

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Anđa M. Ćirković

**EPIGENETIKA U PREEKLAMPSIJI:
META-ANALIZA SA META-REGRESIJOM**

doktorska disertacija

Beograd, 2020

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

Anđa M. Ćirković

**EPIGENETICS IN PREECLAMPSIA:
META-ANALYSIS WITH META-REGRESSION**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2020

Mentor: dr Dejana Stanisavljević, profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije:

1. dr Nataša Milić, profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. dr Željko Miković, profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. dr Vesna Garović, profesor, Division of Nephrology and Hypertension, Department of Obstetrics and Gynecology, Mayo Clinic, Rochester, USA

Datum odbrane _____

ZAHVALNICA

Neizmernu zahvalnost dugujem svojoj mentorki prof. dr. Dejana Stanisavljević na saradnji, razumevanju, strpljenju, podršci i motivaciji tokom izrade ove doktorske disertacije.

Ništa manju zahvalnost ne dugujem ni prof. dr. Nataši Milić na savetima i nesebično podeljenom znanju i iskustvu u ključnim momentima istraživanja.

Takođe se zahvaljujem prof. dr. Vesni Garović na neiscrpnim idejama i korisnim savetima u vezi publikovanja radova i izrade doktorske disertacije.

Zahvalnost dugujem i kolegama sa Instituta za medicinsku statistiku i informatiku.

Poseban deo zahvalnice posvećujem svojoj porodici: svojoj deci (Mili i Bogdanu) koja su imala strpljenja, svom suprugu koji je imao poverenja i razumevanje za mene i moj rad, svojoj sestri na saradnji i podršci u toku pisanja radova, kao i svojim roditeljima koji su se nesebično davali i omogućili mi da spokojno završim važno poglavlje u životu.

SAŽETAK

EPIGENETIKA U PREEKLAMPSIJI: META-ANALIZA SA META-REGRESIJOM

Preeklampsija predstavlja jedan od hipertenzivnih poremećaja u trudnoći koji se karakteriše novonastalim povišenim arterijskim pritiskom i proteinurijom nakon 20. nedelje gestacije sa učestalošću javljanja od čak 5-10%. Predstavlja važan uzrok maternalnog i perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. Procenjen broj smrtnih slučajeva majki uzrokovanih preeklampsijom na godišnjem nivou iznosi 30000, što čini neverovatnih 15% ukupnog maternalnog mortaliteta. Stanje preeklampsije utiče na razvoj i zdravlje ploda. Intrauterini zastoje u rastu ploda, prevremeno rođenje i smrt su komplikacije trudnoće koje se povezuju sa preeklampsijom. Prevremeni porođaj je, za sada, jedini vid lečenja. Neki od faktora koji su dovedeni u vezu sa nastankom preeklampsije su antifosfolipidni sindrom, prethodna preeklampsija, insulin zavisni dijabetes melitus, višeploidna trudnoća, nuliparitet, pozitivna porodična anamneza za preeklampsiju, gojaznost, starosna dob majke, prethodna hronična hipertenzija i/ili hronična oboljenja bubrega. Nakon prilično dugog perioda istraživanja u ovoj oblasti, patogeneza preeklampsije je delimično rasvetljena. Poznato je da, jednim delom zbog neadekvatne trofoblastne invazije, a drugim delom zbog neadekvatnog remodelovanja spiralnih arterija i aberantne vaskulogeneze u placenti, dolazi do stanja hipoksije koje indukuje angiogene i antiangiogene faktore, sa pokretanjem molekularnog procesa preeklampsije. Prethodna istraživanja su pokazala da ove procese modulišu fini epigenetski mehanizmi, koji predstavljaju nasledne promene genske ekspresije koje nisu praćene promenom DNK sekvence. Ipak, do sada je nedovoljno razjašnjeno učešće epigenetskih markera, kao karike u gotovo svakom ćelijskom procesu, u patogenezi ovog oboljenja. Cilj ove studije je bilo utvrđivanje povezanosti epigenetskih nalaza (metilacija DNK molekula, ekspresija miRNA, izmena histona i genetičko utiskivanje) u različitim tkivima žena sa preeklampsijom u poređenju sa ženama bez preeklampsije. Imajući u vidu da je osnov većine istraživanja u humanoj populaciji, istraživanje na eksperimentalnim modelima, cilj ove studije je takođe bio i ispitivanje navedenih epigenetskih markera u eksperimentalno izazvanoj preeklampsiji na životinjskim modelima u poređenju sa životinjama bez ovog oboljenja. Sa ciljem prikupljanja i sinteze relevantnih rezultata koji se odnose na ovo izuzetno važno istraživačko pitanje, izvedeni su sistematski pregled literature i meta-analiza.

Sistematski pregled literature je izveden prema preporukama MOOSE vodiča za opservacione studije. Pretraživanje je obuhvatilo tri elektronske baze podataka: *PubMed*, *EMBASE* i *Web of Science*. Uključene su studije koje su ispitivale epigenetske mehanizme (nivo metilacije DNK molekula, ekspresije miRNK, izmenjenih histona i nivo ekspresije gena koji podležu genetičkom utiskivanju) u populaciji žena i životinja. U cilju dobijanja objedinjene kvantitativne mere veličine razlike nivoa metilacije DNK molekula, ekspresije miRNK, nivoa izmenjenog histona i ekspresije gena koji podležu genetičkom utiskivanju korišćena je standardizovana prosečna razlika (SMD). Analiza je izvedena u softverskom program *Review Manager*.

Od ukupno 2331 uključene publikacije, na osnovu definisanih kriterijuma za uključivanje, nakon uklanjanja duplikata i čitanja sažetaka i naslova, preostalo je 436 publikacija. Čitanjem svih radova u punom tekstu i nakon dodatnog isključivanja, identifikovano je 94 odgovarajućih publikacija koje su ispitivale nivo metilacije DNK molekula, 174 publikacija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK, 7 publikacija koje su ispitivale izmenu histona i 7 publikacija koje su ispitivale genetičko utiskivanje u populaciji žena i životinja.

Rezultati sistematskog pregleda 90 publikacija u kojima je ispitivan nivo metilacije DNK molekula u populaciji žena su ukazali na visok stepen heterogenosti između studija u okviru metodoloških karakteristika (studijski dizajn, definicija preeklampsije, karakteristike kontrolne grupe, veličina uzorka, pridruženi faktori), implementacije (tip uzorkovanog tkiva, kvantifikacioni metod za utvrđivanje nivoa DNK molekula, prečišćavanje ekstrahovanog DNK lanca, validacija metilacije), analize (analitički metod, beč efekat, genotipizacija, genska ekspresija) i prikazivanja podataka (mera kvantifikacije metilacije, mera varijabiliteta, izveštavanje rezultata), nakon čega je izvedeno meta-istraživanje. Na osnovu ovih rezultata definisane su preporuke za buduće studije asocijacije nivoa metilacije DNK molekula i preeklampsije.

Nakon izvedenog sistematskog pregleda 170 publikacija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK kod žena sa i bez preeklampsije, izvedena je meta-analiza koja je utvrdila sledeće. Nivo ekspresije miRNK-16 u placenti žena sa preeklampsijom je bio značajno viši nego kod žena bez preeklampsije (SMD=0,59, (95% CI=0,25-0,92); p=0,001). Nije postojala statistički značajna razlika u nivou ekspresije miRNK-17 u placenti žena sa u poređenju sa ženama bez preeklampsije (SMD=0,22 (95% CI=-1,35-1,79); p=0,790). Nivo miRNK-20b, kao i nivo miRNK-29b u placenti žena sa preeklampsijom je bio značajno viši nego kod žena bez preeklampsije (SMD=0,89 (95% CI=0,33-1,45); p=0,002) i (SMD=1,37 (95% CI=0,36-2,37); p=0,008). Ekspresija miRNK-30a-3p je takođe imala značajno viši nivo u placenti kod žena sa preeklampsijom u poređenju sa ženama bez ovog oboljenja (SMD=1,00 (95% CI=-0,50-2,51); p=0,190), dok ova razlika nije bila značajna u nespecifičnoj formi preeklampsije (SMD=1,52 (95% CI=-0,13-3,17); p=0,070). Nivo miRNK-155 i miRNK-195 u placenti žena sa i bez preeklampsije se nije značajno razlikovao (SMD=2,99 (95% CI=0,83-5,14); p=0,007 i SMD=-0,16 (95% CI=-1,35-1,02); p=0,780). Meta-analiza je utvrdila postojanje statistički značajno višu ekspresiju miRNK-210 i u placenti i u perifernoj krvi žena sa preeklampsijom u poređenju sa ženama bez oboljenja (SMD=1,62 (95% CI=0,78-2,46); p<0,001 u placenti i SMD=1,04 (95% CI=0,49-1,58); p<0,001 u perifernoj krvi). Jedina miRNK sa značajno sniženim nivoom ekspresije u placenti žena sa preeklampsijom u poređenju sa ženama bez preeklampsije je bila miRNK-376c (SMD=-4,86 (95% CI=-9,51- -0,20); p=0,040).

Sistematski pregledi 5 publikacija koje su ispitivale izmenu histona i 6 publikacija koje su ispitivale genetičko utiskivanje u populaciji žena sa i bez preeklampsije su pokazali da su najčešće ispitivani H3K9me3 i H3K27me3 izmenjeni histon i da je nivo ovih izmenjenih histona bio povišen kod žena sa preeklampsijom, dok se nije izdvojio ni jedan specifičan gen koji podleže genetičkom utiskivanju.

Epigenetski mehanizmi od interesa u ovoj studiji su retko ispitivani i upoređivani između eksperimentalno izazvane preeklampsije na životinjskim modelima i zdravih životinja. Najčešće su ispitivani na pacovima i laboratorijskim miševima, a stanje preeklampsije je indukovano mehaničkim, hemijskim, imunološkim i genetskim uticajima.

Ključne reči: preeklampsija, epigenetika, metilacija DNK molekula, miRNK, izmena histona, genetičko utiskivanje, meta-analiza

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Biomedicinska informatika

SUMMARY

EPIGENETICS IN PREECLAMPSIA: META-ANALYSIS WITH META-REGRESSION

Preeclampsia is one of the hypertensive disorders in pregnancy, which is characterized by newly developed high blood pressure and proteinuria after the 20th week of gestation with an incidence of 5-10%. It is an important cause of maternal and perinatal morbidity and mortality. The estimated number of maternal deaths caused by preeclampsia annually is 30,000, which makes an incredible 15% of the total maternal mortality. Preeclampsia influences the development and health of the fetus. Intrauterine growth retardation, premature birth and death are complications of pregnancy associated with preeclampsia. Premature birth is currently the only type of treatment. Some of the factors associated with the development of preeclampsia are antiphospholipid syndrome, previous preeclampsia, insulin-dependent diabetes mellitus, multiple pregnancy, nulliparity, positive family history of preeclampsia, obesity, maternal age, and previous chronic hypertension. After a rather long period of research in this area, the pathogenesis of preeclampsia has been partially elucidated. It is known that, partly due to inadequate trophoblastic invasions, and partly due to inadequate remodeling of spiral arteries and aberrant vasculogenesis in the placenta, hypoxia occurs and induces angiogenic and antiangiogenic factors secretion, with the initiation of the molecular process of preeclampsia. Previous research has shown that these processes are modulated by fine epigenetic mechanisms, which represent inherited changes in gene expression that are not accompanied by a change in the DNA sequence. However, the participation of epigenetic markers, as part of almost every cellular process, in the pathogenesis of this disease has not been sufficiently explained. The aim of this study was to determine the magnitude of changes in epigenetic markers (DNA methylation, miRNA expression, histone change, and gene imprinting) in different tissue types of women with preeclampsia compared with women without preeclampsia. Bearing in mind that the basic research of the majority investigations in the human population is the research of experimental models, the aim of this study was also to examine the mentioned epigenetic markets in animal models of preeclampsia in comparison with animals without this disease. With the aim of collecting and synthesizing relevant results related to this extremely important research question, a systematic review of the literature and meta-analysis were performed.

A systematic review of the literature was performed according to the recommendations of the MOOSE guideline for observational studies. The search included three electronic databases: PubMed, EMBASE and Web of Science. Studies examining epigenetic mechanisms (level of methylation of DNA molecules, expression of miRNA, altered histones, and level of expression of genes subject to genetic imprinting) in women with and without preeclampsia were included. In order to obtain an overall quantitative measure of the magnitude of the difference in the levels of DNA molecule methylation, miRNA expression, altered histone levels, and gene expression subject to genetic imprinting, standardized mean difference (SMD) was used. The analysis was performed in the software program Review Manager 5.3.

Out of a total of 2331 included publications, collected based on the defined inclusion criteria, after removing duplicates and reading abstracts and titles, 436 publications remained. After full text reading and further exclusion, 94 relevant publications examining the level of DNA methylation, 174 publications examining the level of miRNA expression, 7 publications examining histone exchanges and 7 publications examining genetic imprinting in the population of women and animals.

The results of a systematic review of 90 publications studying DNA methylation level in the female population indicated a high degree of heterogeneity between studies within methodological characteristics (study design, preeclampsia definition, control group, sample size, confounding), implementation (tissue type, quantification method for DNA methylation level, purification of extracted DNA, validation of methylation), analysis (analytical method, batch effect, genotyping, gene expression) and data presentation (quantification measure of DNA methylation, measure of variability, data reporting), after which a meta-research was performed. Based on these results, recommendations for future studies of the association between DNA methylation levels and preeclampsia have been defined.

After a systematic review on 170 publications examining the level of miRNA expression in women with and without preeclampsia, a meta-analysis was performed.. The level of miRNA-16 expression in the placenta of women with preeclampsia was significantly higher than in women without preeclampsia (SMD = 0.59, (95% CI = 0.25-0.92); p = 0.001). There was no statistically significant difference in the level of miRNA-17 expression in the placenta of women compared with women without preeclampsia (SMD = 0.22 (95% CI = -1.35-1.79); p = 0.790). The level of miRNA-20b, as well as the level of miRNA-29b in the placenta of women with preeclampsia was significantly higher than in women without preeclampsia (SMD = 0.89 (95% CI = 0.33-1.45); p = 0.002) and (SMD = 1.37 (95% CI = 0.36–2.37); p = 0.008). The expression of miRNA-30a-3p also had significantly higher levels in the placenta in women with preeclampsia compared to women without this disease (SMD = 1.00 (95% CI = -0.50-2.51); p = 0.190), but not in a group of not-specified preeclampsia (SMD=1,52 (95%CI=-0,13-3,17); p=0,070). The level of miRNA-155 and miRNA-195 in the placenta of women with and without preeclampsia did not differ significantly (SMD = 2.99 (95% CI = 0.83-5.14); p = 0.007 and SMD = -0.16 (95% CI = -1.35-1.02); p = 0.780). A meta-analysis found the existence of statistically significantly higher levels of miRNA-210 expression in both the placenta and peripheral blood in women with preeclampsia compared with women without the disease (SMD = 1.62 (95% CI = 0.78-2.46); p <0.001 in placenta and SMD = 1.04 (95% CI = 0.49-1.58); p <0.001 in peripheral blood). The only miRNA with significantly reduced placental expression in women with preeclampsia compared to women without preeclampsia was miRNA-376c (SMD = -4.86 (95% CI = -9.51- -0.20); p = 0.040).

Systematic reviews of 5 publications examining histone change and 6 publications examining genetic imprinting in the population of women with and without preeclampsia showed that H3K9me3 and H3K927m3 were the most commonly tested histone changes, and that those changes were with elevated expression levels in women with preeclampsia, while no specific gene subject to genetic imprinting was linked to preeclampsia.

Epigenetic mechanisms of interest in this study have rarely been examined in animal models of preeclampsia. They were commonly performed on rats and laboratory mice, and the preeclampsia like condition was induced by mechanical, chemical, immunological and genetic influences.

Key words: preeclampsia, epigenetics, DNA methylation, miRNK, histone modification, gene imprinting, meta-analysis

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Biomedical informatics

SADRŽAJ

2. UVOD	1
1.1 Hipertenzivni poremećaji u trudnoći	1
1.2 Faktori rizika za preeklampsiju	2
1.3 Patogeneza preeklampsije	2
1.4 Preeklampsija i epigenetika.....	3
1.5 Meta-istraživanje	6
1.6 Meta-analiza	6
1.7 Meta-regresija.....	7
2. CILJEVI	9
3. MATERIJAL I METODE	10
3.1 Strategija pretraživanja	10
3.2 Kriterijumi za uključenje u studiju	10
3.3 Kriterijumi za isključenje studija.....	10
3.4 Pregled naslova i sažetaka.....	11
3.5 Pregled publikacija u punom tekstu.....	11
3.6 Dijagnostički kriterijumi	11
3.7 Ekstrakcija podataka	12
3.8 Modifikacija ekstrahovanih podataka.....	12
3.9 Statistička analiza	13
4. REZULTATI	14
4.1 Ispitivanje epigenetskih markera u preeklampsiji u populaciji žena.....	16
4.1.1 Definicije i kriterijumi korišćeni za postavljanje dijagnoze preeklampsije u originalnim publikacijama	16
4.1.2 Metilacija DNK molekula kao epigenetski marker – sistematski pregled	27
4.1.2.1 Asocijacija nivoa metilacije DNK molekula I preeklampsije	44
4.1.2.1.1 Globalni nivo metilacije DNK molekula u preeklampsiji	44
4.1.2.1.2 EWAS analiza metilacije DNK molekula u preeklampsiji.....	44
4.1.2.1.3 Metilacija DNK molekula kao ciljana analiza gena u preeklampsiji	46
4.1.3 Metilacija DNK molekula kao epigenetski marker – meta-istraživanje	56
4.1.4 Ekspresija miRNK molekula kao epigenetski marker u preeklampsiji – sistematski pregled	58
4.1.5 Asocijacija nivoa ekspresije miRNK i preeklampsije.....	90
4.1.5.1 Asocijacija nivoa ekspresije miRNK i teže forme preeklampsije.....	90
4.1.5.2 Asocijacija nivoa ekspresije miRNK i lakše forme preeklampsije	98

4.1.5.3 Asocijacija nivoa ekspresije miRNK i nespecifične forme preeklampsije.....	103
4.1.6 Nivo ekspresije miRNK u preeklampsiji – meta-analiza	112
4.1.6.1 Nivo ekspresije miRNK-16 u preeklampsiji – meta-analiza	112
4.1.6.2 Nivo ekspresije miRNK-17 u preeklampsiji – meta-analiza	113
4.1.6.3 Nivo ekspresije miRNK-20b u preeklampsiji – meta-analiza	114
4.1.6.4 Nivo ekspresije miRNK-29b u preeklampsiji – meta-analiza	116
4.1.6.5 Nivo ekspresije miRNK-30a-3p u preeklampsiji – meta-analiza	116
4.1.6.6 Nivo ekspresije miRNK-155 u preeklampsiji – meta-analiza	118
4.1.6.7 Nivo ekspresije miRNK-181a u preeklampsiji – meta-analiza.....	120
4.1.6.8 Nivo ekspresije miRNK-195 u preeklampsiji – meta-analiza	122
4.1.6.9 Nivo ekspresije miRNK-210 u preeklampsiji – meta-analiza	123
4.1.6.10 Nivo ekspresije miRNK-376c u preeklampsiji – meta-analiza.....	127
4.1.7 Meta-regresija	129
4.1.8 Izmena histona kao epigenetski marker preeklampsije – sistematski pregled	130
4.1.9 Asocijacija izmene histona i preeklampsije.....	132
4.1.10 Genetičko utiskivanje kao epigenetski marker preeklampsije – sistematski pregled	134
4.1.11 Asocijacija genetičkog utiskivanja i preeklampsije	137
4.2 Ispitivanje epigenetskih markera u preeklampsiji u populaciji životinja.....	139
4.2.1 Epigenetski marker u preeklampsiji u populaciji životinja – sistematski pregled.....	139
4.2.2 Asocijacija epigenetskih markera i preeklampsije u populaciji životinja	143
5. DISKUSIJA	144
6. ZAKLJUČCI.....	155
7. LITERATURA	156

1. UVOD

1.1 Hipertenzivni poremećaji u trudnoći

Hipertenzivni poremećaji u trudnoći predstavljaju niz patoloških stanja koja komplikuju trudnoću u čak 5-10% slučajeva (1,2). Prema najnovijoj klasifikaciji Američkog koledža za ginekologiju i akušerstvo, u hipertenzivne poremećaje u trudnoći spadaju: hronična hipertenzija, gestaciona hipertenzija, preeklampsija (PE) ili eklampsija (E) i hronična hipertenzija sa superponiranom preeklampsijom (3). Na osnovu prethodnih izveštaja, preeklampsija i gestaciona hipertenzija predstavljaju hipertenzivne poremećaje u trudnoći sa najvećom prevalencijom koja se kreće od 5 do 7% (4). Najnovija istraživanja jasno ukazuju na potcenjeni broj i značaj preeklampsije, što se objašnjava pogrešnim izračunavanjem stope incidencije u odnosu na sve trudnoće majke. Incidencija preeklampsije izračunata u odnosu na broj trudnih žena se ovakvim pristupom udvostručava što daje jasniju sliku o globalnom opterećenju društva ovim oboljenjem (5).

Postoji nekoliko definicija hipertenzivnih poremećaja u trudnoći koje su aktuelno u upotrebi. Najčešće se koriste unapređene definicije Američkog koledža za ginekologiju i akušerstvo iz 2013. godine, gde se hipertenzija u trudnoći definiše kao sistolni pritisak ≥ 140 mmHg ili dijastolni pritisak ≥ 90 mmHg na dva merenja u razmaku od bar 4h nakon 20. nedelje gestacije kod prethodno normotenzivnih žena. Preeklampsija je definisana kao novonastala hipertenzija sa proteinurijom (≥ 300 mg u 24h urinu), a u slučaju izostanka proteinurije kao novonastala hipertenzija uz prisustvo bilo kog od navedenih simptoma: trombocitopenija (broj trombocita $< 100000/\mu\text{L}$), bubrežna insuficijencija (serumski kreatinin $> 1,1$ mg/dL ili udvostručena vrednost serumskog kreatinina u odsustvu drugih oboljenja bubrega), poremećena funkcija jetre (povišene vrednosti transaminaza u krvi – do udvostručene vrednosti), plućni edem i cerebralni ili vizuelni simptomi. Istim vodičem definisani su i ostali tipovi hipertenzivnih poremećaja u trudnoći. Hronična hipertenzija je definisana kao povišen krvni pritisak koji je postojao i pre trudnoće. Gestaciona hipertenzija je definisana kao *de novo* hipertenzija nastala nakon 20. nedelje gestacije, ali bez proteinurije i navedene liste organskih disfunkcija koje se vezuju za preeklampsiju. Hronična hipertenzija sa superponiranom preeklampsijom je hronična hipertenzija kod koje se preeklampsija pridodaje tokom trudnoće (3).

Preeklampsija predstavlja važan uzrok maternalnog i perinatalnog morbiditeta i mortaliteta širom sveta (6). Procenjen broj smrtnih slučajeva majki uzrokovanih preeklampsijom na godišnjem nivou iznosi čak 30000 što predstavlja 15% ukupnog maternalnog mortaliteta (6,7). Takođe je pokazano da je kod žena koje su imale preeklampsiju rizik za pojavu kardiovaskularnih oboljenja značajno veći nego kod normotenzivnih žena (8–10). Žene sa preeklampsijom imaju četiri puta veći rizik za oboljevanje od hipertenzije, 2,2 puta veći rizik za ishemijsku bolest srca i 1,8 puta veći rizik za cerebralni insult ili tromboembolijski događaj (11,12). Utvrđeno je i da ranija pojava i/ili teža forma preeklampsije ukazuju na veći rizik za razvoj kardiovaskularnih oboljenja žene kasnije u životu (8,13). Preeklampsija utiče na razvoj i zdravlje ploda. Intrauterini zastoj u rastu ploda, prevremeno rođenje i smrt su različita patološka stanja povezana sa ovim oboljenjem (14). Intrauterini zastoj u rastu ploda može biti prisutan i kod ostalih formi hipertenzivnih poremećaja u trudnoći, ali je pokazano da je šansa za ovo stanje 4,3 puta veća kod preeklampsične trudnoće nego kod trudnoće komplikovane hroničnom hipertenzijom (15). Prevremeno rođenje je 4,4 puta verovatnije iz preeklampsične nego normotenzivne trudnoće (16). Rizik za smrtni ishod ploda raste sa ranijim početkom preeklampsije. Preeklampsična trudnoća nosi veći rizik za završetak mrtvorodenjem od normotenzivne trudnoće, od 7 puta nakon 34. nedelje

gestacije pa do neverovatnih 86 puta u 26. gestacionoj nedelji (17). Osim navedenih efekata preeklampsije na plod i novorođenče, postoji niz stanja koja se, kao dugoročni efekti, dovode u vezu sa preeklampsijom. Brojne studije su pokazale da deca rođena iz ovakvih trudnoća imaju veću šansu za razvoj kardiovaskularnih oboljenja, cerebrovaskularnih događaja, kao i da se kod njih češće sreću kognitivni i psihijatrijski poremećaji (18). Takođe, pokazano je da je stopa incidencije endokrinih, nutritivnih i metaboličkih oboljenja i poremećaja krvi i organa koji učestvuju u formiranju krvi, veća kod dece rođene iz trudnoće komplikovane preeklampsijom (19).

1.2 Faktori rizika za preeklampsiju

Faktori koji su do sada dovedeni u vezu sa nastankom preeklampsije su: antifosfolipidni sindrom, prethodna preeklampsija, insulin zavisni dijabetes melitus, višeplodna trudnoća, nuliparitet, pozitivna porodična anamneza za preeklampsiju, gojaznost, starosna dob majke, prethodna hronična hipertenzija i/ili hronična oboljenja bubrega (14,20,21). Ostali faktori kod kojih je utvrđena povezanost sa nastankom preeklampsije su asistirana reprodukcija, crna rasa kao i povišen dijastolni pritisak (>80mmHg) na početku trudnoće (22,23).

Kao faktori koji nose najveći rizik za razvoj preeklampsije se navode antifosfolipidni sindrom koji nosi gotovo 10 puta veći rizik i prethodna trudnoća komplikovana preeklampsijom koja nosi 7,2 puta veći rizik za nastanak preeklampsije u narednoj trudnoći. Rizik za nastanak preeklampsije kod žene koja boluje od diabetes mellitusa je 3,6 puta veći nego kod zdrave žene. Žene u prvoj trudnoći kao i žene sa višeploidnom trudnoćom imaju tri puta veći rizik za nastanak preeklampsije (20). Gojaznost pre trudnoće kao i prekomerno povećanje telesne mase tokom trudnoće značajno doprinose riziku za nastanak preeklampsije (24,25). Takođe, veoma važan faktor je i starosna dob majke u vreme trudnoće. Poznato je da se preeklampsija češće javlja kod izuzetno mladih (<19 godina) i starijih (≥35 godina) trudnica (20,26).

Nasuprot faktorima rizika, ispitivani su i protektivni faktori, čija bi uloga bila u prevenciji nastanka preeklampsije. Među njima, očekivani zaštitni faktori su povećan unos svežeg voća i povrća u toku trudnoće (27), ali i pušenje, koje se inače nalazi na listi faktora rizika za mnoge neželjene efekte u trudnoći (28).

1.3 Patogeneza preeklampsije

Normalna placentacija se smatra osnovom za fiziološku trudnoću, rast i razvoj ploda, kao i završetak trudnoće. Nekoliko osetljivih, precizno diktiranih, vaskularnih procesa koji uključuju angiogenezu na fetomaternalnoj površini i adekvatnu invaziju citotrofoblasta sa remodelovanjem spiralnih arterija su suštinski za normalnu placentaciju (29). Na samom početku trudnoće tokom koje će se razviti preeklampsija ne dolazi do očekivane masivne invazije citotrofoblasta u spiralne arterije, već izostaje transformacija proliferativnog u invazivni endotel. Ovo ima za posledicu patološko remodelovanje placentalnih arteriola koje postaju uske, sa smanjenim protokom i sklerotičnim promenama, i kao takve nedovoljno ishranjuju placenta (30).

Patogeneza PE uključuje niz maternalnih i fetoplacentalnih faktora. U osnovi razvoja ovog oboljenja nalazi se najpre poremećaj placentacije u ranoj trudnoći, kao i vaskularizacije placente koji rezultuju njenom smanjenom perfuzijom, a koja u krajnjoj instanci za rezultat ima ishemijsku placentalnu tkiva. To pokreće kaskadu produkcije i sekrecije angiogenih i antiangiogenih faktora u cirkulaciju majke koji remete funkciju endotela, dovode do njegove inflamacije i vazokonstrikcije, kao

i do aktivacije trombocita, a koji se najverovatnije mogu proglasiti uzročnicima nastanka hipertenzije i ostalih manifestacija u sklopu preeklampsije (30).

Tradicionalni pristup u ispitivanju patofiziologije različitih stanja, pa i preeklampsije, se sastoji od analize proteoma (proteini), metaboloma (produkti metabolizma), genoma, transkriptoma (informaciona RNK - iRNK), dok savremena ispitivanja obuhvataju nanovezikule, lipidome (masti i masne kiseline) i epigenetske markere (31). Proangiogeni faktori kao što su vaskularni endotelni faktor rasta (*engl. vascular endothelial growth factor - VEGF*) i placentalni faktor rasta (*engl. placental growth factor - PLGF*), kao i antiangiogeni faktor, solubilni fms-like tirozin kinaza 1 (*engl. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 - sFlt1*), su neki od najčešće ispitivanih biomarkera za rano otkrivanje preeklampsije (32). Svaki od njih pojedinačno nije dovoljno tačan dijagnostički marker, pa se često kombinuju i tako formiraju nove markere kao što je sFlt/PLGF odnos (33). Jedini biomarker za koji je utvrđeno da ima senzitivnost i specifičnost od 100% je podociturija, definisana kao prisustvo podocin pozitivnih ćelija u urinu uzorkovanom unutar 24h pre porođaja (34). Iako se puno nade polagalo u studije asocijacije genskih mutacija i preeklampsije među blizancima ženskog pola i u porodicama sa pozitivnom porodičnom anamnezom za PE ili druge hipertenzivne poremećaje u trudnoći, dobijeni zaključci nisu previše ubedljivi, što ukazuje na multifaktorsku etiologiju i kompleksnu patogenezu ove bolesti (35). U brojnim studijama ispitivani su geni za koje je poznato da su uključeni u druge patološke procese koji se dovode u vezu sa preeklampsijom, kao što su *MTHFR* gen za trombofilije, *VEGF* i *eNOS3* geni za vazoaktivne proteine, *GST* i *APOE* geni za metabolizam lipida i proces oksidativnog stresa, kao i geni *TNF α* i *IL10* za istoimene inflamatorne citokine (36). Bogata oblast analize genoma u preeklampsiji dala je dosta suprotnih rezultata koji još uvek ne vode jedinstvenom zaključku (37). Mikro- i nano- vezikule poreklom iz placente, ispunjene različitim produktima su detektovane u cirkulaciji majke u preeklampsiji (38). U okviru analize lipidoma ističe se nalaz sfingolipida kao glavnog sastojka membrane ćelija sinciciotrofoblasta, čija je uloga u inflamaciji, imunološkom odgovoru i oksidativnom stresu dobro poznata (39). Povišene vrednosti fosfatidil-holina, učesnika u procesu apoptoze i koagulacije, su takođe pronađene u PE (40). Dosadašnji pokušaji da se jasno definišu pokretači i patofiziologija preeklampsije su nepotpuni što ukazuje na kompleksnost oboljenja. Kao jedan od najsuptilnijih, ali izuzetno značajnih mehanizama koji može uzrokovati nastanak preeklampsije, navode se epigenetski poremećaji. Četiri najznačajnija epigenetska markera u preeklampsiji su: metilacija DNK molekula, mikro RNK, izmena molekula histona i genetičko utiskivanje (41).

Dosadašnje studije koje su se bavile patofiziologijom preeklampsije su dale značajan doprinos naučnom i kliničkom razumevanju različitih fenotipova ovog oboljenja. Poznato je da se PE javlja u dve forme, kao rana (<34. nedelje gestacije) i kasna (\geq 34. nedelje gestacije) (3). Smatra se da je rana PE najverovatnije posledica neadekvatne placentacije, a kasna rezultat mikrovaskularnih promena (31,42). Utvrđen je značajno manji broj adekvatno remodelovanih krvnih sudova, veća zastupljenost sklerotičnih promena na tim krvnim sudovima, kao i značajno niže vrednosti VEGF i hipoksijom indukovano faktora 1α (HIF- 1α) u placenti kod rane PE, nego u placenti kod kasne PE ili placenti iz normotenzivnih trudnoća (43,44). Takođe je poznato da se faktori rizika za ranu i kasnu PE uglavnom preklapaju i da se rana PE manifestuje težom kliničkom slikom, sa većim rizikom za nastanak fetalnih intrauterinih i maternalnih partialnih i postpartalnih komplikacija (45,46).

1.4 Preeklampsija i epigenetika

Epigenetika proučava nasledne promene genske ekspresije koje nisu praćene promenom DNK sekvence (47). Ove promene igraju važnu ulogu u fiziološkom razvoju i funkcionisanju placente. Mehanizmi epigenetske kontrole diktiraju ekspresiju gena. Do sada najčešće ispitivani epigenetski

mehanizmi u preeklampsiji su metilacija DNK molekula, ekspresija mikro RNK, izmena molekula histona i genetičko utiskivanje. Svi nabrojani mehanizmi su uključeni u diferencijaciju ćelija.

Metilacija DNK molekula se definiše kao vezivanje metil grupe za DNK regione bogate citozin-guanin (CG) baznim parovima, tzv. "CpG ostrva" (31). Rezultat ovog procesa može biti hipo- ili hipermetilacija, pri čemu najčešće hipometilaciju prati pojačana, a hipermetilaciju smanjena ekspresija ciljnog gena. Izmenjena genska ekspresija dovodi do promenjenog nivoa produkta koji može posledično promeniti tok ili intenzitet fiziološkog procesa. Metilacija DNK molekula je deo finog podešavanja bioloških procesa unutar fiziološke trudnoće. Dokazana je prolazna značajna hipometilacija na nivou leukocita i plazme majke u zdravoj trudnoći pre 16. nedelje gestacije u odnosu na postpartalni period (48). Zapaženo je smanjenje nivoa metilacije DNK molekula u krvi majke u trudnoći u odnosu na period pre početka trudnoće, kao i trend opadanja nivoa metilacije sa povećanjem gestacione starosti (49). Dosadašnje epigenetske studije asocijacije nivoa metilacije DNK molekula i preeklampsije (*engl. EWAS – epigenome-wide association studies*) su ukazale na postojanje većeg broja hipometilisanih CpG mesta u placenti, a hipermetilisanih mesta u leukocitima kod žena sa preeklampsijom u poređenju sa ženama bez preeklampsije. Metilacija DNK molekula gena uključenih u kontrolu različitih fizioloških procesa kao što su vezivanje ćelija, funkcija endotela, razvoj krvnih sudova, inflamacija, proces oksidativnog stresa, metabolizam vitamina D, metabolizam šećera i masti i mnogi drugi su ispitivani kao mogući markeri preeklampsije (41). Dosadašnja istraživanja, koja su otkrila izmene u nivou metilacije na nivou promotora tumor supresorskih gena (*RASSF1A*, *SERPINB5*, *u-MASPIN*), su otvorila pitanje analogije između rane placentacije i nastanka malignih tumora (50,51). Papantoniou N. i saradnici su potvrdili postojanje značajne hipermetilacije *RASSF1A* gena u plazmi u ranoj trudnoći žena sa preeklampsijom u poređenju sa ženama bez PE kao potencijalnim markerom ranog okrivljanja žena u riziku za razvoj ovog oboljenja (52). Qi i saradnici su detektovali značajno niži nivo metilacije *u-MASPIN* gena u plazmi u vreme postavljanja dijagnoze PE (53). Registrovana je hipometilacija promotora *LEP* gena (54), kao i hipermetilacija *VEGF* i *MMP9* gena u placenti u vreme postavljanja dijagnoze PE (55,56). U okviru dosadašnjih istraživanja dobijeni su suprotni rezultati čak i za isti gen (57–59), što za posledicu ima nepostojanje jedinstvenog zaključka o uticaju i ulozi metilacije DNK molekula ispitivanih gena u patogenezi preeklampsije (41).

Mikro RNK (miRNK) predstavlja malu nekodirajuću RNK koja je uključena u posttranskripcionu kontrolu genske ekspresije kroz supresiju translacije, vezujući se za 3'UTR region ciljnog gena (60). Ista miRNK se može vezati za više različitih ciljnih mesta i tako dovesti do supresije više gena. Otuda i ne iznenađuje saznanje da različite miRNK mogu učestvovati u regulisanju procesa začeća i razvoja fiziološke trudnoće (61). Specifični tipovi mikro RNK (miRNK-494, miRNK-199a, miRNK-16, miRNK-17, miRNK-29b, miRNK-34a, miRNK-155, miRNK-210 i miRNK-675,) imaju ulogu u patofiziologiji preeklampsije kroz regulaciju imunološkog odgovora u ranoj trudnoći, proliferacije i migracije trofoblastnih ćelija, kao i angiogeneze (62–64). Hu i sar. su utvrdili značajno veću ekspresiju miRNK-16, miRNK-26b, miRNK-29b, miRNK-335, miRNK-222, miRNK-181a i miRNK-195 u placenti žena sa preeklampsijom u poređenju sa ženama bez PE u vreme porođaja, sa posledično smanjenim nivoom ekspresije ciljnih gena (65). Izmerena je povišena ekspresija miRNK-155 u placenti žena sa preeklampsijom sa posledičnom izmenjenom proliferacijom i invazijom trofoblastnih ćelija (66). Takođe, poznata je povećana ekspresija miRNK-210 u placenti i krvi majke sa preeklampsijom, sa nepotpuno objašnjenim molekularnim mehanizmom koji je najverovatnije posredovan NFκB p50 podjedinicom i toll-like receptorom, jer se ekspresija ovog tipa mikro RNK povećava u uslovima hipoksije (66,67). Od velikog značaja su nalazi iz krvi majke, pogotovu u ranoj trudnoći. U plazmi su detektovane mikro RNK sa povišenom (miRNK-141, miRNK-29a, miRNK-24, miRNK-26a, miRNK-103, miRNK-130b, miRNK-181a, miRNK-342-3p, miRNK-574-5p) i sniženom ekspresijom (miRNK-144) u preeklampsiji. Takođe, pažnja je posvećena i onim mikro RNK molekulima koji su istovremeno

izmenjenog nivoa ekspresije i u placenti i u plazmi žena sa PE u poređenju sa ženama bez PE, kao što su miRNK-126, miRNK-130a, miRNK-135b, miRNK-142-3p, miRNK-149, miRNK-188-5p, miRNK-18a, miRNK-18b, miRNK-203, miRNK-205, miRNK-224, miRNK-27a, miRNK-29a, miRNK-301a, miRNK-517c, miRNK-518-3p, miRNK-518e, miRNK-519d, miRNK-93 (68) Ispitivanje ekspresije miRNK kao biomarkera u preeklampsiji sve više dobija na značaju. Postoji preklapanje u nastanku kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja sa jedne i preeklampsije sa druge strane obzirom da su u osnovi ovih patoloških stanja slični mehanizmi. Utvrđena je veza između miRNK-126, miRNK-155, miRNK-195 i hipertenzije, indeksa mase leve komore (*engl. LVMI – left ventricle mass index*) i srčane slabosti (69). Povećana ekspresija istih miRNK je utvrđena u placenti žena sa preeklampsijom u vreme porođaja (65,70,71).

Histoni su proteinski molekuli oko kojih se savija lanac DNK formirajući nukleozome u jedru eukariotskih ćelija (72). Izmena histona predstavlja enzimsku promenu strukture histonskog proteina nakon translacije, procesima metilacije, acetilacije, fosforilacije, deaminacije, ubikvitinacije i adenozin-difosfat (ADP) ribozilacije (73). Ovaj epigenetski mehanizam učestvuje u regulaciji genske ekspresije menjajući stepen kondenzacije hromatina. Metilacija DNK molekula i izmena histona su epigenetski markeri koji su često simultani i uzročno-posledični. Izmenjeni molekuli histona mogu uticati na povećanu/smanjenu aktivnost mikro RNK i dugih nekodirajućih RNK uključenih u različite signalne puteve i tako učestvovati u nastanku preeklampsije. Istraživanja u ovoj oblasti nisu obimna, a izvođena su na životinjskim modelima i u populaciji žena. U uslovima laboratorijski indukovane akutne hipoksije u trofoblastnoj ćelijskoj kulturi izolovanoj iz placentae pacova, detektovano je globalno povećanje acetilacije H3 histona, dok hronična hipoksija dovodi do smanjenja globalne acetilacije ovog proteina (74). Poznato je takođe, da kod Parkinsonove bolesti postoji izmenjena acetilacija H3 histona (75). Do sada je otkriveno da u humanoj placenti u uslovima hipoksije dolazi do značajnog smanjenja aktivnosti JMJD6 demetilaze (*engl. Jumoni domain containing protein 6*), što za posledicu ima pojavu dva histonska markera H3R2me2s i H4R3me2s. Posledično, dolazi do poremećene kontrole VHL (*engl. von Hippel Lindau*) tumor supresorskog gena koji je ciljani gen ovog enzima, pa samim tim i izmenjene produkcije istoimenog proteina koji je od izuzetne važnosti za normalnu placentaciju (76,77).

