmentation as an adaptation to UV radiation // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2010. V. 107. P. 8962–8968. https://doi.org/10.1073/pnas.0914628107
42. *Steindal A.H., Tam T.T., Lu X.Y. et al.* 5-Methyltetrahydrofolate is photosensitive in the presence of riboflavin // Photochem. Photobiol. Sci. 2008. V. 7. № 7. P. 814–818. https://doi.org/10.1039/b718907a
43. *Fleming A., Copp A.J.* Embryonic folate metabolism and mouse neural tube defects // Science. 1998. V. 280. № 5372. P. 2107–2109.
44. *Holick M.F.* Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis // Am. J. Clin. Nutr. 2004. V. 79. № 3. P. 362–371.
45. *Norman A.W.* From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health // Am. J. Clin. Nutr. 2008. V. 88. № 2. P. 491S–499S.
46. *Campino S., Kwiatkowski D., Dessein A.* Mendelian and complex genetics of susceptibility and resistance to parasitic infections // Semin. Immunol. 2006. V. 18. № 6. P. 411–422.
47. *Ingram C.J., Mulcare C.A., Itan Y.* Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence // Hum. Genet. 2009. V. 124. № 6. P. 579–591. https://doi.org/10.1007/s00439-008-0593-6
48. *Pouillot R., Hoelzer K., Jackson K.A. et al.* Relative risk of listeriosis in foodborne diseases active surveillance network (FoodNet) sites according to age, pregnancy, and ethnicity // Clin. Infect. Dis. 2012. V. 54. P. S405–S410. https://doi.org/10.1093/cid/cis269
49. *Herrera E.* Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn // Endocrine. 2002. V. 19. № 1. P. 43–55.
50. *Goldin B.R., Adlercreutz H., Gorbach S.L. et al.* Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women // N. Engl. J. Med. 1982. V. 307. № 25. P. 1542–1547.
51. *Flaxman S.M., Sherman P.W.* Morning sickness: a mechanism for protecting mother and embryo // Q. Rev. Biol. 2000. V. 75. № 2. P. 113–148.
52. *Profet M.* Pregnancy sickness as adaptation: a deterrent to maternal ingestion of teratogens // The Adapted Mind: Evolutionary Psychology and the Generation of Culture / Eds Barkow J.H., Cosmides L., Tooby J. N.Y.: Oxford Univ. Press, 1992. P. 327–365.
53. *Palmer J., Palmer L.* Evolutionary Psychology: The Ultimate Origins of Human Behavior. New Jersey, 2001. 304 p.
54. *Sherman P.W., Flaxman S.M.* Nausea and vomiting of pregnancy in an evolutionary perspective // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. V.186. № 5. P. 190–197.
55. *Lacasse A., Rey E., Ferreira E. et al.* Epidemiology of nausea and vomiting of pregnancy: prevalence, severity, determinants, and the importance of race/ethnicity // BMC Pregnancy Childbirth. 2009. V. 9. № 6. https://doi.org/10.1186/1471-2393-9-26
56. *Pepper G.V., Craig Roberts S.* Rates of nausea and vomiting in pregnancy and dietary characteristics across populations // Proc. Biol. Sci. 2006. V. 273. № 1601. P. 2675–2679.
57. *Little R.E., Hook E.B.* Maternal alcohol and tobacco consumption and their association with nausea and vomiting during pregnancy // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1979. V. 58. № 1. P. 15–17.
58. *Tanaka T.* The San, Hunter-Gatherers of the Kalahari. Univ. Tokyo Press, 1980. 200 p.
59. *Hoyt G., Hickey M.S., Cordain L.* Dissociation of the glycaemic and insulinaemic responses to whole and skimmed milk // Br. J. Nutr. 2005. V. 93. № 2. P. 175–177.
60. *Zhang C., Ning Y.* Effect of dietary and lifestyle factors on the risk of gestational diabetes: review of epidemiologic evidence // Am. J. Clin. Nutr. 2011. V. 94. № 6. P. 1975S–1979S. https://doi.org/10.3945/ajcn.110.001032
61. *Savitz D.A., Janevic T.M., Engel S.M. et al.* Ethnicity and gestational diabetes in New York City, 1995–2003 // BJOG. 2008. V. 115. № 8. P. 969–978. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01763.x
62. *Atkinson F.S., Foster-Powell K., Brand-Miller J.C.* International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008 // Diabetes. Care. 2008. V. 31. № 12. P. 2281–2283. https://doi.org/10.2337/dc08-1239