Genetičko utiskivanje predstavlja fenomen koji se definiše kao postojanje aktivnog alela za gen poreklom samo od jednog roditelja (oca ili majke) tj. monoalelski, suprotno uobičajenom stanju kada su oba alela aktivna (78). Ta aktivna kopija nastaje najčešće metilacijom DNK molekula u zoni ciljnog gena, pa poput izmene histona, tako je i genetičko utiskivanje povezano sa epigenetskim mehanizmom metilacije molekula DNK (79). Ovakvi geni teže grupisanju u klastere koji se nalaze na istim hromozomima (80). Većina gena koji podležu genetičkom utiskivanju se ekspimiraju u embrionu koji se razvija, prenatalnom i postnatalnom mozgu i u placenti (81). Najveći broj ovih gena je u mozgu i placenti. Većina ih je uključena u kontrolu rasta i to tako što oni nasleđeni od oca imaju stimulacionu ulogu, dok oni poreklom od majke suprimiraju rast. Bekvit-Vajdemanov sindrom (*engl. Beckwith-Wiedemann Syndrome*), koji se karakteriše poremećajem rasta sa čestim nalazom embrionalnih tumora, je povezan sa izmenom ekspresije gena na 11. hromozomu usled genetičkog utiskivanja. Neurološki poremećaji, Angelman (*engl. Angelman Syndromes*) i Prader-Vili (*engl. Prader-Willi Syndrome*) sindromi, nastaju kao rezultat gubitka ekspresije aktivnog alela lociranog na hromozomu 15 i to poreklom od majke, odnosno od oca (82). Ekspirirani geni placentae najčešće imaju ulogu u rastu, dotoku nutrijenata do ploda i kontroli ostalih procesa na fetomaternalnoj barijeri. Silver-Raselov sindrom (*engl. Silver-Rasel Syndrome*), koji kao glavnu karakteristiku ima intrauterini zastoj u rastu ploda, je čak u polovini slučajeva povezan sa smanjenom ekspresijom *IGF2* gena koji je paternalno monoalelski nasleđen (83). Postoje studije koje ukazuju na moguću vezu između genetičkog utiskivanja i preeklampsije. Ona se objašnjava verovatnim nasleđivanjem maternalnog suprimujućeg gena koji smanjuje trofoblastnu invaziju (84). Istraživanja na laboratorijskim miševima su pokazala da u toku rane trudnoće postoji smanjena ekspresija *Cdkn1c* gena sa posledičnom smanjenom

trofoblastnom invazijom, a da ove iste ženke razvijaju simptome slične preeklampsiji (85) (Kanayama N 2002). Ustanovljena je analogija između ovog životinjskog modela i razvoja preeklampsije i HELLP sindroma (*engl. HELLP syndrome – hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count syndrome*) kod žena u trudnoći iz koje je rođeno dete sa Bekvit-Vajdeman sindromom (*engl. Beckwith Wiedemann Syndrome*), a koji se u nekim slučajevima povezuje sa maternalnim nasleđivanjem mutiranog *CDKN1C* gena (86). Genetičko utiskivanje se dovodi u vezu i sa mnogim drugim oboljenjima kao što su Alchajmerova bolest, autizam, bipolarni poremećaj, dijabetes melitus, gojaznost, šizofrenija, kao i brojnim malignitetima: bešike, dojke, grlića materice, kolorektuma, jednjaka, jetre, pluća, jajnika, prostate, testisa, mezoteliom i leukemija (87–89).

Metilacija DNK molekula, ekspresija miRNK, izmena histona i genetičko utiskivanje predstavljaju samo deo epigenetike. Ova četiri markera su isprepletana i često uzročno-posledična. Uloga epigenetskih procesa kao pokretača patofiziološkog procesa u nastanku preeklampsije je neizostavna i višestruka (41).

1.5 Meta-istraživanje

Meta-istraživanje (*engl. Meta-research*), kao nov i sofisticiran naučni metod, ima za cilj evaluaciju i unapređenje naučne prakse. Ovaj naučni metod obuhvata pet velikih oblasti: metodologiju, izveštavanje, ponovljivost, evaluaciju i sugestije/preporuke. Meta-istraživanje u oblasti metodologije podrazumeva kritičku evaluaciju studijskog dizajna, primenjenih metoda, statističke analize, kvantitativne sinteze podataka, postojanja stručnih i naučnih kolaboracija i etičkih pitanja. U oblast izveštavanja se ispituje postojanje standarda i protokola, prijave istraživanja etičkim odborima, postojanje pristanka ispitanika i odobrenja tela koja daju saglasnost za izvođenje istraživanja. Ponovljivost podrazumeva otvoreni pristup podacima i rezultatima kao i samokritičnost. Evaluacija ima za cilj preispitivanje uvedenih novina. Krajnji cilj meta-istraživanja je unapređenje dosadašnjih naučnih praksi kroz savete, preporuke, praktične promene, a koje su uočene detaljnom kritičkom evaluacijom publikovanih naučnih radova u određenoj oblasti (90).

Kao svedoci doba eksponencijalnog rasta broja objavljenih radova u svim naučnim oblastima, ali često i nemogućnosti sinteze rezultata primarnih studija zbog odsustva standardizacije i protokola u vezi sa metodologijom, izveštavanjem i prikazivanjem podataka, postoji potreba za meta-istraživanjem. Neverovatnih 85% naučnih radova se ne može iskoristiti zbog postojanja različitih nedostataka (91). Kako bi se naučnicima i naučnoj zajednici ukazalo na te nedostatke, ali i dali konkretni praktični saveti kako ih prevazići, važno je kad god se ukaže potreba, pristupiti kritički i izvesti meta-istraživanje (92).

1.6 Meta-analiza

Sistematski pregled i meta-analiza predstavljaju statističke metode koje se izvode sa ciljem identifikacije i objedinjavanja svih dokaza, a zatim i kvantitativne sinteze rezultata prikupljenih dokaza iz primarnih studija na jasno definisano istraživačko pitanje (93). Meta-analiza je kvantitativni deo sistematskog pregleda. Efekat primenjenog tretmana/ispitivanog faktora se preciznije procenjuje u meta-analizi nego u bilo kom dizajnu u individualnoj studiji jer ona uzima u obzir heterogenost među studijama (npr. veličina grupa), a takođe i smanjuje pristrasnosti poreklom iz primarnih studija.

Najveće istraživačke organizacije, kao što je Kohranova kolaboracija, su jasno definisale način izvođenja, postupak izračunavanja objedinjene veličine efekta, kao i metode za kontrolu pristrasnosti i prevazilaženje heterogenosti u svojim smernicama za izvođenje sistematskih pregleda i meta-analiza (94,95). Meta-analiza se nalazi na vrhu piramide dokaza. Omogućuje dobijanje objedinjenog zaključka poreklom iz eksperimentalnih, ali isto tako i iz opservacionih studija. Predstavlja najkvalitetniji epidemiološki dizajn studije. Baza je pouzdane i relevantne medicine zasnovane na dokazima (96). Postoje protokoli koji poboljšavaju kvalitet izveštavanja sistematskih pregleda i meta-analiza, kao što su PRISMA i MOOSE protokol. PRISMA protokol se preporučuje za randomizovane eksperimentalne studije, mada se može koristiti i za opservacione, dok je MOOSE protokol specijalizovan za meta-analize opservacionih studija (97,98).

Karl Pearson je izveo prvi pokušaj kvantitativne sumacije rezultata više prethodno izvedenih studija davne 1904. godine. On je objedinio pet studija o efikasnosti vakcine protiv tifusa (99). Po prvi put je ovaj vid analize Glass nazvao "meta-analiza" 1976. godine (100). Nakon toga, ova metoda počinje sve češće da se koristi. Meta-analiza postaje metod izbora za razrešavanje situacija kada nije moguće doneti jasan zaključak o efektu ispitivanog tretmana/faktora, kada ne postoji dovoljan broj eksperimentalnih jedinica ili kada su zaključci suprotni (96).

Sveukupna procena veličine efekta ispitivanog tretmana/faktora daje jednu ocenu. Različiti istraživački problem određuje način proračunavanja sveukupne procene veličine efekta. Ukoliko istraživački problem podrazumeva kontinuirane numeričke varijable, procenjena veličina efekta se izražava kao razlika aritmetičkih sredina ili kao standardizovana razlika aritmetičkih sredina (*SMD – Standardized Mean Difference*). Ukoliko se radi o proporcijama, veličina efekta se izražava kao unakrsni odnos (*engl. Odds ratio - OR*), *RR (engl. Relative risk - RR)* ili *HR (engl. Hazard ratio - HR)*.

Od izuzetne važnosti je heterogenost među studijama koja može biti klinička, metodološka i statistička. Klinička heterogenost potiče od različitosti ispitanika, primenjene intervencije i definisanih ishoda. Metodološka je rezultat različitog studijskog dizajna i publikovanja samo studija sa povoljnim (obično pozitivnim) rezultatima (publikaciona pristrasnost). Statistička heterogenost je posledica varijabiliteta efekta koji se ispituje među grupama. Za ispitivanje heterogenosti koriste se grafičke i matematičke metode. Od grafičkih metoda najpoznatiji je levkasti dijagram (*engl. Funnel plot*), a od matematičkih se najčešće koriste Kohran Q test (*engl. Cochrane Q test*), I^2 i τ^2 . Jednostrano grupisanje studija na dijagramu levka ukazuje na postojanje publikacione pristrasnosti, dok ravnomerno obostrano raspoređene studije jasno pokazuju odsustvo ovog izvora heterogenosti. Kohran Q test ispituje da li se veličine efekta pojedinačnih studija razlikuju od sveukupne procene veličine efekta više nego što bismo očekivali na bazi slučajnosti ($p < 0.10$ ukazuje na značajnu heterogenost) (93). I^2 omogućuje kvantifikaciju statističke heterogenosti između studija. Kategorije ovog parametra su često definisane kao niska, umerena i visoka heterogenost (25%, 50%, i 75%) (101). τ^2 je varijansa među studijama uključenim u meta-analizu i što joj je viša vrednost i heterogenost je veća.

Metod izvedene meta-analize zavisi upravo od prisustva heterogenosti. U slučaju kada postoji evidentna heterogenost bira se model slučajnih efekata, a onda kada je heterogenost niska ili je nema, model fiksnih efekata (96). Model slučajnih efekata pretpostavlja da pored uzoračke greške postoji i slučajna komponenta. Interval poverenja je mera koja izražava stepen nesigurnost procene veličine efekta, a njegova širina zavisi od niza faktora kao što su: broj uključenih studija, veličina efekta u primarnim studijama, varijabilitet među studijama i odabrani nivo značajnosti (102).

1.7 Meta-regresija

Meta-regresija predstavlja statistički analitički metod koji daje mogućnost predviđanja zavisne varijable na osnovu jedne ili više nezavisnih varijabli. Predstavlja analogiju linearne regresione analize. Analogno ostalim regresionim metodama za rezultat daje potencijalne i nezavisne prediktore iz

univarijantnih tj. iz multivarijantnih modela. Zavisna varijabla je veličina efekta, a nezavisne varijable su sve one koje su analizirane u primarnim studijama kao mogući moderator efekta. Dve važne karakteristike izdvajaju meta-regresiju kao kvalitetniju od do sada poznatih regresionih metoda. Prva je da meta-regresioni model uzima u obzir veličinu studije (broj jedinica posmatranja u svakoj pojedinačnoj studiji), pa tako studije sa većim brojem ispitanika više doprinose regresionom modelu. Druga osobina je da kontroliše za međustudijsku heterogenost (102). Postoji preporuka o broju prediktora u regresionom modelu. Borenstein i saradnici su preporučili bar 10 studija za jedan prediktor u modelu (93).

2. CILJEVI

Ciljevi istraživanja

1. Sprovesti sistematski pregled literature i meta-analizu studija u kojima je ispitivana povezanost epigenetskih nalaza (utvrđenih analizom metilacije DNK, izmene histona, genetičkim utiskivanjem i pojavom mikroRNK) sa spontanom pojavom preeklampsije kod žena u trudnoći.
2. Sprovesti sistematski pregled literature i meta-analizu studija u kojima je ispitivana povezanost epigenetskih nalaza (utvrđenih analizom metilacije DNK, izmene histona, genetičkim utiskivanjem i pojavom mikroRNK) sa eksperimentalno izazvanom preeklampsijom na životinjskim modelima.
3. Primenom meta-regresije izdvojiti značajne karakteristike povezane sa nastankom preeklampsije kod žena u trudnoći.
4. Primenom meta-regresije izdvojiti značajne karakteristike povezane sa nastankom preeklampsije u eksperimentalnim modelima.

3. MATERIJAL I METODE

3.1 Strategija pretraživanja

Sistematski pregled je sproveden u skladu sa PRISMA protokolom i MOOSE vodičem za izvođenje sistematskih pregleda i meta-analiza za opservacione studije (97,98). Pretražene su sledeće tri bibliografske baze podataka: "PubMed", "Web of Science" i "EMABSE" (31. maj 2019. godine). Primenjena kombinacija ključnih reči se razlikovala u zavisnosti od bibliografske baze u kojoj je pretraživano. Za pretraživanje "PubMed" bibliografske baze korišćene su sledeće ključne reči: preeclampsia and (epigenetic or epigenetics or miRNA or microRNA or DNA methylation or DNA methylations or long non coding RNA), za pretraživanje "Web of Science" bibliografske baze: TS=*eclampsia and TS=(epigenetic* or microRNA or DNA methylation or gene imprinting or long non coding RNA), dok je kombinacija ključnih reči za EMBASE bila: preeclampsia and (epigenetics or microRNA or DNA methylation or genome imprinting or long untranslated RNA). Ograničenje koje je primenjeno prilikom pretraživanja je jezik publikovanja - uzete su u obzir samo publikacije objavljene na engleskom jeziku.

3.2 Kriterijumi za uključenje studija

Evaluirane su publikacije u kojima je poređen nivo metilacije DNK molekula, nivo ekspresije zrelog miRNK molekula, nivo izmenjenog molekula histona, kao i nivo ekspresije genetički utisnutih gena kod žena sa i bez PE ili životinja sa eksperimentalno indukovanim modelom preeklampsije ili bez nje. Uzete su obzir samo one studije koje su ispitivale bilo koji od ova četiri epigenetska markera u obe grupe.

Da bi publikacija bila uključena u sistematski pregled bilo je neophodno da sledeći kriterijumi budu ispunjeni:

- 1) Populacija: žene sa i bez preeklampsije ili životinje sa eksperimentalno indukovanim modelom preeklampsije i bez nje;
- 2) Metod: jedan od četiri epigenetska markera od interesa meren u obe grupe;
- 3) Ishod: nivo metilacije DNK molekula, nivo ekspresije zrelog miRNK molekula, nivo ekspresije izmenjenog molekula histona, kao i nivo ekspresije genetički utisnutog gena.

3.3 Kriterijumi za isključenje studija

Primenjeni su sledeći kriterijumi za isključenje:

- 1) Dizajn studije: sistematski pregled, meta-analiza, pregledni rad;
- 2) Publikacije koje su ispitivale druge populacije, a ne preeklampsiju;
- 3) Publikacije koje nisu ispitivale epigenetske markere od interesa;
- 4) Publikacije u kojima nije bilo poređenja između grupe sa i bez preeklampsije;
- 5) Publikacije koje su koristile ćelijske linije;
- 6) Sažeci i
- 7) Publikacije koje nisu originalni radovi.

Spisak referenci prikupljenih publikacija je ručno pregledan sa ciljem pronalaženja publikacija od značaja (sekundarni izvori). Takođe su konsultovani stručnjaci iz oblasti kako bi se pronašli drugi potencijalno relevantni izvori publikacija. Sve publikacije su evaluirane u dve faze, a sva neslaganja su rešavana u svakoj fazi. Neslaganja su rešavana konsenzusom.

3.4 Pregled naslova i sažetaka

Dva recenzenta su nezavisno evaluirala naslov i sažetak svakog rada. Nakon čitanja naslova i sažetaka radova, u fazu pregledanja publikacija u punom tekstu uključene su publikacije koje su od strane recenzentata proglašene kao potencijalno odgovarajuće ili nisu u sažetku sadržale dovoljno informacija da bi bile odbačene. Isključene su publikacije koje nisu za populaciju imale žene ili životinje sa i bez preeklampsije tj. životinje, nisu ispitivale epigenetske markere od interesa, nije bilo poređenja grupa sa i bez PE, publikacije u formi sažetaka kao i publikacije koje nisu originalna istraživanja.

3.5 Pregled publikacija u punom tekstu

Kopije punih tekstova izabranih publikacija su pribavljene i pregledane nezavisno od strane dva recenzenta. Odabir publikacija za uključnje u sistematski pregled vršen je na osnovu prethodno navedenih kriterijuma za uključnje i isključenje studija. Sva neslaganja su rešena konsenzusom. Razlozi za isključenje publikacija u punom tekstu kao i spisak isključenih publikacija se nalaze na otvorenom repozitorijumu (dostupno na linku <https://osf.io/pd3zq/>).

3.6 Dijagnostički kriterijumi

Za postavljanje dijagnoze preeklampsije kod žena korišćen je niz definicija iz važećih vodiča, ili navedeni od strane drugih autora. U prilogu se nalazi spisak definicija koje su korišćene za postavljanje dijagnoze preeklampsije kod žena u studijama metilacije DNK molekula, ekspresije

miRNK, izmene histona i genetičkog utiskivanja (Prilog br 1). Odabrane publikacije su najpre razvrstane prema tipu epigenetskog markera koji je ispitivan na: 1) metilacija DNK molekula; 2) miRNK; 3) izmena histona i 4) genetičko utiskivanje. Zatim su ove četiri osnovne grupe podeljene na studije izvedene na ženama i na studije izvedene na životinjama. Unutar ovih grupa publikacije su stratifikovane u jednu od definisanih podgrupa:

1. Teža forma preeklampsije: rana preeklampsija i teška preeklampsija
2. Manje teška forma preeklampsije: kasna preeklampsija i blaga preeklampsija
3. Publikacije u kojima nije navedena težina preeklampsije (nespecifična forma preeklampsije)

3.7 Ekstrakcija podataka

Podaci su ekstrahovani nezavisno od strane dva recenzenta po prethodno jasno definisanom protokolu. Evaluacija kvaliteta studija je rađena prema adaptiranoj verziji *Newcastle-Ottawa* skale za evaluaciju kvaliteta opservacionih studija (103). Autori su kontaktirani kako bi se proverila tačnost podataka. Slaganje nezavisno ekstrahovanih podataka je provereno, a neslaganja su rešena konsenzusom.

Ekstrahovani su sledeći podaci: 1) dizajn studije; 2) država u kojoj je studija izvedena; 3) veličina uzorka obe grupe; 4) tip uzorkovanog tkiva; 5) vreme uzorkovanja; 6) karakteristike ispitanika kontrolne grupe u studijama slučajeva i kontrola tj. karakteristike neizloženih u slučaju kohortnih studija; 7) primenjeni kriterijumi za uključenje i isključenje navedeni u studiji; 8) korišćena definicija za postavljanje dijagnoze preeklampsije; 9) forma preeklampsije; 10) gen, region na genu i broj CpG mesta unutar gena za koji je meren nivo metilacije DNK molekula; 11) metod kojim je meren nivo metilacije DNK molekula; 12) podatak o prečišćavanju DNK molekula (*engl. purification of DNA extraction*); 13) validacioni metod; 14) korigovanje za beč efekat (*engl. batch effect* – uticaj varijabiliteta različitog porekla); 15) podatak o izvođenju genotipizacije; 16) podatak o ispitivanju nivoa ekspresije mRNK metilisanog gena; 17) mera kvantifikacije nivoa metilacije DNK molekula; 18) način prikazivanja podataka o nivou metilacije DNK molekula; 19) miRNK čiji je nivo ekspresije ispitivan; 20) nivo ekspresije miRNK; 21) metod kojim je meren nivo ekspresije miRNK; 22) miRNK korišćena za normalizaciju (*engl. Housekeeping gene*); 23) izmenjeni histon i nivo njegove ekspresije u ispitivanim grupama; 24) gen koji je podlegao genetičkom utiskivanju i nivo njegove ekspresije u ispitivanim grupama; 25) glavni zaključak naveden za ispitivani epigenetski marker u originalnom radu. Svi navedeni podaci su ekstrahovani iz studija izvedenim na populaciji žena, kao i iz studija koje su izvedene na eksperimentalnim životinjama.

3.8 Modifikacija ekstrahovanih podataka

Postojala su dva izvora nedostajućih podataka:

1. Publikacije u kojima nije bila prikazana vrednost nivoa metilacije DNK molekula, nivoa ekspresije miRNK, nivoa ekspresije izmenjenog histona ili ekspresije gena koji je podlegao genetičkom

utiskivanju. Kontaktirani su autori kako bi se dobili navedeni podaci ali je odgovor dobijen samo od jednog autora. U slučaju dostupne figure u radu ili dodatku uz rad, korišćen je softver za očitavanje vrednosti, GetData Graph Digitizer version 2.26.0.20 koji je besplatno dostupan na <http://getdata-graph-digitizer.com/download.php>).

2. Studije u kojima nivo ispitivanog epigenetskog markera nije bio prikazan aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom. U tim studijama je medijana korišćena kako bi se aproksimirala aritmetička sredina, dok je standardna devijacija procenjena kao $IQR/1.35$. Standardna devijacija je aproksimovana iz standardne greške koristeći formulu $sd=se*\sqrt{n}$, a iz intervala varijacije kao $(\max-\min)/4$.

3.9 Statistička analiza

Kategorijalne varijable su prikazane apsolutnim i relativnim brojem, dok su za numeričke varijable korišćene aritmetička sredina i standardna devijacija.

ORA (*engl. Over-Representation Analysis*) analiza je izvedena korišćenjem PANTER (*engl. PANTHER*) veb alata (dostupan na <http://www.pantherdb.org/>) na listi hiper- i hipo- metilisanih gena ekstrahovanih na nivou teže i lakše forme preeklampsije. Referentna baza entiteta je Genska ontologija (*enfl. GO - Gene Ontology*), dok je referentna lista gena celokupna lista gena humanog genoma pohranjena unutar PANTER alata. Za testiranje značajnosti razlike korišćen je Fišerov test tačne verovatnoće, a za korekciju multiplog testiranja stopa lažnog detektovanja (*engl. FDR – False Discovery Rate*).

U cilju kvantifikacije veličine razlike u nivou ekspresije miRNK između grupe žena sa i bez preeklampsije korišćena je standardizovana prosečna razlika (SMD *eng. Standardized Mean Difference*). Za merenje veličine efekta korišćeni su metod fiksnih i metod slučajnih efekata u zavisnosti od prisutne heterogenosti među studijama (104). Heterogenost je ispitana korišćenjem Hi kvadrat Q testa i I^2 statistike. Kategorisanje heterogenosti studija je obavljeno na osnovu pravila Cochrane-ove biblioteke (94), gde $I^2 < 30\%$, $30-60\%$, $>60\%$ predstavljaju nisku, umerenu i visoku heterogenost. U slučajevima niske heterogenosti korišćen je metod fiksnih efekata, a u suprotnom metod slučajnih efekata. Publikaciona pristrasnost je ispitivana levkastim dijagramom. Zbog veoma malog broja studija, izvedenih na različitim životinjskim modelima, nije bilo moguće uraditi meta-analizu ispitivanih epigenetskih markera na populaciji životinja.

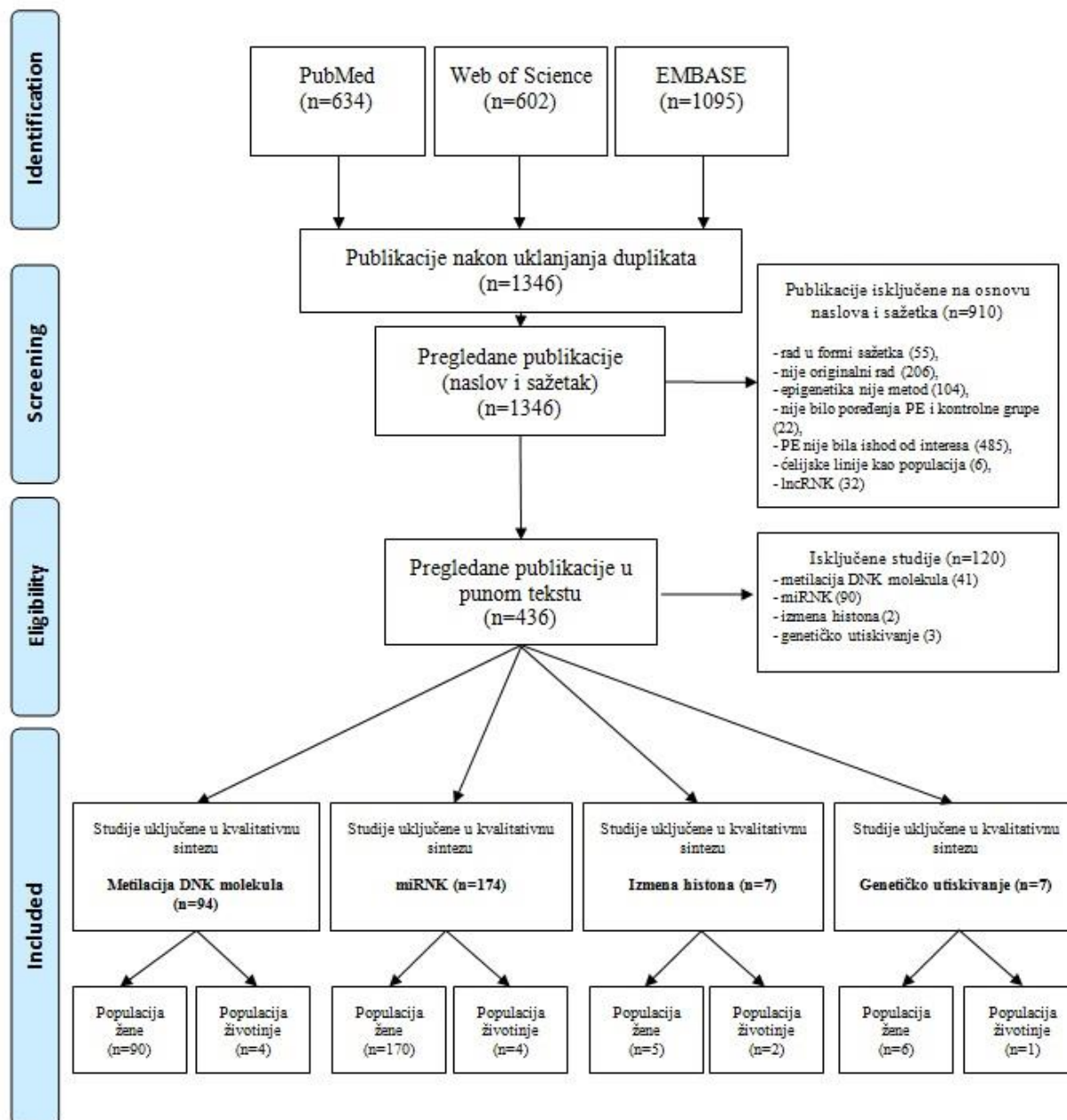
Meta-regresija u formi univarijantnih modela je primenjena u cilju ispitivanja povezanosti različitih faktora i preeklampsije i procenjene veličine efekta (SMD) u studijama koje su ispitivale razlike u nivou ekspresije miRNK-210 između grupe žena sa i bez preeklampsije u placenti. Prikazani su regresioni koeficijent B, standardna greška (*engl. Standard error - se*), 95% CI i p vrednost.

4. REZULTATI

Od ukupno 2331 potencijalno relevantnih publikacija prikupljenih pretraživanjem tri bibliografske baze podataka (*PubMed*, *Web of Science* i *EMBASE*), nakon odbacivanja duplikata i isključivanja publikacija na osnovu naslova i sažetaka, izdvojeno je 436 publikacija. Sve publikacije su pregledane u punom tekstu. Nakon dodatnog isključenja određenog broja publikacija, preostalo je: 94 publikacija u kojima je ispitivan nivo metilacije DNK molekula, 174 publikacije koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK, 7 publikacija koje su analizirale izmenu histona i 7 publikacija koje su kao epigenetski marker imale genetičko utiskivanje. Relevantne publikacije u svakoj od podgrupa, definisanih prema epigenetskom mehanizmu koji je ispitivan, su dalje razvrstane prema populaciji koja je bila predmet istraživanja na: publikacije u kojima su populaciju činile žene i publikacije u kojima su populaciju činile životinje. Dijagram toka je prikazan na Figuri 1.



PRISMA 2009 Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Figura 1. Dijagram toka

4.1 Ispitivanje epigenetskih markera u preeklampsiji u populaciji žena

U kvalitativnu sintezu ispitivanja epigenetskih markera u preeklampsiji na populaciji žena uključeno je ukupno 292 publikacije, od čega je njih 90 ispitivalo nivo metilacije DNK molekula, 170 nivo ekspresije miRNK, 5 nivo ekspresije izmenjenog histona i 6 nivo ekspresije gena koji su podlegli genetičkom utiskivanju.

4.1.1 Definicije i kriterijumi korišćeni za postavljanje dijagnoze preeklampsije u originalnim publikacijama

Definicije i dijagnostički kriterijumi primenjeni za postavljanje dijagnoze PE u publikacijama u kojima je ispitivan nivo metilacije DNK molekula, nivo ekspresije miRNK, izmena histona i genetičko utiskivanje, su prikazani u Prilogu 1. U najvećem broju publikacija je korišćena definicija iz nekog od vodiča dobre kliničke prakse za preeklampsiju kao što su: vodič Američkog koledža za ginekologiju i akušerstvo (*engl. American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG*), vodič internacionalnog udruženja za ispitivanje hipertenzije u trudnoći (*engl. The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy – ISSHP*) i vodič Nacionalne radne grupe za program edukacije o povišenom pritisku (*engl. The National High Blood Pressure Education Program Working Group*). Najčešće je primenjivana definicija Američkog koledža za ginekologiju i akušerstvo iz 2013. godine koja preeklampsiju definiše kao sistolni arterijski pritisak ≥ 140 mmHg ili dijastolni arterijski pritisak ≥ 90 mmHg sa proteinurijom ≥ 300 mg/24h nakon 20. n.g. ili kao sistolni arterijski pritisak ≥ 140 mmHg ili dijastolni arterijski pritisak ≥ 90 mmHg bez proteinurije, ali sa komplikacijama trudnoće kao što su trombocitopenija sa ranim početkom, oštećena funkcija jetre, oslabljena bubrežna funkcija, plućni edem i oštećen vid ili moždane funkcije (3). Veliki broj publikacija je sadržao primenjenu definiciju PE, ali bez navođenja originalnog izvora. Čak 14/90 publikacija koje su ispitivale nivo metilacije DNK molekula (57,105–117), 33/170 publikacija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK (70,118–148) i 1/6 (84) koje su ispitivale genetičko utiskivanje, nisu navele ni definiciju niti vodič po kome je preeklampsija dijagnostikovana.

Definicije lakše (kasna PE i laka forma PE) i teže (rana PE i teška forma PE) forme preeklampsije u publikacijama koje su ispitivale nivo metilacije DNK molekula kod žena sa i bez PE su prikazane u Tabeli 1. Definicije rane i kasne preeklampsije su bile uniformne u 21 publikaciji. Rana PE je bila definisana kao preeklampsija sa početkom ≤ 34 n.g. dok je kasna PE bila definisana kao preeklampsija sa početkom nakon 34. n.g. Postojala su diskretna odstupanja u korišćenim kriterijumima za laku i tešku formu preeklampsije.

Tabela 1. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze lakše i teže forme preeklampsije u publikacijama koje su ispitivale nivo metilacije DNK kod žena sa i bez preeklampsije

Studija	Lakša forma PE	Kriterijum	Teža forma PE	Kriterijum
Anderson 2014 (149)	Kasna PE	>34. n.g.	Rana PE	≤34. n.g.
Anton 2014 (150)	Kasna PE	>37. n.g.	Rana PE	≤37. n.g.
Blair 2013 (151)	/	/	Rana PE	Rezistentna hipertenzija ili novovonastala hipertenzija ili pogoršanje postojeće proteinurije ili jedno/više nepovoljnih stanja: simptomi kod majke (perzistentna ili nova/neuobičajena glavobolja, poremećaji vida, perzistentni abdominalni bol ili pol u gornjem desnom kvadrantu abdomena, teška mučnina ili povraćanje, bol u grudima ili otežano disanje), znaci otkazivanja organa kod majke (eklampsija, teška hipertenzija, plućni edem ili suspektno odlublјivanje placentе), patološke vrednosti u laboratorijskim parametrima (povišen serumski kreatinin; povišene vrednosti AST, ALT ili LDH uz simptome; broj trombocita < 20 g/L), ili fetalni morbiditeti (oligohidramnion, intrauterine zastoj rasta ploda, odsutan ili reverzan end-dijastolni protok kroz umbilikalnu arteriju na Dopler ultrazvuku ili intrauterine smrt ploda).
Chelbi 2011 (152)	/	/	Rana PE	Sistolni pritisak >140mmHg, dijastolni pritisak >90 mmHg i proteinurija ≥0.3 g u 24h urinu pre 34. n.g.
Ching 2014 (115)	/	/	Rana PE	<34. n.g.
Ching 2015 (116)	/	/	Rana PE	<34. n.g.
Czikk 2013 (153)	/	/	Teška PE	Sistolni pritisak >140 ili dijastolni pritisak >90 i proteinurija >1+ kvalitativno ili >300mg u 24h urinu i porođaj pre 34+6 n.g., sa telesnom masom ploda na rođenju >10tog percentila ili 2) Systolni pritisak >160mmHg ili dijastolni pritisak >110mmHg i proteinurija >1+ kvalitativno ili >300mg u 24h urinu i porođaj pre 34+6 n.g. sa telesnom masom ploda na rođenju >10tog percentila.
Gao 2011 (154)	Kasna PE	>34. n.g.	Rana PE	≤34. n.g.
Ge 2015 (58)	Kasna PE	>34. n.g.	Teška PE Rana PE	Teška PE je definisana kao: odsustvo prethodne hronične hipertenzije i pojava sistolnog pritiska >160mmHg ili dijastolnog pritiska >110mmHg na bar dva merenja, udružena sa značajnom proteinurijom (42 g u 24h urinu ili 3+ kvalitativno u dva slučajno uzeta uzorka urina u razmaku od više od 4h) nakon 20. n.g. ≤34. n.g.
Herzog 2017 (155)	Kasna PE	>34. n.g.	Rana PE	≤34. n.g.
Hogg 2013a (156)	Kasna PE	>34. n.g.	Rana PE	≤34. n.g.
Hogg 2013b (157)	Kasna PE	>34. n.g.	Rana PE	≤34. n.g.
Jia 2012 (158)	/	/	Teška PE	Teška PE je definisana kao ili teška hipertenzija (sistolni pritisak ≥160mmHg i/ili dijastolni pritisak ≥110 mmHg na ≥2 merenja u razmaku od 6h) uz blagu proteinuriju ili kao blaga hipertenzija uz tešku proteinuriju (>2g u 24h urinu).
Jia 2017 (159)	/	/	Teška PE	Teška PE je definisana kao ili teška hipertenzija (sistolni pritisak ≥160mmHg i/ili dijastolni pritisak ≥110 mmHg na ≥2 merenja u razmaku od 6h) uz blagu proteinuriju ili kao blaga hipertenzija uz tešku proteinuriju (>2g u 24h urinu).
Kim 2015 (160)	Kasna PE	>34. n.g.	Rana PE	≤34. n.g.
Lin 2016 (106)	Kasna PE	>34. n.g.	Rana PE	≤34. n.g.
Liu 2014 (161)	/	/	Teška PE	Teška PE je definisana prema kriterijumima Nacionalne radne grupe za edukacioni

				program o visokom pritisku iz 2000. godine
Lu 2014 (162)	/	/	Teška PE	Teška PE je definisana kao pritisak $\geq 160/110$ mmHg na dva merenja u razmaku od bar 6h nakon 20. n.g. i proteinurija (≥ 5 g u 24h urinu ili $\geq 3+$ kvalitativno u 2slučajno uzeta uzorka urina u razmaku od bar 4h)
Mousa 2012b (163)	Blaga PE	Blaga PE je definisana kao sistolni pritisak ≥ 140 mmHg ili dijastolni pritisak ≥ 90 mmHg kao i proteinurija od 0.3g u 24h urinu nakon 20. n.g.	Teška PE	Teška PE je definisana kao sistolni pritisak ≥ 160 mmHg ili dijastolni pritisak ≥ 110 mmHg kao i proteinurija od 5g u 24h urinu nakon 20. n.g.
Muller 2004 (164)	/	/	Teška PE	Teška PE je definisana kao dijastolni pritisak ≥ 110 mmHg i proteinurija 3+ kvalitativno.
Qi 2015 (53)	Laka PE	Laka PE je definisana kao arterijski pritisak $\geq 140/90$ mmHg ≥ 20 . n.g. proteinurija 1+ kvalitativno ili ≥ 300 mg u 24h urinu, kao i odsustvo konkomitantnih simptoma kao što su epigastrična neugodnost, glavobolja i zamagljen vid.	Teška PE	Teška PE je definisana kao prisustvo jednog ili više od navedenih znakova i simptoma u odnosu na ispunjene uslove za blagu PE: arterijski pritisak $\geq 160/110$ mmHg; broj trombocita $\leq 100 \cdot 10^9/L$; povišene serumske transaminaze; poremećaji centralnog nervnog sistema (zamućen vid, glavobolja, vrtoglavica, ili čak nesvestica ili koma), epigastrična nelagodnost ili perzistentni bol u gornjem delu abdomena, oligurija: zapremina urina < 500 mL u 24h, plućni edem, cerebrovaskularni događaj, intravaskularna hemoliza, anemija, žutica ili povišene vrednosti laktat-dehidrogenaze, poremećaj koagulacije krvi, fetalni zastoj rasta ili oligohidramnion.
Rezaei 2018 (165)	Kasna PE	> 34 . n.g.	Teška PE Rana PE	Teška PE je definisana kao povišen krvni pritisak (sistolni pritisak ≥ 160 mmHg ili dijastolni pritisak ≥ 110 mmHg) ili teška proteinurija (≥ 5 g proteina u 24h urinu). ≤ 34 . n.g.
Robinson 2016 (107)	Kasna PE	> 34 . n.g.	Rana PE	≤ 34 . n.g.
Shimanuki 2015 (166)	Kasna PE	> 34 . n.g.	Rana PE	≤ 34 . n.g.
Tsui 2007 (167)	Laka PE	Laka PE je definisana kao sistolni pritisak > 140 mmHg ili dijastolni pritisak > 90 mmHg na bar dva merenja nakon 20. n.g. uz proteinuriju definisanu kao > 0.3 g proteina u 24h urinu.	Teška PE	Teška PE je definisana kao sistolni pritisak > 160 mmHg ili dijastolni pritisak > 110 mmHg na bar dva merenja nakon 20. n.g. uz tešku proteinuriju definisanu kao > 5 g proteina u 24h urinu.
Wilson 2018 (168)	Kasna PE	> 34 . n.g.	Rana PE	≤ 34 . n.g.
Mohammadpour - Gharehbagh 2018 (169)	/	/	Teška PE	Teška PE je definisana ili kao povišen pritisak (sistolni pritisak ≥ 160 mmHg ili dijastolni pritisak ≥ 110 mmHg) ili kao teška proteinurija (≥ 5 g proteina u 24h urinu).
Ye 2015 (170)	Laka PE Kasna PE	ND > 34 . n.g.	Teška PE Rana PE	Teška PE je definisana kao krvni pritisak $> 160/110$ mmHg i proteinurija > 2 g u 24h urinu ili prisustvo simptoma o[te'inja organa kao [to su glavobolja i trombocitopenija. ≤ 34 . n.g.
Yuen 2010 (171)	Kasna PE	> 34 . n.g.	Rana PE	≤ 34 . n.g.
Zhu 2015 (172)	/	/	Teška PE	Teška PE je definisana prema kriterijumima Američkog koledža za ginekologiju i akušerstvo (ACOG).
Wang 2019 (173)	/	/	Rana PE	Rana PE je definisana kao novonastala gestaciona hipertenzija sa krvnim pritiskom od bar 140/90mmHg na dva merenja u razmaku od bar 4h udružena sa proteinurijom od

				≥300mg u 24h urinu, nakon 20. n.g.
Zhang 2018 (174)	/	/	Rana PE	Pre 34. n.g.
Mohammadpour-Gharehbagh 2019 (175)	/	/	Teška PE	Teška PE je definisana kao sistolni pritisak ≥160mmHg ili dijastolni pritisak ≥110mmHg na dva merenja u razmaku od bar 4h dok pacijent leži i miruje.

Definicije lakše (kasna PE i laka forma PE) i teže (rana PE i teška forma PE) forme preeklampsije u publikacijama koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK kod žena sa i bez PE su prikazane u Tabeli 2. Ukupno 51/170 studija je ispitivalo nivo ekspresije miRNK prema različitim fenotipovima preeklampsije. U svakoj od 51 studije ispitivana je teža forma PE, dok je u 22 studije evaluirana blaga forma, u 18 kasna PE, a u dve blaga rana i blaga kasna forma preeklampsije. Rana i kasna forma preeklampsije su definisane u većini studija kao preeklampsija sa početkom pre 34. g.n. i tokom i nakon 34. g.n. Jedino su Gao i saradnici (176) početak rane forme PE definisali kao početak oboljenja pre 35. g.n. a kasnu kao preeklampsiju nakon 35. g.n. Motawi i saradnici (177) su dve forme preeklampsije definisali kao pretermenska i termenska sa početkom pre 37. g.n. i u toku i nakon 37. g.n. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze teške forme PE su uglavnom bili ujednačeni. Sve publikacije koje su ispitivale izmenu histona kod žena sa i bez PE su analizirale nespecifičnu formu preeklampsije. Samo je jedna od studija koje su ispitivale genetičko utiskivanje kod žena sa i bez PE uključivala ranu i kasnu formu PE, definisane kao preeklampsija sa početkom $<34.$ g.n. i $\geq 34.$ g.n.