63. *Itan Y., Jones B.L., Ingram C.J. et al.* A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes // BMC. Evol. Biol. 2010. V. 10. P. 36–47. https://doi.org/10.1186/1471-2148-10-36

64. *Ströhle A., Hahn A.* Diets of modern hunter-gatherers vary substantially in their carbohydrate content depending on ecoenvironments: results from an ethnographic analysis // Nutr. Res. 2011. V. 31. № 6. P. 429–435. https://doi.org/10.1016/j.nutres.2011.05.003

65. *Langer O., Yogev Y., Most O. et al.* Gestational diabetes: the consequences of not treating // Am. J. Obstet. Gynecol. 2005. V. 192. № 4. P. 989–997.

66. *Dickinson S., Colagiuri S., Faramus E. et al.* Postprandial hyperglycemia and insulin sensitivity differ among lean young adults of different ethnicities // J. Nutr. 2002. V. 132. № 9. P. 2574–2579.

67. *Henry C.J., Lightowler H.J., Newens K. et al.* Glycaemic index of common foods tested in the UK and India // Br. J. Nutr. 2008. V. 99. № 4. P. 840–845.

68. *Robillard P.Y., Dekker G., Chaouat G. et al.* Historical evolution of ideas on eclampsia/preeclampsia: A proposed optimistic view of preeclampsia // J. Reprod. Immunol. 2017. V. 123. P. 72–77. https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.09.006

69. *Boeldt D.S., Bird I.M.* Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia // J. Endocrinol. 2017. V. 232. № 1. P. R27–R44.

70. *Gathiram P., Moodley J.* Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology // Cardiovasc. J. Afr. 2016. V. 27. № 2. P. 71–78. https://doi.org/10.5830/CVJA-2016-009

71. *Tannetta D., Sargent I.* Placental disease and the maternal syndrome of preeclampsia: missing links? // Curr. Hypertens. Rep. 2013. V. 15. № 6. P. 590–599. https://doi.org/10.1007/s11906-013-0395-7

72. *Ridder A., Giorgione V., Khalil A. et al.* Preeclampsia: The relationship between uterine artery blood flow and trophoblast function // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. № 13. P. 1–14. https://doi.org/10.3390/ijms20133263

73. *Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В. и др.* Клинические рекомендации "Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия". М., 2016. 72 с.

74. *Burton G.J., Redman C.W., Roberts J.M. et al.* Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications // BMJ. 2019. V. 366. № l2381. P. 1–15. https://doi.org/10.1136/bmj.l2381

75. *Robillard P.Y., Dekker G., Chaouat G. et al.* High incidence of early onset preeclampsia is probably the rule and not the exception worldwide. 20th anniversary of the reunion workshop. A summary // J. Reprod. Immunol. 2019. V. 133. P. 30–36. https://doi.org/10.1016/j.jri.2019.05.003

76. *Turco M.Y., Moffett A.* Development of the human placenta // Development. 2019. V. 146. № 22. P. 1–14. https://doi.org/10.1242/dev.163428

77. *Buurma A.J., Turner R.J., Drissen J.H. et al.* Genetic variants in pre-eclampsia: a meta-analysis // Hum. Reprod. Update. 2013. V. 19. № 3. P. 289–303. https://doi.org/10.1093/humupd/dms060