Tabela 2. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze lakše i teže forme preeklampsije u publikacijama koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK kod žena sa i bez preeklampsije

Studija	Lakša forma PE	Kriterijum	Teža forma PE	Kriterijum
Hu 2009 (65)	/	/	Teška kasna PE	Teška PE je definisana kao prisustvo ≥ 1 od navedenih kriterijuma: 1) teška gestaciona hipertenzija (STA >160 mmHg ili DTA >110 mmHg na ≥ 2 merenja nakon 20. g.n.; 2) teška proteinurija (≥ 5 g protein u 24h urinu)
Zhu 2009 (178)	Blaga PE	Blaga PE je definisana kao STA ≥ 140 mmHg i/ili DTA ≥ 90 mmHg na 2 merenja u razmaku od 6h i značajna proteinurija (≥ 300 mg u 24h urinu ili $\geq 1+$ kvalitativno) nakon 20. g.n.	Teška PE	Teška PE je definisana ili kao teška hipertenzija (STA ≥ 160 mmHg i/ili DTA ≥ 110 mmHg na bar dva merenja u razmaku od 6h) uz blagu proteinuriju ili kao blaga hipertenzija uz tešku proteinuriju (>2 g u 24h urinu ili 2+ kvalitativno)
Guo 2011 (179)	Blaga PE	ND	Teška PE	ND
Yang 2011 (180)	Blaga PE	ND	Teška PE	ND
Liu 2012 (181)	/	/	Teška kasna PE	ND
Wu 2012 (182)	/	/	Teška kasna PE	Teška PE je definisana ili kao teška hipertenzija (STA ≥ 160 mmHg ili DTA ≥ 110 mmHg na dva merenja u razmaku od 6h kada je osoba mirovala) ili teška proteinurija (ili ≥ 5 g u 24h urinu ili ≥ 3 C protein u dva slučajno uzeta uzorka urina u razmaku od bar 4h), ili kao prisutna oba kriterijuma, nakon 20. g.n.
Zhang 2012 (67)	Blaga PE	Blaga PE je definisana kao STA ≥ 140 mmHg i/ili DTA ≥ 90 mmHg na dva merenja u razmaku od 6h i proteinurija ≥ 300 mg u 24h urinu nakon 20. g.n.	Teška PE	Teška PE je definisana ili kao teška hipertenzija (arterijski pritisak $\geq 160/110$ mmHg na dva merenja u razmaku od bar 6h) ili kao teška proteinurija (≥ 2 g protein u 24h urinu)
Hromadnikova 2013 (183)	Kasna PE Blaga PE	ND	Rana PE Teška PE	Teška PE je definisana kao prisustvo jednog ili više kriterijuma ACOG vodiča
H. L. Li 2013 (184)	Blaga PE	Blaga PE je definisana kao STA ≥ 140 mmHg i/ili DTA ≥ 90 mmHg na dva merenja u razmaku od 6h i proteinurija (≥ 300 mg u 24h urinu ili $\geq 1+$ kvalitativno) nakon 20. g.n.	Teška PE	Teška PE je definisana ili kao teška hipertenzija (STA ≥ 160 mmHg i/ili DTA ≥ 110 mmHg na bar dva merenja u razmaku od bar 6h) uz blagu proteinuriju ili kao blaga hipertenzija uz tešku proteinuriju (>2 g u 24h urinu ili 2+ kvalitativno)

P. F. Li 2013 (185)	/	/	Teška kasna PE	Teška PE je definisana kao prisustvo više od jednog od navedenih kriterijuma: (i) teška gestaciona hipertenzija (STA>160mmHg ili DTA>110mmHg na dva ili više merenja nakon 20. g.n.), (ii) teška proteinurija (5 g protein u 24h urinu), (iii) oligurija <500 ml za 24h, (iv) cerebralni ili vizuelni poremećaji, (v) plućni edem ili cijanoza, (vi) epigastrični ili bol u gornjem-desnom kvadrantu abdomena, (vii) poremećena funkcija jetre, (viii) trombocitopenija ili (ix) zastoj u rastu ploda
Chen 2014 (186)	Blaga PE	Blaga PE je definisana kao STA≥140mmHg ili DTA≥90mmHg i proteinurija ≥300 mg u 24h urinu	Teška PE	Teška PE je definisana kao STA≥160mmHg ili DTA≥100mmHg i proteinurija ≥2g u 24h urinu
Luque 2014 (187)	/	/	EOPE	ND
Weedon-Fekjaer 2014 (188)	Kasna PE	Kasna PE je definisana kao PE sa početkom nakon 34. g.n.	Rana PE Teška PE	Rana PE je definisana kao PE sa početkom pre 34. g.n. Teška PE je definisana prema ACOG kriterijumima
Winger 2014 (189)	Kasna PE	Kasna PE je definisana kao PE sa početkom ≥ 34. g.n.	Rana PE	Rana PE je definisana kao PE sa početkom < 34. g.n.
G. Zhao 2014 (190)	/	/	Teška kasna PE	ND
Hromadnikova 2015 (191)	Kasna PE Blaga PE	Kasna PE je definisana kao PE sa početkom nakon 34. g.n. ND	Rana PE Teška PE	Rana PE je definisana kao PE sa početkom pre 34. g.n. Teška PE je definisana kao prisustvo jednog ili više kriterijuma: 1) STA>160mmHg ili DTA>110mmHg, 2) proteinurija preko 5g u 24h urinu, 3) oligurija (<500 ml za 24h), 4) znaci respiratornih problema (plućni edem ili cijanoza), 5) oštećena funkcija jetre, 6) znaci oštećenja CNSa (teška glavobolja, vizuelni poremećaji), 7) epigastrični ili bol u gornjem-desnom kvadrantu abdomena, 8) trombocitopenija, i 9) težak zastoj u rastu ploda
Hromadnikova 2015 (183)	Kasna PE Blaga PE	Kasna PE je definisana kao PE sa početkom nakon 34. g.n. ND	Rana PE Kasna PE	Rana PE je definisana kao PE sa početkom pre 34. g.n. Teška PE je definisana kao prisustvo jednog ili više kriterijuma: 1) STA>160mmHg ili DTA>110mmHg, 2) proteinurija preko 5g u 24h urinu, 3) oligurija (<500 ml za 24h), 4) znaci respiratornih problema (plućni edem ili cijanoza), 5) oštećena funkcija jetre, 6) znaci oštećenja CNSa (teška glavobolja, vizuelni poremećaji), 7) epigastrični ili bol u gornjem-desnom kvadrantu abdomena, 8) trombocitopenija, i 9) težak zastoj u rastu ploda
Miura 2015 (192)	Kasna PE	Kasna PE je definisana kao PE sa početkom nakon 32. g.n.	Rana PE Teška PE	Rana PE je definisana kao PE sa početkom pre 32. g.n. Teška PE je definisana kao prisustvo ≥1 od navedenih kriterijuma: teška gestaciona hipertenzija (STA>160mmHg ili DTA>110mmHg na ≥2 merenja nakon 20. g.n. ili proteinurija (≥2 g protein u 24h urinu)

Murphy 2015 (193)	Kasna PE Blaga PE	Kasna PE je definisana kao PE sa početkom nakon 34. g.n ND	Rana PE Teška PE	Rana PE je definisana kao PE sa početkom pre 34. g.n. Teška PE je definisana kao PE uz prisustvo bilo kog od navedenih kriterijuma: STA=160mmHg ili DTA=110mmHg na dva merenja u razmaku od bar 6h, proteinurija=5g u 24h urinu ili 3+ kvalitativno, oligurija (<500mL za 24h), cerebralni ili vizuelni poremećaji, epigastrični bol, trombocitopenija (<150,0009/L), AST>46U/L, ALT>40 U/L, serumski kreatinin>106umol/L, plućna cijanoza ili intrauterine zastoj u rastu ploda.
Yang 2015 (119)	Blaga PE	ND	Teška PE	ND
Hromadnikova 2016 (194)	Kasna PE Blaga PE	Kasna PE je definisana kao PE sa početkom nakon 34. g.n ND	RanaPE Teška PE	Rana PE je definisana kao PE sa početkom pre 34. g.n. Teška PE je definisana kao prisustvo jednog ili više kriterijuma: 1) STA>160mmHg ili DTA>110mmHg, 2) proteinurija preko 5g u 24h urinu, 3) oligurija (<500 ml za 24h), 4) znaci respiratornih problema (plućni edem ili cijanoza), 5) oštećena funkcija jetre, 6) znaci oštećenja CNSa (teška glavobolja, vizuelni poremećaji), 7) epigastrični ili bol u gornjem-desnom kvadrantu abdomena, 8) trombocitopenija, i 9) težak zastoj u rastu ploda
Hu 2016 (195)	/	/	Rana PE Teška PE	ND Teška PE je definisana kao arterijski pritisak $\geq 160/110$ mmHg i proteinurija ≥ 2.0 g/24 h
Ospina-Prieto 2016 (196)	Kasna PE	Kasna PE je definisana kao PE sa početkom ≥ 34 . g.n.	Rana PE	Rana PE je definisana kao PE sa početkom pre 34. g.n.
Sandrim 2016 (197)	Blaga PE	ND	Teška PE	Teška PE je definisana kao STA ≥ 160 mmHg ili DTA ≥ 110 mmHg na dva ili više merenja u razmaku od 6h i/ili proteinurija ≥ 2 g u 24h urinu
Yang 2016 (198)	/	/	Teška kasna PE	De-novo pojava STA ≥ 160 mmHg ili DTA ≥ 110 mmHg na bar dva merenja udružena sa teškom proteinurijom (3+ kvalitativno ili 2g u 24h urinu) od 20. do 34. g.n.
Adel 2017 (199)	Blaga PE	Blaga PE je definisana kao arterijski pritisak (140/90–160/110mmHg) meren dva puta adekvatnom manžetnom u razmaku od 6h uz proteinuriju od ≥ 300 mg ili $\geq 1+$ kvalitativno u 24h urinu u dva slučajno uzeta uzorka urina u razmaku od 6h	Teška PE	Teška PE je definisana kao arterijski pritisak $\geq 160/110$ mmHg na dva merenja adekvatnom manžetnom u razmaku od 6h uz proteinuriju od 5g L ili $\geq 3+$ kvalitativno u 24h urinu u dva slučajno uzeta uzorka urina u razmaku od 6h.
Gan 2017 (200)	/	/	Teška PE	ND
Gunel 2017 (201)	/	/	Teška kasna PE	Teška PE je definisana ili kao teška hipertenzija (STA>160mmHg ili DTA>110mmHg na bar dva merenja u razmaku od 6h) ili teška proteinurija ili kao prisutna oba kriterijuma, nakon 20. g.n.
Han 2017 (122)	Blaga PE	ND	Teška PE	ND

Hromadnikova 2017 (202)	Kasna PE Blaga PE	Kasna PE je definisana kao PE sa početkom nakon 34. g.n ND	Rana PE Teška PE	Rana PE je definisana kao PE sa početkom pre 34. g.n. Teška PE je definisana kao prisustvo jednog ili više kriterijuma: 1) STA>160mmHg ili DTA>110mmHg, 2) proteinurija preko 5g u 24h urinu, 3) oligurija (<500 ml za 24h), 4) znaci respiratornih problema (plućni edem ili cijanoza), 5) oštećena funkcija jetre, 6) znaci oštećenja CNSa (teška glavobolja, vizuelni poremećaji), 7) epigastrični ili bol u gornjem-desnom kvadrantu abdomena, 8) trombocitopenija, i 9) težak zastoj u rastu ploda
Jairajpuri 2017 (203)	Blaga PE	Blaga PE je definisana kao STA≥140mmHg, DTA≥90mmHg na dva merenja u razmaku od 6h i proteinurija (≥300mg u 24h urinu ili ≥1+ kvalitativno)	Teška PE	Teška PE je definisana kao prisustvo jednog ili više kriterijuma: perzistentni STA≥160mmHg i/ili DTA≥110mmHg na bar dva merenja u razmaku od 6h; proteinurija (≥2g u 24h urinu ili ≥2+ kvalitativno); i serumski kreatinin ≥106mmol/L (isključujući ispitanike kojima je serumski kreatinin bio povišen pre ovog ispitivanja), snižen broj trombocita (<105/mL); povišena LDH (laktat dehidrogenaza); povišeni enzimi jetre (ALT, AST) i perzistentan abdominalni bol
Lu 2017 (204)	Blaga PE	ND	Teška PE	ND
Meng 2017 (205)	/	/	Rana PE	ND
Nizyaeva 2017 (206)	Kasna PE	/	Rana PE	/
Shao 2017 (207)	/	/	Teška rana PE Teška kasna PE	Teška PE je definisana kao trudnoća bez prethodno postojeće gestacione hipertenzije i bez hronične hipertenzije uz STA≥160mmHg ili DTA≥110mmHg na bar dva merenja udruženi sa značajnom proteinurijom (≥2g u 24h urinu ili 3+ kvalitativno u dva slučajno uzeta uzorka urina u razmaku od bar 4h) ili multiorganskim problemima (kao što su plućni edem, napadi, oligurija, poremećeni enzimi jetre udruženi sa epigastričnim bolom ili bolom u gornjem-desnom kvadrantu abdomena, ili perzistentni ili teški simptomi poreklom od CNSa) nakon 20. g.n.
Yang 2017 (208)	Blaga kasna PE	Kasna teška PE je definisana kao PE sa početkom ≥32. g.n. sa hipertenzijom (STA≥140mmHg i/ili DTA≥90mmHg) i proteinurijom bez istorije hipertenzije	Teška kasna PE	ND
Gunel 2018 (209)	/	/	Teška kasna PE	ND

Martinez-Fierro 2018 (210)	Kasna PE Blaga PE	Kasna PE je definisana kao PE sa početkom nakon 34+1 g.n.	Rana PE Teška PE	Rana PE je definisana kao PE sa početkom pre 34. g.n. Teška PE je definisana kao STA \geq 160mmHg ili DTA \geq 110mmHg na dva merenja u razmaku od 6h kada je ispitanik mirovao i proteinurija \geq 5g u 24h urinu ili \geq 3+ kvalitativno u dva slučajno uzeta uzorka urina u razmaku od 4h.
Motawi 2018 (177)	Terminska	Terminska PE je definisana kao PE sa početkom \geq 37. g.n.	Preterminska	Preterminska PE je definisana kao PE sa početkom <37. g.n.
Nizyaeva 2018 (211)	Kasna PE	Kasna PE je definisana kao PE sa početkom nakon 34. g.n	Rana PE	Rana PE je definisana kao PE sa početkom pre 34. g.n.
Timofeeva 2018 (212)	Blaga rana PE Blaga kasna PE	ND Kasna PE je definisana kao PE sa početkom nakon 34. g.n	Teška rana PE Teška kasna PE	Rana PE je definisana kao PE sa početkom 24-34. g.n. Teška PE je definisana kao prisustvo jednog ili više kriterijuma: 1) STA>160mmHg ili DTA>110mmHg, 2) proteinurija preko 5g u 24h urinu, 3) oligurija (<500 ml za 24h), 4) znaci respiratornih problema (plućni edem ili cijanoza), 5) oštećena funkcija jetre, 6) znaci oštećenja CNSa (teška glavobolja, vizuelni poremećaji), 7) epigastrični ili bol u gornjem-desnom kvadrantu abdomena, 8) trombocitopenija, i 9) težak zastoj u rastu ploda
H. Wang 2018 (213)	/	/	Teška rana PE	ND
Y. Wang 2018 (214)	Kasna PE	Kasna PE je definisana kao PE sa početkom nakon 34. g.n	Rana PE	Rana PE je definisana kao PE sa početkom pre 34. g.n.
Awamleh 2019 (215)	/	/	Rana PE	Rana PE je definisana kao PE sa početkom pre 34. g.n.
Dong 2019 (216)	Kasna PE	Kasna PE je definisana kao PE sa početkom nakon 34. g.n	Rana PE	Rana PE je definisana kao PE sa početkom pre 34. g.n.
Hocaoglu 2019 (217)	Blaga rana PE Blaga kasna PE	Blaga ND Kasna PE je definisana kao PE sa početkom \geq 34. g.n.	Teška rana PE Teška kasna PE	Teška ND Rana PE je definisana kao PE sa početkom pre 34. g.n.
Hromadnikova 2019 (135)	Blaga PE	ND	Teška PE	ND
Martinez-Fierro 2019 (218)	Kasna PE Blaga PE	Kasna PE je definisana kao PE sa početkom nakon 34+1 g.n.	Rana PE Teška PE	Rana PE je definisana kao PE sa početkom pre 34. g.n. Teška PE je definisana kao STA \geq 160mmHg ili DTA \geq 110mmHg na dva merenja u razmaku od bar 6h kada je ispitanik mirovao i proteinurija od \geq 5g u 24h urinu ili \geq 3+ kvalitativno u dva slučajno uzeta uzorka urina u razmaku od bar 4h
Pillay 2019 (219)	Kasna PE	Kasna PE je definisana kao novonastala hipertenzija (DTA \geq 90mmHg i STA \geq 140mmHg) i proteinurija (\geq 300mg) sa početkom \geq 34. g.n.	Rana PE	Kasna PE je definisana kao novonastala hipertenzija (DTA>90mmHg i STA>140mmHg) i proteinurija (\geq 300mg) sa početkom \leq 33. g.n.
Xiaobo 2019 (220)	Kasna PE	Kasna PE je definisana kao PE sa početkom \geq 34. g.n.	Rana PE	Rana PE je definisana kao PE sa početkom pre 34. g.n.

Youssef 2019 (221)	Blaga PE	Blaga PE je definisana kao STA ≥ 140 mmHg i/ili DTA ≥ 90 mmHg uz značajnu proteinuriju ($\geq 1+$ kvalitativno) u periodu od 20. do 34. g.n.	Teška PE	Teška PE je definisana kao teška hipertenzija (STA > 160 mmHg ili DTA > 110 mmHg) bez obzira na nivo proteinurije ili kao blaga hipertenzija uz trombocitopeniju koja raste, poremećaj funkcije jetre ili bubrega, perzistentan epigastrični bol, plućni edem, cerebralne ili vizuelne ispade
--------------------	----------	---	----------	---

4.1.2 Metilacija DNK molekula kao epigenetski marker – sistematski pregled

Od ukupno 94 publikacije koje su uključene u kvalitativnu sintezu a u kojima je ispitan nivo metilacije DNK molekula, 90 publikacija je za populaciju imalo žene, a svega 4 životinje.

Karakteristike svih 90 publikacija uključenih u sistematski pregled (populacije žena) je prikazan u Tabeli 3. Od svih analiziranih publikacija čak 63 su imale dizajn studije preseka, a svega 4 dizajn kohortne studije. Preostale publikacije su imale dizajn studije slučajeva i kontrola (18/90) ili ugnježdene studije slučajeva i kontrola u kohortnoj studiji (5/90). Ukupan broj ispitanika u svim publikacijama je bio 6197, od kojih su 2536 bile žene sa preeklampsijom, a trudnica bez PE je bilo 3661. Minimalan broj žena u grupi obolelih i kontrolnoj grupi je bio po 3, dok je maksimalan bio po 260 žena po grupi. Najveći udeo imala su istraživanja izvedena u Kini (34), zatim Sjedinjenim Američkim Državama (14), Kanadi (10) i Indiji (9). U ostalim navedenim državama su izvođene pojedinačne studije.

Ispitivane grupe su bile mečovane u 30% svih studija, a najčešća varijabla za uparivanje je bila gestaciona starost, u 15 od 27 publikacija. Samo u šest studija je mečovanje izvedeno za starost majke u vreme porođaja. Analitičke metode (ANCOVA i regresiona analiza) za kontrolisanje pridruženog faktora (*engl. Confounding*) su korišćene u četiri studije. Etnička pripadnost žena je bila saopštena u 18 studija. Homogene etničke grupe su definisane u tri studije, a korigovanje za ovu varijablu je izvedeno u pet studija. Pol deteta je uzet u obzir kao važan faktor koji utiče na nivo metilacije DNK molekula u trudnoći u 15 studija. U 9 studija su sve probe poreklom sa X hromozoma eliminisane iz analize, u dve studije je analiza izvedena odvojeno u zavisnosti od pola deteta, a u pet studija je upotrebljeno korigovanje za pol u postupku analize.

Najčešći tip tkiva koje je uzorkovano u studijama koje su ispitivale nivo metilacije DNK molekula kod trudnica sa i bez PE je bila placenta (u 75 od 90 studija). Od ukupno 25 studija koje su ovaj tip istraživanja izvodile uzorkovanjem periferne krvi trudnice, plazma je korišćena u 9 studija, serum u 2, leukociti u 9, a limfociti ili puna krv u po jednoj studiji. U malom broju studija, analiza je izvedena uzorkovanjem krvi iz pupčanika (7), arterijama iz masnog tkiva omentuma (3) i krvnih sudova (placenta i pupčana vena po jedna studija). Dizajn svih uključenih publikacija je podrazumevao poređenje nivoa metilacije DNK molekula za isto uzorkovano biološko tkivo između grupe trudnica sa i bez PE. Tkivo za analizu je najčešće uzorkovano u vreme porođaja, u 82 studije (91%). U 13 studija je tkivo uzorkovano pre porođaja, a u svega pet studija nakon porođaja. Vreme uzorkovanja nije bilo prikazano u sedam publikacija.

Najznačajniji kriterijumi za uključanje studija (prvorotke, nepušači i odsustvo prethodne hronične hipertenzije) u originalnim publikacijama su najčešće bili nedostupni. U publikacijama gde su bili dostupni: samo prvorotke su uključene u 4 studije, samo žene nepušači u 17 studija, a žene bez hronične hipertenzije u 54 publikacije. Samo 17 publikacija je navelo sva tri kriterijuma za uključanje. Svega 3 publikacije su uzele u obzir prisustvo sva tri kriterijuma kao kriterijume za uključanje. U okviru sistematskog pregleda ekstrahovani su i podaci o ostalim primenjenim kriterijumima za uključanje i isključenje u originalnim publikacijama (Tabela 4). U čak 66/90 publikacija naveden je bar jedan od dodatnih kriterijuma za isključenje/uključanje. Najčešće je dodatni kriterijum za isključenje bilo prisustvo bubrežnog oboljenja (25/90), zatim prisustvo dijabetes melitusa (23/90) i prisustvo nekog

kardiovaskularnog oboljenja (10/90). Ređe su primenjivani prethodna preeklampsija (4) i gojaznost (3). Čak 24/90 studija nisu navele ni jedan od dodatnih kriterijuma za uključnje/isključnje.

Tabela 3. Karakteristike studija uključenih u sistematski pregled nivoa metilacije molekula DNK molekula na populaciji žena sa i bez preeklampsije

Autor godina država	Dizajn studije	Veličina uzorka		Starost PE vs. kontrole	Uzorkovano tkivo	Vreme uzorkovanja	Kontrolna grupa	Mečovanje	Kriterijumi za uključivanje		
		PE	Kontrolna grupa						Sve prvoročke	Samo nepušači	Bez hronične HTA
Muller 2004 (164) Austrija	Studija slučajeva i kontrola	17 (teži oblik PE+E+HELLP)	32	32 (19.7-41.3) vs. 28.5 (8.6-42.4)	Periferna krv majke (serum)	Rane nedelje gestacije	Zdrave trudne žene sa normalnim ishodima trudnoće	Ne	ND	ND	nejasno
Chelbi 2007 (222) Francuska	Studija preseka	47	18	32.3±7.7 vs. 36.7±5.4	Placenta	Na početku porođaja	Žene koje su porođene carskim rezom bez i jednog oboljenja u toku trudnoće	Ne	ND	ND	ND
Tsui 2007 (167) Kina	Studija preseka	10	20	ND	Placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne trudne žene	Gestaciona starost	ND	ND	da
Bellido 2010 (105) Švajcarska	Studija preseka	8	25	ND	Placenta	U vreme porođaja	Trudne žene bez PE	Ne	ND	ND	ND
Bourque 2010* (223) Kanada	Kohortna	17	22	ND	Placenta	U vreme porođaja	Trudne žene koje nisu razvile PE	Ne	ND	ND	nejasno
Wang 2010 (224) Kina	Studija preseka	20	18 (PE+IUGR)	28.4±3.2 vs. 28.4±4.3	Placenta	U vreme porođaja	Trudne žene koje su porođene carskim rezom bez oboljenja u toku trudnoće	Ne	ND	ND	da
Yuen 2010 (171) Kanada	Studija preseka	8	9	33.3 (rana PE), 36.45 (kasna PE) vs. 36.03 (rane kontrole), 37.16 (kasne kontrole)	Placenta	U vreme porođaja	Trudne žene bez PE mečovane po gestacionoj starosti	Gestaciona starost	ND	ND	da
Zhao 2010 (110) Kina	Studija preseka	20	60	31.1±6.5 vs. 30.4±4.2	Periferna krv majke (plazma)	Na prijemu i 24 sata i 7 dana nakon porođaja	Žene u 1., 2. i 3. trimestru normalne trudnoće	Ne	ND	ND	ND

Chelbi 2011 (152) Francuska	Studija preseka	16	15	33.60±6.07 vs. 34.40±4.88	Placenta	U vreme porođaja	Trudne žene koje su porođene carskim rezom bez oboljenja u toku trudnoće	Ne	ND	da	da
Gao 2011 (154) Kina	Ugnježdena studija slučajeva i kontrola	24	24	31.20±5.14 , 30.36±3.67 kasna PE vs. 30.56±4.08	Placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne žene bez PE	Ne	ND	ND	da
Kulkarni 2011 (225) Indija	Studija preseka	57	30	22.27±2.97 terminska, 23.96±3.68 preterminska vs. 22.87±3.16	Placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne žene u jednoplodnoj trudnoći	Ne	ND	da	da
Zhao 2011 (111) Kina	Studija preseka	Placenta 16 Periferna krv majke 4 Krv iz pupčanika 8	Placenta 21 Periferna krv majke 6 Krv iz pupčanika 8	ND	Placenta Periferna krv majke Krv iz pupčanika	U vreme porođaja Neposredno pre započinjanja akušerske intervencije U vreme porođaja	Zdrava trudne žene	Gestaciona starost	ND	ND	da
Jia 2012 (158) Kina	Studija preseka	9	9	29.0±2.9 vs. 28.0±2.6	Placenta	U vreme porođaja	Trudne žene bez PE	Ne	ND	ND	da
Mousa 2012a (226) SAD	Studija preseka	7	5	24.9±1.4 vs. 23.0±1.7	Arterije iz masnog tkiva omentuma	U vreme porođaja	Normotenzivne trudne žene	Ne	Ne	da	da
Mousa 2012b (163) SAD	Studija preseka	21	18	24.6±1.0 vs. 26.1±1.3	Arterije iz potkožnog tkiva i masnog tkiva omentuma	U vreme porođaja	Normotenzivne trudne žene	Ne	Ne	da	da
Mousa 2012c (227) SAD	Studija preseka	7	5	25.6±4.9 vs. 26.8±6.2	Arterije iz masnog tkiva omentuma	U vreme porođaja	Normotenzivne trudne žene	Ne	Ne	da	da
Blair 2013 (151) Kanada	Studija slučajeva i kontrola	20	20	31.8 (24.9-37.3) vs. 31.8 (25.0-37.3)	Placenta	U vreme porođaja	Hromozomski normalni gubici ploda različite etiologije (prevremena ruptura ovojnice, gubitak amnionske tečnosti i inkompetentnost grlića materice), bez dokaza o abnormalnostima placente na patološkom nivou	Gestaciona starost	ND	ND	da

Czikk 2013 (153) Kanada	Studija preseka	7	9	31.7±6.7 vs. 31.1±5.4	Placenta	Tkivo placente (vili) u 1. i ranom 2. trimestru iz elektivnih prekida trudnoće U vreme porođaja (terminske trudnoće)	Trudne žene sa pritiskom <140/90, bez prethodne istorije o gestacijskom dijabetes mellitusu, bez abnormalnosti na Dopler merenju protoka kroz umbilikalnu arteriju, bez histološkog dokaza o horio- amnionitisu koje su rodile decu telesne mase >20tog centila	Ne	Ne	ne	da
Hogg 2013a (156) Kanada	Studija preseka	37	111	34.16±6.01 rana PE, 33.49±5.47 kasna PE vs. 33.10±4.74	Placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne žene bez patologije placente	Gestaciona starost i pol za podgrupu od 19 ranih PE i 19 kontrola	ND	ND	da
Hogg 2013b (157) Kanada	Studija preseka	37	111	34.16±6.01 ran PE, 33.49±5.47 kasna PE vs. 33.10±4.74	Placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne žene bez patologije placente	Ne	ND	ND	da
Kim 2013 (228) Južna Korea	Studija preseka	22	161	34.3±3.9 vs. 32.8±3.7	Periferna krv majke (plazma) Placenta	ND U vreme porođaja	Žene koje su rodile zdravu novorođenčad u terminu (>37 n.g.), bez medicinskih ili akušerskih komplikacija	Ne	Ne	ND	da
Ruebner 2013 (229) Nemačka	Studija preseka	3	3	ND	Placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne trudne žene	Ne	Ne	ND	da
Sundrani 2013 (56) Indija	Studija preseka	93	46	23.1±2.9 terminska, 23.9±4.2 pretermenska vs. 22.9±3.2	Placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne trudne žene u jednoplodnoj trudnoći	Ne	Ne	da	da
White 2013 (230) SAD	Studija slučajeva i kontrola	14	14	23.3±4.3 vs. 24.9±2.9	Periferna krv majke	U vreme porođaja (u okviru 24h od porođaja)	Normotenzivne trudne žene	Starost (±5 godina), BMI (±5kg/m ²), pušački status (svi nepušači) i etnička pripadnost	Da	da	da

Xiang 2013a (54) Kina	Studija preseka	16	16	30.95±6.48 vs. 28.5±3.73	Placenta	U vreme porođaja	Trudne žene bez oboljenja koje su porođene carskim rezom	Ne	ND	ND	ND
Xiang 2013b (231) Kina	Studija preseka	4 7 3	22 8 6	30.61±5.73 vs. 28.63±4.02	Placenta Krv iz pupčanika Periferna krv majke	U vreme porođaja U vreme porođaja ND	Zdrave žene porođene carskim rezom	Ne	ND	ND	ND
Yan 2013 (112) Kina	Studija preseka	30	30	28.5±3.8 vs. 27.9±3.0	Placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne trudne žene porođene operativnim putem zbog društvenih faktora ili abnormalnosti karlice	Ne	ND	da	ND
Anderson 2014* (149) SAD	Kohortna	6	6	22.78 (1.44) vs. 27.5 (3.65)	Periferna krv majke (leukociti) Placenta	1. trimestar U vreme porođaja	Trudne normotenzivne nerotkinje >18 godina koje nisu razvile PE	Starost majke (opseg 0–9 godina razlike) i telesna masa na prvom prenatalnom pregledu (opseg 1–20 funti razlike)	Sve nerotkinje	ND	da
Anton 2014 (150) SAD	Studija slučajeva i kontrola	31	14	27.9±7.7 PE, 28.0±8.1 terminska kontrola, 27.7±7.6 preterminalska kontrola vs. 27.0±7.2	Placenta	U vreme porođaja	Trudne žene bez komplikacija u vezi sa hipertenzijom koje su se porodile u terminu (≥37 n.g.)	Ne	ND	ND	ND
Chu 2014 (232) SAD	Studija preseka	24	24	27.9±7.2 vs. 29.3±5.4	Placenta	U vreme porođaja	Trudne žene bez hipertenzije i proteinurije tokom nekomplikovane trudnoće koje su rodile zdravu novorođenčad bez infekcije	Ne	Ne	da	da
Liu 2014 (161) Kina	Studija preseka	21	16	30.6±1.0 vs. 31.6±1.4	Placenta	U vreme porođaja	Trudne žene u jednoplodnoj trudnoći porođene elektivnim carskim rezom indikovanim	Da (nisu navedene varijable)	ND	da	da

							karličnim položajem ploda ili prethodnim carskim rezom				
Liu 2014 (233) Kina	Studija preseka	27	30	30.1±2.7 vs. 29.7±1.8	Placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne trudne žene koje su se porodile u terminu	Ne	ND	ND	ND
Liu 2014 (113) Kina	Studija slučajeva i kontrola	12	12	28.00±4.88 vs. 26.50±3.03	Placenta	U vreme porođaja	Jednoplodne trudnoće bez komplikacija	Da (nisu navedene varijable)	ne	da	da
Lu 2014 (162) Kina	Studija preseka	15	22	21-39	Placenta	1.trimestar - 6-9. n.g. u toku procedure indukovano prekida trudnoće 3.trimestar -u vreme porođaja	Zdrave trudne žene u 1. trimestru Zdrave trudne žene u terminskom porođaju	Ne	ND	ND	da
Ma 2014 (234) SAD	Studija preseka	7	22	ND	Placenta	1.trimestar- 7-12. n.g. u toku procedure indukovano prekida trudnoće 3.trimestar -u vreme porođaja	Zdrave trudne žene u 1. trimestru Zdrave trudne žene u terminskom porođaju	Ne	Ne	ne	nejasno
Nomura 2014* (114) SAD	Kohortna	5	45	24.4 (5.7) 15-41	Krv iz pupčanika Placenta	U vreme porođaja U vreme porođaja(unutar 6h od porođaja)	Trudne žene iz etničke manjine sa niskim primanjima koje nisu razvile PE	Ne	ND	ND	ND
Than 2014 (235) SAD	Studija preseka	19	19	23 (21.0-27.0) vs. 22 (20-28.5)	Placenta Krv iz pupčanika (ćelije)	U vreme porođaja U vreme porođaja	Pretermiske kontrole	Gestaciona starost	ND	ND	Da
Blair 2014 (57) Kanada	Studija preseka	10 (5 PE sa PM16)	10	35.6 (27-42) vs. 33.7 (25-41)	Placenta	U vreme porođaja	Hromozomski normalne trudnoće u 3. trimestru	Gestaciona starost	ND	ND	ND
Rahat 2014 (236) Indija	Studija preseka	30	90	26±3.38 vs. 27.90±3.44 I trimestar, 27.65±3.91 II trimestar, 28±3.5 III trimestar	Placenta Periferna krv majke (leukociti)	U vreme porođaja Neposredno pre akušerske procedure i 24h nakon porođaja(kontrole u 3. trimestru)	Zdrave jednoplodne trudnice u 1., 2. i 3. trimestru trudnoće	Ne	ND	ND	ND
Ching 2014 (115) Havaji	Studija slučajeva i kontrola	30	17	29.8±5.99 vs. 29.1±4.76	Placenta	U vreme porođaja	Terminske trudnoće bez PE	Ne	Ne	ND	da
Anderson 2015* (237)	Kohortna	3	3	25.3±0.72 (gestaciona	Placenta	U vreme porođaja	Trudne normotenzivne	Da (nisu navedene	Sve nerotkinj	ND	da

SAD				hipertenzija n=11 vs. 24.2±0.62			nerotkinje >18 godina koje nisu razvile PE	varijable)	e			
Barrett 2015 (238) Australija	Studija slučajeva i kontrola	16	20	31.0 (1.6) vs. 32.6 (1.0)	Placenta	U vreme porođaja	Trudne žene u 3. trimestru bez PE	BMI majke u trudnoći i gestaciona starost na porođaju	ND	ND	da	
Ching 2015 (116) Havaji	Studija slučajeva i kontrola	12	8	30.5±6.15 vs. 29.6±5.15	Krv iz pupčanika	U vreme porođaja	Terminske trudnoće bez PE	Ne	Ne	ND	da	
Doridot 2015 (239) Francuska	Studija preseka	5	5	ND	Placenta	U vreme porođaja	Trudne žene porođene carskim rezom koje nisu bolovale ni od jedne bolesti u toku trudnoće	Ne	ND	ND	ND	
Ge 2015 (58) Kina	Studija preseka	127	132	29.1±4.3 vs. 28.5±3.2	Periferna krv majke (plazma) Placenta	Na prijemu U vreme porođaja	Normotenzivne trudnice bez	Ne	ND	ND	ne	
Hu 2015 (240) Kina	Studija preseka	10	10	29.1±2.9 vs. 28.5±4.7	Placenta	U vreme porođaja	Trudne žene bez PE	Ne	ND	ND	ND	
Kim 2015 (160) Južna Korea	Ugnježđena studija slučajeva i kontrola	8	8	34.0 (31.6-36.0) rana PE, 34.1 (33.0-36.1) kasna PE vs. 33.0 (31.0-36.0)	Placenta Periferna krv majke	U vreme porođaja 6-41. n.g.	Trudne žene bez PE	Ne	Ne	ne	da	
Martin 2015 (241) SAD	Studija preseka	19	17	28.4 (19-37) vs. 28.2 (19-38)	Placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne trudne žene	Ne	Ne	ne	da	
Qi 2015 (53) Kina	Studija slučajeva i kontrola	45	45	30.5±2.84 blaga PE, 29.3±4.7 teška PE vs. 27.1±4.5 I trimestar, 26.8±4 II trimestar, 26.8±4.3 III trimestar	Periferna krv majke (plazma)	Na prijemu ili u momentu postavljanja dijagnoze	Normotenzivne trudne žene	Ne	ND	ND	da	
Shan 2015 (242) Kina	Studija preseka	22	20	35.82±1.40 vs. 38.65±1.04	Placenta	1. trimestar - 6-8. n.g. nakon legalnog prekida	Zdrave žene kod kojih je izveden prekid trudnoće i	Ne	ND	ND	da	

						trudnoće iz nemedicinskih razloga Terminske trdunoće i PE - U vreme porođaja	zdrave terminske trudnoće				
Shimanuki 2015 (166) Japan	Studija preseka	37	12	32 (27-45) vs. 35 (19-47)	Placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne trudne žene u terminu porođaja	Gestaciona starost	ND	ND	da
Tang 2015 (243) Kina	Studija slučajeva i kontrola	19	20	30.53±4.67 vs. 30.70±5.10	Periferna krv majke (serum) Placenta	ND U vreme porođaja	Zdrave trudne žene porođene carskim rezom	Ne	ND	ND	da
Zhu 2015 (172) Kina	Studija preseka	20	20	27.75±4.27 vs. 26.25±1.26	Placenta	U vreme porođaja	Zdrave trudne žene	Paritet i gestaciona starost	Ne	ND	da
Jin 2016 (117) Kina	Studija preseka	6	6	29.83±3.82 vs. 30.17±2.32	Placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne trudne žene bez istorije hroničnog povišenog pritiska i bez proteinurije	Da (nisu navedene varijable)	Da	ND	ND
Kim 2016 (244) Južna Korea	Studija preseka	6	6	32.3±5.4 vs. 31.6±2.4	Periferna krv majke (plazma) Placenta	Neposredno nakon postavljanja dijagnoze PE U vreme porođaja	Normotenzivne trudne žene koje su dale kliničke podatke o prethodnom carskom rezu, prevremenom porođaju, prevremenom pucanju plodovih ovojnica	Gestaciona starost	ND	ND	da
Lin 2016 (106) Kina	Studija preseka	39	25	29.36±5.69 rana PE, 28.00±6.55 kasna PE vs. 28.32±4.55	Placenta	U vreme porođaja	Zdrave trudne žene koje su se porodile u terminu	Ne	Ne	ND	ND
Rahat 2016a (245) Indija	Studija preseka	30	90	26±3.3 vs. 27.9±3.4 I trimestar, 27.6±3.9 II trimestar, 28±3.5 III trimestar	Periferna krv majke (plazma i leukociti) Placenta	Pre bilo kakve akušerske procedure 1. i 2. trimestar - nakon elektivnog prekida trudnoće 3. trimestar - U vreme porođaja	Normalna jednoplodna trudnoća u 1., 2. i 3. trimestru	Ne	ND	ND	ND
Rahat 2016b (246) Indija	Studija preseka	30	90	26±3.3 vs. 27.9±3.4 I	Periferna krv majke (plazma i leukociti)	Pre bilo kakve akušerske procedure i 24h	Normalna jednoplodna trudnoća u 1., 2. i	Gestaciona starost	ne	ND	ND

				trimestar, 27.6±3.9 II trimestar, 28±3.5 III trimestar	Placenta	nakon porođaja (samo za normalne porođaje u 3. trimestru) 1. i 2. trimestar - nakon elektivnog prekida trudnoće 3. trimestar - U vreme porođaja	3. trimestru				
Rahat 2016c (247) Indija	Studija preseka	30	90	26±3.38 vs. 27.90±3.44 I trimestar, 27.65±3.91 II trimestar, 28±3.5 III trimestar	Periferna krv majke (plazma i leukociti) Placenta	Pre bilo kakve akušerske procedure i 24h nakon porođaja (samo za normalne porođaje u 3. trimestru) 1. i 2. trimestar - nakon elektivnog prekida trudnoće 3. trimestar - U vreme porođaja	Normalna jednoplodna trudnoća u 1., 2. i 3. trimestru	Gestaciona starost	Ne	ND	ND
Wilson 2016 (107) Kanada	Studija preseka	37	13	ND	Placenta	U vreme porođaja	Prevremeni elektivni prekid različite etiologije Zdrave terminske trudnoće u toku porođaja	Ne	ND	ND	nejasno
Suzuki 2016 (248) SAD	Studija preseka	36	15	26.6±6.1 vs. 27.3±3.3	Placenta	U vreme porođaja	Žene bez PE	Ne	Ne	ne	nejasno
White 2016 (249) SAD	Studija slučajeva i kontrola	14	14	23.3±4.3 vs. 24.9±2.9	Periferna krv majke	U vreme porođaja (u okviru 24h od porođaja)	Normotenzivne trudne žene	Starost (±5 godina) i BMI (±5kg/m ²)	Da	da	da
Ye 2016 (170) Kina	Studija preseka	50	50	29.3 vs. 27.7	Periferna krv majke Placenta	1 dan pre porođaja U vreme porođaja	Zdrave trudne žene	Starost i BMI	ND	ND	ND
Yeung 2016 (250) Australija	Studija preseka	8	16	28±2 vs. 32±1	Placenta	U vreme porođaja	Trudne žene u terminskom porođaju (≥37. n.g.) bez komplikacija povezanih sa hipertenzijom	Gestaciona starost	Da	da	da
Herzog 2017 (155) Holandija	Ugnježdjena studija slučajeva i kontrola	29	36	30 (4.7) rana PE 33.3 (4.5) kasna PE vs. 31.8 (5.1)	Leukociti iz krvi pupčanika Placenta	U vreme porođaja (dok je placenta još na mestu) U vreme porođaja	Trudnoće bez komplikacija	Ne	Ne	ne	da

Jia 2017 (159) Kina	Studija preseka	12	14	37±0.39 vs. 38±0.24	Placenta	U vreme porođaja	Terminske trudnoće bez PE	Ne	ND	ND	ND
Kim 2016 (251) Južna Korea	Ugnježdena studija slučajeva i kontrola	6	6	34.1 (32.7-36.0) vs. 33.0 (31.0-35.3)	Periferna krv majke Placenta	1. trimestar - 6-14. i 15-23. n.g. tokom prenatalnih dijagnostičkih procedura 3. trimestar - U vreme porođaja	Jednoplodne trudnoće bez PE	Ne	Ne	da	da
Liu 2017 (252) Kina	Studija slučajeva i kontrola	16	16	27.14±3.77 vs. 25.83±4.18	Placenta	U vreme porođaja	Jednoplodne nekomplikovane trudnoće	Da (nisu navedene varijable)	Ne	da	da
Liu 2017 (253) Kina	Studija preseka	16	20	29.50±4.02 vs. 29.0±3.09	Placenta	U vreme porođaja	Terminske normotenzivne trudnoće	Da (nisu navedene varijable)	Ne	da	da
Majchrzak- Celinska 2017 (254) Poljska	Studija slučajeva i kontrola	11	25	27.9 (7.5) vs. 31.2 (4.8)	Placenta	U vreme porođaja (unutar 2h od porođaja)	Normotenzivne trudne žene bez proteinurije	Ne	Ne	ND	da
Sari 2017 (255) Turska	Studija preseka	260	260	29±7.03 (16-48) vs. 27.9±5.63 (16- 42)	Periferna krv majke (limfociti)	ND	Zdrave trudne žene ≥20.n.g. bez hronične hipertenzije i diabetes mellitusa	Ne	Ne	ne	da
Van den Berg 2017 (256) Holandija	Ugnježdena studija slučajeva i kontrola	Placenta22 Krv iz pupčanika 22	placenta 25 Krv iz pupčanika 25	30.0±4.7 rana PE, 33.3±4.5 kasna PE vs. 31.8±5.1	Placenta Krv iz pupčanika	U vreme porođaja U vreme porođaja	Kontrole bez i sa komplikacijama (fetalna restrikcija rasta i spontani prevremeni porođaj)	Ne	Ne	ne	da
Xiao 2017 (257) Kina	Studija preseka	19	10	31.9±2.6 vs. 29.6±4.6	Placenta	U vreme porođaja	Zdrave trudne žene porodene carskim rezom na lični zahtev ili su već imale ožiljak na materici	Ne	ND	ND	da
Zhao 2017 (108) Kina	Studija preseka	19	17	28.4±5.7 vs. 28.2±5.9	Placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne trudne žene	Ne	Ne	ne	ND
Rahat 2017 (258) Indija	Studija preseka	30	90	26±3.3 vs. 27.9±3.4 I	Placenta Periferna krv majke	U vreme porođaja 48h nakon porođaja	Zdrave jedinoplodne trudnoće u 1., 2. i	Gestaciona starost	ND	ND	ND

				trimestar, 27.6±3.9 II trimestar, 28±3.5 III trimestar	(leukociti)		3. trimestru				
Saraswathy 2017 (109) Indija	Studija preseka	103	616	ND	Periferna krv majke (plazma)	ND	Zdrave trudne žene bez sistemskih ili akušerskih komplikacija tokom čitave trudnoće	Ne	ND	ND	da
Ma 2018 (259) Kina	Studija preseka	10	10	29.37±0.74 vs. 28.33±0.62	Placenta	U vreme porođaja	Zdrave trune žene u 3. trimestru	Ne	ND	ND	nejasno
Mohammadpou r-Gharehbagh 2018 (169) Iran	Studija slučajeva i kontrola	54	55	28.4±6.9 vs. 29.4±6.3	Placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne trudne žene	Ne	Ne	ND	da
Rezaei 2018 (165) Iran	Studija slučajeva i kontrola	104	119	29.3±7.6 vs. 27.5±6.3	Placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne trudne žene	Ne	Ne	ND	da
Wilson 2018 (168) Kanada	Studija preseka	40	43	19.7-42.9 (33.3) rana PE 23.1-41.3 (34.0) kasna PE vs. pretermijska kontrola 22.2- 41.1 (32.5) termijska kontrola, 30.0- 40.2 (34.9)	Placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne trudne žene	Gestaciona starost	ND	ND	da
Alahari 2018 (260) Kanada	Studija slučajeva i kontrola	6-8	6-8	ND	Placenta	U vreme porođaja	Prevrmeno i termijski porođene normotenzivne žene mečovane po starosti sa ženama sa PE	Starost majke	ND	ND	ND
Li 2018 (55) Kina	Studija preseka	10	11	30.97 (22-40) vs. 31.36 (28-32)	Placenta	U vreme porođaja	Normalne trudne žene	Ne	ND	ND	ND
Zhu 2018 (261) Kina	Studija preseka	10	10	27.83±3.27 vs. 26.76±2.45	Placenta	U vreme porođaja	Normalne trudne žene	Ne	ND	ND	da
Zhang 2018 (174) Kina	Studija preseka	25	50	29.92±6.24 vs. 31.06±5.25	Placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne pretermijski i termijski porođene žene	Ne	ND	da	da

Fan 2019 (262) Kina	Studija slučajeva i kontrola	42	45	28.3±4.2 vs. 28.1±4.6	Placentalni krvni sudovi	U vreme porođaja	Trudne žene sa pritiskom <120/90 mmHg bez značajnih komplikacija	Ne	ND	ND	ND
Gao 2019 (263) Kina	Studija preseka	40	42	28.20±4.10 vs. 28.40±4.50	Pupčana vena	U vreme porođaja	Zdrave trudne žene definisane kao pritisak <120/90mmHg i bez klinički značajnih komplikacija	Ne	ND	ND	da
Halvatsiotis 2019 (264) Grčka	Studija preseka	6	6	33 (27-39) vs. 31.5 (25-38)	Periferna krv majke	ND	Trudne žene (volonteri) bez istorije i jednog autoimunog oboljenja, maligniteta ili pozitivne porodične anamneze za GDM i PE	Ne	ND	ND	ND
Mishra 2019a (59) Indija	Studija slučajeva i kontrola	40	39 + 26 (mečovani po gestacionoj starosti + terminske kontrole)	ND	Periferna krv majke (leukociti) Placenta	ND	Trudne žene porođene u terminu mečovane po gestacionoj starosti sa PE ženama	Gestaciona starost i starost majke	ND	ND	ND
Wang 2019 (173) Kina	Studija preseka	22	20	31.23±5.26 vs. 30.09±3.97	Placenta	U vreme porođaja	Trudnice bez PE, bez gestacione hipertenzije, fetalnog zastoja u rastu, porođene u terminu (nakon 37. g.n.)	Ne	ND	ND	ND
Mohammadpour-Gharehbagh 2019 (175) Iran	Studija preseka	92	106	28.5±6.8 vs. 29.7±6.4	Placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne trudne žene	Ne	ND	ND	ND

*Populacija u kohortnim studijama: Anderson 2015 (237) - trudne normotenzivne nerotkinje starije od 18 godina u prvom trimestru trudnoće iz lokalne zajednice; Anderson 2014 (149) - trudne normotenzivne nerotkinje starije od 18 godina u prvom trimestru trudnoće iz lokalne zajednice; Bourque 2010 (223) - trudnice sa pozitivnom ličnom anamnezom za preeklampsiju (teži oblik, rana i/ili povezana sa prevremenim gubitkom ploda), prethodno postojećom hipertenzijom, neobjašnjivim niskim vrednostima PAPP-A (<0.60 MoM) u prvom trimestru, neobjašnjivim povišenim vrednostima alfa-fetoproteina (AFP; >2.5 MoM) u drugom trimestru ili humanog horionskog gonadotropina (HCG; > 3.0 MoM); Nomura 2014 (114) - trudne žene iz etničke manjine sa niskim primanjima

Skraćenice: HTA – hipertenzija; E – eklampsija; HELLP – HELLP sindrom definisan kao hemoliza, povišeni enzimi jetre i snižen broj trombocita; IUGR – intrauterine zastoj u rastu ploda (*engl. Intrauterine Growth Retardation*); BMI – indeks telesne mase (*engl. Body Mass Index*) izračunat kao odnos telesne visine izražene u metrima i telesne mase u kilogramima; GDM – gestacioni dijabetes melitus; PM16 – placentalni mozaicizam za hromozom 16; g.n. – gestaciona nedelja; ND – nisu dostupni

Tabela 4. Ostali kriterijumi za uključenje i isključenje korišćeni u originalnim publikacijama uključenim u kvalitativnu analizu

Studija	KVB	Dijabetes	Bubrežne bolesti	Gojaznost	Prethodna PE	Drugi kriterijumi za isključenje	Drugi kriterijumi za uključenje
Bourque 2010 (223)	ND	ND	ND	ND	da	ND	Neobjašnjen nizak nivo PAPP-A u prvom trimestru (<0.60 [MoM]), neobjašnjene povišene vrednosti alfa-feto proteina u drugom trimestru (AFP>2.5 MoM) ili humanog horionskog gonadotropina (HCG; > 3.0 MoM)
Yuen 2010 (171)	ND	ND	ND	ND	ND	Mala telesna masa na rođenju	ND
Zhao 2010 (110)	da	ND	da	ND	ND	Ostala oboljenja povezana sa hipertenzijom	ND
Chelbi 2011 (152)	ND	da	da	da	ND	Višeprodne trudnoće	ND
Gao 2011 (154)	ND	ND	ND	ND	ND	Žene sa bubrežnim bolestima, prolaznom hipertenzijom u trudnoći, gestacionim dijabetes mellitusom, spontanom prekidom trudnoće, intrauterinom smrću ploda, sa fetalnim hromozomskim ili kongenitalnim anomalijama, trudnoće začete tretiranjem neplodnosti	ND
Kulkarni 2011 (225)	ND	ND	ND	ND	ND	Komplikacije trudnoće kao što su višeprodne trudnoće, hronična hipertenzija, tip I ili tip II dijabetes melitusa, napadi, bolest bubrega ili jetre, zloupotreba alkohola ili droge	Jednoplodne trudnoće
Zhao 2011 (111)	da	ND	da	ND	ND	Ostala oboljenja povezana sa hipertenzijom	ND
Jia 2012 (158)	da	ND	ND	ND	ND	Hronično oboljenje ili dugoročno uzimanje lekova, višeprodne trudnoće, prevremeno pucanje plodovih ovojnica i anomalije fetusa	ND
Mousa 2012a (226)	ND	da	ND	ND	ND	Horioamnionitis, infekcije majke, aktivna seksualno prenosiva bolest, sistemski lupus eritematosus	ND
Mousa 2012b (163)	ND	da	ND	ND	ND	Horioamnionitis, infekcije majke, aktivna seksualno prenosiva bolest, sistemski lupus eritematosus	ND
Hogg 2013a (156)	ND	ND	ND	ND	ND	Gestacioni dijabetes melitus, izolovana hipertenzija majke, višeprodna trudnoća, mrtvorodenje, genetske anomalije ploda	Žene starosti između 18 i 42 godine
Hogg 2013b (157)	ND	ND	ND	ND	ND	Gestacioni dijabetes melitus, izolovana trudnoćom indukovana hipertenzija, intrauterine smrt ploda i genetske anomalije fetusa	Žene starosti između 18 i 42 godine
Kim 2013 (228)	ND	da	da (hronična oboljenja bubrega)	ND	ND	Oboljenje jetre	ND
Ruebner 2013 (229)	ND	da	ND	ND	ND	Malignitet	ND
Sundrani 2013 (56)	ND	ND	ND	ND	ND	Komplikacije trudnoće kao što su: hronična hipertenzija, dijabetes melitus tip I ili II, napadi, oboljenje bubrega ili jetre	Jednoplodne trudnoće
White 2013 (230)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Prva trudnoća, evropsko poreklo
Xiang 2013a (54)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Kineske nacionalnosti (Han)

Yan 2013 (265)	ND	ND	ND	ND	ND	Druge komplikacije trudnoće, višeploidne trudnoće, infektivne bolesti, zavisnost od narkotika, kongenitalni deformiteti fetusa	Trudne žene u trećem trimestru
Anderson 2013 (149)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Nerotkinje u prvom trimestru (pre 14. n.g.) iz lokalne zajednice, starosti >18 godina
Chu 2014 (266)	da (vaskularno oboljenje)	ND	da	ND	ND	ND	ND
Liu 2014a (161)	da	ND	da	ND	ND	Ostala oboljenja povezana sa hipertenzijom, zloupotreba alkohola	Jednoplodne trudnoće završene elektivnim carskim rezom zbog PE, karlične prezentacije ili prethodnog carskog reza
Liu 2014c (113)	ND	da	da	ND	ND	Infekcije u toku porođaja, horioamnionitis, gestacioni dijabetes melitus, prevremena ruptura membrana, zloupotreba alkohola, dugoročna primena lekova, asistirana reprodukcija	ND
Lu 2014 (162)	ND	da	da (nefropatija)	ND	ND	Prethodna infekcija urinarnog trakta	Starost 21-39 godina
Ma 2014 (234)	ND	ND	ND	ND	ND	Ozbiljne komplikacije kod majke i abnormalnosti fetusa	ND
Nomura 2014 (114)	ND	ND	ND	ND	ND	HIV infekcija, psihoze majke, starost majke <15 godina, životno ugrožavajuće medicinske komplikacije majke ili kongenitalne i hromozomske abnormalnosti fetusa	ND
Rahat 2014 (236)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Jednoplodne trudnoće
Ching 2014 (115)	ND	da	da	ND	ND	Gestacioni dijabetes melitus, hipertireoidizam, sistemski lupus eritematozus, blizanačke trudnoće	ND
Anderson 2014 (237)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Starost majke >18 godina u prvom trimestru (<14.n.g.)
Barrett 2015 (238)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Trudne žene u trećem trimestru
Ching 2015 (116)	ND	da	da	ND	ND	Gestacioni dijabetes melitus, hipertireoidizam, sistemski lupus eritematozus	Jednoplodne trudnoće
Ge 2015 (267)	da	da	da (hronični nefritis)	ND	ND	ND	Han etnička pripadnost
Hu 2015 (240)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Kineskinje Han etničke pripadnosti koje nisu uzimale redovno propisanu terapiju
Kim 2015 (160)	ND	da	da (hronično oboljenje bubrega)	ND	da	Oboljenje jetre	Jednoplodne trudnoće
Martin 2015 (241)	ND	da	ND	ND	ND	Gestacioni dijabetes melitus	ND
Qi 2015 (53)	ND	da	ND	ND	ND	ND	Han etnička pripadnost
Shan 2015 (242)	da	da	da (hronično oboljenje bubrega)	ND	ND	Poremećaji kolagena, metabolička oboljenja	ND
Zhu 2015 (172)	da (srčana insuficijencija)	da	da	ND	ND	Višeploidne trudnoće, HIV infekcija	Kineskinje Han etničke pripadnosti porođene carskim rezom
Jin 2016 (117)	da	da	da	ND	ND	Malignitet	Trudne žene starije od 18 I mlađe od 45 godina
Kim 2016 (244)	ND	ND	da	ND	ND	Višeploidne trudnoće, gestaciona hipertenzija bez proteinurije, nefritički	ND

						sindrom dijagno-stikovano postpartalno ili drugi veliki metabolički poremećaji	
Lin 2016 (106)	ND	da	da	ND	ND	Mrtvorodenje i fetalne malformacije, imunološka oboljenja, karcinom, epilepsija, druge porođajne komplikacije, multiple trudnoće (≥3 fetusa), zavisnost od alkohola ili droga	ND
Rahat 2016b (246)	ND	ND	ND	ND	ND	Gestacioni dijabetes melitus, gestaciono trofoblastno oboljenje, intrauterine zastoj u rastu ploda, Rh- izoimunizovana žena, talasemija	ND
Robinson 2016 (107)	ND	ND	ND	ND	da	Fetalne hromozomske aberacije, fetalne malformacije, intrauterine zastoj u rastu ploda, višeprodne trudnoće	ND
Suzuki 2016 (248)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
White 2016 (249)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Prva trudnoća, Evropljanke
Ye 2016 (170)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Kineskinje Han etničke pripadnosti
Herzog 2017 (155)	ND	ND	ND	ND	ND	HIV infekcija, starost<18 godina, žene koje nisu u mogućnosti da čitaju ili razumeju Holandski jezik, višeprodne trudnoće, trudnoće komplikovane fetalnim kongenitalnim malformacijama	ND
Jia 2017 (159)	ND	ND	ND	ND	ND	Spontani prekid trudnoće, vanmaterična trudnoća, prevremeni porođaj ili mrtvorodenje	Porođaj carskim rezom
Kim 2017 (251)	ND	da	ND	ND	da	Višeprodne trudnoće, gestaciona hipertenzija bez proteinurije, nefritički sindrom nakon porođaja ili drugi velikimetabolički poremećaji	Jednoplodne trudnoće sa regularnom negom tokom trudnoće
Liu 2017a (252)	ND	da	da	ND	ND	Infekcije u toku porođaja, gestacioni dijabetes melitus, horioamnionitis, naglo pucanje plodovih ovojnica, zloupotreba alkohola, dugoročno uzimanje lekova, asistirana reprodukcija	Jednoplodne trudnoće
Liu 2017b (253)	ND	ND	da	ND	ND	Zloupotreba alkohola, dugoročna zavisnost od lekova, asistirana reprodukcija, gestacioni dijabetes melitus	ND
Majchrzak-Celinska 2017 (254)	ND	ND	ND	ND	ND	Mrtvorodenje, endokrinološka oboljenja (osim hipotireoidizma), oboljenje jetre, mentalni poremećaji, hronična infektivna oboljenja	Jednoplodna trudnoća, poljsko poreklo bele rase (evropskog porekla)
Sari 2017 (255)	ND	da	da	ND	ND	Proteinurija	ND
Van den Berg 2017 (256)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Xiao 2017 (257)	ND	da	da (hronični nefritis)	ND	ND	Sistemska lupus eritematozus	Žene Han etničke pripadnosti porođene carskim rezom
Rahat 2017 (268)	ND	ND	ND	da	ND	Intrauterine zastoj u rastu ploda, gestaciona trofoblastna bolest, gestacioni dijabetes melitus, Rh- izoimunizovane žene, talasemija	Jednoplodne trudnoće
Saraswathy 2017 (109)	ND	ND	ND	da	ND	Prethodni gubici trudnoća, placentalni poremećaji, proteinurija, gestacioni dijabetes melitus	Jednoplodne trudnoće gestacione starosti 21-40 n.g. bez sistemskog ili infektivnog oboljenja

Ma 2018 (259)	ND	ND	ND	ND	ND	Ozbiljne komplikacije majke i fetalne abnormalnosti	Žene u 3. trimestru trudnoće
Mohammadpour-Gharehbagh 2018 (169)	ND	da	da	ND	ND	Blizanačke i višepodne trudnoće, hydrops fetalis, poremećaj funkcije jetre, sva sistemska oboljenja	ND
Rezaei 2018 (165)	ND	da	da	ND	ND	Fetalni hidrops, blizanačke i višepodne trudnoće, poremećaj funkcije jetre, sva sistemska oboljenja	ND
Wilson 2018 (168)	ND	ND	ND	ND	ND	Višepodne trudnoće, fetalne i/ili placentalne hromozomske abnormalnosti	ND
Zhu 2018 (261)	da (srčana insuficijencija)	da	da	ND	ND	Višepodne trudnoće, HIV infekcija	Porodaj carskim rezom
Zhang 2019 (174)	ND	ND	ND	ND	ND	Komplikacije trudnoće kao što su: gestacioni dijabetes melitus, hronična hipertenzija, poremećaj funkcije štitne žlezde i bubrežna oboljenja, zloupotreba alkohola, asistirana reprodukcija i višepodne trudnoće	ND
Fan 2019 (262)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Vaginalni porodaj
Gao 2019 (263)	da	da	da	ND	ND	ND	ND
Halvatsiotis 2019 (264)	ND	ND	ND	ND	ND	Zloupotreba alkohola i/ili droga u toku aktuelne trudnoće, maligniteti, infekcije, hronična oboljenja	Mlađe od 40 godina
Wang 2019 (173)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Kineskinje Han etničke pripadnosti porođene carskim rezom

da – žene sa navedenim stanjem su isključene iz studije; ne – žene sa navedenim stanjem su uključene u studiju; nejasno – znači da postoje neslaganja i nejasnoće u vezi sa definisanim kriterijumom za uključenje/isključenje Skraćenice: GDM – gestacioni dijabetes melitus; HTA – hipertenzija; GTD – gestaciono trofoblastno oboljenje; CPM16 – potvrđena placentalna trizomija hr. 16; ND - nije dostupno

4.1.2.1 Asocijacija nivoa metilacije DNK molekula i preeklampsije

Asocijacija nivoa metilacije DNK molekula i preeklampsije je ispitivana na tri različita nivoa: 1) globalni nivo metilacije na nivou tkiva; 2) EWAS ispitivanje nivoa metilacije na nivou CpG mesta na molekulu DNK i 3) ciljana analiza gena (*engl. Candidate gene(s) approach*). Nivo metilacije DNK molekula je takođe izražavan u zavisnosti od fenotipa preeklampsije.

4.1.2.1.1 Globalni nivo metilacije DNK molekula u preeklampsiji

Četiri studije su ispitivale vezu između globalnog nivoa metilacije DNK molekula u tkivu i preeklampsije. Sve su analizirale globalni nivo metilacije DNK molekula u tkivu placente (114,154,225,254), dok je u jednoj studiji korišćeno i placentalno i tkivo iz pupčanika (114). U jednoj od ovih studija je pronađen niži nivo globalne metilacije DNK molekula u placenti u terminskoj i preterminskoj preeklampsiji u poređenju sa trudnim ženama bez preeklampsije (225). Takođe, jedna studija je navela značajno povišen nivo metilacije LINE-1 sekvence u placenti u ranoj preeklampsiji u poređenju sa kontrolama bez preeklampsije (154). Jedna studija je utvrdila da nema razlike u globalnom nivou metilacije (254). Studija koja je ispitivala nivo metilacije i u placentalnom tkivu i u krvi iz pupčanika je izvestila niži nivo metilacije u placentalnom tkivu, ali ne i u krvi iz pupčanika. Na osnovu studija koje su ispitivale globalni nivo metilacije DNK molekula na nivou tkiva, može se reći da su rezultati suprotni, da postoji i hiper- i hipo- metilacija, ali i odsustvo značajne razlike u nivou metilacije DNK molekula u tkivu kod žena sa i bez preeklampsije.

4.1.2.1.2 EWAS analiza metilacije DNK molekula u preeklampsiji

Analiza čitavog epigenoma je izvedena u 30 publikacija u cilju pronalaženja različito metilisanih CpG mesta povezanih sa PE. U četiri studije primenjena je samo EWAS analiza (dve su analizirale nivo metilacije DNK molekula u placenti, jedna u placenti i perifernoj krvi majke i jedna u placenti i krvi iz pupčanika), dok su preostalih 26 kombinovale analizu epigenoma sa ciljanom analizom gena. U 23 studije je analiziran nivo metilacije u placenti, u dve studije u perifernoj krvi majke (leukociti), po 3 su koristile krv iz pupčanika i arterije iz masnog tkiva omentuma, 1 je analizu izvela na uzorcima placente i periferne krvi majke (leukociti) i u jednoj studiji je meren nivo metilacije na uzorku placente i ćelija iz krvi iz pupčanika. U skoro svim studijama pronađena su značajno različito metilisana CpG mesta, uključujući hiper- i hipo- metilaciju (Tabela 5). U 14 od 19 studija je u tkivu placente pronađen veći broj hipometilisanih CpG mesta kod žena sa preeklampsijom u poređenju sa ženama bez preeklampsije, dok je u tri studije koje su analizirale leukocite iz periferne krvi majke, otkrivena predominantna hipermetilacija kod PE trudnica. Rezultati studija u kojima je uzorkovana krv iz pupčanika su heterogeni. Jedna od njih navodi veći broj hipometilisanih, dok druga izveštava više hipermetilisanih mesta. Pet od svih 30 studija koje su koristile ispitivanje nivoa metilacije DNK molekula na nivou čitavog epigenoma je pokazalo da se broj hipo- i/ili hipermetilisanih mesta razlikuje između rane PE i kontrolne grupe, dok ova razlika uopšte nije pronađena ili je uočena na malom broju CpG mesta kada su upoređivane kasna PE i kontrolna grupa (155,168,232,256,269). Sveukupni zaključak EWAS studija je da postoji predominantna hipometilacija CpG mesta u tkivu placente

(14/19), dok je hipermetilacija dominantan nalaz studija koje su EWAS istraživanje sprovele na belim krvnim zrnima majke (3/3) kod trudnica sa preeklampsijom u poređenju sa trudnicama bez preeklampsije.

Tabela 5. Rezultati EWAS studija koje su ispitivale nivo metilacije DNK molekula kod žena sa i bez preeklampsije

Studija	Epigenetski metod	Rezultat studije
Bourque 2010 (223)	IlluminaGoldenGateMethylation Cancer Panel 1 array	Nema značajne razlike u nivou metilacije DNK molekula na nivou genoma na uzorku tkiva placente između PE i normotenzivnih kontrola.
Yuen 2010 (269)	IlluminaGoldenGateMethylation Cancer Panel 1	192 lokusa su hipometilisana u tkivu placente kod rane PE, a ni jedan kod kasne PE u poređenju sa normotenzivnim kontrolama.
Jia 2012 (158)	NimbleGen 385K	102 gena su značajno hipermetilisana, a 194 hipometilisana, na nivou CpG ostrva povezanih sa promotorom tih gena u tkivu placente kod teške PE u poređenju sa normotenzivnim kontrolama.
Mousa 2012a (226)	HM 27K	ND
Mousa 2012b (163)	HM 27K	ND
Mousa 2012c (227)	HM 27K	4184 CpG mesta (3736 gena) je različito metilisano u arterijama masnog tkiva omentuma kada se porede žene sa PE i normotenzivne kontrole.
Blair 2013 (151)	HM 450K	38840 CpG mesta je značajno različito metilisano u ranoj PE u placenti. Većina (74,5%) ovih mesta su hipometilisana.
Hogg 2013a (156)	HM 450K	ND
White 2013 (230)	HM 27K	PE je povezana sa hipermetilacijom u perifernoj krvi majke (koncentrisana suspenzija leukocita - <i>engl. buffy coat</i>). 729 CpG mesta je hipermetilisano, dok je 268 hipometilisano u PE u poređenju sa kontrolama.
Anderson 2015 (149)	HM 450K	Značajna razlika u nivou DNK metilacije je utvrđena za 207 CpG mesta u leukocitima, od kojih je 64% pokazalo povećan nivo, a preostalih 36% je bilo povezano sa smanjenjem nivoa metilacije. Većina CpG mesta koja su bila hipermetilisana u leukocitima su takođe hipermetilisana i u tkivu placente. Takođe, mesta koja su pokazala hipometilaciju u leukocitima, su uglavnom hipometilisana i u tkivu placente.
Anton 2014 (150)	HM 450K	3411 različito metilisani gena nakon poređenja prevremene PE (<37. n.g.) i normotenzivnih kontrola (3132 hipermetilisanih i 279 hipometilisanih). Ukupno 179 gena je bilo različito metilisano (164 hiper- i 15 hipo- metilisanih) nakon poređenja terminska PE (≥37. n.g.) i kontrola.
Chu 2014 (266)	Infinium microarray (EpiTyperMassARRAY)	49 različito metilisanih CpG mesta (78% hipometilisanih) u ranoj PE placenti u poređenju sa normotenzivnim kontrolama (nakon isključivanja X hromozom specifičnih proba). Manji broj različito metilisanih mesta je identifikovan kada su se poredile kasna PE i kontrole. Samo jedno CpG mesto, MC1R, je bilo različito metilisano kada su upoređene rana i kasna PE.
Liu 2014 (233)	Methylated-CpG island recovery assay (MIRA)	8191 (2140 gena) različito metilisanih regiona u placenti nakon poređenja PE i kontrola
Blair 2014 (57)	HM 450K	ND
Ching 2014 (115)	HM 450K	9995 različito metilisanih mesta u tkivu placente nakon poređenja rane PE i kontrola (91,9% od njih su bila hipermetilisana).
Anderson 2014 (237)	NimbleGen	ND
Ching 2015 (116)	HM 450K	Hipometilacija je uočena kod rane PE u krvi iz pupčanika u poređenju sa kontrolama, od kojih je bilo 51486 hipometilisanih i 12563 hipermetilisanih CpG mesta.
Martin 2015 (241)	HM 450K	Utvrđeno je 989 različito metilisanih mesta u poređenju PE i normotenzivnih kontrola. Većina (80,7%) je hipometilisana u tkivu placente žena sa PE u poređenju sa normotenzivnim trudnicama, dok je svega 19,3% hipometilisanih.
Zhu 2015 (172)	[h]MeDIP with MeDIP-seq	Ukupno 714 različito metilisanih regiona je pronađeno u poređenju kasne PE i kontrola. 487 (68,2%) je bilo hipermetilisano.
Xuan 2016 (117)	NimbleGen	Pronađeno je 1664 promotera sa izmenjenim nivoom metilacije DNK molekula u placenti u PE u poređenju sa normotenzivnim kontrolama (663 hipermetilisanih i 1001 hipometilisani).
Kim 2016 (244)	HM 450K	U perifernoj krvi majke pronađeno je 71 različito metilisano CpG mesto (44 hiper-

		i 27 hipo- metilisanih), dok je u placenti otkriveno 365 različito metilisanih CpG mesta (37 hiper- i 328 hipo- metilisanih). ND
Wilson 2016 (107)	HM 450K	
Suzuki 2016 (248)	HELP tagging	Pronađeno je 123, 85, i 99 različito metilisanih CpG mesta povezanih sa hipertenzijom, proteinurijom i hipertenzijom i proteinurijom u tkivu placente.
White 2016 (249)	HM 27K	Od 73 analiziranih CpG mesta, mesta vezana za 6 gena su različito metilisana kod PE u poređenju sa kontrolama u perifernoj krvi majke (koncentrisana suspenzija leukocita - <i>engl. buffy coat</i>).
Yeung 2016 (250)	HM 450K	Ukupno 303 različito metilisanih regiona nakon korekcije za gestacionu starost (214 hiper- i 89 hipo- metilisanih) u tkivu placente nakon poređenja PE i kontrola.
Herzog 2017 (155)	HM 450K	5001 uglavnom hipermetilisanih mesta u uzorku leukocita iz krvi pupčanika i 869 uglavnom hipometilisanih mesta u placenti. Nivo metilacije u leukocitima iz krvi pupčanika u ranoj PE se jasno izdvaja. U poređenju rane PE i prevremenih rođenja, pronađeno je 12040 (28%) različito metilisanih CpG mesta u leukocitima iz krvi pupčanika i 5668 (0,5%) različito metilisanih mesta u placenti. Samo jedno različito metilisano mesto je utvrđeno kada se poredila rana PE i kontrole bez komplikacija. Ni jedno značajno različito metilisano CpG mesto nije detektovano kada se poredi kasna PE i kontrole.
Van den Berg 2017 (256)	HM 450K	Nivo metilacije DNK molekula se značajno razlikuje kada se poredi rana PE i spontani prevremeni porođaji na 6 CpG mesta (hipometilacija) u placenti i na 21 CpG mestu u leukocitima iz krvi pupčanika (hipermetilacija). Značajno različit nivo metilacije je detektovan na 6 CpG mesta u placenti i 11 CpG mesta u leukocitima iz krvi pupčanika kada se poredi rana PE sa nekomplikovanim kontrolama. Nije utvrđena razlika u nivou metilacije DNK molekula kada je upoređivana kasna PE i kontrole. Većina različito metilisanih CpG mesta je hipometilisana u placenti, a hipermetilisana u leukocitima iz krvi pupčanika.
Zhao 2017 (108)	HM 450K	2667 različito metilisanih regiona (1433 hiper- i 1234 hipo- metilisanih) i 464 različito metilisanih ostrva u poređenju PE i normotenzivnih kontrola.
Wilson 2018 (168)	HM 450K	1703 mesta je različito metilisano u placenti u ranoj PE u poređenju sa pretermijskim kontrolama, dok je samo nekoliko povezano sa kasnom PE u poređenju sa terminskim kontrolama.
Wang 2019 (173)	HM 450K	Ukupno 464 proba je značajno različito metilisano. 459 (98,9%) je hipometilisano u ranoj PE u poređenju sa kontrolama u placenti.

4.1.2.1.3 Metilacija DNK molekula kao ciljana analiza gena u preeklampsiji

Rezultati studija koje su analizirale nivo metilacije DNK molekula predefinisanih gena su prikazani prema težini kliničke slike preeklampsije. Najčešće analizirani delovi gena su bili promotori i CpG ostrva. U ovim studijama su analizirani različiti tipovi tkiva, ali je studijski dizajn podrazumevao poređenje istog tkiva među grupama. U 13 studija koje su za populaciju imale trudnice sa težom formom preeklampsije utvrđen je viši nivo metilacije DNK molekula kod PE trudnica u poređenju sa trudnicama bez preeklampsije za gene: *H19* (154,162), *CDH11* (150), *TNF* (150), *LINE-1* (154), *Alu* (154), *NR3C1* (156), *CRHBP* (156), *YWHAQ (T-14-tau)* (161), *DLL1* (166), NuRD (260), BARX (260), MMP9 (55), i VEGF (56) u tkivu placente, *APC* (270), *HYP2* (251) u plazmi (periferna krv majke), *FAS* (116), *ACTA2* (116), *PI3KRI* (116), *MIR145* (116), *LOC728264* (116), *IL12B* (116), *MIR24-2* (116) u ćelijama iz krvi pupčanika, dok je u 15 studija pokazan niži nivo metilacije DNK molekula sledećih gena *NCAM1* (150), *INHBA* (151), *BHLHE40* (151), *SLC2A1* (151), *ADAM12* (151), *TBX15* (116), *LEP* (157), *TERT* (107), *TNFAIP8* (106), *DNMT3A* (107), *VEGF* (56), *AKT1* (256), *CRTC1* (256), *PER1* (256), *CSKNIE* (256), *PRDX1* (256), *RORA* (256), *ARNTL2* (256), *CLOCK* (256), *CRY2* (256), *PER2* (256), *FOXO3* (256), *MAPK1* (256), *PRDX5* (256), *PRKCA* (256), *CAPG* (269), *GLI2* (269), *KRT13* (269), *TIMP-3* (269), *E2F4* (260), *C12orf75* (173), *PVT1_MIR1204* (173), *NDUFAF3* (173), *ARSG* (173), *FYCO1* (173), *SULF2* (173), *PVT1* (173), *OBSL1* (173), *MERTK* (173), *C2* (173), *PEBP1* (173), *SKI* (173), *CCDC68* (173) u placenti, *APC* (164) u serumu majke, *MASPIN*

(53) u plazmi majke i *MMP1* (163) u arterijama iz masnog tkiva omentuma (Tabela 6). ORA analiza na listi hiper- i hipo- metilisanih gena za teže forme preeklampsije je pokazala značajan rezultat na nivou regulatorne DNK sekvence i sekvence za koju se vezuje faktor transkripcije ($p < 10e^{-5}$).

Tabela 6. Nivo metilacije DNK molekula kod žena sa težom formom PE u poređenju sa ženama bez preeklampsije

Gen	Broj CpG mesta	Region	DNK metilacija	Tkivo	Forma PE	Ref.
<i>H19</i>	/	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(154)
	7	egzon 1	Hipometilacija	Placenta	Teška PE	(162)
<i>CDH11</i>	1	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(150)
<i>NCAM1</i>	1	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(150)
<i>TNF</i>	1	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(150)
<i>INHBA</i>	1	5' UTR	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(151)
<i>BHLHE40</i>	1	Telo	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(151)
<i>SLC2A1</i>	1	Telo	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(151)
<i>ADAM12</i>	1	Telo	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(151)
<i>LINE-1</i>	/	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(154)
<i>TBX15</i>	39	promotor	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(116)
<i>Alu</i>	/	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(154)
<i>NR3C1</i>	Više	promotor	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(156)
<i>CRH</i>	Više	5' UTR	Nema razlike	Placenta	Rana PE	(156)
<i>CRHBP</i>	Više	intron 3	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(156)
<i>LEP</i>	Više	promotor	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(157)
<i>TERT</i>	1 (cg01934390)	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(107)
<i>TNFAIP8</i>	1	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(106)
<i>YWHAQ (T-14-tau)</i>	19	promotor	Hipometilacija	Placenta	Teška PE	(161)
<i>WNT2</i>	7	promotor	Nema razlike	Placenta	Rana PE	(174)
<i>DNMT1</i>	1 (cg07627628)	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(107)
	1 (cg26538782)	/	Hipometilacija			
<i>DNMT3A</i>	1 (cg11779362)	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(107)
<i>DLL1</i>	/	promotor	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(166)
<i>NOTCH1</i>	/	promotor	Nema razlike	Placenta	Rana PE	(166)
<i>VEGF</i>	23	promotor	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(56)
<i>FLT-1</i>	30	promotor	Nema razlike	Placenta	Rana PE	(56)
<i>KDR</i>	37	promotor	Nema razlike	Placenta	Rana PE	(56)
<i>AKT1</i>	1	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(256)
<i>CRTC1</i>	1	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(256)
<i>PER1</i>	1	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(256)
<i>CSKN1E</i>	1	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(256)
<i>PRDX1</i>	1	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(256)
<i>RORA</i>	1	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(256)
<i>ARNTL2</i>	1	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(256)
<i>CLOCK</i>	2	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(256)
<i>CRY2</i>	3	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(256)
<i>PER2</i>	4	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(256)
<i>FOXO3</i>	5	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(256)
<i>MAPK1</i>	2	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(256)
<i>PRDX5</i>	1	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(256)
<i>PRKCA</i>	2	/	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(256)
<i>CAPG</i>	2	promotor	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(171)
<i>GLI2</i>	2	promotor	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(171)
<i>KRT13</i>	2	promotor	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(171)
<i>NuRD</i>	/	promotor	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(260)
<i>BARX</i>	/	promotor	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(260)
<i>E2F4</i>	/	promotor	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(260)
<i>MMP9</i>	1	promotor	Hipometilacija	Placenta	Teška PE	(55)

<i>C12orf75</i>	1	Telo	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(173)
<i>PVT1_MIR1204</i>	1	TSS200	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(173)
<i>NDUFAF3</i>	1	TSS200	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(173)
<i>ARSG</i>	1	Telo	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(173)
<i>FYCO1</i>	1	Telo	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(173)
<i>SULF2</i>	1	5' UTR	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(173)
<i>PVT1</i>	1	Telo	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(173)
<i>OBSL1</i>	1	Telo	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(173)
<i>MERTK</i>	1	Telo	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(173)
<i>C2</i>	1	1. egzon	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(173)
<i>PEBP1</i>	1	Telo	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(173)
<i>SKI</i>	1	Telo	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(173)
<i>CCDC68</i>	1	TSS200	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(173)
<i>DKK1</i>	5	promotor	Nema razlike	Placenta	Rana PE	(174)
<i>TIMP-3</i>	/	/	Nema razlike	Serum	Teška PE	(164)
	2	promotor	Hipometilacija	Placenta	Rana PE	(171)
<i>RASSF1A</i>	/	/	Nema razlike	Serum	Teška PE	(164)
<i>CDH1</i>	/	/	Nema razlike	Serum	Teška PE	(164)
<i>PTGS2</i>	/	/	Nema razlike	Serum	Teška PE	(164)
<i>BLT1</i>	/	/	Nema razlike	Serum	Teška PE	(164)
<i>APC</i>	/	/	Hipometilacija	Serum	Teška PE	(164)
	/	/	Hipometilacija	Plazma	Teška PE	(53)
<i>HYP2</i>	/	/	Hipometilacija	Plazma	Rana PE	(251)
<i>MASPIN (SERPINB5)</i>	/	/	Hipometilacija	Plazma	Teška PE	(53)
<i>FAS</i>	1	/	Hipometilacija	Krv pupčanika	Rana PE	(116)
<i>ACTA2</i>	1	/	Hipometilacija	Krv pupčanika	Rana PE	(116)
<i>PI3KR1</i>	1	/	Hipometilacija	Krv pupčanika	Rana PE	(116)
<i>MIR145</i>	2	/	Hipometilacija	Krv pupčanika	Rana PE	(116)
<i>LOC728264</i>	2	/	Hipometilacija	Krv pupčanika	Rana PE	(116)
<i>IL12B</i>	1	/	Hipometilacija	Krv pupčanika	Rana PE	(116)
<i>IGF1</i>	1	/	Nema razlike	Krv pupčanika	Rana PE	(116)
<i>MIR24-2</i>	1	/	Hipometilacija	Krv pupčanika	Rana PE	(116)
<i>MMP1</i>	1	promotor	Hipometilacija	Arterije masnog tkiva omentuma	Teška PE	(116)

Kod blaže forme PE, u dve studije je pronađen viši nivo metilacije DNK molekula na nivou gena *ACAP2* (172), *CLIC6* (172), *GATA4* (172), *PCDH9* (172), *CCDC149* (172), *PTPRN2-A* (172), *PTPRN2-B* (172), i *RBFOX1* (172), dok je niži nivo pronađen za gene *INHBA* (224), *BHLHE40* (151), *SLC2A1* (151), i *PTPRN2-A* (172) u plazmi (periferna krv majke) kod blaže forme PE u poređenju sa ženama bez preeklampsije (Tabela 7).

Tabela 7. Nivo metilacije DNK molekula kod žena sa lakšom formom PE u poređenju sa ženama bez preeklampsije

Gen	Broj CpG mesta	Region	DNK metilacija	Tkivo	Forma PE	Ref.
<i>COL5A1</i>	1	/	Nema razlike	Placenta	Kasna PE	(150)
<i>INHBA</i>	2	5' UTR	Hipometilacija	Placenta	Kasna PE	(151)
<i>BHLHE40</i>	1	Telo	Hipometilacija	Placenta	Kasna PE	(151)
<i>SLC2A1</i>	1	Telo	Hipometilacija	Placenta	Kasna PE	(151)
<i>ADAM12</i>	1	Telo	Nema razlike	Placenta	Kasna PE	(151)
<i>LINE-1</i>	/	/	Nema razlike	Placenta	Kasna PE	(154)
<i>Alu</i>	/	/	Nema razlike	Placenta	Kasna PE	(154)
<i>CRH</i>	Više	5' UTR	Nema razlike	Placenta	Kasna PE	(156)
<i>CRHBP</i>	Više	intron 3	Nema razlike	Placenta	Kasna PE	(156)
<i>LEP</i>	Više	promotor	Nema razlike	Placenta	Kasna PE	(157)
<i>TERT</i>	1 (cg01934390)	promotor	Nema razlike	Placenta	Kasna PE	(107)

	1 (cg11832804)	promotor				
<i>DNMT1</i>	1 (cg07627628)	/	Nema razlike	Placenta	Kasna PE	(107)
	1 (cg26538782)	/				
<i>NOTCH1</i>	/	promotor	Nema razlike	Placenta	Kasna PE	(166)
<i>VEGF</i>	23	promotor	Hipometilacija	Placenta	Kasna PE	(56)
<i>FLT-1</i>	30	promotor	Nema razlike	Placenta	Kasna PE	(56)
<i>KDR</i>	37	promotor	Nema razlike	Placenta	Kasna PE	(56)
<i>ACAP2</i>	4	promotor	Hipometilacija	Placenta	Kasna PE	(172)
<i>CLIC6</i>	11	promotor	Hipometilacija	Placenta	Kasna PE	(172)
<i>GATA4</i>	9	promotor	Hipermetilacija	Placenta	Kasna PE	(172)
<i>PCDH9</i>	7	promotor	Hipermetilacija	Placenta	Kasna PE	(172)
<i>PTPRN2-A</i>	20	promotor	Hipometilacija	Placenta	Kasna PE	(172)
<i>CCDC149</i>	/	promotor	Hipermetilacija	Placenta	Kasna PE	(172)
<i>PTPRN2-A</i>	/	promotor	Hipermetilacija	Placenta	Kasna PE	(172)
<i>PTPRN2-B</i>	/	promotor	Hipermetilacija	Placenta	Kasna PE	(172)
<i>RBFOX1</i>	/	promotor	Hipermetilacija	Placenta	Kasna PE	(172)
<i>MASPIN (SERPINB5)</i>	/	/	Nema razlike	Plazma	Blaga SE	(53)
<i>MMP1</i>	1	promotor	Nema razlike	Arterije iz masnog tkiva omentuma	Blaga SE	(163)

U tabeli 8 su prikazani geni čiji je nivo metilacije ispitivan kod žena sa nespecifičnom formom PE u poređenju sa ženama bez PE.