78. *Staines-Urias E., Paez M.C., Doyle P. et al.* Genetic association studies in pre-eclampsia: systematic meta-analyses and field synopsis // Int. J. Epidemiol. 2012. V. 41. № 6. P. 1764–1775. https://doi.org/10.1093/ije/dys162

79. *Yang W., Zhu Z., Wang J. et al.* Evaluation of association of maternal IL-10 polymorphisms with risk of preeclampsia by A meta-analysis // J. Cell. Mol. Med. 2014. V. 18. № 12. P. 2466–2477. https://doi.org/10.1111/jcmm.12434

80. *Zhang G., Zhao J., Yi J. et al.* Association between gene polymorphisms on chromosome 1 and susceptibility to pre-eclampsia: An updated meta-analysis // Med. Sci. Monit. 2016. V. 22. P. 2202–2214.

81. *Zhou L., Cheng L., He Y. et al.* Association of gene polymorphisms of FV, FII, MTHFR, SERPINE1, CTLA4, IL10, and TNFalpha with pre-eclampsia in Chinese women // Inflamm. Res. 2016. V. 65. № 9. P. 717–724. https://doi.org/10.1007/s00011-016-0953-y

82. *Johnson M.P., Brennecke S.P., East C.E. et al.* Genome-wide association scan identifies a risk locus for preeclampsia on 2q14, near the inhibin, beta B gene // PLoS One. 2012. V. 7. № 3. e33666. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033666

83. *Williams P.J., Pipkin F.B.* The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2011. V. 25. № 4. P. 405–417. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.02.007

84. *Zhao L., Bracken M.B., DeWan A.T.* Genome-wide association study of pre-eclampsia detects novel maternal single nucleotide polymorphisms and copy-number variants in subsets of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study cohort // Ann. Hum. Genet. 2013. V. 77. № 4. P. 277–287. https://doi.org/10.1111/ahg.12021

85. *Haig D.* Genetic conflicts in human pregnancy // Q. Rev. Biol. 1993. V. 68. № 4. P. 495–532.

86. *Pijnenborg R., Vercruysse L., Hanssens M.* Fetal-maternal conflict, trophoblast invasion, preeclampsia, and the red queen // Hypertens. Pregnancy. 2008. V. 27. № 2. P. 183–196. https://doi.org/10.1080/10641950701826711

87. *Gong J., Savitz D., Stein C. et al.* Maternal ethnicity and preeclampsia in New York city, 1995–2003 // Paediatr. Perinat. Epidemiol. 2012. V. 26. № 1. P. 45–52. https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2011.01222.x

88. *Nakimuli A., Chazara O., Byamugisha J. et al.* Pregnancy, parturition and preeclampsia in women of African ancestry // Am. J. Obstet. Gynecol. 2014. V. 210. № 6. P. 510–520. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.10.879

89. *Goffinet F.* Epidemiology // Ann. Fr. Anesth. Reanim. 2010. V. 29. № 3. P. e7–e12. https://doi.org/10.1016/j.annfar.2010.02.010

90. *Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J. et al.* Pre-eclampsia // Lancet. 2010. V. 376. № 9741. P. 631–644. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60279-6

91. *Xiao J., Shen F., Xue Q. et al.* Is ethnicity a risk factor for developing preeclampsia? An analysis of the prevalence of preeclampsia in China // J. Hum. Hypertens. 2014. V. 28. № 11. P. 694–698. https://doi.org/10.1038/jhh.2013.148

92. *Reyes L., Garcia R., Ruiz S. et al.* Nutritional status among women with pre-eclampsia and healthy pregnant and non-pregnant women in a Latin American country // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2012. V. 38. № 3. P. 498–504. https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01763.x

93. *Mol B.W.J., Roberts C.T., Thangaratinam S. et al.* Pre-eclampsia // Lancet. 2016. V. 387. № 10022. P. 999–1011. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00070-7

94. *Brown I.J., Tzoulaki I., Candeias V. et al.* Salt intakes around the world: implications for public health // Int. J. Epidemiol. 2009. V. 38. № 3. P. 791–813. https://doi.org/10.1093/ije/dyp139

95. *Wilson M.J., Lopez M., Vargas M. et al.* Greater uterine artery blood flow during pregnancy in multigenerational (Andean) than shorter-term (European) high-altitude residents // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2007. V. 293. № 3. P. R1313–R1324.