Tabela 8. Nivo metilacije DNK molekula kod žena sa nespecifičnom formom PE u poređenju sa ženama bez preeklampsije

Gen	Broj CpG mesta	Region	DNK metilacija	Tkivo	Ref.
<i>CYP27B1</i>	/	/	hipermetilacija	Placenta	(237)
<i>VDR</i>	/	promotor	hipermetilacija	Placenta	(237)
<i>RXR</i>	/	/	hipermetilacija	Placenta	(237)
<i>CPLX2</i>	/	TSS 500, 5'-UTR	nema razlike; hipometilacija	placenta; leukociti	(149)
<i>KIAA1609</i>	/	Telo	nema razlike; hipometilacija	placenta; leukociti	(149)
<i>MFAP2</i>	/	TSS 500, TSS 1500	nema razlike; hipometilacija	placenta; leukociti	(149)
<i>SERPINA9</i>	/	TSS 500, TSS 1500	hipermetilacija; hipometilacija	placenta; leukociti	(149)
<i>SERPINA5</i>	/	TSS 1500	nema razlike; nema razlike	placenta; leukociti	(149)
<i>CD80</i>	/	TSS 1500	nema razlike; hipometilacija	placenta; leukociti	(149)
<i>KRT23</i>	/	TSS 1500	nema razlike; hipometilacija	placenta; leukociti	(149)
<i>PKHD1</i>	/	TSS 500, TSS 1500	nema razlike; hipometilacija	placenta; leukociti	(149)
<i>STMN2</i>	/	Telo	nema razlike; hipometilacija	placenta; leukociti	(149)
<i>RAP1A</i>	/	TSS 1500	nema razlike; hipometilacija	placenta; leukociti	(149)
<i>UBE2G2</i>	/	5'-UTR, telo, TSS 1500	nema razlike; hipometilacija	placenta; leukociti	(149)
<i>KHDC1</i>	/	TSS 1500	nema razlike; hipometilacija	placenta; leukociti	(149)
<i>PLEKHA2</i>	/	5'-UTR	nema razlike; hipometilacija	placenta; leukociti	(149)
<i>LPL</i>	4	promotor	nema razlike	Placenta	(238)
<i>SERPINB5</i>	21	promotor	nema razlike	Placenta	(105)
<i>RASSF1A</i>	22	promotor	nema razlike	Placenta	(105)
	16	promotor	nema razlike	Placenta	(160)
	/	/	hipermetilacija; hipermetilacija	placenta; plazma	(228)

	4	promotor	nema razlike; hipometilacija	placenta; leukociti	(246)
	/	promotor	nema razlike	Placenta	(167)
	/	/	hipermetilacija	Plazma	(110)
	/	promotor	hipermetilacija	Plazma	(109)
<i>ICR1</i>	2	/	nema razlike	Placenta	(223)
<i>ICR2</i>	7	/	nema razlike	Placenta	(223)
<i>H19</i>	/	promotor	nema razlike	Placenta	(223)
<i>CDKN1C</i>	13	promotor	nema razlike	Placenta	(223)
<i>PEG10</i>	/	promotor	nema razlike	Placenta	(223)
<i>PLAGL1</i>	/	promotor	nema razlike	Placenta	(223)
<i>SNRPN</i>	/	promotor	nema razlike	Placenta	(223)
<i>MEST</i>	/	egzon 1	nema razlike	Placenta	(223)
<i>LINE-1</i>	7	/	nema razlike	Placenta	(223)
	4	/	nema razlike	Placenta	(254)
<i>SERPINA3</i>	14	promotor	hipometilacija	Placenta	(115)
<i>PAPPA2</i>	1	/	hipermetilacija	Placenta	(115)
<i>PSMD8</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(115)
<i>NFKB2</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(115)
<i>GRB2</i>	1	/	hipermetilacija	Placenta	(115)
<i>FLJ45983</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(232)
<i>CDKN2A</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(232)
<i>POLD4</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(232)
<i>CDKN2A</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(232)
<i>LAX1</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(232)
<i>BCDIN3</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(232)
<i>CCRL2</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(232)
<i>RPS2</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(232)
<i>KLHL21</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(232)
<i>ELA2B</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(232)
<i>TSPAN18</i>	1	/	hipermetilacija	Placenta	(232)
<i>CEACAM7</i>	1	/	hipermetilacija	Placenta	(232)
<i>GATA5</i>	1	/	hipermetilacija	Placenta	(232)
<i>MIR34-A</i>	/	promotor	hipometilacija	Placenta	(239)
	/	promotor	hipometilacija	Placenta	(165)
<i>MTHFR</i>	/	promotor	hipermetilacija; hipermetilacija	placenta; plazma	(58)
	/	promotor	nema razlike	Placenta	(57)
	17	promotor	hipermetilacija; hipometilacija	leukociti; placenta	(59)
<i>LEP</i>	62	promotor	hipometilacija	Placenta	(54)
<i>11β-HSD2</i>	49	promotor	nema razlike	Placenta	(240)
<i>CAPN2</i>	30	promotor	hipometilacija	Placenta	(158)
<i>EPHX2</i>	12	promotor	hipometilacija	Placenta	(158)
	6	promotor	hipometilacija	Limfociti	(255)

<i>ADORA2B</i>	32	promotor	hipometilacija	Placenta	(158)
<i>SOX7</i>	22	promotor	hipometilacija	Placenta	(158)
<i>CXCL1</i>	46	promotor	hipometilacija	Placenta	(158)
<i>CDX1</i>	33	promotor	hipometilacija	Placenta	(158)
<i>IGFBP5</i>	11	promotor	hipometilacija	Placenta	(159)
<i>DSCR3</i>	12	Telo	nema razlike	Placenta	(160)
<i>SOD1</i>	4	Telo	nema razlike	Placenta	(160)
<i>C2CD2</i>	11	Telo	nema razlike	Placenta	(160)
<i>UMODUL1</i>	6	Telo	nema razlike	Placenta	(160)
<i>ENST00000433952:- 7924--7988</i>	8	promotor	nema razlike	Placenta	(160)
<i>TERT</i>	1	/	hipermetilacija; hipermetilacija	placenta; plazma	(244)
<i>hTERT</i>	/	promotor	nema razlike; nema razlike	placenta; leukociti	(236)
<i>HLA-DOB</i>	1	Telo	hipermetilacija; hipermetilacija	placenta; plazma	(244)
<i>ACAP1</i>	1	/	hipermetilacija; hipermetilacija	placenta; plazma	(244)
<i>SSTR5</i>	1	/	hipermetilacija; hipermetilacija	placenta; plazma	(244)
<i>NBL1</i>	1	/	hipermetilacija; hipermetilacija	placenta; plazma	(244)
<i>LRRTM4</i>	1	Telo	hipermetilacija; hipermetilacija	placenta; plazma	(244)
<i>NTN4</i>	1	/	hipermetilacija; hipermetilacija	placenta; plazma	(244)
<i>TRPS1</i>	1	Telo	hipermetilacija; hipermetilacija	placenta; plazma	(244)
<i>ITPKB</i>	1	TSS 1500	hipermetilacija; hipermetilacija	placenta; plazma	(244)
<i>HECW1</i>	1	Telo	hipermetilacija; hipermetilacija	placenta; plazma	(244)
<i>MIR193B</i>	1	TSS 1500	hipometilacija; hipometilacija	placenta; plazma	(244)
<i>GRK5</i>	1	Telo	hipometilacija; hipometilacija	placenta; plazma	(244)
<i>SYDE1</i>	1	/	hipometilacija; hipometilacija	placenta; plazma	(244)
<i>GRM3</i>	1	Telo	hipometilacija; hipometilacija	placenta; plazma	(244)
<i>BAI1</i>	1	Telo	hipometilacija; hipometilacija	placenta; plazma	(244)
<i>LINC00871</i>	1	Telo	hipometilacija; hipometilacija	placenta; plazma	(244)
<i>ADARB2</i>	1	Telo	hipometilacija; hipometilacija	placenta; plazma	(244)
<i>CDH4</i>	1	Telo	hipometilacija; hipometilacija	placenta; plazma	(244)
<i>KRT15</i>	1	TSS 1500	hipometilacija; hipometilacija	placenta; plazma	(244)
<i>MIR137HG</i>	1	Telo	hipometilacija; hipometilacija	placenta; plazma	(244)
<i>RESISTIN</i>	/	/	hipometilacija	Placenta	(233)
<i>GLUT3</i>	/	/	hipermetilacija	Placenta	(233)
<i>RBP4</i>	/	/	hipometilacija	Placenta	(233)
<i>PPARα</i>	/	/	nema razlike	Placenta	(233)
<i>MASPIN</i>	13	promotor	hipometilacija	Placenta	(113)
<i>TF</i>	/	promotor	hipometilacija	Placenta	(252)
<i>WNT2</i>	/	promotor	hipermetilacija	Placenta	(253)
	/	TSS	hipermetilacija	Placenta	(250)
<i>WNT2</i>	/	TSS	hipermetilacija	Placenta	(250)
<i>IGF1</i>	1	promotor	hipermetilacija	Placenta	(259)
<i>GATAD1</i>	9	3`UTR	hipometilacija	Placenta	(234)
<i>HSD11B2</i>	1	promotor	hipometilacija	Placenta	(254)
<i>RUNX3</i>	6	promotor	nema razlike	Placenta	(254)
<i>MMP1</i>	1	promotor	hipometilacija	arterije masnog tkiva omentuma	(226)

<i>TBXAS1</i>	/	/	hipometilacija	arterije masnog tkiva omentuma	(227)
<i>APC</i>	11	promotor	hipometilacija; nema razlike	placenta; leukociti	(247)
<i>TIMP-3</i>	57	promotor	hipometilacija	Placenta	(54)
<i>MMP9</i>	/	promotor	hipermetilacija; nema razlike	placenta; leukociti	(245)
	7	promotor	hipometilacija	Placenta	(224)
<i>TIMP-1</i>	1	promotor	nema razlike	placenta; leukociti	(245)
<i>STAT5A</i>	6	promotor	hipometilacija	Plazma	(246)
<i>PRKCDBP</i>	13	promotor	hipermetilacija; nema razlike	placenta; leukociti	(247)
<i>P16</i>	7	promotor	hipometilacija; hipometilacija	placenta; leukociti	(247)
<i>RB1</i>	16	promotor	hipometilacija; hipometilacija	placenta; leukociti	(247)
<i>ERVW-1</i>	20	promotor	hipermetilacija	Placenta	(229)
<i>LAMA4</i>	33	promotor	nema razlike	Placenta	(242)
<i>HLA-G</i>	4	promotor	hipermetilacija	Placenta	(243)
<i>LGALS13</i>	1	promotor	hipometilacija	Placenta	(235)
<i>LGALS16</i>	2	promotor	hipermetilacija	Placenta	(235)
<i>LGALS14</i>	3	promotor	nema razlike	Placenta	(235)
<i>C-MYC</i>	/	promotor	hipermetilacija; hipometilacija	placenta; leukociti	(236)
<i>VEGF</i>	/	promotor	hipermetilacija; nema razlike	placenta; leukociti	(258)
<i>EGFR</i>	/	promotor	nema razlike; nema razlike	placenta; leukociti	(258)
<i>C-JUN</i>	/	promotor	hipermetilacija; hipermetilacija	placenta; leukociti	(258)
<i>CD39</i>	10	Telo	2 CpG hipometilacija	Placenta	(261)
<i>ZDHHC14</i>	24	Telo	7 CpG hipometilacija	Placenta	(261)
<i>OXTR</i>	22	Promotor	hipermetilacija	krvni sudovi placente	(262)
	22	Promotor	hipermetilacija	vena iz pupčanika	(263)
<i>GRIN2B</i>	1	/	hipermetilacija	PKM	(230)
<i>SNX19</i>	1	/	hipermetilacija	PKM	(230)
<i>PCDHB7</i>	1	/	hipermetilacija	PKM	(230)
<i>CXX1</i>	1	/	hipermetilacija	PKM	(230)
<i>BEX1</i>	1	/	hipermetilacija	PKM	(230)
<i>MLLT6</i>	1	/	hipermetilacija	PKM	(230)
<i>MTCP1</i>	1	/	hipermetilacija	PKM	(230)
<i>C9orf23</i>	1	/	hipermetilacija	PKM	(230)
<i>CCL26</i>	2	/	hipermetilacija	PKM	(230)
<i>C11orf1</i>	1	/	hipermetilacija	PKM	(230)
<i>FGF20</i>	1	/	hipermetilacija	PKM	(230)
<i>TMEM100</i>	1	/	hipermetilacija	PKM	(230)
<i>GABRA1</i>	1	/	hipermetilacija	PKM	(230)
<i>RBBP7</i>	1	/	hipermetilacija	PKM	(230)
<i>GM2A</i>	1	/	hipermetilacija	PKM	(230)
<i>C5orf15</i>	1	/	hipermetilacija	PKM	(230)
<i>FTSJ3</i>	1	/	hipermetilacija	PKM	(230)
<i>ZBP1</i>	1	/	hipermetilacija	PKM	(230)
<i>POMC</i>	23 (3 značajna)	Shore	hipometilacija	PKM	(249)
<i>AGT</i>	8 (2 značajna)	pojačivač, 5' UTR	hipermetilacija	PKM	(249)

<i>CALCA</i>	39 (2 značajna)	pojačivač	hipermetilacija; hipometilacija	PKM	(249)
<i>DDHA1</i>	45 (2 značajna)	telo; "shelf"	hipermetilacija; hipometilacija	PKM	(249)
<i>SH3PXD2A</i>	88	promotor	nema razlike	Placenta	(231)
<i>TFPI-2</i>	31	promotor	hipometilacija	Placenta	(257)
<i>LAIR2</i>	/	/	hipermetilacija	Placenta	(112)
<i>CXCL1</i>	/	/	hipermetilacija	Placenta	(112)
<i>LAMA3</i>	/	/	hipermetilacija	Placenta	(112)
<i>LYZL1</i>	/	/	hipermetilacija	Placenta	(112)
<i>LY6K</i>	/	/	hipermetilacija	Placenta	(112)
<i>MIG7</i>	/	/	hipermetilacija	Placenta	(112)
<i>CXCL2</i>	/	/	hipermetilacija	Placenta	(112)
<i>MADCAM1</i>	/	/	hipermetilacija	Placenta	(112)
<i>INGX</i>	/	/	hipermetilacija	Placenta	(112)
<i>TXNDC6</i>	/	/	hipermetilacija	Placenta	(112)
<i>SGSM1</i>	/	/	hipermetilacija	Placenta	(112)
<i>OR51G1</i>	/	/	hipermetilacija	Placenta	(112)
<i>RNASE11</i>	/	/	hipermetilacija	Placenta	(112)
<i>C6orf105</i>	/	/	hipermetilacija	Placenta	(112)
<i>DNAJC5G</i>	/	/	hipermetilacija	Placenta	(112)
<i>SSTR1</i>	/	/	hipometilacija	Placenta	(112)
<i>SYT6</i>	/	/	hipometilacija	Placenta	(112)
<i>LEMD1</i>	/	/	hipometilacija	Placenta	(112)
<i>LOC641518</i>	/	/	hipometilacija	Placenta	(112)
<i>TPSAB1</i>	/	/	hipometilacija	Placenta	(112)
<i>ANKS1B</i>	/	/	hipometilacija	Placenta	(112)
<i>HCG26</i>	/	/	hipometilacija	Placenta	(112)
<i>MXRA5</i>	/	/	hipometilacija	Placenta	(112)
<i>TRIM31</i>	/	/	hipometilacija	Placenta	(112)
<i>PRIMA1</i>	/	/	hipometilacija	Placenta	(112)
<i>GTSF1</i>	/	/	hipometilacija	Placenta	(112)
<i>RIPPLY1</i>	/	/	hipometilacija	Placenta	(112)
<i>BTC</i>	/	/	hipometilacija	Placenta	(112)
<i>SLAMF1</i>	/	/	hipometilacija	Placenta	(112)
<i>GNA12</i>	8	promotor	hipometilacija; hipometilacija	placenta; PKM	(170)
<i>CBR1</i>	/	TSS, 5'-UTR, telo	hipermetilacija	Placenta	(250)
<i>MIR548H4</i>	/	TSS, 5'-UTR, telo	hipermetilacija	Placenta	(250)
<i>SPESP1</i>	/	TSS, 5'-UTR, telo	hipermetilacija	Placenta	(250)
<i>NOX5</i>	/	TSS, 5'-UTR, telo	hipermetilacija	Placenta	(250)
<i>MYH15</i>	/	Telo	hipermetilacija	Placenta	(250)
<i>CROT</i>	/	TSS, 5'-UTR, telo	hipermetilacija	Placenta	(250)
<i>TP53TG1</i>	/	TSS, 5'-UTR, telo	hipermetilacija	Placenta	(250)
<i>GCSAML-ASI</i>	/	TSS, telo, 3'-UTR	hipermetilacija	Placenta	(250)

<i>OR2C3</i>	/	TSS, telo, 3'-UTR	hipermetilacija	Placenta	(250)
<i>FLJ41603</i>	/	TSS, 5'-UTR	hipermetilacija	Placenta	(250)
<i>WNT2</i>	/	TSS	hipermetilacija	Placenta	(250)
<i>CSNK1A1P</i>	/	TSS, telo	hipermetilacija	Placenta	(250)
<i>HOOK2</i>	/	Telo	hipermetilacija	Placenta	(250)
<i>FAM184B</i>	/	Telo	hipermetilacija	Placenta	(250)
<i>LHX4</i>	/	Telo	hipermetilacija	Placenta	(250)
<i>HLA-DRB1</i>	/	Telo	hipermetilacija	Placenta	(250)
<i>ALCAM</i>	/	Telo	hipermetilacija	Placenta	(250)
<i>SAR1B</i>	/	TSS, 5'-UTR, telo	hipometilacija	Placenta	(250)
<i>NAPRT1</i>	/	TSS, 5'-UTR, telo	hipometilacija	Placenta	(250)
<i>SDK1</i>	/	Telo	hipometilacija	Placenta	(250)
<i>CAPN8</i>	/	Telo	hipometilacija	Placenta	(250)
<i>ARID1B</i>	/	Telo	hipometilacija	Placenta	(250)
<i>PURA</i>	/	TSS< telo, 3'-UTR	hipometilacija	Placenta	(250)
<i>DIXDC1</i>	/	TSS, 5'-UTR, telo	hipometilacija	Placenta	(250)
<i>GPR75-ASB3</i>	/	TSS, 5'-UTR, telo	hipometilacija	Placenta	(250)
<i>ASB3</i>	/	TSS, 5'-UTR, telo	hipometilacija	Placenta	(250)
<i>CHAC2</i>	/	TSS, 5'-UTR, telo	hipometilacija	Placenta	(250)
<i>NKX1-2</i>	/	TSS, telo	hipometilacija	Placenta	(250)
<i>MSTIP9</i>	/	Telo	hipometilacija	Placenta	(250)
<i>ADORA2B</i>	/	TSS, 5'-UTR, telo	hipometilacija	Placenta	(250)
<i>HKR1</i>	/	TSS, 5'-UTR, telo, unutar genski region	hipometilacija	Placenta	(250)
<i>MECOM</i>	/	TSS, 5'-UTR, telo	hipometilacija	Placenta	(250)
<i>S-COMT</i>	14	promotor	nema razlike; nema razlike; nema razlike	placenta; PKM; krv iz pupčanika	(110)
<i>ITGB1</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(108)
<i>PARP4</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(108)
<i>ITGA5</i>	2	/	hipometilacija	Placenta	(108)
<i>UBL3</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(108)
<i>FNI</i>	3	/	hipometilacija	Placenta	(108)
<i>ERRF11</i>	2	/	hipometilacija	Placenta	(108)
<i>BZW1</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(108)
<i>KLF6</i>	3	/	hipometilacija	Placenta	(108)
<i>FOS</i>	4	/	hipometilacija	Placenta	(108)
<i>TEAD1</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(108)
<i>LDHA</i>	2	/	hipometilacija	Placenta	(108)
<i>DSC2</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(108)
<i>NRIP1</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(108)
<i>MALAT1</i>	2	/	hipometilacija	Placenta	(108)
<i>LOC374443</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(108)

<i>DUSP1</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(108)
<i>REEP3</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(108)
<i>UBASH3B</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(108)
<i>FLNB</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(108)
<i>TMEM65</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(108)
<i>S100A10</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(108)
<i>HTRA1</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(108)
<i>MAN1A1</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(108)
<i>ABCA1</i>	1	/	hipometilacija	Placenta	(108)
<i>SHANK3</i>	2	/	hipermetilacija	Placenta	(108)
<i>ARHGAP17</i>	1	/	hipermetilacija	Placenta	(108)
<i>IFITM5</i>	1	/	hipermetilacija	Placenta	(108)
<i>BAX</i>	/	promotor	nema razlike	Placenta	(175)
<i>BCL2</i>	/	promotor	nema razlike	Placenta	(175)
<i>ATF2</i>	/	/	nema razlike	PKM	(264)
<i>CCL25</i>	/	/	hipometilacija	PKM	(264)
<i>CXCL14</i>	/	/	hipometilacija	PKM	(264)
<i>CXCL3</i>	/	/	hipometilacija	PKM	(264)
<i>CXCL5</i>	/	/	hipometilacija	PKM	(264)

Skraćenice: PKM – periferna krv

4.1.3 Metilacija DNK molekula kao epigenetski marker – meta-istraživanje

Zbog izrazite heterogenosti studija po tipu dizajna, fenotipa preeklampsije, primenjenih metoda za merenje nivoa metilacije DNK molekula, postupka njenog izvođenja i cilja epigenetskog istraživanja, na svim publikacijama uključenim u sistematski pregled izvedeno je meta-istraživanje. Meta istraživanje je dalo sledeće rezultate.

Težina kliničke slike preeklampsije navedena je u 33 publikacije, od čega je u svim ispitivana teža forma PE (rana PE n=21 i teška PE n=16), a u 18 je ispitivana i lakša forma PE (kasna PE n=15 i laka PE n=4). Cilj epigenetske analize je u većini studija (64%) bila ciljana genska analiza (*engl. Candidate gene(s) approach*). U 25 studija je najpre izvedena EWAS (*engl. Epigenome Wide Association Study* – studija asocijacije epigenoma) analiza nivoa metilacije nakon koje je usledila ciljana analiza nivoa metilacije izabranih gena. Samo četiri studije su prikazale rezultat isključivo analize epigenoma, a u preostalih pet je ispitivan globalni nivo metilacije DNK molekula na nivou uzorkovanog tkiva. Kvantitativne metode za merenje nivoa metilacije DNK molekula koje su korišćene u najvećem broju publikacija su Illumina27, Illumina450, Bisulfitno sekvenciranje, Bisulfitno pirosekvenciranje i metilacija specifična PCR analiza. Prečišćavanje DNK molekula pre izvođenja analize je navedeno u 37% studija. Postupak validacije rezultata dobijenih poređenjem nivoa metilacije između žena sa i bez PE primenom druge metode za kvantifikaciju nivoa metilacije je izvedeno u svega 33% publikacija. Karakteristike studija uključenih u kvalitativnu analizu su prikazane u Tabeli 9.

Tabela 9. Karakteristike studija koje su ispitivale nivo metilacije DNK molekula kod žena sa i bez preeklampsije

Karakteristike	n	%
Tip epigenetske analize		
Globalni nivo metilacije DNK molekula	5	5,5
EWAS analiza	4	4,5
EWAS pa ciljana analiza gena	25	27,8
Samo ciljana analiza gena	58	64,4
Kvantitativni metod za određivanje nivoa metilacije DNK molekula		
Illumina27+Illumina450	21	23,3
Bisulfitno sekvenciranje	23	25,5
Bisulfitnapirosekvenciranje	19	21,1
Metilacija specifična PCR	11	12,2
Prečišćavanje DNK molekula	33	36,7
Validacija (da)	30	33,3

Za analizu podataka korišćene su parametarske i neparametarske analitičke metode. Svega 9 publikacija je navelo primenjenu kontrolu beč efekta. Genotipizacija je saopštena u samo sedam studija, dok je više od polovine studija (61/90) prikazalo rezultat genske ekspresije.

Način prikazivanja podataka u ovim publikacijama se takođe veoma razlikovao (Tabela 10). U više od polovine studija je nivo metilacije DNK molekula prikazivan kao β vrednost, u 19 publikacija kao procentualna β -vrednost i u 15 publikacija kao $\Delta\beta$ vrednost (razlika β vrednosti ispitivanih grupa). U polovini publikacija (56%) je postojala mera varijabiliteta uz prosečnu vrednost nivoa metilacije

DNK molekula. Individualni podaci su bili dostupni u malom broju publikacija (14%). Vrednosti nivoa metilacije DNK molekula su najčešće bile prikazane grafički (78%), a samo trećina publikacija je prikazala nivo metilacije DNK molekula u tabelama. Za samo jedanaest publikacija uključenih u ovaj sistematski pregled postoje originalni podaci skladišteni na GEO platformi (*engl. Gene Expression Omnibus*).

Tabela 10. Način prikazivanja podataka u studijama koje su ispitivale nivo metilacije DNK kod žena sa i bez preeklampsije

Prikazivanje podataka	N	%
Mera nivoa metilacije DNK molekula		
β vrednost	19	21,1
Δβ	15	16,7
Korigovano Δβ	1	1,1
Odnos promene (<i>engl. Fold change</i>) Δβ	1	1,1
Odnos promene (<i>engl. Fold change</i>) β vrednosti	4	4,5
Odnos promene (<i>engl. Fold change</i>)	1	1,1
Log2 odnos	7	7,8
Log2 odnos promene (<i>engl. Fold change</i>)	1	1,1
% *	71	78,9
M vrednost (logit transformisana β vrednost)	3	3,3
Diff skor	1	1,1
Ct (ΔCt, 2- ΔCt)	2	2,2
H-skor	1	1,1
Pozitivan nalaz za metilaciju	1	1,1
Broj kopija/mL	2	2,2
Prikazana mera varijabiliteta (sd, se, iqr)	50	55,5
Individualni podaci	13	14,4
Nivo metilacije prikazan u:		
Tekstu rada		
U tabeli	36	40,0
Na figuri	70	77,8
Samo u tekstu rada	2	2,2
U dodatku	17	18,9
Uopšte nisu prikazani	1	1,1
Originalni podaci u repozitorijumu	11	12,2

β vrednost predstavlja procenu nivoa metilacije između dva alela (metilovanog i nemetilovanog) izračunatu po formuli $\beta = \frac{\text{intenzitet metilovanog alela (M)}}{\text{intenzitet nemetilovanog alela (U)} + \text{intenzitet metilovanog alela (M)} + 100$; * % obuhvata: % prosečne metilacije, procentualnu promenu u nivou metilacije, procentualno izražen odnos metilisanog i nemetilisanog alela, % hipermetilacije DNK molekula; Diff skor se izračunava kao $(10^{\text{sgn}}(I_{\text{cond}} - I_{\text{ref}})) \log_{10}(p)$; Ct vrednost je relativni nivo metilacije DNK molekula koji označava koji ciklus fluorescencije prelazi određenu graničnu vrednost; H-skor predstavlja proizvod procenata ćelija u svakom uzorku sa pozitivnim brojanjem (raspon je 0-100%) i intenziteta brojanja (čiji je opseg 0-3); sd je standardna devijacija; se je standardna greška; iqr je interkvartilni opseg.

4.1.4 Ekspresija mikro RNK molekula kao epigenetski marker preeklampsije – sistematski pregled

Od ukupno 174 publikacije koje su uključene u kvalitativnu sintezu a u kojima je ispitivan nivo ekspresije miRNK, 170 publikacija je za populaciju imalo žene, a svega 4 životinje.

Karakteristike svih 170 publikacija uključenih u sistematski pregled na populaciji žena prikazane su u Tabeli 11. Od svih analiziranih publikacija čak 101 je imala dizajn studije preseka, a svega 6 dizajn kohortne studije. Preostale publikacije su imale dizajn studije slučajeva i kontrola (47) ili ugnježdene studije slučajeva i kontrola u kohortnoj studiji (8). U 15 publikacija dizajn nije bio jasno definisan. Ukupan broj ispitanika u svim publikacijama je bio 8964, od kojih su 4430 bile žene sa preeklampsijom, a trudnica bez PE je bilo 4534. U četiri publikacije broj ispitanica po grupama nije bio naveden. Minimalan broj žena u grupi obolelih je bio 4, a u kontrolnoj grupi 1, dok je maksimalan broj žena po grupi bio 115. Najveći udeo imala su istraživanja izvedena u Kini (100), Sjedinjenim Američkim Državama (17) i Češkoj Republici (8). Manji broj studija je sproveden u Turskoj (4), Rusiji (3), Egiptu (3) i Iranu (3). Po dve studije su realizovane u Rusiji, Kanadi, Čileu, Južnoj Africi i Meksiku. U ostalim navedenim državama su izvedene pojedinačne studije.

Ispitivane grupe su bile mečovane u 32% studija, a najčešća varijabla za uparivanje je bila gestaciona starost (u 40 od 58 publikacija). U 26 studija je mečovanje izvedeno za starost majke u vreme porođaja. Ostale varijable za koje su ispitivane grupe mečovane su: BMI majke u vreme porođaja (11), paritet (7), rasa i etnička pripadnost (2), graviditet (2) i u po jednoj studiji status porođaja, pol deteta, lična porodična anamneza za PE, pušački status i telesna masa majke na porođaju. Analitička metoda (regresiona analiza) za kontrolisanje pridruženog faktora (*engl. confounding*) je korišćena u samo 6 studija. Etnička pripadnost žena je bila saopštena u 5 studija i sve su pripadale istoj etničkoj grupi (Han), a rasa žena u 8 studija u kojima su sve žene pripadale beloj rasi. Pol deteta je uzet u obzir u samo 16 studija. U svega 2 studije je upoređen nivo ekspresije miRNK u zavisnosti od pola ploda, a u jednoj studiji je regresioni model kontrolisan za pol deteta kao mogući pridruženi faktor.

Najčešći tip tkiva koje je uzorkovano u studijama koje su ispitivale nivo ekspresije miRNA kod žena sa i bez PE je bila placenta (u 116 od 170 studija). Od ukupno 71 studije koja je ovaj tip istraživanja izvodila uzorkovanjem periferne krvi majke, plazma je korišćena u 34 studije, serum u 19, egzozomi poreklom iz plazme u 8, a leukociti, mononuklearne ćelije, koncentrisana suspenzija leukocita, egzozomi poreklom iz seruma ili puna krv u po jednoj studiji. U malom broju studija, analiza je izvedena uzorkovanjem različitih tkiva iz pupčanika (8) i to mezenhimalnih stem ćelija u 3 studije, a hUVEC ćelija, vena, krvi majke, fetalne krv, tkiva pupčanika u po jednoj studiji. U pojedinačnim studijama korišćeni su miometrijum, urin, endotel potkožnog masnog tkiva majke i endotel placentalnih krvnih sudova. Dizajn svih uključenih publikacija je podrazumevao poređenje nivoa ekspresije miRNA za isto uzorkovano biološko tkivo između grupe trudnica sa i bez PE. Tkivo za analizu je najčešće uzorkovano u vreme porođaja, u 101 studiji (56%). U 44 studije je tkivo uzorkovano pre porođaja, a u svega dve studije nakon porođaja. U po jednoj studiji je placenta uzorkovana u vreme ili nakon spontanog/namernog prekida trudnoće. Vreme uzorkovanja nije bilo prikazano u 30 publikacija.

Najznačajniji kriterijumi za uključanje u studiju (prvorotke, nepušači i odsustvo prethodne hronične hipertenzije) u originalnim publikacijama su najčešće bili nedostupni. U publikacijama gde su bili dostupni: samo prvorotke su uključene u 6 studija, samo žene nepušači u 15 studija, a žene bez hronične hipertenzije u 65 publikacija. Ni jedna publikacija nije koristila sva tri navedena kriterijuma

za uključenje. U okviru sistematskog pregleda ekstrahovani su i podaci o ostalim primenjenim kriterijumima za uključenje i isključenje u originalnim publikacijama (Tabela 12). U čak 109/170 publikacija naveden je bar jedan od dodatnih kriterijuma za isključenje/uključenje. Najčešće je dodatni kriterijum za isključenje bilo prisustvo bubrežnog oboljenja (31/170), zatim prisustvo dijabetes melitusa (29/170) i prisustvo nekog kardiovaskularnog oboljenja (19/170). Prethodna preeklampsija i gojaznost kao kriterijumi za isključenje su primenjivani u po 4 publikacije.

Tabela 11. Karakteristike studija uključenih u sistematski pregled nivoa ekspresije miRNK na populaciji žena

Autor godina Država	Dizajn studije	Veličina uzorka		Starost PE vs. Kontrole	Uzorak	Vreme uzorkovanja	Kontrolna grupa/Kohorta	Mečovanje	Kriterijumi za uključivanje		
		PE	Kontrola						Sve prvoro tke	Sve nep ušač i	Bez hronične HTA
Pineles 2007 (271) SAD	nejasno (studija preseka, studija slučajeva i kontrola)	9	9	28 (19-39) vs. 24 (18-37)	placenta	ND	Trudne žene sa regularnim kontraktijama materice (sa učestalošću od bar dve na svakih 10min) udružene sa promenama grlića i porođajem nakon 37. g.n.,a koje su rodile normalnu decu sa telesnom masom koja odgovara gestacionoj starosti (10–90. percentila)	Gestaciona starost	ND	ne	da
Hu 2009 (65) Kina	Studija preseka	24	26	28.1±1.3 vs. 28.7±1.1	placenta (horion)	U vreme porođaja	Trudne žene sa normalnom terminskom trudnoćom bez hronične hipertenzije, kardiovaskularnog oboljenja, bubrežnog oboljenja, hepatitis, dijabetes melitusa, kao i bez dokaza o ikakvoj intrapartalnoj infekciji ili drugim komplikacijama kao što su fetalne anomalije ili hromozomske abercije	Starost majke i gestaciona starost	ne	ND	da
Zhu 2009 (178) Kina	Studija preseka	8 mPE 15 sPE	11	31.9±3.8 (teška PE); 29.5±5.3 (blaga PE) vs. 31.8±3.7	placenta (vili)	ND	Žene u normalnoj trudnoći	Gestaciona starost	Sve nerotki nje	ND	da
Zhang 2010 (71) Kina	Studija slučajeva i kontrola	20	20	ND	placenta (horion)	U vreme porođaja	Normotenzivne trudne žene	Gestaciona starost	ND	ND	da
Cheng 2011 (272) Kina	Studija preseka	5	5	33±3 (25-40) vs. 29±1 (27-33)	hUVEC iz pupčanika	U vreme porođaja	Zdrave žene u porođaju	ND	ND	ND	ND
Enquobahrie 2011 (273) SAD	nejasno (ispitanice birane iz kohortne i studije slučajeva i kontrola)	20	20	32.8 (7.4) vs. 30.4 (5.6)	placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne trudnice bez proteinurije	Paritet, rasa/etnička pripadnost majke i status porođaja	ne	ND	da
Gunel 2011 (118) Turska	Studija preseka	20	20	ND	Periferna krv majke (plazma)	ND	Zdrave trudne žene	ND	ND	ND	ND
Guo 2011 (274)	Studija preseka	ND	ND	ND	placenta	ND	Normalne trudne žene	ND	ND	ND	ND

Kina												
Mayor-Lynn 2011 (275) SAD	Studija preseka	6	5 terminskih kontrola 5 pretermijskih kontrola	23.8 (20-26) vs. 28.321-38)	placenta (vili)	U vreme porođaja	Terminske kontrole – trudnice koje su rodile normalan plod u terminu (nakon elektivnog carskog reza) Pretermijske kontrole – trudnice sa prevremenim regularnim kontrakcijama uterusa (sa učestalošću od bar 3 u 10min) koje su bile udružene sa promenama grlića i porođajem u 35. g.n. ili nakon toga	ND	ne	ne	ND	
Yang 2011 (180) Kina	Studija preseka	2 blaga PE 2 teška PE	1	Individualni podaci Teška PE: 28; 34 Blaga PE: 26; 27 Kontrola: 28 godina	Periferna krv majke (serum)	Pre porođaja (u toku 3. trimestra)	Normalne trudne žene	ND	Sve nerotkije	ND	ND	
Bai 2012 (276) Kina	Studija preseka	15	17	27.5±4.3 vs. 29.7±2.6	placenta	U vreme porođaja	Normalne trudne žene definisane kao jedноплодна trudnoća kod prethodno normotenzivnih žena koje nisu imale povišen pritisak i proteinuriju u toku trudnoće, a koje su rodile zdrav neonatus nakon 37. g.n. sa telesnom masom koja odgovara gestacionoj starosti na porođaju	Gestaciona starost	ne	ND	da	
Hromadnikova 2012 (277) Češka Republika	Nejasno (Retrospektivna kohorta)	16+ 7 koje su kasnije razvile PE	50	ND	Periferna krv majke (plazma)	ND	Trudnice sa normalnom progresijom trudnoće bez medicinskih, akušerskih ili hirurških komplikacija u toku trajanja studije, a koje su u terminu rodile jedno zdravo dete telesne mase >2500g nakon 37. g.n.	Gestaciona starost	ND	ND	ND	
Ishibashi 2012 (70) Kina	Studija preseka	8	10	Individualni podaci za PE: 28, 28, 29, 31, 31, 32, 32, 36; ND za kontrole	placenta	ND	Normalne trudne žene	Gestaciona starost	ND	ND	ND	
Lazar 2012 (129) Mađarska	Nejasno (prospektivna studija)	31	28	29 (18-39) vs. 28 (20-41)	placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne trudne žene	ND	ne	ND	ND	
Liu 2012 (181) Kina	Studija preseka	11	16	ND	MSČ iz pupčanika placenta (decidua)	ND ND	Žene sa normalnom trudnoćom	ND	ND	ND	ND	
Muralimanoharan 2012 (278) SAD	Studija preseka	6	6	32.6 ±3.6 vs. 28.6±2.6	placenta (vili)	U vreme porođaja	Nekomplikovane trudnoće	ND	ND	ND	ND	

Wang 2012 (279) SAD	Studija preseka	10	10	23±1.2 vs. 23±1.2	placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne terminske trudnoće	ND	ND	da	ND
Wang 2012 (280) Kina	Studija slučajeva i kontrola	20	20	30.81±0.74 vs. 30.50±0.76	placenta (MSC iz decidue)	U vreme porođaja	Normotenzivne kontrole	ND	ND	ND	da
Wu 2012 (182) Kina	Studija slučajeva i kontrola	10	9	29.9±3.1 vs. 30.4±1.3	Periferna krv majke (plazma)	ND	Normalne terminske trudnoće	Da (nisu navedene varijable)	ne	da	ND
Zhang 2012 (67) Kina	Studija slučajeva i kontrola	15 blaga PE 15 teška PE	15	30.9 ± 4.1 (teška PE) 31.6 ± 3.6 (blaga PE) vs. 29.7 ± 3.6	Periferna krv majke (plazma)	ND	Zdrave trudnice koje su imale normalan pritisak u odsustvu medicinskih ili akušerskih komplikacija	Starost majke, gestaciona starost, paritet i BMI u vreme uzorkovanja	ND	ND	da
Anton 2013 (281) SAD	Studija slučajeva i kontrola	40 (PE+gestaciona HTA)	33	25.5±7.5 vs. 26.2±6.7	Periferna krv majke (serum)	Pre porođaja (u toku 3.trimestra)	Trudne žene bez komplikacija uzrokovanih hipertenzijom koje su se porodile u terminu (≥37. g.n.)	ND	ne	ND	ND
	Ugnježdjena studija slučajeva i kontrola	41 (PE+gestaciona HTA)	56	31.2±7.5 vs. 29.7±6.6	Periferna krv majke (serum)	Pre porođaja (15-20. g.n.)	Slučajno odabrane kontrole iz kohorte	ND	ne	ne	da
Betoni 2013 (282) SAD	Studija slučajeva i kontrola	16	12	26.0±5.9 vs. 30.9±5.8	placenta	ND	Trudnice bez PE	Gestaciona starost, starost majke, etnička pripadnost, telesna masa na rođenju I pol ploda	ne	ne	da
Choi 2013 (283) Kina	Studija preseka	21	20	31.0±5.3 vs. 30.7±3.9	placenta	ND	Normotenzivne trudnoće bez proteinurije	ND	ne	ND	da
Fu, 2013 (284) Kina	Studija preseka	15	22	30.8±1.9 (pretermnska PE) 34.8±2.2 (termnska PE) Vs. 32.0±1.23 (pretermnske kontrole) 33.4±0.7 (termnske kontrole)	placenta	U vreme porođaja (36-40. g.n.)	Normalne terminske trudnoće	Gestaciona starost	ND	ND	ND
	Studija preseka	13 16	13 pretermnske kontrole	29.8±0.7 (pretermnska PE)	Periferna krv majke (plazma)	Pre porođaja (15-18. g.n. i 36-40. g.n.)	Normalne trudnoće	ND	ND	ND	ND