96. *Ahmed S.I.Y., Ibrahim M.E., Khalil E.A.G.* High altitude and pre-eclampsia: Adaptation or protection // Med. Hypotheses. 2017. V. 104. P. 128–132. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.05.007

97. *Handa V.L., Lockhart M.E., Fielding J.R. et al.* Racial differences in pelvic anatomy by magnetic resonance imaging // Obstet. Gynecol. 2008. V. 111. № 4. P. 914–920. https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318169ce03

98. *Agius A., Sultana R., Camenzuli C. et al.* An update on the genetics of pre-eclampsia // Minerva. Ginecol. 2017. V. 70. № 4. P. 465–479. https://doi.org/10.23736/S0026-4784.17.04150-8

99. *Robillard P.Y., Hulsey T.C., Dekker G.A. et al.* Pre-eclampsia and human reproduction. An essay of a long term reflection // J. Reprod. Immunol. 2003. V. 59. № 2. P. 93–100.

100. *Baird J.* Eclampsia in a lowland gorilla // Am. J. Obstet. Gynecol. 1981. V. 141. № 3. P. 345–346.

101. *Thornton J.G., Onwude J.L.* Convulsions in pregnancy in related gorillas // Am. J. Obstet. Gynecol. 1992. V. 167. № 1. P. 240–241.

102. *Stout C., Lemmon W.B.* Glomerular capillary endothelial swelling in a pregnant chimpanzee // Am. J. Obstet. Gynecol. 1969. V. 105. № 2. P. 212–215.

103. *Krugner-Higby L., Luck M., Hartley D. et al.* High-risk pregnancy in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): a case of ectopic, abdominal pregnancy with birth of a live, term infant, and a case of gestational diabetes complicated by pre-eclampsia // J. Med. Primatol. 2009. V. 38. № 4. P. 252–256. https://doi.org/10.1111/j.1600-0684.2009.00349.x

104. *Abrams E.T., Rutherford J.N.* Framing postpartum hemorrhage as a consequence of human placental biology: an evolutionary and comparative perspective // Am. Anthropol. 2011. V. 113. № 3. P. 417–430. https://doi.org/10.1111/j.1548-1433.2011.01351.x

105. *Crosley E.J., Elliot M.G., Christians J.K. et al.* Placental invasion, preeclampsia risk and adaptive molecular evolution at the origin of the great apes: evidence from genome-wide analyses // Placenta. 2013. V. 34. № 2. P. 127–132. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2012.12.001

106. *Elliot M.G., Crespi B.J.* Genetic recapitulation of human pre-eclampsia risk during convergent evolution of reduced placental invasiveness in eutherian mammals // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2015. V. 370. № 1663. P. 20140069. https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0069

107. *Vogel P.* The current molecular phylogeny of eutherian mammals challenges previous interpretations of placental evolution // Placenta. 2005. V. 26. № 8–9. P. 591–596.

108. *Carter A.M., Enders A.C.* Comparative aspects of trophoblast development and placentation // Reprod. Biol. Endocrinol. 2004. V. 2. № 46. P. 1–15.

109. *Elliot M., Crespi B.* Phylogenetic evidence for early hemochorial placentation in eutheria // Placenta. 2009. V. 30. № 11. P. 949–967. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.08.004

110. *Mess A., Carter A.M.* Evolutionary transformations of fetal membrane characters in Eutheria with special reference to Afrotheria // J. Exp. Zool. B. Mol. Dev. Evol. 2006. V. 306. № 2. P. 140–163.

111. *Cole L.A., Khanlian S.A., Kohorn E.I.* Evolution of the human brain, chorionic gonadotropin and hemochorial implantation of the placenta: insights into origins of pregnancy failures, preeclampsia and choriocarcinoma // J. Reprod. Med. 2008. V. 53. № 8. P. 549–557.

112. *Eisenberg J.F.* The Mammalian Radiations: An Analysis of Trends in Evolution, Adaptation and Behavior. Univ. Chicago Press, 1983. 610 p.

113. *Chaline J.* Increased cranial capacity in hominid evolution and preeclampsia // J. Reprod. Immunol. 2003. V. 59. № 2. P. 137–152.

114. *Robillard P.Y., Dekker G.A., Hulsey T.C.* Evolutionary adaptations to pre-eclampsia/eclampsia in humans: low fecundability rate, loss of oestrus, prohibitions of incest and systematic polyandry // Am. J. Reprod. Immunol. 2002. V. 47. № 2. P. 104–111.

115. *Capellini I., Venditti C., Barton R.* Placentation and maternal investment in mammals // Am. Nat. 2011. V. 177. № 1. P. 86–98. https://doi.org/10.1086/657435

116. *Carter A.M., Pijnenborg R.* Evolution of invasive placentation with special reference to non-human primates. // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.

2011. V. 25. № 3. P. 249–257.
https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2010.10.010

117. *Elliot M., Crespi B.* Placental invasiveness and brain-body allometry in eutherian mammals // J. Evol. Biol. 2008. V. 21. № 6. P. 1763–1778.
https://doi.org/10.1111/j.1420-9101.2008.01590.x

118. *Martin R.D.* The evolution of human reproduction: a primatological perspective // Am. J. Phys. Anthropol. 2007. V. 134. № 45. P. 59–84.

119. *Dunsworth H.M., Warrener A.G., Deacon T. et al.* Metabolic hypothesis for human altriciality // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2012. V. 109. № 38. P. 15212–15216.

120. *Pawlwski B.* Why are human newborns so big and fat? // Hum. Evol. 1998. V. 13. № 1. P. 65–72.

121. *Cunnane S.C., Crawford M.A.* Survival of the fattest: fat babies were the key to evolution of the large human brain // Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol. 2003. V. 136. № 1. P. 17–26.

122. *Than N.G., Romero R., Xu Y. et al.* Evolutionary origins of the placental expression of chromosome 19 cluster galectins and their complex dysregulation in pre-eclampsia // Placenta. 2014. V. 35. № 11. P. 855–865.
https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.07.015

123. *Zadora J., Singh M., Herse F. et al.* Disturbed placental imprinting in preeclampsia leads to altered expression of DLX5, a human-specific early trophoblast marker // Circulation. 2017. V. 136. № 19. P. 1824–1839.
https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028110

124. *Kaartokallio T., Wang J., Heinonen S. et al.* Exome sequencing in pooled DNA samples to identify maternal pre-eclampsia risk variants // Sci. Rep. 2016. V. 6. P. 1–9.
https://doi.org/10.1038/srep29085

125. *Сереброва В.Н.* Эволюционно-генетический анализ роли регуляторных участков генома в формировании структуры наследственной предрасположенности к преэклампсии: Дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2018. 258 с.

126. *Сереброва В.Н., Трифонова Е.А., Степанов В.А.* Эволюционно-генетический анализ роли регуляторных участков гена *NDRG1* в формировании структуры наследственной предрасположенности к преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения // Мед. генетика. 2018. Т. 17. № 1(187). С. 32–36.

127. *Сереброва В.Н., Трифонова Е.А., Степанов В.А.* Эволюционно-генетический анализ роли регуляторных участков гена *CORO2A* в формировании наследственной предрасположенности к преэклампсии у русских и якутов // Науч. результаты биомед. исследований. 2018. Т. 4. № 3. С. 38–48.
https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-4

128. *Трифонова Е.А., Габидулина Т.В., Ершов Н.И. и др.* Характеристика транскриптома плацентарной ткани у женщин с физиологической беременностью и преэклампсией // Acta Naturae. 2014. Т. 6. № 2(21). С. 77–90.