			31 terminske kontrole	Vs. 29.5±0.8 (preterminske kontrole) 29.2±1.0 (terminska PE) Vs. 31.7±0.6 (terminska kontrola)							
	Studija preseka	16 11	23 pretermiske kontrole 25 terminske kontrole	ND	placenta	U vreme porođaja (25-. g.n. i 36-40. g.n.)	Normalne trudnoće	ND	ND	ND	ND
Guo 2013 (285) SAD	Studija preseka	16	29	ND	placenta	ND	ND	ND	ne	ND	da
Hromadnikova 2013 (183) Češka Republika	Kohortna studija	63 Total 24 blaga PE 39 teška PE 24 rana PE 39 kasna PE	55	ND	Periferna krv majke (plazma)	ND	Trudne žene bez komplikacija koje su se porodile u terminu nakon 37. g.n. i rodile jedno zdravo dete telesne mase >2500g	Gestaciona starost	ND	ND	ne
Kumar 2013 (140) Kina	Studija preseka	8	8	ND	placenta	U vreme porođaja	Terminske normotenzivne žene	Gestaciona starost	ND	ND	da
Li 2013 (184) Kina	Studija preseka	4 blaga PE 4 teška PE studija za detekciju 16 blaga PE 22 teška PE studija za validaciju	4 32	34 (28–39) (teška PE) 29 (23–36) (blaga PE) vs. 28 (26–30) u profilišuóoj studiji 33 (24–43) (teška PE) 31 (26–39) (blaga PE) vs. 29 (25–36) u validacionoj studiji	Periferna krv majke (plazma)	Pre porođaja	Normalne trudnoće	Starost majke, gestaciona starost i graviditet	da	ND	da
Li 2013 (185) Kina	Studija preseka	24	26	28.1±1.3 vs. 28.7±1.1	placenta (horion)	U vreme porođaja	Normalne terminske trudnoće bez hronične hipertenzije, kardiovaskularnog oboljenja, oboljenja bubrega, hepatitisa, dijabetes melitusa, kao i dokaza o bilo kojoj intrapartalnoj infekciji ili	ND	ne	ND	ND

							drugoj komplikaciji trudnoće, kao što su fetalne anomalije ili hromozomske abnormalnosti				
Yan 2013 (286) Kina	Studija slučajeva i kontrola	12	12	31.4±4.03 vs. 30.3±3.67	placenta	ND	Normotenzivne trudnoće bez proteinurije koje su se završile rođenjem zdravog deteta adekvatne telesne mase	Starost majke, BMI i gestaciona starost	ND	da	da
Campos 2014 (287) Brazil	Studija preseka	19	14	26 ± 6 vs. 27 ± 6	Periferna krv majke (plazma)	Pre porođaja (u vreme prijema u bolnicu sa kliničkom manifestacijom PE)	Zdrave trudne žene	ND	ne	da	da
Chen 2014 (186) Kina	Studija preseka	20 Total 15 blaga PE 5 teška PE	40	27 (24-34) vs. 25 (25-30)	placenta	ND	Normalna trudnoća	ND	ND	ND	ND
Doridot 2014 (239) Francuska	Studija preseka	5	8	ND	placenta	ND	Žene porođene carskim rezom bez i jednog oboljenja u toku trudnoće	ND	ND	ND	ND
Hong 2014 (288) Kina	Studija slučajeva i kontrola	115	115	ND	placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne trudnoće	Gestaciona starost	ND	ND	da
Lalevee 2014 (289) Švajcarska	nejasno (prospektivna studija slučajeva i kontrola)	15	14	36.1 (22.6–44.5) vs. 33.3 (26.5–37.2)	placenta	U vreme porođaja	ND	ND	ne	ND	ND
Li 2014 (290) Kina	Studija slučajeva i kontrola	13	26	29.58 ± 0.68 vs. 29.56 ± 0.48	placenta (bazalna ploča i horionska ploča)	U vreme porođaja	Zdrave trudnice bez bubrežnog i kardiovaskularnog oboljenja, prolazne hipertenzije u trudnoći, gestacionog dijabetes melitusa, hepatitisa i dokaza o spontanom prekidu trudnoće, intrauterinoj smrti ploda, fetalnoj hromozomskoj aberaciji ili drugoj komplikaciji trudnoće	Gestaciona starost	ne	ND	da
Li 2014 (291) Kina	Studija preseka	19	22	27.6±4.2 vs. 28.2±4.5	placenta	U vreme porođaja	Normalne trudne žene definisane kao prethodno i trenutno normotenzivne žene u toku trudnoće koje su rodile zdravu decu nakon 37. g.n.	ND	ND	ND	da
Luo 2014 (292) Kina	Studija slučajeva i kontrola	15	26	29.3±1.3 vs. 31.6±0.9	placenta (vili) placenta (bazalna ploča i	Nakon spontanog/namernog prekida trudnoće (7-8.	Normalne trudne žene definisane kao trudnoća u prethodno normotenzivnih žena bez ikakvih komplikacija tokom trudnoće koje su rodile zdrav neonatus sa	Gestaciona starost	ND	ND	da

					horionska ploča)	g.n.) U vreme porođaja	telesnom masom koja odgovara gestacionoj starosti u vreme porođaja (nakon 37. g.n.)				
Luque 2014 (187) Španija	Ugnježena studija slučajeva i kontrola	31	44	32.6±6.6 vs. 32.3±5.6	Periferna krv majke (serum)	Pre porođaja (11+0, 13+6 g.n.)	Normotenzivne trudnice bez proteinurije	ND	ne	ne	da
Ura 2014 (293) Italija	Nejasno (retrospektivna studija)	24	24	34.4 (33.0-36.8) vs. 33.7 (30.3-36.1)	Periferna krv majke (serum)	Pre porođaja (12-14 g.n.)	Normalne trudnoće	ND	ne	ne	ND
Wang 2014 (143) Kina	Nejasno	ND	ND	ND	placenta	ND	Normalne trudnoće	ND	ND	ND	ND
Weedon-Fekjaer 2014 (188) Norveška	Studija preseka	49 Total 23 rana PE 26 kasna PE	23	ND	placenta	U vreme porođaja	Nekomplikovane terminske trudnoće (37-41. g.n.)	ND	ND	ND	da
Winger 2014 (189) SAD	Nejasno (retrospektivna studija)	12 7 kasna PE 5 rana PE	19	43.7±8.7 vs. 37.6±5.1	Periferna krv majke	Pre porođaja (1. trimestar)	Trudnoća sledećih karakteristika: 1) porođaj 37-40. g.n.; 2) porođajna telesa masa preko 6 funti; 3) normalan pritisak trudnice kroz celu trudnoću ili 4) blizanački porođaj ≥35. g.n. sa telesnom masom na rođenju ≥5.1 funti i 5) bez drugih komplikacija trudnoće ili porođaja, koja rezultuje rođenjem jednog normalnog ploda (ili blizanaca)	ND	ND	ND	ND
Xu 2014 (294) Kina	Studija slučajeva i kontrola	14	33	ND	placenta (bazalna ploča i horionska ploča)	U vreme porođaja	Normalne trudnice	Gestaciona starost	ND	ND	ND
	Studija slučajeva i kontrola	20	20	ND	Periferna krv majke (plazma)	Pre porođaja (15-19. g.n.) U vreme porođaja (35-39. g.n.)	Normalne trudnice	Gestaciona starost	ND	ND	ND
Zhao 2014 (190) Kina	Studija slučajeva i kontrola	20	20	28.9±1.2 vs. 29.2±1.4	placenta (MSC decidue)	U vreme porođaja	Normalne trudnice	Gestaciona starost	ne	ND	da
Zou 2014 (144) Kina	Studija preseka	30	30	30.2±5.7 vs. 30.6±3.5	placenta	U vreme porođaja	Normalne trudnice definisane kao trudne žene bez PE ili bilo koje druge komplikacije (uključujući maternalnu istoriju hipertenzije i/ili oboljenje bubrega, maternalne infekcije, pušenje, alkoholizam, zavisnost od hemijskih supstanci i fetalne urođene anomalije)	ND	da	ne	ND
Akehurst 2015 (295)	Nejasno (prospektivna)	18	18	31±5.3 vs.	Periferna krv majke (plazma)	Pre porođaja (16-18. g.n.)	Normotenzivne trudnice	Starost majke, BMI	ne	ne	ND

Škotska	studija)			31±5.4				i paritet			
	Studija slučajeva i kontrola	19	19	29±5.4 vs. 30±4.6	placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne trudnice	Starost majke, BMI i paritet	ne	ne	ND
	Nejasno	2	9	ND	miometrijum	U vreme porođaja	Normotenzivne terminske trudnice	Starost majke, BMI i paritet	ND	ND	ND
Anton 2015 (296) SAD	Studija slučajeva i kontrola	31 Total 18 terminska PE 13 preterminska PE	14	28.1±7.7 (ukupno) 28.3±8.2 (terminska PE) 27.8±7.3 (preterminska PE) vs. 27.0±7.2	placenta	U vreme porođaja	Žene bez hipertenzijom indukovanih komplikacija u trudnoći u vreme terminskog porođaja (37. g.n.)	ND	ND	ND	ND
Chen 2015 (297) Kina	Studija preseka	5	10	ND	Placenta (MSC decidue)	U vreme porođaja	Zdrave trudnice	ND	ND	ND	ND
Ding 2015 (145) Kina	Studija slučajeva i kontrola	18	21	28.44±0.95 vs. 30.05±0.72	placenta	U vreme porođaja	Normalne trudnoće definisane kao trudnice bez prethodne istorije hipertenzije ili proteinurije tokom 35-40. g.n. trudnoće koja se završava rođenjem zdravog neonatusa carskim rezom	Starost majke i gestaciona starost	da	ND	da
Hromadnikova 2015a (191) Češka Republika	Kohortna studija	80	20	33 (30-36) vs. 30 (26.5-33)	placenta	ND	Trudnoće bez medicinskih, akušerskih ili hirurških komplikacija u vreme studije a koje su se završile terminskim porođajem i rođenjem jednog deteta telesne mase >2500g nakon 37. g.n.	ND	ND	ND	da
Hromadnikova 2015b (298) Češka Republika	Kohortna studija	63	42	31.7 (5.0) vs. 30.6 (4.4)	placenta	ND	Trudnoće bez medicinskih, akušerskih ili hirurških komplikacija u vreme studije a koje su se završile terminskim porođajem i rođenjem jednog deteta telesne mase >2500g nakon 37. g.n.	ND	ND	ND	da
Hu 2015 (146) Kina	Studija preseka	17 7	17 7	27.42±3.89 vs. 27.11±3.18	Vene iz pupčanika MSC pupčanika	ND ND	Normalne trudnoće završene porođajem nakon 34. g.n.	ND	ND	ND	ND
Jiang 2015 (299) Kina	Studija preseka	20	20	28.1±4.8 vs. 26.3±5.2	placenta	ND	Prethodno i trenutno normotenzivne trudne žene koje su rodile zdrav neonatus nakon 37. g.n.	ND	ND	ND	da
Lasabova 2015 (300) Slovačka Republika	Studija slučajeva i kontrola	11	7	27.6±4.9 vs. 26.6±2.8	placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne jednopodne zdrave trudnoće bez istorije dijabetes melitusa, autoimunog oboljenja, trombofilije ili pušačkog statusa	ND	ND	ND	da

Li 2015 (301) Kina	Studija slučajeva i kontrola	60 Total 12 - 1. trimestar 20 - 2. trimestar 28 - 3. trimestar	60 Total 12 - 1. trimestar 20 - 2. trimestar 28 - 3. trimestar	28.7±3.6 vs. 28.1±3.8	Periferna krv majke (serum)	Pre porođaja (nakon ≥8 h gladovanja)	Zdrave trudne žene bez komplikacija	Starost majke u vreme porođaja i gestaciona starost u vreme uzorkovanja krvi	ND	ND	ND
Miura 2015 (192) Japan	Studija slučajeva i kontrola	20 Total 6 teška rana PE 14 teška kasna PE	20	31.9±2.9 teška rana PE 30.2±4.4 teška kasna PE vs. 32.8±4.0	Periferna krv majke (plazma)	Pre porođaja (27-34. g.n.)	Nekomplikovane trudnoće	Gestaciona starost	ND	ND	ND
Murphy 2015 (193) Kanada	Kohortna studija	13 PE 7 blaga PE 6 teška PE	17	30.4±7.3 (ukupno) 32.4±6.9 (blaga PE) 28.0±7.6 (teška PE) vs. 28.2±4.1	Periferna krv majke (plazma)	U vreme porođaja Nakon porođaja (1 godina nakon)	Nekomplikovane trudnoće	Vreme	ND	ND	ND
Sun 2015 (147) Kina	Studija preseka	20	20	29±3.7 vs. 28.9±2.5	placenta	U vreme porođaja	Zdrave trudnoće	ND	ND	ND	ND
Winger 2015 (148) USA	Studija preseka	12 Total 7 kasna PE 5 rana PE	20 Total 11 pre začeća 9 u 1. trimestru	36.7 ± 3.5 (ukupno) 37.7 ± 3.8 (kasna PE) 35.2 ± 2.8 (rana PE) vs. 36.3 ± 4.7	Periferna krv majke	Pre porođaja (pre začeća i u 1. trimestru)	Zdrave trudne žene u zdravoj trudnoći	ND	ND	ND	ND
Yang 2015 (119) Kina	Studija preseka	4	1	Individual ni podaci za PE Blaga PE: 27, 26 Teška PE: 34, 28 vs. ND za kontrolu	Periferna krv majke (plazma) placenta	Pre porođaja U vreme porođaja	Trudne žene bez komplikacija	ND	ND	ND	ND
Zhang 2015 (302) Kina	Studija preseka	ND	ND	29.58±0.68 vs. 29.56±0.48	Placenta (bazalna ploča i horionska ploča)	U vreme porođaja	Normalne trudne žene bez ikakvih komplikacija	Da (nisu navedene varijable)	ND	ND	ND

Hromadnikova 2016 (194) Češka Republika	Nejasno (retrospektivna studija)	68 32 blaga PE 36 teška PE 24 rana PE 44 kasna PE	20	33 (30–36) vs. 30 (26.5–33)	Periferna krv majke (puna krv)	ND	Normalne trudnoće definisane kao one bez medicinskih, akušerskih ili hirurških komplikacija u vreme studije, a koje su se završile terminskim porođajem i rođenjem jednog zdravog deteta telesne mase >2500g nakon 37. g.n.	ND	ND	ND	ne
Hu 2016 (195) Kina	Studija preseka	19	23	27.42±3.89 vs. 27.11±3.18	placenta	ND	Zdrave terminske trudnoće	ND	ne	ND	da
Munaut 2016 (120) Belgija	Nejasno (retrospektivna studija iz prospektivne kohorte)	23	44	29 (19-44) vs. 30 (19-38)	Periferna krv majke (serum)	Pre porođaja	Trudne žene između 24. i 37. g.n., klinički suspektne, ali bez manifestacije preeklampsije, eklampsije ili HELLP sindroma	ND	ne	ne	ne
Ospina-Prieto 2016 (196) Nemačka	Studija preseka	11	13	27.0±2.8 (ukupno) 28.0 rana PE 26.4 kasna PE vs. 29.5±5.8	placenta (vili)	U vreme porođaja	ND	Starost majke	ND	da	da
Sandrim 2016a (121) Brazil	Studija slučajeva i kontrola	7	10	24±6 vs. 28±6	Periferna krv majke (plazma)	U vreme porođaja	Zdrave trudnoće	Gestaciona starost, starost majke i BMI	ND	ND	ND
Sandrim 2016b (197) Brazil	Studija slučajeva i kontrola	19	14	26±5 vs. 27±6	Periferna krv majke (plazma)	Pre porođaja	Zdrave trudne žene	ND	ne	da	da
	Ugnježđena studija slučajeva i kontrola	8	8	ND	Periferna krv majke (plazma)	Pre porođaja (35+1 i 35+5 g.n.)	Zdrave trudne žene	ND	ne	da	ND
Vashukova 2016 (303) Rusija	Studija preseka	5	6	35.0±2.4 vs. 29.3±0.6	placenta	U vreme porođaja	Normalne trudnoće	ND	ND	ND	da
Wang 2016 (304) SAD	Studija preseka	5	5	26±5 (20-33) vs. 29±7 (20-37)	Endotelne ćelije maternalnog potkožnog masnog tkiva	U vreme porođaja	Normalne trudnoće definisane kao trudnoća sa arterijskim krvnim pritiskom <140/90 mm Hg, odsustvom proteinurije i medicinskih i akušerskih komplikacija	ND	ND	da	ND
Wang 2016 (305) Kina	Studija slučajeva i kontrola	34 Total 13 PE starosti 21-29 god. 13 PE starosti >30 god. 8 PE sa komplikacij	13	25.69±1.31 vs. 29.08±2.60	Periferna krv majke	ND	Normalne trudne žene	ND	ne	ND	ND

		ama (hronična HTA i GDM)										
Yang 2016 (198) Kina	Studija preseka	17	40	28.85±2.02 vs. 28.96±4.11	placenta (bazalna ploča i horionska ploča) Periferna krv majke (plazma)	U vreme porođaja ND	Normalne trudne žene	ND	ne	ND	ND	
Zhou 2016 (306) Kina	Studija preseka	22	20	Eksplorati vna studija: 32.1±6.9 vs. 28.3±1.4 Validacion a studija: 30.4±4.7 vs. 30.5±4.4	Placenta (horionska ploča)	U vreme porođaja	Normalne trudne žene	ND	ND	ND	ND	
Adel 2017 (199) Egipat	Studija preseka	35 25 blaga PE 10 teška PE	35	24 (18-40) vs. 25 (19-35)	placenta (vili)	U vreme porođaja	Normotenzivne prvoročke bez albumina u urinu	ND	ND	ND	ND	
Azizi 2017 (307) Iran	Studija slučajeva i kontrola	59	40	27.42±6.7 vs. 23.78±4.15	placenta (horion)	U vreme porođaja	Normotenzivne trudnoće	Gestaciona starost	Sve nerotki nje	ND	da	
Fang 2017 (308) Kina	Studija preseka	12	12	ND	Placenta (trofoblastne ćelije)	U vreme porođaja	Normalne trudnoće	ND	ND	ND	ND	
Gan 2017 (200) Kina	Studija slučajeva i kontrola	20	20	28.95±4.16 vs. 30.05±4.22	Periferna krv majke (serum) urin	Pre porođaja Pre porođaja	Zdrave trudne žene bez komplikacija	Starost majke i telesna masa majke na porođaju	ND	ND	ND	
Gao 2017 (176) Kina	Studija preseka	26	18	30.8±5.2 vs. 29.6±4.6	Periferna krv majke (plazma) placenta	Pre porođaja (16, 20, 24, 30. g.n.) ND	Normalne trudnoće koje su definisane kao trudnoće bez medicinskih, akušerskih ili hirurških komplikacija u vreme studije, a koje su se završile terminskim rođenjem jednog zdravog deteta telesne mase >2500g nakon 37. g.n.	ND	ND	ND	ND	
Gunel 2017 (201) Turska	Studija slučajeva i kontrola	18	18	ND	Periferna krv majke (plazma)	U vreme porođaja	Zdrave trudnoće 37-40. g.n.	Starost majke, gestaciona starost i graviditet	da	ND	ND	

Guo 2017 (309) Kina	Studija preseka	29	26	32.14±1.17 vs. 29.64±1.00	placenta	U vreme porođaja	Zdrave trudne žene	ND	ND	ne	da
Han 2017 (122) Kina	Studija preseka	40	20	30.25±5.16 vs. 29.74±4.16	placenta	U vreme porođaja	Žene u normalnoj kasnoj trudnoći	ND	ND	da	ND
Hromadnikova 2017 (202) Češka Republika	Nejasno (retrospektivna studija)	56 15 blaga PE 41 teška PE 19 rana PE 37 kasna PE	44	33 (22–43) vs. 32 (20–39)	krv iz pupčanika	ND	Normalne trudnoće koje su definisane kao trudnoće bez medicinskih, akušerskih ili hirurških komplikacija u vreme studije, a koje su se završile terminskim rođenjem jednog zdravog deteta telesne mase >2500g nakon 37. g.n..	ND	ne	ND	ne
Hu 2017 (123) Kina	Studija preseka	19	23	ND	placenta	U vreme porođaja	Terminske zdrave trudnice	ND	ND	ND	ND
Huang 2017 (310) Kina	Ugnježena studija slučajeva i kontrola	26	52	28.3±3.8 vs. 28.1±4.4	Periferna krv majke (plazma)	Pre porođaja (12-20. g.n.)	Zdrave trudne žene bez oboljenja od značaja u toku trudnoće	Gestaciona starost i starost majke	ne	ne	da
Jairajpuri 2017 (203) Kraljevina Bahrein	Studija preseka	15	7	30 (25-38) (blaga PE) 34 (28-39) (teška PE) vs. 29 (23-36)	Periferna krv majke (plazma)	Pre porođaja (3. trimestar)	Trudnice bez prethodne istorije za hroničnu HTA, kardiovaskularno oboljenje, oboljenje bubrega, dijabetes melitus, kao i bez dokaza za infekciju ili neku drugu komplikaciju trudnoće kao što su fetalne anomalije ili hromozomske abnormalnosti	Starost majke i BMI	da	ND	ne
Jiang 2017 (311) Kina	Studija slučajeva i kontrola	19	19	31.3 ± 5.8 vs. 30.9 ± 5.6	Periferna krv majke (serum)	Pre porođaja 1. trimestar 10-14. g.n. 2. trimestar 20-24. g.n. 3. trimestar 30-34. g.n.	Zdrave trudne žene bez komplikacija	Starost majke (±1 godina) u vreme porođaja i gestaciona starost	ND	ND	da
Jin 2017 (124) Kina	Studija preseka	15	15	ND	Placenta Periferna krv majke	ND ND	Normalne trudnoće	ND	ND	ND	ND
Korkes 2017 (312) SAD	Studija preseka	11	11	31.6±1.63 vs. 34.36±1.5	placenta	ND	Normalne trudnoće	ND	ND	ND	da
Li 2017a (313) Kina	Studija preseka	ND	ND	ND	placenta	U vreme porođaja	Normalna trudnoća bez PE ili bilo koje druge komplikacije	ND	ND	ND	ND
Li 2017b (314) Kina	Studija slučajeva i kontrola	24 8	24 6	29.5±0.9 vs. 28.9±0.5 (tkivo iz pupčanika) 29.6±0.2 vs. 28.7±0.9	Tkivo pupčanika MSC pupčanika	U vreme porođaja U vreme porođaja	Zdrave trudnice porođene carskim rezom	ND	ne	ND	da

				(MŠC iz pupčanika)							
Lu 2017 (204) Kina	Studija preseka	84 Total 38 blaga PE 46 teška PE	50	28.5±1.6 (blaga PE) 29.2±2.1 (teška PE) vs. 28.6±1.3	placenta	U vreme porođaja	Normalna trudnoća	ND	ND	ne	ND
Luo 2017 (125) ND	Studija preseka	16	16	ND	placenta	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Luo 2017 (315) Kina	Studija slučajeva i kontrola	23	15	30.6±1.0 vs. 28.1±0.9	placenta	U vreme porođaja	Zdrave žene bez PE ili bilo koje druge komplikacije kao što je maternalna istorija hronične HTA i/ili bubrežno ili srčano oboljenje, maternalna infekcija, multipla trudnoća, prevremena ruptura plodovih ovojnica ili fetalne anomalije	ND	ND	ND	ND
Meng 2017 (205) Centralna Mongolija (Kina)	Studija preseka	20	10	28.9±0.15 vs. 28.3±0.21	placenta	U vreme porođaja	Normalne trudnoće	ND	Sve nerotkine	ND	ND
Nizyaeva 2017 (206) ND	Studija preseka	10 Total 5 rana PE 5 kasna PE	8 Total 4 pretermijska kontrola 4 termijska kontrola	23-40 za sve žene	placenta (sinciotrofoblast i sincicijalni čvorovi)	ND	Pretermijske kontrole - žene bez kliničke manifestacije hipertenzivnih poremećaja i bez zapaljenskih oboljenja (potvrđeno histološkom analizom) Termijske kontrole - ožiljak na placenti zbog prethodne hirurške intervencije, teška miopija i anatomska uska karlica	ND	ND	ND	ND
Salomon 2017 (316) Čile	Nejasno (retrospektivno stratifikovana studija slučajeva i kontrola eksperimentalnog dizajna)	45 Total 15 11-14. g.n. 15 22-24. g.n. 15 32-36. g.n.	96 Total 32 11-14. g.n. 32 22-24. g.n. 32 32-36. g.n.	29±1.6 (18-40) vs. 25±1.2 (18-36)	Periferna krv majke (egzozomi iz plazme)	Pre porođaja 11-14. g.n. 22-2. g.n. 32-3. g.n.	Zdrave žene bez komplikacija u trudnoći ili hroničnih medicinskih problema koje se rasno ne razlikuju od grupe žena sa PE	Gestaciona starost	ND	da	da
Shao 2017 (317) Kina	Studija slučajeva i kontrola	24 Total teška rana PE 10 teška kasna PE 14	43 Total 10 Pretermijske kontrole 33 Termijske kontrole	29.8±6.5 (ukupno) 30.3±6.2 (teška rana PE) 28.8±5.3 (teška kasna PE) vs. 29.2±5.6 (pretermin	placenta	U vreme porođaja	Termijske kontrole - trudnoća u prethodno normotenzivnih žena bez ikakvih komplikacija tokom trudnoće i koje su rodile zdravo dete adekvatne telesne mase za gestacionu starost preko 37 g.n. Pretermijske kontrole - neobjašnjen pretermijski porođaj definisan kao porođaj nepoznatog uzroka pre 34. g.n. ali bez bilo kojih drugih problema u trudnoći	Gestaciona starost	ND	ND	da

				ska kontrola) 28.6±4.7 (normalna trudnoća)							
Singh 2017 (318) SAD	Studija preseka	4	4	ND	placenta (vili)	Pre porođaja (11-12. g.n.)	Zdrave trudnice koje su se porodile u terminu	Gestaciona starost (+/- 6 dana), pol deteta i paritet	ND	da	da
Truong 2017 (319) SAD	Studija slučajeva i kontrola	6	6	32±4.3 (28±33) vs. 31±2.9 (29±35)	Periferna krv majke (egzozomi iz plazme)	Pre porođaja (pre 20.g.n.)	Trudne žene bez hroničnih ,medicinskih stanja ili akušerskih komplikacija	ND	ND	ND	da
Tsai 2017 (320) Taivan	Studija slučajeva i kontrola	31	60	33.83±5.77 vs. 31.33±4.31	Periferna krv majke (plazma) Fetalna krv iz pupčanika (plazma) placenta	Pre porođaja (u okviru nekoliko sati do 2 dana pre) U vreme porođaja U vreme porođaja	Zdrave kontrole	Gestaciona starost	ND	ND	da
Wang 2017 (321) Kina	Studija preseka	25	25	20-35 za sve žene	placenta	U vreme porođaja	Zdrave kontrole	ND	ND	ND	da
Wei 2017 (322) Novi Zeland	Studija preseka	7	4	28.0 ± 5.78 vs. 32 ± 4.99	Placenta (trofoblastni debri)	U vreme porođaja	Normotenzivne terminske trudnoće	ND	ND	ND	da
Xiao 2017 (126) Kina	Studija preseka	30	30	28.34±4.12 vs. 28.81±4.94	placenta	U vreme porođaja	Zdrave trudnice porođene carskim rezom	ND	ND	ND	ND
Xu 2017 (127) Kina	Studija preseka	25	25	ND	placenta	ND	Normalne trudnice	ND	ND	ND	ND
Yang 2017 (208) Kina	Studija preseka	60	20	ND	Periferna krv majke (serum) placenta	U vreme porođaja U vreme porođaja	Normotenzivne trudnice koje su u prethodnim i aktuelnoj trudnoći rodile zdrav neonatus nakon 37. g.n.	ND	ND	ND	da
Zhang 2017 (310) Kina	Ugnježdjena studija slučajeva i kontrola	26	52	28.3±3.8 vs. 28.1±4.4	Periferna krv majke (plazma)	Pre porođaja (12-20. g.n.)	Zdrave trudne žene bez značajnog oboljenja u toku trudnoće	Gestaciona starost i starost majke	ne	ne	da

Brkic 2018 (323) Kina	Studija preseka	15	15	36.67±0.27 vs. 37.56±0.2	placenta (bazalna ploča i horionska ploča)	U vreme porođaja	Prethodno normotenzivne žene bez komplikacija u toku trudnoće i koje su rodile neonatus adekvatne telesne mase za gestacionu starost	Gestaciona starost	ND	ND	da
	Studija slučajeva i kontrola	9 kasna PE	69 Total 13 1. trimestar 9 2. trimestar 23 pretermijske kontrole 24 terminske kontrole	32±1.17 (terminska PE) vs. (preterminska kontrola) 33±0.76 (terminska kontrola)	Placenta (trofoblast)	U vreme porođaja	1. i 2. trimestar - zdrave trudnice sa elektivnim prekidom trudnoće Pretermijske kontrole - spontani prevremeni porođaj završen carskim rezom ili vaginalnim porođajem Terminske kontrole - vaginalni porođaj ili elektivni carski rez sa rođenjem bebe adekvatne telesne mase za gestacionu starost	ND	ND	ND	ND
Chi 2018 (324) Kina	Studija preseka	30	30	25-35 za sve žene	Placenta (vili)	ND	Zdrave trudnice	Starost majke	ND	ND	ND
Dai 2018 (325) Kina	Studija preseka	63 Total 55 teška rana PE 8 teška kasna PE	65	29.7±4.2 vs. 30.8±3.9	Placenta (trofoblast)	ND	Trudnoće bez ikakvih komplikacija koje su se završile između 34-40. g.n.	Starost majke, BMI i gestaciona starost	ne	ND	ND
Fang 2018 (128) Kina	Studija preseka	50	50	29.8±4.2 vs. 30.5±3.2	placenta	ND	Normalne trudne žene	ND	ND	ND	ND
Gao 2018 (130) Kina	Studija preseka	42	42	30.12±3.98 vs. 32.36±4.87	placenta	U vreme porođaja	Normalne trudnoće	ND	ND	ND	ND
Gao 2018 (326) Kina	Studija preseka	29	35	28.3±4.2 vs. 27.2±3.1	placenta	U vreme porođaja	Trudne žene bez PE ili bilo koje druge komplikacije kao što su prevremena ruptura plodovih ovojnica, fetalne anomalije, istorija hipertenzije majke i/ili bubrežno ili srčano oboljenje, infekcija majke ili pušenje	ND	ND	ND	ND
Gunel 2018 (209) Turska	Studija preseka	10	10	30.7±2.3 vs. 31.75±3.92	Periferna krv majke (plazma) placenta	Neposredno pre porođaja U vreme porođaja	Zdrave žene	ND	ND	ND	ND
Guo 2018 (131) Kina	Studija preseka	20	20	28.6±3.1 vs. 27.1±2.6	Periferna krv majke (plazma i serum)	U vreme porođaja	Zdrave trudne žene	ND	ND	ND	ND
Khaliq 2018 (327) Južna Afrika	Studija preseka	28	32	Greška u tabeli	Periferna krv majke (serum) placenta	ND U vreme porođaja	Normotenzivne trudnice bez medicinskih ili akušerskih komplikacija	ND	ND	ND	da
Kim 2018 (328) Republika Korea	Studija preseka	17	17	ND	Periferna krv majke (serum)	ND	Normalne trudne žene	ND	ND	ND	ND

Li 2018 (329) Kina	Studija preseka	91 Total 40 blaga PE 51 teška PE	67	29.4±2.8 vs. 28.4±3.5	Periferna krv majke (plazma) placenta	U toku tretmana U vreme porođaja	Normalne trudne žene	ND	ND	ND	da
Liu 2018 (132) Kina	Studija preseka	18	20	30.3±4.6 vs. 29.5±4.3	placenta	U vreme porođaja	Normalne trudne žene	ND	ND	ND	ND
Lou 2018 (330) Kina	Studija slučajeva i kontrola	28	34	ND	placenta	U vreme porođaja	Zdrave kontrolne trudnice	Starost majke	ND	ND	ND
Lykoudi 2018 (331) Grčka	Studija preseka	16 11 rana PE 5 kasna PE	8	35.1 (28-45) (rana PE) 28.4 (20- 35) (kasna PE) vs. 35.7 (35- 39)	placenta	U vreme porođaja	Nekomplikovane terminske trudnoće	ND	ND	ND	ND
Martinez- Fierro 2018 (210) Meksiko	Ugnježdena studija slučajeva i kontrola	45 Total 6 u 12. g.n. 10 u 16. g.n. 14 u 20. g.n. 15 u vreme postavljanja dijagnoze	18	23.5±5.1 vs. 23.4±5.8	Periferna krv majke (serum)	Pre porođaja (12, 16 ,20. g.n.) U trenutku uključivanja u studiju Žene sa PE u vreme postavljanja dijagnoze	Zdrave normotenzivne trudnice bez komplikacija	ND	ne	da	da
Motawi 2018 (177) Egipat	Studija slučajeva i kontrola	100 Total 23 rana PE 77 kasna PE	100 Total 20 rane kontrolne 80 kasne kontrolne	28.77±5.72 vs. 28.06±5.65	Periferna krv majke (plazma egzozomi)	ND	Nekomplikovane trudnoće: (1) gestaciona starost u vreme uzorkovanja 20–42. g.n.; (2) bez medicinskih, akušerskih i hirurških komplikacija; (3) odsustvo porođaja u vreme uzorkovanja i (4) porođaj u terminu (≥37. g.n.) i rođenje deteta telesne mase između 10-90. percentila za gestacionu starost. Rane kontrole pre 20. g.n. i kasne kontrolne nakon 20.g.n.	Starost majke	ND	ND	da
Niu 2018 (332) Kina	Studija preseka	25	20	27.9±2.9 vs. 28.1±3.2	placenta	U vreme porođaja	Zdrave trudne žene	ND	ND	da	da
Nizyaeva 2018 (211) Rusija	Studija preseka	22 Total 12 rana PE 10 kasna PE	15 Total 10 kasne kontrolne 5 rane kontrolne	ND	placenta (sinciotrofobla st) endotel placentalnih krvnih sudova	U vreme porođaja	Kasne kontrole definisane kao trudne žene sa fiziološkim tokom trudnoće sa porođajem u terminu. Rane kontrole definisane kao trudne žene sa pretermijskim porođajem 26-31.g.n.	ND	ND	ND	ND

Shen 2018 (333) Kina	Studija slučajeva i kontrola	10	10	29.11±5.01 vs. 27.56±3.21	Periferna krv majke (plazma egzozomi)	Pre porođaja (pre tretmana)	Normalne trudne žene	Gestaciona starost	ND	ND	da
Timofeeva 2018 (212) Rusija	Kohortna studija	28 Total 16 rana PE 2 umerena rana PE 14 teška rana PE 12 kasna PE 11 umerena kasna PE 1 teška kasna PE	26 Total 16 terminske kontrole 10 za carski rez	ND	Periferna krv majke (plazma)	U vreme porođaja	Žene u terminskoj fiziološkoj trudnoći (37-40. g.n.) i trudnice planirane za carski rez zbog nemogućnosti produžavanja trudnoće zbog insuficijencije grlića materice, odlublivanja placente ili prevremene ruptur ovojnice ploda bez kliničkih manifestacija PE	ND	ND	ND	ND
	Kohortna studija	6 teška rana PE	10	ND	Periferna krv majke (plazma egzozomi)	Pre porođaja (11-13. g.n., 24-26.g.n. i 30-32.g.n.)	Žene sa fiziološkom trudnoćom	ND	ND	ND	ND
Wang 2018 (334) Kina	Studija preseka	20	20	29.7±2.4 vs. 28.6±3.2	placenta	U vreme porođaja	Žene u normalnoj terminskoj trudnoći bez PE ili drugih komplikacija	ND	ND	ND	ND
Wang 2018 (213) Kina	Studija preseka	9	8	34.8±1.4 vs. 34.3±2.2	Periferna krv majke (plazma)	U vreme porođaja	Pretermiske kontrole definisane kao jednopodne trudnoće kod prethodno normotenzivnih žena bez ikakvih gestacionih komplikacija i sa porođajem pre 37.g.n. sa rođenjem zdravog deteta	Gestaciona starost	ne	ND	da
Wang 2018 (133) Kina	Studija slučajeva i kontrola	10	10	31.3±4.84 vs. 30.5±4.37	placenta	ND	Normalne trudnoće	ND	ND	ND	ND
Wang 2018 (214) Australia	Studija slučajeva i kontrola	16 Total 8 rana PE 8 kasna PE	16 Total 8 terminske kontrole 8 pretermiske kontrole	ND	placenta	U vreme porođaja	Terminske kontrole – nekomplikovane jednopodne trudnoće sa porođajem u terminu (38.2–40.4. g.n.) carskim rezom. Pretermiske kontrole – prevremeni porođaj kao spontanog porođaja, posledica ruptur membrane ili kao vaginalni porođaj (31.6–35.1. g.n.) bez dokaza o hipertenziji	Gestaciona starost	ND	ND	ND
Winger 2018 (335) SAD	Nejasno (retrospektivna studija)	4	20	30.9±8.8 vs. 33.3±6.5	Periferna krv majke (koncentrisana suspenzija leukocita)	Pre porođaja (11-13.g.n.)	Trudnice sa porođajem 38-42.g.n. definisane kao jednopodna trudnoća sa plodom normalnog kariotipa i telesnom masom bebe unutar normalnih granica za gestacionu starost u vreme porođaja i BMI majke <30.	ND	ND	ND	ND

Zou 2018 (336) Kina	Studija preseka	15	18	ND	Placenta (bazalna ploča i horionska ploča)	ND	Normalne trudne žene	ND	ND	ND	ND
Awamleh 2019 (215) Kanada	Studija slučajeva i kontrola	19	20	28.6±7.0 vs. 28.2±5.0	placenta (vili)	U vreme porođaja	Trudnice sa prevremenim porođajem pre 34. g.n. a bez drugih komplikacija	Gestaciona starost	ND	ND	da
Biro 2019 (337) Mađarska	Studija preseka	8 13	8 7	33.43±6.48 vs. 31.25±5.80	Periferna krv majke (plazma) placenta	Pre porođaja (3. trimestar) U vreme porođaja	Normotenzivne žene uz isključenje žena sa hipertenzijom udruženom sa trudnoćom ili drugim formama hipertenzije, spontanom prekidom trudnoće, prevremenim porođajem ili intrauterinim zastojem u rastu u aktuelnoj trudnoći	ND	ND	ND	ND
Chen 2019 (338) Kina	Studija preseka	29	27	31±7 vs. 26±6	placenta	U vreme porođaja	Trudnice u normalnoj trudnoći bez komplikacija (≥36. g.n.)	ND	ne	ND	da
Devor 2019 (339) SAD	Studija slučajeva i kontrola	4	5	35.8±2.8 vs. 29.2±2.1	Periferna krv majke (plazma egzozomi)	Pre porođaja (u svakom trimestru)	Zdrave trudnice koje su se porodile spontanom vaginalnim porođajem	Da (nisu navedene varijable)	ND	ND	ND
Dong 2019 (216) Kina	Studija slučajeva i kontrola	40 Total 20 rana PE 20 kasna PE	40 Total 20 rane kontrola 20 kasne kontrola	29.10±6.03 (rana PE) 29.15±5.13 (kasna PE) vs. 29.6±4.88 (rane kontrola) 30.05±4.91 (kasne kontrola)	Periferna krv majke (plazma)	Pre porođaja (pre hirurške procedure) U vreme porođaja (za žene sa PE)	Rane kontrole - normalne trudnice 20–34. g.n. koje dolaze na redovne rutinske kontrole koje nisu razvile PE Kasne kontrole - normalne trudnice 34–41. g.n. koje dolaze na redovne rutinske kontrole koje nisu razvile PE	Gestaciona starost	ne	da	da
Eghbal-Fard 2019 (340) Iran	Studija slučajeva i kontrola	50	50	33.2±5.1 vs. 31.8±3.4	Periferna krv majke (mononuklearne ćelije)	Pre porođaja	Zdrave trudnice	Gestaciona starost	ND	ND	ND
Hocaoglu 2019 (217) Turska	Studija slučajeva i kontrola	23 Total 6 blaga rana PE 6 teška rana PE 5 blaga kasna PE 6 teška kasna PE	28	29.8±5.9 (ukupno) vs. 28.1±5.8	Periferna krv majke (leukociti)	Pre porođaja	Trudnice bez medicinskih ili akušerskih komplikacija	Gestaciona starost	ne	ne	da
Hromadnikova 2019a (135) Češka Republika	Nejasno (kohortna studija slučajeva)	101 Total 24 blaga PE 77 teška PE	89	32 (21-44) na porođaju 38 (28-52) na kraju praćenja vs. 32 (25-43)	Periferna krv majke	Nakon porođaja (3-11 godina postpartalno)	Žene sa normalnom trudnoćom	ND	ne	ne	ND

				na porođaju 38 (29-50) na kraju praćenja								
Hromadnikova 2019b (134) Češka Republika	Ugnježdjena studija slučajeva i kontrola	43 Total 13 blaga PE 30 teška PE 10 rana PE 33 kasna PE	102 Total 50 kontrolna grupa 1 52 kontrolna grupa 2	32.34±0.73 ukupno vs. 31.88±0.56 (kontrola 1) 31.21±0.56 (kontrola 2)	Periferna krv majke (plazma egzozomi)	Pre porođaja (10-13. g.n.)	Normalne trudnoće bez komplikacija sa terminskim porođajem i rođenjem deteta nakon 37. g.n. telesne mase >2500g, jednake gestacione starosti, starosti majke u vreme uzorkovanja i istog vremena čuvanja uzorka plazme	ND	ne	ND	ND	
Hu 2019 (341) Kina	Studija preseka	25	25	29.24±4.05 vs. 28.04±3.09	placenta	ND	Normalne trudnoće	ND	ND	ND	ND	
Huang 2019 (342) Kina	Studija preseka	20	20	29.6 (5.8) vs. 31.3 (4.6)	placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne trudne žene	ND	da	ND	ND	
Li 2019 (136) Kina	Studija preseka	10	10	Individual ni podaci 27.92±3.94 (23-34) vs. 28.00±3.54 (22-34)	placenta	U vreme porođaja	Zdrave trudne žene	ND	ND	ND	ND	
Liu 2019 (343) Kina	Studija preseka	20	20	ND	placenta	U vreme porođaja	Normalne trudne žene	ND	ND	ND	ND	
Liu 2019 (137) Kina	Studija preseka	39	42	ND	placenta	ND	Normalne trudne žene	ND	ND	ND	ND	
Liu 2019 (344) Kina	Studija preseka	30	30	27.07±2.53 vs. 28.67±2.78	placenta	U vreme porođaja	Normalne trudne žene	ND	ND	ND	da	
Ma 2019 (345) Kina	Nejasno (prospektivna studija)	89	70	27.25 vs. 26.81	Periferna krv majke (serum)	Pre porođaja (20. g.n.)	Trudna žena bez uočljivih anomalija ustanovljenih tokom fizikalnog pregleda	ND	ND	ne	da	
Martinez- Fierro 2019 (218) Meksiko	Ugnježdjena studija slučajeva i kontrola	30 Total 6 12. g.n. 10 16. g.n. 14 20. g.n.	18	23.5±5.1 vs. 23.4±5.8	Periferna krv majke (serum)	Pre porođaja (u vreme postavljanja dijagnoze PE i u 12., 16. i/ili 20. g.n.)	Zdrave trudnice bez komplikacija	Starost majke, nuliparitet, BMI i lična i porodična anamneza za PE	ne	da	ND	
Mei 2019 (346) Kina	Studija preseka	20	20	ND	placenta	U vreme porođaja	Normalne trudne žene	ND	ND	ND	ND	
Nejad 2019 (347) Iran	Studija slučajeva i kontrola	20	20	29±1.1 vs. 28±0.92	Periferna krv majke (plazma)	ND	Zdrave trudne žene	BMI (29- 39kg/m ²), etnička pripadnost (Iran), pušački	ND	da	da	

								status (nepušači)			
Pillay 2019 (219) Južna Afrika	Studija slučajeva i kontrola	30 Total 15 rana PE 15 kasna PE	30 Total 15 Pretermiske kontrole (≤ 33 . g.n.) 15 Termiske kontrole (≥ 34 . g.n.)	25.25 \pm 5.13 (rana PE) 27.11 \pm 5.23 (kasna PE) vs. 28.43 \pm 2.23 (≤ 33 g.n.) 26.12 \pm 3.62 (>34 g.n.)	Periferna krv majke (plazma egzozomi)	Pre porođaja (u trenutku postavljanja kliničke dijagnoze PE)	Normotenzivne trudne žene sa arterijskim pritisakom 120 \pm 10/80 \pm 5 (sistolni/dijastolni mmHg) bez proteinurije ispitivane brzim kvalitativnim testom u urinu	Gestaciona starost	ND	ND	ND
Sekar 2019 (138) Indija	Studija preseka	ND	ND	ND	Periferna krv majke	ND	Normotenzivne trudnice	ND	ND	ND	ND
Shi 2019 (348) Kina	Studija preseka	15	15	29.5 \pm 2.8 vs. 28.3 \pm 3.7	placenta	U vreme porođaja	Normalne termiske trudnice bez PE ili bilo koje druge komplikacije	ND	ND	ND	ND
Tang 2019 (349) Kina	Studija slučajeva i kontrola	30	30	27.8 (24.5-31.0) vs. 27.3 (25.0-28.0)	placenta	U vreme porođaja	Zdrave trudne žene bez komplikacija u trudnoći	Gestaciona starost	ne	da	da
Wang 2019 (350) Taivan	Studija slučajeva i kontrola	33	55	34.02 \pm 5.57 vs. 31.33 \pm 4.31	Periferna krv majke (plazma)	Pre porođaja (nakon prijema u bolnicu radi porođaja)	Zdrave kontrole	ND	ne	ND	ND
Wang 2019 (139) Kina	Studija preseka	20	20	Individualni podaci 29.00 \pm 3.82 vs. 27.50 \pm 3.35	Placenta Periferna krv majke (serum)	U vreme porođaja U vreme porođaja	Normalne kontrole	ND	ND	ND	ND
Wang 2019 (351) Kina	Studija preseka	42	39	28.9 \pm 2.1 vs. 29.1 \pm 1.9	Placenta Periferna krv majke (egzozomi iz seruma)	ND ND	Normalne trudnoće	ND	ND	ND	ND
Wang 2019 (141) Kina	Studija slučajeva i kontrola	17	17	28.1 \pm 0.8 vs. 29.7 \pm 1.2	placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne zdrave nerotkinje (nulipare) bez proteinurije tokom trudnoće	Starost majke i BMI	ND	da	ND
Wang 2019 (352) Kina	Studija preseka	30	30	28.2 \pm 3.2 vs. 28.9 \pm 3.0	placenta	U vreme porođaja	Zdrave trudne žene	ND	ND	ND	da
Xiaobo 2019 (220) Kina	Studija preseka	15 10 rana PE 5 kasna PE	15	30.2 \pm 5.4 vs. 29.3 \pm 4.7	placenta	U vreme porođaja	Zdrave trudne žene	ND	ND	ND	da
Xie 2019 (353) Kina	Studija preseka	57	57	27.12 \pm 4.11 vs. 26.37 \pm 3.29	placenta	ND	Zdrave trudnice	ND	ND	ND	ND

Xue 2019 (354) Kina	Studija slučajeva i kontrola	20	20	28.55±0.83 vs. 27.00±0.68	Placenta Periferna krv majke (serum)	U vreme porođaja ND	Trudne žene bez bubrežnog oboljenja, kardiovaskularnog oboljenja, prolazne hipertenzije u trudnoći, gestacionog dijabetes melitusa, hepatitisa, dokaza o spontanom prekidu trudnoće, intrauterinoj smrti ploda, fetalnoj hromozomskoj aberaciji ili drugim komplikacijama u trudnoći	Starost majke i gestaciona starost	ne	ND	ND
Yang 2019 (355) Kina	Studija preseka	26 Total 12 pretermisk a PE 14 terminska PE 31 plazma	23 Total 11 Pretermiske kontrola 12 terminske kontrola 9 plazma	31.57±2.98 vs. 32.83±3.19	placenta Periferna krv majke (plazma)	U vreme porođaja U vreme porođaja	Pretermiska kontrola – žene kojima je trudnoća prekinuta postupkom dilatacije i kiretažom	Starost majke	ne	ND	ND
Yang 2019a (356) Kina	Studija preseka	30	30	28.63±2.24 vs. 28.83±2.42	placenta	U vreme porođaja	ND	ND	ND	ND	da (esencijalna HTA)
Yang 2019b (357) Kina	Studija preseka	30	30	27.80±2.10 vs. 28.20±1.50	placenta	U vreme porođaja	Grupa normalnih trudnih žena	ND	ND	da	da
Yang 2019a (142) Kina	Studija preseka	40	40	30.5±5.3 vs. 30.9±4.6	placenta	U vreme porođaja	Zdrave kontrole	ND	ND	ND	ND
Yang 2019b (358) Kina	Studija preseka	57	70	73.8±3.3 vs. 67.2±2.6	placenta	U vreme porođaja	Normalne kontrole	ND	da	ND	da
Youssef 2019 (221) Egipat	Studija preseka	30 12 blaga PE 18 teška PE	20	31.77±3.16 vs. 29.75±4.24	Periferna krv majke (serum)	Pre porođaja	Zdrave trudne žene bez komplikacija u trudnoći koje su se porodile 38-40. g.n.	ND	ne	ND	da
Zhong 2019 (359) Kina	Studija preseka	3	3	ND	Periferna krv majke (plazma)	Pre porođaja	Normalne trudne žene	ND	ND	ND	ND

Skraćenice: E – eklampsija; HELLP – HELLP sindrom definisan kao hemoliza, povišeni enzimi jetre i snižen broj trombocita; BMI – indeks telesne mase (*engl. Body Mass Index*) izračunat kao odnos telesne visine izražene u metrima i telesne mase u kilogramima; ND – nisu dostupni

Tabela 12. Ostali kriterijumi za uključenje i isključenje korišćeni u originalnim publikacijama uključenim u kvalitativnu analizu

Studija	KVB	Dijabetes	Bubrežne bolesti	Gojaznost	Prethodna PE	Drugi kriterijumi za isključenje	Drugi kriterijumi za uključenje
Pineles 2007 (271)	ND	ND	ND	ND	ND	Preвременa ruptura plodovih ovojnica, višeplodna trudnoća, histološki potvrđen horioamnionitis, mrtvorodenje ili fetalne anomalije	ND
Zhu 2009 (178)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Porodene elektivnim carskim rezom bez započetog porođaja
Zhang 2010 (71)	ND	ND	Da	ND	ND	Kolagen vaskularno oboljenje, preвременa ruptura plodovih ovojnica i druge komplikacije trudnoće kao što su fetalne anomalije ili hromozomske abnormalnosti	Porodene carskim rezom sa normalnim brojem trombocita i normalnom funkcijom jetre uz rođenje novorođenčeta normalne telesne mase na rođenju
Enquobahrie 2011 (273)	ND	Da	ND	ND	ND	Višeplodne trudnoće	ND
Gunel 2011 (118)	ND	ND	ND	ND	ND	Invazivne procedure	Trudne žene koje su se porodile 26- 40. g.n. pri čemu ni jedna nije podvrgnuta invazivnoj proceduri
Mayor-Lynn 2011 (275)	ND	Da	ND	ND	ND	Preвременa ruptura plodovih ovojnica bez porođaja, višeplodne trudnoće, smrt ploda u materici ili fetalne anomalije	ND
Yang 2011 (180)	ND	ND	ND	ND	ND	Bilo koje maternalne komplikacije kao i rođenje ploda telesne mase <10% normalne telesne mase novorođenčeta	Porodene elektivnim carskim rezom bez porođaja
Bai 2012 (276)	ND	ND	ND	ND	ND	Oboljenje bubrega, prolazna hipertenzija, gestacioni dijabetes mellitus, spontani prekid trudnoće, intrauterina smrt ploda, fetalne hromozomske ili kongenitalne abnormalnosti. Trudnoće započete nekim tretmanom fertiliteta	ND
Hromadnikova 2012 (277)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Žene bele rase
Lazar 2012 (129)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Jednoplodne trudnoće
Muralimanocharan 2012 (278)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Porodaj u terminu carskim rezom (bez porođaja)
Wang 2012 (279)	ND	ND	ND	ND	ND	Znaci infekcije	ND
Wang 2012 (280)	Da	Da	Da	ND	ND	Višeplodne trudnoće (blizanačka), fetalne strukturne ili genske anomalije. Prisustvo hemolize, povišenih jetrinih enzima, HELLP sindrom, oboljenje jetre ili infektivne bolesti	ND
Wu 2012 (182)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Trudnoća starosti 37-40. g.n., kineske nacionalnosti

Zhang 2012 (67)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Kineskinje
Anton 2013* (281)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Trudne žene u jednoplodnoj trudnoći koje su prošle skrining za aneuploidije
Betoni 2013 (282)	ND	ND	ND	ND	ND	Žene mlađe od 18 godina, višeprodne trudnoće, nemogućnost ili odbijanje da potpišu informisani pristanak, gestaciona hipertenzija, eklampsija i HELLP sindrom	ND
Fu, 2013 (284)	ND	ND	ND	ND	ND	Žene koje su razvile bubrežno oboljenje, prolaznu gestacionu hipertenziju, gestacioni dijabetes melitus u toku trudnoće. Spontani prekid trudnoće, intrauterina smrt ploda, fetalne hromozomske ili kongenitalne abnormalnosti ili trudnoće započete tretmanom fertiliteta	Jednoplodne trudnoće
	ND	ND	ND	ND	ND	Žene koje su razvile bubrežno oboljenje, prolaznu gestacionu hipertenziju, gestacioni dijabetes melitus u toku trudnoće. Spontani prekid trudnoće, intrauterina smrt ploda, fetalne hromozomske ili kongenitalne abnormalnosti ili trudnoće započete tretmanom fertiliteta	Jednoplodne trudnoće
Guo 2013 (285)	ND	ND	ND	ND	ND	Višeprodne trudnoće, žene čiji su fetusi imali potvrđenu kongenitalnu anomaliju ili hromozomsku aberaciju i fetusi rođeni iz trudnoća sa produženom prevremenom rupturom plodovih ovojnica (više od 4 nedelje)	Starost ≥18 godina
Hromadnikova 2013 (183)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Bela rasa
Yan 2013 (286)	Da	Da	ND	ND	ND	Ruptura plodovih ovojnica, značajni prethodno postojeći poremećaji metabolizma, prenatalna infekcija majke, fetalne anomalije i višeprodne trudnoće	Žene u 3. trimestru porođene carskim rezom
Campos 2014 (287)	ND	ND	ND	Da	ND	Porođaj u toku, superponirana preeklampsija, blizanačka ili višeprodna trudnoća, dokaz o prethodnim oboljenjima	Bela rasa
Doridot 2014 (239)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Porodene carskim rezom
Hong 2014 (288)	ND	ND	Da	ND	ND	Kolageno vaskulamo oboljenje i druge komplikacije trudnoće (fetalne anomalije ili hromozomske abnormalnosti)	Porodene carskim rezom
Li 2014 (290)	ND	ND	ND	ND	ND	Bubrežno oboljenje u trudnoći, spontani prekid trudnoće, gestacioni dijabetes melitus, fetalne hromozomske ili kongenitalne abnormalnosti	ND

Luo 2014 (292)	ND	ND	ND	ND	ND	Bubrežno oboljenje razvijeno u trudnoći, prolazna gestaciona hipertenzija, višeplodna trudnoća, gestacioni dijabetes melitus, spontani prekid trudnoće, intrauterina smrt ploda, fetalne hromozomske ili kongenitalne abnormalnosti ili trudnoće započete tretmanom fertiliteta	ND
Luque 2014 (187)	ND	ND	ND	ND	ND	Trudnoće sa aneuploidijama ili major fetalnim anomalijama, namerni i spontani prekidi trudnoće, fetalna smrt pre 24. g.n.	Jednoplodne trudnoće
Ura 2014 (293)	ND	Da	ND	ND	ND	ND	ND
Weedon-Fekjaer 2014 (188)	ND	ND	Da	ND	ND	ND	Jednoplodne trudnoće, porođaj carskim rezom, nakon gladovanja preko noći (najmanje 6 h), van porođaja, bez rupture plodovih ovojnica ili kliničkih znakova infekcije
Xu 2014 (294)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Bez specifičnog medikalnog tretmana pre završetka trudnoće
Zhao 2014 (65)	Da	Da	Da	ND	ND	Višeplodna trudnoća (blizanačka), fetalne strukturne ili genske anomalije, hemoliza, povišeni enzimi jetre, HELLP sindrom, oboljenje jetre ili infekcije	Porođaj carskim rezom
Zou 2014 (144)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Prvorotke starosti 20-36godina porođene carskim rezom
Akehurst 2015 (295)	ND	ND	ND	Da	Da	ND	Dva ili više faktora rizika za preeklampsiju (nuliparitet, starost preko 35 godina, BMI >30 kg/m2, pozitivna porodična anamneza za preeklampsiju kod majke ili sestre 16-28. g.n.
Chen 2015 (297)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Porođaj carskim rezom
Ding 2015 (145)	ND	ND	Da	ND	ND	Gestacioni dijabetes melitus, odlublivanje placente ili placenta previja, anemija ili drugo hematološko oboljenje, fetalni distres sindrom ili zastoj u rastu ploda	ND

Hromadnikova 2015a (191)	ND	ND	ND	ND	ND	Komplikovane trudnoće sa prevremenom rupturom plodovih ovojnica, in utero infekcije, fetalne anomalije, smrt ploda u placenti ili mrtvorođenje	Bela rasa
Hromadnikova 2015b (298)	ND	ND	ND	ND	ND	Komplikovane trudnoće sa prevremenom rupturom plodovih ovojnica, in utero infekcije, fetalne anomalije, smrt ploda u placenti ili mrtvorođenje	Bela rasa
Jiang 2015 (299)	ND	ND	Da	ND	ND	Gestacioni dijabetes melitus, spontani prekid trudnoće ili fetalne hromozomske ili kongenitalne anomalije	ND
Zhang 2015 (302)	ND	ND	ND	ND	ND	Bilo koje već postojeće oboljenje ili druge komplikacije trudnoće	ND
Hromadnikova 2016 (194)	ND	ND	ND	ND	ND	Prevremena ruptura plodovih ovojnica, in utero infekcija, fetalne anomalije ili hromozomske abnormalnosti, smrt ploda u materici ili mrtvorođenje	Bela rasa
Hu 2016 (195)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Porodaj carskim rezom
Munaut 2016 (120)	ND	ND	ND	ND	ND	Manifestacija PE u momentu selekcije ispitanika	Trudnice od 24. do <37. g.n. klinički suspektne ali bez manifestacije preeklampsije/eklampsije/HELLP sindroma
Ospina-Prieto 2016 (196)						Višepodne trudnoće	ND
Sandrim 2016b (197)	Da	Da	Da	ND	ND	Superponirana PE, poremećaji hemostaze, druge rase osim bele, malignitet, blizanačka trudnoća, autoimuna oboljenja i oboljenja jetre	ND
Vashukova 2016 (303)	Da	Da	Da	ND	ND	Hepatitis, intrapartalna infekcija ili druge komplikacije trudnoće	ND
Wang 2016 (304)	ND	ND	ND	ND	ND	Prisutni znaci infekcije	ND
Zhou 2016 (306)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Pripadnost Han etničkoj grupi
Adel 2017 (199)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Prva trudnoća
Azizi 2017 (307)	ND	ND	Da	ND	ND	Kolageno vaskularno oboljenje, pozitivna porodična anamneza za PE i druge komplikacije trudnoće kao što su fetalne anomalije ili hromozomske abnormalnosti	ND
Guo 2017 (309)	ND	ND	Da	ND	ND	Komplikacije (nisu navedene koje)	ND
Han 2017 (122)	ND	ND	ND	ND	ND	Transfuzija krvi, imunoterapija i druge komplikacije trudnoće	Jednoplodne trudnoće

Hromadnikova 2017 (202)	ND	ND	ND	ND	ND	Preвременa ruptura plodovih ovojnica, in utero infekcije, fetalne anomalije ili hromozomske abnormalnosti, smrt fetusa u materici ili mrtvorođenje	Bela rasa
Hu 2017 (123)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Elektivni carski rez
Huang 2017 (310)	Da	Da	Da (nefropatija)	ND	ND	ND	Pripadnost Han etničkoj grupi
Jairajpuri 2017 (203)	Da	Da	Da	ND	ND	ND	Žene u 3. trimestru trudnoće
Korkes 2017 (312)	ND	Da	Da	ND	ND	Višeploidne trudnoće	ND
Li 2017b (314)	ND	ND	Da (hronični nefritis)	ND	ND	Gestacioni dijabetes melitus, višeploidne trudnoće, HELLP sindrom, oboljenje jetre, in vitro fertilizacija i embryo-transfer (IVF-ET), infekcije, neoplazme i fetalne kongenitalne anomalije	ND
Lu 2017 (204)	Da	ND	ND	ND	ND	Kongenitalna oboljenja, nasleđena oboljenja, autoimuna oboljenja i komplikacije trudnoće kao što su gestaciona hipertenzija, nefritis, gestacioni dijabetes melitus, oboljenja srca, anemija, Hepatitis, intrahepatična holestaza, seksualno prenosiva oboljenja, internističke komplikacije i druge akušerske komplikacije kao što su placenta previja, odlublivanje placente, nekopatibilnost krvnih grupa, prevremena ruptura plodovih ovojnica itd. Ozbiljna zloupotreba duvana, alkohola, droga ili istorija mentalnih oboljenja	ND
Meng 2017 (205)	ND	ND	ND	ND	ND	Druga patološka stanja (osim PE) ili trudnice na medikalnoj terapiji	Pripadnost Han etničkoj grupi
Nizyaeva 2017 (206)	ND	Da	ND	ND	ND	Ozbiljna neginekološka patologija, stanje nakon transplantacije, istorija maligniteta, teške fetalne anomalije i kongenitalne malformacije	ND

Salomon 2017 (316)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Jednoplodne trudnoće, neuzimanje multivitaminskih preparata ili aspirina tokom trudnoće, bez intrauterine infekcije
Shao 2017 (317) China	ND	ND	ND	ND	ND	Razvoj bubrežnog, kardiovaskularnog oboljenja ili gestacionog dijabetes melitusa tokom trudnoće. Spontani prekid trudnoće, intrauterina smrt ploda, fetalne hromozomske ili kongenitalne anomalije. Trudnoće započete tretmanom fertiliteta	ND
Singh 2017 (318)	ND	Da	ND	ND	ND	Gestacioni dijabetes melitus, višeprodne trudnoće	ND
Wei 2017 (322)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Jednoplodne trudnoće
Yang 2017 (208)	ND	ND	Da	ND	ND	Spontani prekid trudnoće, gestacioni dijabetes melitus, fetalne hromozomske ili kongenitalne anomalije	ND
Brkic 2018 (323)	ND	ND	ND	ND	ND	Razvoj bubrežnog oboljenja, prolazne hipertenzije ili gestacionog dijabetes melitusa u trudnoći. Spontani prekid trudnoće, intrauterina smrt ploda, fetalne hromozomske ili kongenitalne anomalije. Trudnoće započete tretmanom fertiliteta	Trudnice koje su prošle perinatalne preglede
	ND	ND	ND	ND	ND	HIV ili Hepatitis infekcija i missed prekid trudnoće	ND
Chi 2018 (324)	ND	ND	ND	ND	ND	Komplikacije trudnoće koje obuhvataju blizanačku trudnoću, fetalne genske anomalije, hipertenziju majke, kardiovaskularna oboljenja, poremećene enzime jetre, dijabetes melitus, bubrežna oboljenja ili infektivna oboljenja	Starost 25-35 godina porođene carskim rezom
Dai 2018 (325)	ND	ND	ND	ND	ND	Trudnoća komplikovana esencijalnom hipertenzijom, dijabetesom ili hroničnim nefritisom	ND
Fang 2018 (128)	ND	ND	ND	ND	ND	Internistička ili hirurška oboljenja, istorija zloupotrebe narkotika tokom trudnoće i in vitro fertilizacija.	ND
Khaliq 2018 (327)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Starost 17–45 godina

Li 2018 (329)	ND	Da	Da (hronični nefritis)	ND	ND	Višepodne trudnoće, istorija transfuzije krvi ili primena specifičnih lekova tokom trudnoće, teška infekcija u trudnoći, deformitet karlice ili postojeća ozbiljna nezgoda pre trudnoće. Nesaradljivost u toku tretmana ili praćenja	Bez genetskih oboljenja i imunih deficijencija u porodici, bez kongenitalnih srčanih oboljenja, hepatitisa, respiratornih i gastrointestinalnih oboljenja ispitanica. Trudne žene sa zdravom ishranom i regularnim odmorom.
Liu 2018 (132)	Da	Da	Da (hronični nefritis)	ND	ND	ND	Jednoplodna trudnoća, normalna trudnoća u vreme uzorkovanja bez prethodno postojećih kliničkih stanja uključujući autoimuno oboljenje ili oboljenje jetre
Lykoudi 2018 (331)	ND	ND	ND	ND	ND	Višepodne trudnoće, kongenitalne ili hromozomske aberacije fetusa. Bubrežna i kardiovaskularna oboljenja, hronična hipertenzija ili druge komplikacije trudnoće	ND
Martinez-Fierro 2018 (210)	ND	Da (dijabetes melitus tip 2)	Da (hronično oboljenje bubrega)	ND	Da	Gestaciona hipertenzija, gestacioni dijabetes melitus, hipo/hiper- tireoidizam, reumatoidni artritis i sistemski lupus eritematosus	ND
Motawi 2018 (177)	ND	ND	Da	ND	ND	Kongenitalne anomalije fetusa	ND
Niu 2018 (332)	Da (srčano oboljenje)	Da	Da	ND	ND	Višepodne trudnoće, fetalne anomalije, prevremena ruptura plodovih ovojnica i infekcija majke	Jednoplodne trudnoće završene carskim rezom
Shen 2018 (333)	Da	Da	Da (hronični nefritis)	ND	ND	ND	ND
Timofeeva 2018 (212)	ND	ND	ND	ND	ND	Asistirana fertilizacija, višepodna trudnoća, ozbiljna somatska patologija u trudnoći. Fetalna aneuploidija. Vaginalni porođaj	ND
	ND	ND	ND	ND	Da	ND	ND
Wang 2018 (334)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Porođaj carskim rezom
Wang 2018 (213)	Da	ND	Da	ND	ND	Prolazna hipertenzija u trudnoći, intrauterina smrt ploda, gestacioni dijabetes melitus, fetalne kongenitalne ili hromozomske abnormalnosti ili trudnoće započete in-vitro fertilizacijom	ND
Wang 2018 (133)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Porođaj carskim rezom
Winger 2018 (335)	ND	ND	ND	Da	ND	ND	Jednoplodne trudnoće. Dete rođeno bez vidljivih defekata. BMI majke <30 i uzorak krvi dostupan 11±13. g.n.

Awamleh 2019 (215)	ND	Da	ND	ND	ND	Gestacioni dijabetes melitus, horioamnionitis, konzumiranje alkohola/narkotika, hromozomske ili genske abnormalnosti, kongenitalne anomalije, infekcije	ND
Biro 2019 (337)	ND	ND	ND	ND	ND	Trudnoće u aktivnom porođaju, višeploidne trudnoće i kongenitalne malformacije	ND
Chen 2019 (338)	ND	Da	Da	ND	ND	Višeploidne trudnoće, autoimuna ili vaskularna oboljenja, infekcije (HIV, sifilis ili hepatitis B ili C) ili prisutni znaci infekcije u trudnoći. Aktivan porođaj ili ruptura amnionske membrane. Hormonska kontracepcija pre trudnoće.	ND
Devor 2019 (339)	ND	ND	ND	ND	ND	HIV ili hepatitis C infekcija. Zaostala placenta u uterusu. Fetus sa major strukturnim ili hromozomskim anomalijama	Jednoplodne trudnoće, starost preko 18 godina, a manje od 40 koje su pregledane u okviru prenatalne nege pre 12. g.n.
Dong 2019 (216)	ND	ND	Da (nephritis)	ND	ND	Trudnoćom indukovani dijabetes melitus ili bilo koji drugi medicinski problem (kao što su maligniteti i sistemski lupus eritematosus) koji će ih činiti predisponiranim za alternativni imunološki odgovor	Jednoplodna trudnoća koja nije u porođaju
Eghbal-Fard 2019 (340)	ND	ND	ND	ND	ND	Anamneza hipertireoidizma i hipotireoidizma, autoimunih oboljenja (kao što su reumatoidni artritis i lupus), intrahepatična holestaza u trudnoći, aktivni tromboembolijski poremećaji, maternalne ili fetalne infekcije i krvarenja, spontani prekid trudnoće i odlublivanje placente. Uzimanje kortikosteroida ili drugih imunosupresivnih medikamenata	Nije porođaj u toku u momentu uključivanja u studiju i uzorkovanja krvi
Hocaoglu 2019 (217)	Da	Da	Da	ND	ND	Starost ispod 18 godina, višeploidne trudnoće, poremećaji hemostaze, bilo koja druga pridružena patologija (intrahepatična holestaza u trudnoći, autoimuno oboljenje, oboljenje jetre), malignitet, fetalne kongenitalne anomalije, intrauterina smrt ploda	ND
Hromadnikova 2019a (135)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Bela rasa
Hromadnikova 2019b (134)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Jednoplodne trudnoće završene carskim rezom
Huang 2019 (342)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Primipare porođene carskim rezom

Liu 2019 (344)	Da (oboljenje srca)	Da	ND	Da (oboljenje bubrega)	ND	Oboljenje štitne žlezde i druge komplikacije koje mogu dovesti do hipoksije	Porodaj carskim rezom uz epiduralnu anesteziju
Ma 2019 (345)	ND	Da	ND	ND	ND	Neuhranjenost, prenatalna infekcija ili fetalne hromozomske abnormalnosti, maligniteti. Druge komplikacije koje su se razvile u toku trudnoće	Starost preko 18 godina, gestaciona starost preko 20 nedelja gestacije bez kongenitalnih imunodeficijenција, fizičkih nesposobnosti ili kognitivnih disfunkcija. Prisutna volja za saradnju I praćenje u okviru studije
Martinez-Fierro 2019 (218)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Nejad 2019 (347)	ND	Da	ND	ND	Da	Blizanačke trudnoće i istorija bilo kog drugog oboljenja	ND
Pillay 2019 (219)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Jednoplodne trudnoće bez dokaza o bilo kojoj infekciji ili medicinskim, hirurškim ili akušerskim komplikacijama
Tang 2019 (349)	ND	Da	Da	ND	ND	Višeprodne trudnoće, autoimuno oboljenje, angiopatija, maternalna ili fetalna infekcija i fetalne kongenitalne anomalije	ND
Wang 2019 (351)	Da	Da	ND	ND	ND	Višeprodne trudnoće, rupturе plodovih ovojnica i fetalne strukturne ili genske anomalije. Teški prethodno postojeći metabolički poremećaji	Nuliparitet, 3. trimestar trudnoće završene carskim rezom
Wang 2019 (352)	Da	ND	Da (oštećenje bubrežne funkcije)	ND	ND	Višeprodna trudnoća, teško oštećenje funkcije jetre, psihijatrijski poremećaji i drugi poremećaji u vreme trudnoće	ND
Xiaobo 2019 (220)	ND	ND	Da	ND	ND	Blizanačka trudnoća i akutni ili hronični hepatitis	ND
Xie 2019 (353)	Da	ND	ND	ND	ND	Hipertenzivna hitna stanja, patološki tok trudnoće sa akušerskim komplikacijama	ND
Xue 2019 (354)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Yang 2019 (355)	ND	ND	ND	ND	ND	Gestacioni dijabetes melitus, prolazna hipertenzija, spontani prekid trudnoće, kongenitalne anomalije fetusa i intrauterina smrt ploda	Jednoplodna trudnoća
Yang 2019a (356)	ND	ND	Da (oboljenje bubrega)	ND	ND	Istorija zloupotrebe alkohola ili narkotika pola godine pre potpisivanja informisanog pristanka	Porodaj carskim rezom
Yang 2019b (357)	Da (oboljenje srca)	Da	Da (nefropatija)	ND	ND	ND	Porodaj carskim rezom, pripadnost Han

	srca)						etničkoj grupi
Yang 2019a (142)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Porođaj carskim rezom
Yang 2019b (358)	Da (oboljenja srca)	Da	Da (hronični nefritis)	ND	ND	Autoimuna oboljenja, trombofilije, vaginalni porođaj, fetalne malformacije, HELLP sindrom	Porođaj carskim rezom
Youssef 2019 (221)	ND	ND	ND	ND	ND	Komplikacije trudnoće ili sistemska oboljenja (nisu navedena koja)	ND

4.1.5 Asocijacija nivoa ekspresije miRNK i preeklampsije

Asocijacija nivoa ekspresije miRNK molekula i preeklampsije je ispitivana na nivou različitih tkiva u zavisnosti od težine preeklampsije kod 1) težih formi; 2) lakših formi i 3) nespecifične forme preeklampsije.

4.1.5.1 Asocijacija nivoa ekspresije miRNK i teže forme preeklampsije

U 48 studija koje su za populaciju imale žene sa težom formom preeklampsije utvrđen je viši nivo ekspresije miRNK u ispitivanim tkivima kod PE trudnica u poređenju sa trudnicama bez preeklampsije i to za sledeće miRNK: 182, 210, 210-3p, 181a, 181a-5p, 195, 222, 222-3p, 16, 19, 29b, 29b-3p, 26b, 335, 152, 519b, 18a, 155, 155-5p, 24, 517a, 517b, 519d, 519d-3p, 519a, 103, 29a, 29a-3p, 517c, 517c, 130a, 223, let-7d, let-7f, 34c, 17, 17-3p, 17-5p, 20a, 20b, 20b-5p, 151, 524-3p, 524, 1975, 30a, 30a-3p, 26a, 130b, 342-3p, 574-5p, 221, 125b-1-3p, 942, 126, 126*, 126-3p, 223-3p, 224, 301a-3p, 518b, 193b, 515-3p, 515-5p, 525-5p, 31, 519e-5p, 214, 136, 495, 494, 140-5p, 100, 1207-5p, 499-5p, 520h, 526b, 1323, 516b, 516b-5p, 98, 135b, 142-3p, 149, 188-5p, 18b, 203, 205, 27a, 301-3p, 518-3p, 518e, 93, 106, 518c, 4532, 518f-5p, 527, 300, 1183, 520g, 137, 22, 202-3p, 299, 518-5p, 518f, 423-5p, 629-5p, 532-5p, 519-3p, let-7c-5p, 663, 134, 193b-3p, 520a-3p, 133c-3p, 490-3p, 874-3p, 190a-5p, 23a-3p, 324-3p, 431-5p, 758-5p i 504-5p. Povišen nivo ekspresije kod žena sa težom formom preeklampsije u poređenju sa ženama bez PE, u placenti i serumu je utvrđen za miRNK-517a i let-7d, u placenti i plazmi za miRNK-519d, -517c, 130a i 515-5p, a u placenti i plazma egzozomima za miRNK-136, -494 i -495. U 29 studija koje su za populaciju imale žene sa težom formom preeklampsije utvrđen je niži nivo ekspresije miRNK u ispitivanim tkivima kod PE trudnica u poređenju sa trudnicama bez preeklampsije i to za sledeće miRNK: 210, 181a, 195, 411, 377, 18a, 363, 542-3p, 155, 517-5p, 519-3p, 519a, 223, let-7f, 34c, 17, 151-3p, 524-5p, 26a-5p, 574-3p, 144, 125-5p, 223-3p, 224-5p, 1301, 1, 199a-5p, 221-3p, 146a, 146a-5p, 218, 379, 525, 31, 519e-5p, 92a, 19b, 100-5p, 130a, 145-5p, 520a-5p, 98, 135b, 18b, let-7b, let-7f-1, 23c, 425, 22, 376c, 539-5p, 423-5p, 629-5p, 532-5p, 519-3p, 127-3p, let-7c-5p, 892c-3p, 378c, 514b-3p, 21, 2113, 374-5p, 204-5p, 139-5p, 449c-5p, 1275, 320d, 452-5p, 378b, 424 i 441. Snižen nivo ekspresije u placenti i krvi iz pupčanika kod žena sa težom formom preeklampsije u poređenju sa ženama bez PE, je utvrđen samo za miRNA-26a-5p i -145-5p. Ne može se doneti jedinstven zaključak nakon ispitivanja asocijacije nivoa ekspresije miRNK i teže forme preeklampsije na kvalitativnom nivou jer su za istu miRNK saopšteni različiti zaključci poređenja nivoa ekspresije između žena sa i bez preeklampsije. Jedino je kod miRNK-29b, -152, -20b i -30a utvrđena isključivo povišena ekspresija u placentalnom tkivu, dok je kod miRNK-411 utvrđena isključivo snižena ekspresija u placentalnom tkivu kod žena sa preeklampsijom u poređenju sa ženama bez PE.

Tabela 13. Nivo ekspresije miRNK kod žena sa težom formom PE u poređenju sa ženama bez pre eklampsije

miRNK	Tkivo	Nivo ekspresije	Značajnost	Ref.
182	Placenta	Povišena u teškoj PE	Da (p<0.10)	(271)
210	Placenta	Povišena u teškoj PE	Da (p<0.10)	(271)
	Placenta (vili)	Povišena u teškoj PE	Da	(178)
	Placenta (vili)	Povišena u teškoj PE	Da	(278)
	Placenta (MSĆ decidue)	Snižena u teškoj PE	Ne	(280)
	PKM (plazma)	Povišena u teškoj PE	Da	(67)
	Placenta (horionska ploča)	Nema razlike u teškoj PE	Ne	(292)
	Placenta (bazalna ploča)	Povišena u teškoj PE	Da	(292)
	PKM	ND	ND	(189)
	Placenta (horionska ploča)	Nema razlike u teškoj PE	Ne	(294)
	Placenta (bazalna ploča)	Povišena u teškoj PE	Da	(294)
210-3p	PKM (plazma)	Povišena u teškoj PE na porođaju	Da	(193)
	PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
	Placenta (vili)	Nema razlike u ranoj PE	Ne	(215)
181a	Placenta (horion)	Povišena u teškoj PE	Da	(65)
	MSĆ pupčanika	Povišena u teškoj kasnoj PE	Da	(181)
	Placenta (decidua)	Povišena u teškoj kasnoj PE	Da	(181)
	PKM (plazma)	Povišena u teškoj PE	Da	(182)
	PKM	ND	ND	(189)
181a-1,2	Placenta (sinciotrofoblast)	Snižena u ranoj PE	Da	(211)
	Placenta (horionska ploča)	Nema razlike u teškoj PE	Ne	(294)
181a-5p	Placenta (bazalna ploča)	Nema razlike u teškoj PE	Ne	(294)
	PKM (plazma)	Povišena u teškoj PE u vreme porođaja	Da	(193)
195	PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
	Placenta (horion)	Povišena u teškoj PE	Da	(65)
	Placenta	Snižena u teškoj PE	Da	(276)
	PKM	ND	ND	(189)
	Placenta (horionska ploča)	Snižena u teškoj PE	Da	(294)
	Placenta (bazalna ploča)	Nema razlike u teškoj PE	Ne	(294)
	Placenta	Snižena u teškoj PE	Da	(303)
	Krv iz pupčanika	Snižena u teškoj PE	Da	(202)
	PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE	ND	(209)
	Placenta	Snižena u teškoj PE	Da	(209)
	PKM (plazma)	Snižena u teškoj PE (15-18. g.n.)	Da	(213)
	PKM (plazma)	Snižena u teškoj PE (35-39. g.n.)	Da	(213)
	195-5p	PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE na porođaju	Ne
PKM (plazma)		Nema razlike u teškoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
PKM (puna krv)		Nema razlike u teškoj PE	Ne	(194)
222	Placenta (horion)	Povišena u teškoj PE	Da	(65)
222-3p	PKM (plazma)	Povišena u teškoj PE na porođaju	Ne	(193)
		Nema razlike u teškoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
16	Placenta (horion)	Povišena u teškoj PE	Da	(65)
	Placenta (MSĆ decidue)	Povišena u teškoj PE	Da	(280)
	PKM	ND	ND	(189)
	Placenta (MSĆ decidue)	Povišena u teškoj PE	Da	(190)
16-5p	PKM (plazma)	Nema razlike u ranoj PE	Ne	(216)
	PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE na porođaju	Ne	(193)
29b	PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
	Placenta (horion)	Povišena u teškoj PE	Da	(65)
	Placenta (MSĆ decidue)	Povišena u teškoj PE	Da	(280)
	Placenta (horion)	Povišena u teškoj kasnoj PE	Da	(185)
29b-3p	Placenta (MSĆ decidue)	Povišena u teškoj PE	Da	(190)
	PKM (plazma)	Povišena u teškoj PE na porođaju	Da	(193)
26b		Nema razlike u teškoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
335	Placenta (horion)	Povišena u teškoj PE	Da	(65)
	Placenta (horion)	Povišena u teškoj PE	Da	(65)

152	Placenta (vili) Placenta (MSC decidue)	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE	Da Da	(178) (280)
411	Placenta (vili) Placenta (horionska ploča) Placenta (bazalna ploča)	Snižena u teškoj PE Snižena u teškoj PE Snižena u teškoj PE	Da Da Da	(178) (294) (294)
377	Placenta (vili) Placenta	Snižena u teškoj PE Nema razlike u pretermijskoj PE	Da Ne	(178) (355)
519b	Placenta (vili)	Povišena u teškoj PE	Da	(178)
18a	Placenta (vili)	Snižena u teškoj PE	Da	(178)
	Placenta (horionska ploča)	Snižena u teškoj PE	Da	(294)
	Placenta (bazalna ploča)	Nema razlike u teškoj PE	Ne	(294)
	PKM (plazma)	Snižena u teškoj PE	Da	(294)
	PKM (plazma) Placenta	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE	ND ND	(119) (119)
18a-5p	PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE na porođaju	Ne	(193)
	PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
363	Placenta (vili)	Snižena u teškoj PE	Da	(178)
	Placenta (horionska ploča)	Nema razlike u teškoj PE	Ne	(294)
	Placenta (bazalna ploča)	Nema razlike u teškoj PE	Ne	(294)
	Placenta (bazalna ploča)	Snižena u teškoj PE	Da	(302)
	Placenta (horionska ploča)	Snižena u teškoj PE	Ne	(302)
542-3p	Placenta (vili)	Snižena u teškoj PE	Da	(178)
	Placenta (horionska ploča)	Nema razlike u teškoj PE	Ne	(294)
	Placenta (bazalna ploča)	Nema razlike u teškoj PE	Ne	(294)
155	Placenta (horion)	Povišena u teškoj PE	Da	(71)
	HUVEC iz pupčanika	Snižena u teškoj PE	ND	(272)
	Placenta	Povišena u teškoj PE	Da	(291)
	PKM	ND	ND	(189)
	Placenta (horion) Placenta (vili - sinciotrofoblast)	Povišena u teškoj PE Povišena u ranoj PE	Da Da	(307) (206)
155-5p	PKM (plazma)	Povišena u teškoj PE na porođaju	Da	(193)
		Nema razlike u teškoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
24	Placenta PKM (plazma)	ND	ND	(179)
		Povišena u teškoj PE	Da	(182)
517-5p	Placenta Placenta	Snižena u teškoj PE	Da	(298)
		Snižena u ranoj PE	Da	(298)
517a	Placenta Placenta PKM (serum)	ND	ND	(179)
		Povišena u pretermijskoj PE	Da	(296)
		Povišena u teškoj PE	Da	(210)
517b	Placenta	Povišena u pretermijskoj PE	Da	(296)
519d	Placenta PKM (plazma) Placenta	ND	ND	(179)
		Povišena u teškoj PE	ND	(119)
		Povišena u teškoj PE	ND	(119)
519-3p	Placenta Placenta PKM (plazma)	Povišena u teškoj PE	Da	(145)
		Snižena u ranoj PE	Da	(212)
		Povišena u ranoj PE	Da	(212)
519a	Placenta Placenta PKM (plazma) PKM (plazma) PKM (plazma) Placenta (sinciotrofoblast)	ND	ND	(179)
		Snižena u teškoj PE	Da	(298)
		Povišena u teškoj PE	Da	(192)
		Povišena u teškoj ranoj PE	Da	(192)
		Nema razlike u teškoj kasnoj PE	Ne	(192)
		Povišena u ranoj PE	Da	(211)
23a	Placenta	ND	ND	(179)
103	Placenta PKM (plazma)	ND	ND	(179)
		Povišena u teškoj PE	Da	(182)
103a-3p	PKM (puna krv)	Nema razlike u teškoj PE	Ne	(194)
29a	Placenta PKM (plazma) PKM (plazma) Placenta	ND	ND	(179)
		Nema razlike u teškoj PE	Ne	(184)
		Povišena u teškoj PE	ND	(119)
		Povišena u teškoj PE	ND	(119)
29a-3p	PKM (plazma) PKM (plazma) PKM	Nema razlike u teškoj PE na porođaju	Ne	(193)
		Nema razlike u teškoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
		Povišena u teškoj PE	Da	(135)

517c	Placenta Placenta PKM (plazma) Placenta	ND Povišena u pretermijskoj PE Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE	ND Da ND ND	(179) (296) (119) (119)
130a	Placenta PKM (plazma) Placenta	ND Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE	ND ND ND	(179) (119) (119)
130a-3p	PKM (plazma) PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE na porođaju Nema razlike u teškoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne Ne	(193) (193)
29c	Placenta	ND	ND	(179)
223	PKM (serum)	Povišena u teškoj PE	Da	(180)
	PKM	ND	ND	(189)
	Placenta (horionska ploča)	Snižena u teškoj PE	Da	(294)
	Placenta (bazalna ploča)	Snižena u teškoj PE	Da	(294)
	Placenta	Snižena u teškoj PE	Da	(303)
let-7d	Placenta	Snižena u ranoj PE	Da	(205)
	PKM (serum) Placenta (trofoblast)	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE	Da Da	(180) (325)
let-7f-5p	PKM (plazma) PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE na porođaju Nema razlike u teškoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne Ne	(193) (193)
let-7f	PKM (serum)	Povišena u teškoj PE	Da	(180)
	Placenta	Snižena u teškoj PE	Da	(303)
34c	Placenta (vili)	Nema razlike	Ne	(278)
	Placenta	Povišena u teškoj PE	Ne	(279)
	Placenta	Snižena u teškoj PE	Da	(303)
129	Placenta (vili)	Nema razlike	Ne	(278)
328	Placenta (vili)	Nema razlike	Ne	(278)
17	Placenta	Povišena u teškoj PE	Da	(279)
	Placenta (horionska ploča)	Snižena u teškoj PE	Ne	(294)
	Placenta (bazalna ploča)	Nema razlike u teškoj PE	Ne	(294)
	PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE	Ne	(294)
	Placenta (sinciotrofoblast)	ND	ND	(211)
17-3p	Endotel	ND	ND	(211)
	Placenta (horionska ploča) Placenta (bazalna ploča)	Nema razlike u teškoj PE Povišena u teškoj PE	Ne Da	(294) (294)
17-5p	PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE na porođaju	Ne	(193)
	PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
	PKM (puna krv)	Nema razlike u teškoj PE	Ne	(194)
	PKM	Povišena u teškoj PE	Da	(135)
20a	Placenta	Povišena u teškoj PE	Da	(279)
	Placenta (horionska ploča)	Nema razlike u teškoj PE	Ne	(294)
	Placenta (bazalna ploča)	Nema razlike u teškoj PE	Ne	(294)
20a-5p	PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE na porođaju	Ne	(193)
	PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
20b	Placenta	Povišena u teškoj PE	Da	(281)
	Placenta (bazalna ploča)	Povišena u teškoj PE	Da	(302)
	Placenta (horionska ploča)	Povišena u teškoj PE	Da	(304)
20b-5p	PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE na porođaju	Ne	(193)
	PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
	PKM	Povišena u teškoj PE	Da	(135)
151-3p	Placenta	Snižena u teškoj PE	Ne	(281)
151	Placenta (horionska ploča)	Nema razlike u teškoj PE	Ne	(296)
	Placenta (bazalna ploča)	Povišena u teškoj PE	Da	(296)
524-3p	Placenta	Povišena u teškoj PE	Da	(281)
524-5p	Placenta	Snižena u teškoj PE	Da	(298)
524	Placenta (horionska ploča)	Nema razlike u teškoj PE	Ne	(296)
	Placenta (bazalna ploča)	Povišena u teškoj PE	Da	(296)
	Placenta	Povišena u teškoj PE	Da	(303)
1975	Placenta	Povišena u teškoj PE	Ne	(281)
30a	Placenta (MSC decidue)	Povišena u teškoj PE	Da	(280)
	Placenta (MSC decidue)	Povišena u teškoj PE	Da	(190)
30a-3p	Placenta (horionska ploča)	Nema razlike u teškoj PE	Ne	(296)
	Placenta (bazalna ploča)	Povišena u teškoj PE	Da	(296)
26a	PKM (plazma)	Povišena u teškoj PE	Da	(182)