129. *Nishizawa H., Ota S., Suzuki M. et al.* Comparative gene expression profiling of placentas from patients with severe pre-eclampsia and unexplained fetal growth restriction // Reprod. Biol. Endocrinol. 2011. V. 9: 107.
https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-107

130. *Sitras V., Paulssen R.H., Gronaas H. et al.* Differential placental gene expression in severe preeclampsia // Placenta. 2009. V. 30. № 5. P. 424–433.
https://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.01.012

131. *Loset M., Mundal S.B., Johnson M.P. et al.* A transcriptional profile of the decidua in preeclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol. 2011. V. 204. № 1. P. 1–27.
https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.043

132. *Meng T., Chen H., Sun M. et al.* Identification of differential gene expression profiles in placentas from preeclamptic pregnancies versus normal pregnancies by DNA microarrays // OMICS. 2012. V. 16. № 6. P. 301–311.
https://doi.org/10.1089/omi.2011.0066

133. *Chen B., Nelson D.M., Sadovsky Y.* N-Myc downregulated gene 1 (Ndrg1) modulates the response of term human trophoblasts to hypoxic injury // J. Biol. Chem. 2006. V. 281. № 5. P. 2764–2772.

134. *Louwen F., Muschol-Steinmetz C., Reinhard J. et al.* A lesson for cancer research: placental microarray gene analysis in preeclampsia // Oncotarget. 2012. V. 3. № 8. P. 759–773.

135. *Huang W., Ghisletti S., Saijo K. et al.* Coronin 2A mediates actin-dependent de-repression of inflammatory response genes // Nature. 2011. V. 470. № 7334. P. 414–418.
https://doi.org/10.1038/nature09703

136. *Zhuang B., Luo X., Rao H. et al.* Oxidative stress-induced C/EBPβ inhibits β-catenin signaling molecule involving in the pathology of preeclampsia // Placenta. 2015. V. 36. № 8. P. 839–846.
https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.06.016

137. *Tinel M., Berson A., Elkahwaji J. et al.* Downregulation of cytochromes P450 in growth-stimulated rat hepatocytes: role of c-Myc induction and impaired C/EBP binding to DNA // J. Hepatol. 2003. V. 39. № 2. P. 171–178.

138. *Gathiram P., Moodley J.* Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology // Cardiovasc. J. Afr. 2016. V. 27. № 2. P. 71–78.
https://doi.org/10.5830/CVJA-2016-009

139. *Henn B.M., Cavalli-Sforza L.L., Feldman M.W.* The great human expansion // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2012. V. 109. № 44. P. 17758–17764.
https://doi.org/10.1073/pnas.1212380109

140. *Wells J.C.K., Nesse R.M., Sear R. et al.* Evolutionary public health: introducing the concept // Lancet. 2017. V. 390. № 10093. P. 500–509.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30572-X

Pregnancy as a Factor of Adaptive Human Evolution. The Role of Natural Selection in the Origin of Preeclampsia

V. N. Serebrova[a], *, E. A. Trifonova[a], and V. A. Stepanov[a]

[a]Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634050 Russia

**e-mail: vika.serebrova@medgenetics.ru*

The review discusses data on the significant role of pregnancy in the adaptive evolution of modern humans. In the aspect of evolutionary medicine, the main focus is on severe hypertensive pathology of pregnancy – preeclampsia (PE). In this paper we summarized currently known evolutionary hypotheses about the origin, causes of racial and ethnic variability in the frequency of development of this pathology in human populations. Presented studies which suggesting the contribution of adaptive evolution in the formation of a hereditary predisposition to the development of PE. We demonstrated our results which firstly showed the significant role of negative selection in the formation of the genetic architecture of PE via the regulatory single-nucleotide polymorphisms of the new candidate genes for this pathology.

Keywords: natural selection, adaptive evolution, evolutionary medicine, preeclampsia, placenta.