26a-5p	Placenta Krv iz pupčanika Krv iz pupčanika	Snižena u ranoj PE Snižena u teškoj PE Snižena u ranoj PE	Da Da Da	(191) (202) (202)
130b	PKM (plazma)	Povišena u teškoj PE	Da	(182)
342-3p	PKM (plazma)	Povišena u teškoj PE	Da	(182)
574-5p	PKM (plazma)	Povišena u teškoj PE	Da	(182)
574-3p	PKM (puna krv) Krv iz pupčanika Krv iz pupčanika	Nema razlike u teškoj PE Snižena u teškoj PE Snižena u ranoj PE	Ne Da Da	(194) (202) (202)
141	PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE	Ne	(184)
144	PKM (plazma)	Snižena u teškoj PE	Da	(184)
221	PKM (plazma) PKM (serum) Placenta (MSC decidue)	Nema razlike u teškoj PE Nema razlike u ranoj PE Povišena u teškoj PE	Ne Ne Da	(184) (187) (190)
125b-1-3p	Placenta (bazalna ploča) Placenta (horionska ploča)	Povišena u teškoj PE Nema razlike u teškoj PE	Da Ne	(290) (292)
125-5p	PKM (puna krv) PKM (puna krv)	Snižena u teškoj PE Snižena u ranoj PE	Da Da	(194) (194)
192	PKM (serum)	Nema razlike u ranoj PE	Ne	(187)
143	PKM (serum)	Nema razlike u ranoj PE	Ne	(187)
125b	PKM (serum)	Nema razlike u ranoj PE	Ne	(187)
127	PKM (serum)	Nema razlike u ranoj PE	Ne	(187)
942	PKM (serum) PKM (plazma)	Nema razlike u ranoj PE Povišena u teškoj PE	Ne Da	(187) (318)
126	PKM (serum) PKM (plazma) Placenta	Nema razlike u ranoj PE Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE	Ne ND ND	(187) (119) (119)
126*	PKM (plazma) Placenta	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE	ND ND	(119) (119)
126-3p	PKM (plazma) PKM (plazma) PKM PKM (plazma egzozomi)	Nema razlike u teškoj PE na porođaju Nema razlike u teškoj PE 1 godinu nakon porođaja Nema razlike u teškoj PE Povišena u ranoj PE	Ne Ne Da Da	(193) (193) (135) (219)
223-3p	Placenta PKM (plazma egzozomi)	Snižena u ranoj PE Povišena u ranoj PE	Da Da	(188) (219)
224	PKM (plazma) Placenta	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE	ND ND	(119) (119)
224-5p	Placenta	Snižena u ranoj PE	Da	(188)
1301	Placenta	Snižena u ranoj PE	Da	(188)
340-5p	PKM	ND	ND	(189)
424-5p	PKM	ND	ND	(189)
33a-5p	PKM	ND	ND	(189)
7-5p	PKM	ND	ND	(189)
1229	PKM	ND	ND	(189)
1267	PKM	ND	ND	(189)
671-3p	PKM	ND	ND	(189)
1	PKM Placenta Placenta	ND Nema razlike u ranoj PE Snižena u teškoj PE	ND Ne Da	(189) (191) (303)
133b	PKM	ND	ND	(189)
144-3p	PKM	ND	ND	(189)
582-5p	PKM	ND	ND	(189)
30e-3p	PKM	ND	ND	(189)
199a-5p	PKM PKM (puna krv) PKM (puna krv) Krv iz pupčanika	ND Nema razlike u teškoj PE Snižena u ranoj PE Snižena u teškoj PE	ND Ne Da Da	(189) (194) (194) (202)
199b-5p	PKM	ND	ND	(189)
221-5p	PKM	ND	ND	(189)

221-3p	PKM (puna krv) PKM (puna krv) Krv iz pupčanika PKM (plazma) PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE Snižena u ranoj PE Snižena u teškoj PE Nema razlike u teškoj PE na porođaju Nema razlike u teškoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne Da Da Ne Ne	(194) (194) (202) (193) (193)
575	PKM	ND	ND	(189)
301a-3p	PKM PKM (plazma) Placenta	ND Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE	ND ND ND	(189) (119) (119)
148a-3p	PKM	ND	ND	(189)
193a-3p	PKM	ND	ND	(189)
219-5p	PKM	ND	ND	(189)
132	PKM	ND	ND	(189)
513a-5p	PKM	ND	ND	(189)
1244	PKM	ND	ND	(189)
146a	PKM Placenta (vili - sinciotrofoblast) Placenta (vili – sincicijalni ćvorovi)	ND Snižena u ranoj PE Snižena u ranoj PE	ND Ne Ne	(189) (206) (206)
146-5p	PKM (puna krv)	Nema razlike u teškoj PE Snižena u ranoj PE	Ne Da	(194) (194)
196a	PKM	ND	ND	(189)
218	Placenta (horionska ploča) Placenta (bazalna ploča)	Snižena u teškoj PE Snižena u teškoj PE	Da Da	(296) (296)
379	Placenta (horionska ploča) Placenta (bazalna ploča)	Snižena u teškoj PE Nema razlike u teškoj PE	Da Ne	(296) (296)
518b	Placenta (horionska ploča) Placenta (bazalna ploča) PKM (plazma) PKM (plazma) PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj ranoj PE Povišena u teškoj kasnoj PE	Ne Da Da Da Da	(296) (296) (192) (192) (192)
193b	Placenta (horionska ploča) Placenta (bazalna ploča) Placenta	Nema razlike u teškoj PE Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE	Ne Da Da	(296) (296) (305)
638	Placenta (horionska ploča) Placenta (bazalna ploča)	Nema razlike u teškoj PE Nema razlike u teškoj PE	Ne Ne	(296) (296)
515-3p	Placenta (horionska ploča) Placenta (bazalna ploča) Placenta	Nema razlike u teškoj PE Nema razlike u teškoj PE Povišena u teškoj PE	Ne Ne Da	(296) (296) (305)
515-5p	PKM (plazma) PKM (plazma) PKM (plazma) Placenta	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj ranoj PE Povišena u teškoj kasnoj PE Povišena u teškoj PE	Da Da Da Da	(192) (192) (192) (305)
525-3p	Placenta (horionska ploča) Placenta (bazalna ploča)	Nema razlike u teškoj PE Nema razlike u teškoj PE	Ne Ne	(296) (296)
525-5p	PKM (plazma) PKM (plazma) PKM (plazma)	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj ranoj PE Povišena u teškoj kasnoj PE	Da Da Da	(192) (192) (192)
525	Placenta	Snižena u teškoj PE	Da	(298)
19a	Placenta (horionska ploča) Placenta (bazalna ploča)	Nema razlike u teškoj PE Nema razlike u teškoj PE	Ne Ne	(296) (296)
19a-3p	PKM (plazma) PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE na porođaju Nema razlike u teškoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne Ne	(193) (193)
584	Placenta (horionska ploča) Placenta (bazalna ploča)	Nema razlike u teškoj PE Nema razlike u teškoj PE	Ne Ne	(296) (296)
362	Placenta (horionska ploča) Placenta (bazalna ploča)	Nema razlike u teškoj PE Nema razlike u teškoj PE	Ne Ne	(296) (296)
31	Placenta (horionska ploča) Placenta (bazalna ploča) Placenta PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE Nema razlike u teškoj PE Povišena u teškoj PE Snižena u ranoj PE	Ne Ne Da Da	(296) (296) (305) (216)
590	Placenta (horionska ploča) Placenta (bazalna ploča)	Nema razlike u teškoj PE Nema razlike u teškoj PE	Ne Ne	(296) (296)
296	Placenta (horionska ploča) Placenta (bazalna ploča)	Nema razlike u teškoj PE Nema razlike u teškoj PE	Ne Ne	(296) (296)

296-3p	PKM (plazma) PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE na porođaju Nema razlike u teškoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne Ne	(193) (193)
519e-5p	Placenta (horionska ploča) Placenta (bazalna ploča) Placenta	Snižena u teškoj PE Nema razlike u teškoj PE Povišena u teškoj PE	Da Ne Da	(296) (296) (305)
214	Placenta (horionska ploča) Placenta (bazalna ploča)	Nema razlike u teškoj PE Povišena u teškoj PE	Ne Da	(296) (296)
92a	Placenta (horionska ploča) Placenta (bazalna ploča) PKM (plazma) Placenta (bazalna ploča) Placenta (horionska ploča)	Snižena u teškoj PE Nema razlike u teškoj PE Snižena u teškoj PE Snižena u teškoj PE Snižena u teškoj PE	Da Ne Da Da Da	(296) (296) (296) (304) (304)
92a-3p	PKM (plazma) PKM (plazma) Krv iz pupčanika	Nema razlike u teškoj PE na porođaju Nema razlike u teškoj PE 1 godinu nakon porođaja Nema razlike u teškoj PE	Ne Ne Ne	(193) (193) (202)
19b	PKM (plazma) Placenta (bazalna ploča) Placenta (horionska ploča)	Snižena u teškoj PE Nema razlike u teškoj PE Snižena u teškoj PE	Da Ne Da	(296) (304) (304)
136	Placenta (MSC decidue) PKM (plazma egzozomi)	Povišena u teškoj PE Povišena u ranoj PE	Da Da	(190) (177)
495	Placenta (MSC decidue) PKM (plazma egzozomi)	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE	Da Da	(190) (177)
494	Placenta (MSC decidue) PKM (plazma egzozomi)	Povišena u teškoj PE Povišena u ranoj PE	Da Da	(190) (177)
140-5p	Placenta (MSC decidue)	Povišena u teškoj PE	Da	(190)
100	Placenta (MSC decidue)	Povišena u teškoj PE	Da	(190)
100-5p	PKM (puna krv) PKM (puna krv)	Snižena u teškoj PE Snižena u ranoj PE	Da Da	(194) (194)
1207-5p	Placenta (MSC decidue)	Povišena u teškoj PE	Da	(190)
130a	Placenta	Snižena u ranoj PE	Da	(191)
145-5p	Placenta Krv iz pupčanika Krv iz pupčanika	Snižena u ranoj PE Snižena u teškoj PE Snižena u ranoj PE	Da Da Da	(191) (202) (202)
499-5p	Placenta Placenta	Povišena u teškoj PE Povišena u ranoj PE	Da Da	(191) (191)
520a-5p	Placenta PKM (plazma) PKM (plazma) PKM (plazma)	Snižena u teškoj PE Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj ranoj PE Povišena u teškoj kasnoj PE	Da Da Da Da	(298) (192) (192) (192)
520a	Placenta	Povišena u teškoj PE	Da	(303)
520h	PKM (plazma) PKM (plazma) PKM (plazma)	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj ranoj PE Povišena u teškoj kasnoj PE	Da	(192) (192) (192)
526b	PKM (plazma) PKM (plazma) PKM (plazma)	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj ranoj PE Povišena u teškoj kasnoj PE	Da	(192) (192) (192)
1323	PKM (plazma) PKM (plazma) PKM (plazma)	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj ranoj PE Povišena u teškoj kasnoj PE	Da	(192) (192) (192)
516b	PKM (plazma) PKM (plazma) PKM (plazma)	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj ranoj PE Povišena u teškoj kasnoj PE	Da	(192) (192) (192)
516a-5p	PKM (plazma) PKM (plazma) PKM (plazma) Placenta	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj ranoj PE Povišena u teškoj kasnoj PE Povišena u teškoj PE	Da Da	(192) (192) (192) (305)
98	PKM (plazma) PKM (plazma) Placenta	Povišena u teškoj PE na porođaju Nema razlike u teškoj PE 1 godinu nakon porođaja Snižena u teškoj PE	Da Ne Da	(193) (193) (305)
15b-5p	PKM (plazma) PKM (plazma)	Nema razlike u teškoj PE na porođaju Nema razlike u teškoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne Ne	(193) (193)
135b	PKM (plazma) Placenta Placenta	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE Snižena u teškoj PE	ND ND Da	(119) (119) (305)

142-3p	PKM (plazma) Placenta	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE	ND ND	(119) (119)
149	PKM (plazma) Placenta	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE	ND ND	(119) (119)
188-5p	PKM (plazma) Placenta	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE	ND ND	(119) (119)
18b	PKM (plazma) Placenta Placenta (bazalna ploča) Placenta (horionska ploča)	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE Nema razlike u teškoj PE Snižena u teškoj PE	ND ND Da Ne	(119) (119) (304) (304)
203	PKM (plazma) Placenta	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE	ND ND	(119) (119)
205	PKM (plazma) Placenta	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE	ND ND	(119) (119)
27a	PKM (plazma) Placenta	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE	ND ND	(119) (119)
301-3p	PKM (plazma) Placenta	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE	ND ND	(119) (119)
518a-3p	PKM (plazma) Placenta Placenta	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE	ND ND Da	(119) (119) (305)
518e	PKM (plazma) Placenta Placenta	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE	ND ND Da	(119) (119) (305)
93	PKM (plazma) Placenta	Povišena u teškoj PE Povišena u teškoj PE	ND ND	(119) (119)
106	Placenta (bazalna ploča) Placenta (horionska ploča)	Povišena u teškoj PE Nema razlike u teškoj PE	Da Ne	(304) (304)
499a-5p	PKM (puna krv)	Nema razlike u teškoj PE	Ne	(194)
518c	Placenta	Povišena u teškoj PE	Da	(305)
4532	Placenta	Povišena u teškoj PE	Da	(305)
518f-5p	Placenta	Povišena u teškoj PE	Da	(305)
527	Placenta	Povišena u teškoj PE	Da	(305)
300	Placenta Placenta	Povišena u teškoj PE Povišena u ranoj PE	Da Da	(176) (176)
let-7b	PKM (plazma)	Snižena u teškoj kasnoj PE	Da	(201)
let-7f-1	PKM (plazma)	Snižena u teškoj kasnoj PE	Da	(201)
1183	PKM (plazma)	Povišena u teškoj kasnoj PE	Da	(201)
23c	PKM (plazma)	Snižena u teškoj kasnoj PE	Da	(201)
425	PKM (plazma)	Snižena u teškoj kasnoj PE	Da	(201)
520g	PKM (serum) PKM (serum) PKM (serum)	Povišena u teškoj PE u 1. trimestru Nema razlike u teškoj PE u 2. trimestru Nema razlike u teškoj PE u 3. trimestru	Da Ne Ne	(311) (313) (313)
137	Placenta	Povišena u teškoj PE	Da	(204)
22	Placenta	Povišena u teškoj ranoj PE Snižena u teškoj kasnoj PE	Da Ne	(207) (207)
202-3p	Placenta (vili)	Povišena u teškoj PE	Da	(318)
299	Placenta	Povišena u teškoj PE	Da	(326)
376c	PKM (plazma) Placenta Placenta	Snižena u teškoj PE Snižena u teškoj PE Nema razlike u pretermijskoj PE	Da Da Ne	(329) (331) (355)
518-5p	Placenta	Povišena u ranoj PE	Da	(331)
518f	PKM (serum)	Povišena u teškoj PE	Da	(210)
539-5p	Placenta	Snižena u ranoj PE	Da	(212)
423-5p	Placenta PKM (plazma) PKM (plazma egzozomi) PKM (plazma egzozomi) PKM (plazma egzozomi)	Snižena u ranoj PE Povišena u ranoj PE Povišena u ranoj PE (11-13. g.n.) Povišena u ranoj PE (24-26. g.n.) Povišena u ranoj PE (30-32 g.n.)	Da Da Da Ne Da	(212) (212) (212) (212) (212)
629-5p	Placenta PKM (plazma)	Snižena u ranoj PE Povišena u ranoj PE	Da Da	(212) (212)
532-5p	Placenta PKM (plazma egzozomi)	Snižena u ranoj PE Povišena u ranoj PE (11-13. g.n.)	Da Da	(212) (212)

	PKM (plazma egzozomi) PKM (plazma egzozomi)	Povišena u ranoj PE (24-26. g.n.) Nema razlike u ranoj PE (30-32. g.n.)	Da Ne	(212) (212)
519-3p	Placenta PKM (plazma)	Snižena u ranoj PE Povišena u ranoj PE	Da Da	(212) (212)
127-3p	Placenta	Snižena u ranoj PE	Da	(212)
let-7c-5p	Placenta PKM (plazma)	Snižena u ranoj PE Povišena u ranoj PE	Da Da	(212) (212)
892c-3p	Placenta	Snižena u ranoj PE	Da	(214)
378c	Placenta	Snižena u ranoj PE	Da	(214)
514b-3p	Placenta	Snižena u ranoj PE	Da	(214)
663	Placenta	Povišena u ranoj PE	Da	(214)
134	Placenta (bazalna ploča) Placenta (horionska ploča)	Povišena u teškoj PE Nema razlike u teškoj PE	Da Ne	(336) (338)
193b-3p	Placenta (vili)	Nema razlike u ranoj PE	Ne	(215)
193-5p	Placenta (vili)	Povišena u ranoj PE	Da	(215)
365a/b3p	Placenta (vili)	Nema razlike u ranoj PE	Ne	(215)
520a-3p	Placenta (vili)	Povišena u ranoj PE	Da	(215)
210-5p	Placenta (vili)	Nema razlike u ranoj PE	Ne	(215)
181a-2-3p	Placenta (vili)	Nema razlike u ranoj PE	Ne	(215)
33b-3p	Placenta (vili)	Nema razlike u ranoj PE	Ne	(215)
21	PKM (plazma)	Snižena u ranoj PE	Da	(216)
133a-3p	PKM	Povišena u teškoj PE	Da	(135)
130b-3p	PKM	Nema razlike u teškoj PE	Ne	(135)
490-3p	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u ranoj PE	Da	(219)
874-3p	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u ranoj PE	Da	(219)
190a-5p	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u ranoj PE	Da	(219)
23a-3p	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u ranoj PE	Da	(219)
324-3p	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u ranoj PE	Da	(219)
431-5p	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u ranoj PE	Da	(219)
758-5p	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u ranoj PE	Da	(219)
504-5p	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u ranoj PE	Da	(219)
2113	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u ranoj PE	Da	(219)
374-5p	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u ranoj PE	Da	(219)
204-5p	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u ranoj PE	Da	(219)
139-5p	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u ranoj PE	Da	(219)
449c-5p	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u ranoj PE	Da	(219)
1275	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u ranoj PE	Da	(219)
320d	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u ranoj PE	Da	(219)
452-5p	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u ranoj PE	Da	(219)
378b	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u ranoj PE	Da	(219)
424	Placenta	Snižena u teškoj PE	Da	(349)
441	Placenta	Snižena u pretermnskoj PE	Da	(355)

Skraćenice: PKM – periferna krv majke; MSC – mezenhimalne stem ćelije; ND – nije dostupno

4.1.5.2 Asocijacija nivoa ekspresije miRNK i lakše forme preeklampsije

U 17 studija koje su za populaciju imale žene sa lakšom formom preeklampsije utvrđen je viši nivo ekspresije miRNK u ispitivanim tkivima kod PE trudnica u poređenju sa trudnicama bez preeklampsije i to za sledeće miRNK: 210, 18a, 18b, 519d, 517c, 517a/b, 451a, let-7d, let-7f, 223, 141, 224, 1-3p, 301a-3p, 499-5p, 518-5p, 518f, 126, 126*, 130a, 29a, 135b, 142-3p, 149, 188-5p, 203, 205, 224, 27a, 518a-3p, 518e, 93, 100-5p, 300, 137, 520d-3p, 136, 494, 202-3p, 297 i 122. Nije registrovana ni jedna miRNK sa uniformnim povišenim nivoom ekspresije u svim studijama u kojima je ispitivana bez obzira na tip uzorkovanog tkiva i vreme uzorkovanja. U svega 9 studija koje su za populaciju imale žene sa lakšom formom preeklampsije utvrđen je niži nivo ekspresije miRNK kod PE trudnica u poređenju sa trudnicama bez preeklampsije i to za sledeće miRNK: 210, 152, 411, 519b, 18a, 363, 542-

3p, 517-5p, 519a, 519d, 517c-3p, 144, 146a, 155, 26a-5p, 515-5p, 518b, 518f-5p, 524-5p, 525, 100-5p, 125-5p, 376c, 375, 488-3p, 504-5p, 2113, 374-5p, 379-5p, 376b-5p, 150-5p i 3605. Snižen nivo ekspresije u placenti i plazmi majke je utvrđen samo za miRNK-376c kod žena sa lakšom formom preeklampsije u poređenju sa ženama bez PE (132,186). Za više miRNK je utvrđen izostanak značajne razlike u nivou ekspresije kod žena sa blažom formom PE u poređenju sa ženama bez preeklampsije. Za devet miRNK (221-3p, 29a-3p, 199a-5p, 103a-3p, 145-5p, 126-3p, 17-5p, 195-5p i 574-3p) je nađeno da ne postoji značajna razlika u nivou ekspresije u perifernoj krvi majke (plazma, puna krv majke, krv iz pupčanika), a za dve (103a-3p i 145-5p) i u placenti. Sveukupni kvalitativni zaključak govori u prilog manjem broju značajno različito eksprimiranih miRNK kod žena sa blažom formom PE u odnosu na žene bez preeklampsije. Takođe, ovaj kvalitativni pregled ukazuje na izvestan broj miRNK (9) bez značajne razlike u nivou ekspresije kod žena sa blažom PE u poređenju sa ženama bez preeklampsije.

Tabela 14. Nivo ekspresije miRNK kod žena sa lakšom formom PE i bez preeklampsije

miRNK	Tkivo	Nivo ekspresije	Značajnost	Ref.
210	Placenta (vili)	Snižena u blagoj PE	Da	(178)
	PKM (plazma)	Povišena u blagoj PE	Da	(67)
	PKM	ND	ND	(189)
	Placenta (vili)	Povišena u blagoj PE	Da	(199)
210-3p	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE na porođaju	Ne	(193)
	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
152	Placenta (vili)	Snižena u blagoj PE	Da	(178)
411	Placenta (vili)	Snižena u blagoj PE	Da	(178)
377	Placenta (vili)	Snižena u blagoj PE	Da	(178)
	Placenta	Nema razlike u terminskoj PE	Ne	(355)
519b	Placenta (vili)	Snižena u blagoj PE	Da	(178)
18a	Placenta (vili)	Snižena u blagoj PE	Da	(178)
	PKM (plazma)	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
	Placenta	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
18b	PKM (plazma)	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
	Placenta	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
18a-5p	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE na porođaju	Ne	(193)
		Nema razlike u blagoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
363	Placenta (vili)	Snižena u blagoj PE	Da	(178)
542-3p	Placenta (vili)	Snižena u blagoj PE	Da	(178)
24	Placenta	ND	ND	(274)
517a	Placenta	ND	ND	(276)
517-5p	Placenta	Snižena u blagoj PE	Da	(298)
	Placenta	Snižena u kasnoj PE	Da	(300)
519a	Placenta	ND	ND	(276)
	Placenta	Snižena u kasnoj PE	Da	(300)
519d	Placenta	ND	ND	(276)
	Placenta	Snižena u kasnoj PE	Da	(300)
	PKM (plazma)	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
	Placenta	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
517c	Placenta	ND	ND	(276)
	Placenta	Nema razlike u terminskoj PE	Ne	(296)
	PKM (plazma)	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
	Placenta	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
517c-3p	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u kasnoj PE	Da	(134)
517a/b	Placenta	Povišena u terminskoj PE	Da	(298)
521	Placenta	ND	ND	(276)
23a	Placenta	ND	ND	(276)
103	Placenta	ND	ND	(276)
520g	Placenta	ND	ND	(276)
520a-5p	Placenta	Snižena u blagoj PE	Da	(300)

	Placenta	Snižena u kasnoj PE	Da	(300)
520h	Placenta	Snižena u blagoj PE	Da	(300)
	Placenta	Snižena u kasnoj PE	Da	(300)
451	Placenta	ND	ND	(276)
451a	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u kasnoj PE	Da	(134)
let-7d	PKM (serum)	Povišena u blagoj PE	Da	(180)
let-7f	PKM (serum)	Povišena u blagoj PE	Da	(180)
let-7f-5p	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE na porođaju	Ne	(193)
	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
223	PKM (serum)	Povišena u blagoj PE	Da	(180)
	PKM	ND	ND	(189)
141	PKM (plazma)	Povišena u blagoj PE	Da	(184)
144	PKM (plazma)	Snižena u blagoj PE	Da	(184)
144-3p	PKM	ND	ND	(189)
221	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE	Ne	(184)
221-3p	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE na porođaju	Ne	(193)
	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
	PKM (puna krv)	Nema razlike u blagoj PE	Ne	(194)
	PKM (puna krv)	Nema razlike u kasnoj PE	Ne	(194)
	Krv iz pupčanika	Nema razlike u blagoj PE	Ne	(202)
221-5p	PKM	ND	ND	(189)
29a	PKM (plazma)	Povišena u blagoj PE	Da	(184)
29a-3p	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE na porođaju	Ne	(193)
	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
	PKM	Nema razlike u blagoj PE	Ne	(135)
223-3p	Placenta	Nema razlike u kasnoj PE	Ne	(188)
224-5p	Placenta	Nema razlike u kasnoj PE	Ne	(188)
224	PKM (plazma)	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
	Placenta	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
1301	Placenta	Nema razlike u kasnoj PE	Ne	(188)
340-5p	PKM	ND	ND	(189)
424-5p	PKM	ND	ND	(189)
33a-5p	PKM	ND	ND	(189)
7-5p	PKM	ND	ND	(189)
1229	PKM	ND	ND	(189)
1267	PKM	ND	ND	(189)
671-3p	PKM	ND	ND	(189)
1	PKM	ND	ND	(189)
1-3p	Placenta	Povišena u kasnoj PE	Da	(191)
133b	PKM	ND	ND	(189)
582-5p	PKM	ND	ND	(189)
30e-3p	PKM	ND	ND	(189)
199a-5p	PKM	ND	ND	(189)
	PKM (puna krv)	Nema razlike u blagoj PE	Ne	(194)
	PKM (puna krv)	Nema razlike u kasnoj PE	Ne	(194)
	Krv iz pupčanika	Nema razlike u blagoj PE	Ne	(202)
199b-5p	PKM	ND	ND	(189)
575	PKM	ND	ND	(189)
301a-3p	PKM	ND	ND	(189)
	PKM (plazma)	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
	Placenta	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
148a-3p	PKM	ND	ND	(189)
193a-3p	PKM	ND	ND	(189)
219-5p	PKM	ND	ND	(189)
132	PKM	ND	ND	(189)
513a-5p	PKM	ND	ND	(189)
1244	PKM	ND	ND	(189)
16	PKM	ND	ND	(189)
	PKM (plazma)	Nema razlike u kasnoj PE	Ne	(216)
16-5p	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE na porođaju	Ne	(193)
		Nema razlike u blagoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
146a	PKM	ND	ND	(189)
	Placenta (sinciotrofoblast)	Snižena u kasnoj PE	Da	(206)

	Placenta (sincicijalni čvorovi)	Snižena u kasnoj PE	Da	(206)
146a-5p	PKM (puna krv) PKM (puna krv)	Nema razlike u blagoj PE Nema razlike u kasnoj PE	Ne Ne	(194) (194)
155	PKM Placenta (sinciotrofoblast)	ND Snižena u kasnoj PE	ND Ne	(189) (206)
155-5p	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE na porođaju Nema razlike u blagoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne Ne	(193) (193)
181a	PKM	ND	ND	(189)
181a-5p	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE na porođaju Nema razlike u blagoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne Ne	(193) (193)
196a	PKM	ND	ND	(189)
26a-5p	Placenta Krv iz pupčanika Krv iz pupčanika PKM (plazma egzozomi)	Nema razlike u kasnoj PE Nema razlike u blagoj PE Nema razlike u kasnoj PE Snižena u kasnoj PE	Ne Ne Ne Da	(191) (202) (202) (134)
103a-3p	Placenta PKM (puna krv)	Nema razlike u kasnoj PE Nema razlike u blagoj PE	Ne Ne	(191) (194)
145-5p	Placenta Krv iz pupčanika Krv iz pupčanika	Nema razlike u kasnoj PE Nema razlike u blagoj PE Nema razlike u kasnoj PE	Ne Ne Ne	(191) (202) (202)
499-5p	Placenta Placenta	Povišena u blagoj PE Povišena u kasnoj PE	Da Da	(191) (191)
499a-5p	PKM (puna krv)	Nema razlike u blagoj PE	Ne	(194)
515-5p	Placenta	Snižena u kasnoj PE	Da	(298)
518-5p	Placenta	Povišena u kasnoj PE	Da	(331)
518b	Placenta	Snižena u kasnoj PE	Da	(298)
518f-5p	Placenta	Snižena u kasnoj PE	Da	(300)
518f	PKM (serum)	Povišena u blagoj PE (20. g.n.)	Da	(210)
524-5p	Placenta Placenta	Snižena u blagoj PE Snižena u kasnoj PE	Da Da	(300) (300)
525	Placenta Placenta	Snižena u blagoj PE Snižena u kasnoj PE	Da Da	(300) (300)
98-5p	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE na porođaju Nema razlike u blagoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne Ne	(193) (193)
222-3p	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE na porođaju Nema razlike u blagoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne Ne	(193) (193)
126	PKM (plazma) Placenta	Povišena u blagoj PE Povišena u blagoj PE	ND ND	(119) (119)
126*	PKM (plazma) Placenta	Povišena u blagoj PE Povišena u blagoj PE	ND ND	(119) (119)
126-3p	PKM (plazma) PKM (plazma) PKM	Nema razlike u blagoj PE na porođaju Nema razlike u blagoj PE 1 godinu nakon porođaja Nema razlike u blagoj PE	Ne Ne Ne	(193) (193) (135)
130a-3p	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE na porođaju Nema razlike u blagoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne Ne	(193) (193)
130a	PKM (plazma) Placenta	Povišena u blagoj PE Povišena u blagoj PE	ND ND	(119) (119)
17	Placenta (sinciotrofoblast) Endotel	ND ND	ND ND	(211) (211)
17-5p	PKM (plazma) PKM (plazma) PKM (puna krv) PKM	Nema razlike u blagoj PE na porođaju Nema razlike u blagoj PE 1 godinu nakon porođaja Nema razlike u blagoj PE Nema razlike u blagoj PE	Ne Ne Ne Ne	(193) (193) (194) (135)
19a-3p	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE na porođaju Nema razlike u blagoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne Ne	(193) (193)
19a-3p	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE na porođaju Nema razlike u blagoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne Ne	(193) (193)
29a	PKM (plazma) Placenta	Povišena u blagoj PE Povišena u blagoj PE	ND ND	(119) (119)
92a-3p	PKM (plazma) PKM (plazma) Krv iz pupčanika	Nema razlike u blagoj PE na porođaju Nema razlike u blagoj PE 1 godinu nakon porođaja Povišena u blagoj PE	Ne Ne Da	(193) (193) (202)
20a-5p	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE na porođaju	Ne	(193)

		Nema razlike u blagoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
20b-5p	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE na porođaju	Ne	(193)
	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
	PKM	Nema razlike u blagoj PE	Ne	(135)
15b-5p	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE na porođaju	Ne	(193)
		Nema razlike u blagoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
296-3p	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE na porođaju	Ne	(193)
		Nema razlike u blagoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
195-5p	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE na porođaju	Ne	(193)
	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
	PKM (puna krv)	Nema razlike u blagoj PE	Ne	(194)
	Krv iz pupčanika	Nema razlike u blagoj PE	Ne	(202)
29b-3p	PKM (plazma)	Nema razlike u blagoj PE na porođaju	Ne	(193)
		Nema razlike u blagoj PE 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
130a	PKM (plazma) Placenta	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
		Povišena u blagoj PE	ND	(119)
135b	PKM (plazma) Placenta	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
		Povišena u blagoj PE	ND	(119)
142-3p	PKM (plazma) Placenta	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
		Povišena u blagoj PE	ND	(119)
149	PKM (plazma) Placenta	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
		Povišena u blagoj PE	ND	(119)
188-5p	PKM (plazma) Placenta	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
		Povišena u blagoj PE	ND	(119)
203	PKM (plazma) Placenta	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
		Povišena u blagoj PE	ND	(119)
205	PKM (plazma) Placenta	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
		Povišena u blagoj PE	ND	(119)
224	PKM (plazma) Placenta	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
		Povišena u blagoj PE	ND	(119)
27a	PKM (plazma) Placenta	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
		Povišena u blagoj PE	ND	(119)
518a-3p	PKM (plazma) Placenta	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
		Povišena u blagoj PE	ND	(119)
518e	PKM (plazma) Placenta	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
		Povišena u blagoj PE	ND	(119)
93	PKM (plazma) Placenta	Povišena u blagoj PE	ND	(119)
		Povišena u blagoj PE	ND	(119)
100-5p	PKM (puna krv) PKM (puna krv)	Snižena u blagoj PE	Da	(194)
		Snižena u kasnoj PE	Da	(194)
125-5p	PKM (puna krv) PKM (puna krv)	Snižena u blagoj PE	Da	(194)
		Snižena u kasnoj PE	Da	(194)
574-3p	PKM (puna krv) Krv iz pupčanika Krv iz pupčanika	Nema razlike u blagoj PE	Ne	(194)
		Nema razlike u blagoj PE	Ne	(202)
		Nema razlike u blagoj PE	Ne	(202)
300	Placenta (vili) Placenta (vili)	Povišena u blagoj PE	Da	(176)
		Povišena u kasnoj PE	Da	(176)
137	Placenta	Povišena u blagoj PE	Da	(204)
218-5p	Placenta (trofoblast)	Snižena u kasnoj PE	Da	(323)
376c	PKM (plazma) Placenta Placenta	Snižena u blagoj PE	Da	(329)
		Snižena u blagoj PE	Da	(331)
		Snižena u terminskoj PE	Da	(355)
520d-3p	PKM (serum)	Povišena u blagoj PE (16. g.n. i 20. g.n.)	Da	(210)
136	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u kasnoj PE	Da	(177)
494	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u kasnoj PE	Da	(177)
495	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u kasnoj PE	Da	(177)
663	Placenta	Nema razlike u kasnoj PE	Ne	(214)
31	PKM (plazma)	Nema razlike u kasnoj PE	Ne	(216)
21	PKM (plazma)	Snižena u kasnoj PE	Da	(216)
133-3p	PKM	Nema razlike u blagoj PE	Ne	(135)
130b-3p	PKM	Nema razlike u blagoj PE	Ne	(135)
202-3p	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u kasnoj PE	Da	(134)

297	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u kasnoj PE	Da	(134)
375	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u kasnoj PE	Da	(134)
488-3p	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u kasnoj PE	Da	(134)
504-5p	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u kasnoj PE	Da	(134)
2113	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u kasnoj PE	Da	(134)
374-5p	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u kasnoj PE	Da	(134)
379-5p	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u kasnoj PE	Da	(134)
376b-5p	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u kasnoj PE	Da	(134)
150-5p	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u kasnoj PE	Da	(134)
122	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u kasnoj PE	Da	(134)
3605	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u kasnoj PE	Da	(134)

Skraćenice: PKM – periferna krv majke; ND – nije dostupno

4.1.5.3 Asocijacija nivoa ekspresije miRNK i nespecifične forme preeklampsije

U čak 79/170 studija koje su za populaciju imale žene sa nespecifičnom formom preeklampsije utvrđen je viši nivo ekspresije miRNK u ispitivanim tkivima kod PE trudnica u poređenju sa trudnicama bez preeklampsije i to za sledeće miRNK: 518c, 584, 584-5p, 200a, 210, 210-3p, 210-5p, 145-5p, 23a, 181a, 181a-5p, 161, 200c, 296-3p, 296-5p, 516-5p, 516b-5p, 517, 520-5p, 525, 525-5p, 526-5p, 526a, 16, let-7a-5p, 193b, 144, 18a, 185, 19a, 590-5p, 142-3p, 451a, 22, 526, 520-3p, 10b, 20a, 518f, 146b-5p, 517c, 517c-3p, 519e, 126, 182, 182-5p, 30a-3p, 30a, 30c-5p, 92b, 197, 342, 342-3p, 26a-5p, 26b, 25, 376c, 106a, 106b, 19b, 125b, 196b, 34a, 34a-5p, 455-5p, 1233, 1233-3p, 206, 494, 499-5p, 335, 155, 122, 122-5p, 21, 152, 183, 221-3p, 17-5p, 20b, 195-5p, 7-5p, 13, 133a-3p, 582-3p, 199a-5p, 199a-3p, 148a-3p, 193-3p, 223, 574-5p, 141, 141-3p, 885-5p, 203, 31-5p, 365a-3p, 27a-5p, 218, 300, 942, 215, 650, 495, 486, 486-1-5p, 486-2-5p, 518-5p, 744-5p, 6724-5p, 346, 615-3p, 1247-5p, 4421, 423-5p, 362-3p, 134, 302c, 618, 326, 337-3p, 187-3p, 628-3p, 628-5p, 510, 320a, 431, 1304-5p i 5002-5p. U 48/170 studija koje su za populaciju imale žene sa nespecifičnom formom preeklampsije utvrđen je niži nivo ekspresije miRNK kod PE trudnica u poređenju sa trudnicama bez preeklampsije i to za sledeće miRNK: 518c, 1, 103, 15a, 15a-3p, 584, 324-5p, 210, 154, 515-5p, 424-5p, 145, 23a-3p, 517-5p, 518b, 520a-5p, 520c, 520h, 525, 525-5p, 526a, 16, 16-5p, 144, 144-3p, 18a, 19a-3p, 451a, 10b-3p, 518f-5p, 126, 376c, 149, 149-5p, 19b, 125b-5p, 125-2-3p, 181b, 34a, 455-5p, 455-3p, 101, 519a, 519d, 524-5p, 335-5p, 155-5p, 21, 21-3p, 221-3p, 222, 1229, 1267, 133b, 582-3p, 30e-3p, 199b-5p, 301a-3p, 148-3p, 148a, 223, 100-5p, 125-5p, 141-5p, 31, 135b-5p, 136-3p, 218-5p, 192-5p, 542, 205-5p, 208-3p, 518, 346, 18b, 370, 454, 548c-5p, 320a, 411, 188-3p, 211-5p, hiv1-miR-TAR-3p, 4432 i 4498. Za 19 miRNK je u različitim studijama na istom ili različitom tipu uzorkovanog tkiva saopšten suprotan zaključak (povišen i snižen nivo iste miRNK). Jedino je za miRNK-155 utvrđena isključivo povišena ekspresija u svim tipovima tkiva (placenta u jednoj studiji i periferna krv majke u pet studija - serum u tri studije, plazma u jednoj studiji i egzozomi iz seruma u jednoj studiji) kod žena sa nespecifičnom formom PE u poređenju sa ženama bez preeklampsije.

Tabela 15. Nivo ekspresije miRNK kod žena sa nespecifičnom formom PE i bez preeklampsije

miRNK	Tkivo	Nivo ekspresije	Značajnost	Ref.
518c	Placenta	Snižena u PE	Da	(273)
	Placenta	Povišena u PE	Da	(70)
1	Placenta	Snižena u PE	Da	(275)
	PKM (serum)	Nema razlike u PE	Ne	(301)
	PKM	Nema razlike vs. pre začeća	Ne	(148)
	PKM	Nema razlike vs. 1. trimestar	Ne	(148)

1-3p	PKM	Nema razlike	Ne	(135)
103	Placenta	Snižena u PE	Da	(275)
	Placenta	ND	ND	(179)
103a-3p	PKM (puna krv)	Nema razlike	Ne	(194)
15a	Placenta	Snižena u PE	Da	(275)
15a-3p	PKM	Snižena u PE	Da	(305)
584	Placenta	Snižena u PE	Da	(275)
	Placenta	Povišena u PE	Da	(299)
	PKM (serum)	Nema razlike	Ne	(301)
584-5p	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u PE	Da	(319)
324-5p	Placenta	Snižena u PE	Da	(275)
200a	PKM (plazma)	Povišena u PE	Da	(350)
200b	Placenta	Snižena u PE	Da	(275)
	PKM (plazma)	Nema razlike	Ne	(352)
210	Placenta	Povišena u PE	Da	(275)
	PKM (plazma)	ND	ND	(118)
	Placenta (vili)	ND	ND	(275)
	Placenta	Povišena u PE	Da	(70)
	PKM (serum)	Povišena u PE	Da	(281)
	Placenta	Povišena u PE	Da	(282)
	Placenta	Povišena u PE	Da	(289)
	PKM (serum)	Povišena u PE	ND	(293)
	PKM (serum)	Povišena u 1., 2. i 3. trimestru	Da	(303)
	PKM	Nema razlike pre začeća	Ne	(148)
	PKM	Nema razlike u 1. trimestru	Ne	(148)
	Placenta (horionska ploča)	Povišena u PE	Da	(306)
	PKM (serum)	Povišena u PE	Da	(200)
	Urin	Nema razlike	Ne	(200)
	PKM (plazma)	Povišena u PE	Da	(203)
	Placenta	Povišena u PE	Da	(312)
	PKM (serum)	ND	ND	(131)
	PKM (koncentrisana suspenzija leukocita)	ND	ND	(335)
PKM (plazma)	Povišena u PE	Da	(337)	
Placenta	Povišena u PE	Da	(339)	
Placenta	Povišena u PE	Da	(338)	
Placenta	Snižena u PE	Da	(351)	
PKM (serum)	Povišena u PE	Da	(221)	
210-3p	PKM (plazma)	Nema razlike na porođaju	Ne	(193)
	PKM (plazma)	Nema razlike 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
	PKM (serum)	Povišena u PE	Da	(120)
	PKM (plazma)	Povišena u PE	Da	(347)
210-5p	PKM (serum)	Povišena u PE	Da	(120)
154	Placenta	Snižena u PE	Da	(275)
153	PKM (plazma)	ND	ND	(118)
24	Placenta	ND	ND	(179)
24-1-3p	PKM (serum)	Nema razlike	Ne	(120)
521	Placenta	ND	ND	(179)
29b	Placenta	ND	ND	(179)
29b-3p	PKM (plazma)	Nema razlike na porođaju	Ne	(193)
	PKM (plazma)	Nema razlike 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
515	Placenta	ND	ND	(179)
515-5p	Placenta	Snižena u PE	Da	(298)
424	Placenta	ND	ND	(179)
424-5p	PKM	Nema razlike u PE vs. pre začeća	Ne	(148)
	PKM	Snižena u PE vs. 1. trimestar	Da	(148)
143	Placenta	ND	ND	(179)
143-3p	PKM	Nema razlike	Ne	(135)
145	Placenta	ND	ND	(179)
	Placenta	Snižena u PE	Da	(122)
	Placenta (vili)	Snižena u PE	Da	(324)
145-5p	Placenta (trofoblastni debri)	Povišena u PE	Da	(322)

23a	Placenta PKM (plazma) Placenta	ND Nema razlike Povišena u PE	ND Ne Da	(179) (295) (313)
23a-3p	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u PE	Da	(319)
29c	Placenta	ND	ND	(179)
15b	Placenta (vili)	ND	ND	(275)
15b-5p	PKM (plazma)	Nema razlike na porođaju	Ne	(193)
	PKM (plazma)	Nema razlike 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
181a	Placenta (vili)	ND	ND	(277)
	PKM	Nema razlike vs. pre začeća	Ne	(148)
	PKM	Nema razlike vs. 1. trimestar	Ne	(148)
	PKM (serum)	Nema razlike	Ne	(120)
	PKM (serum)	Nema razlike	Ne	(327)
	Placenta	Povišena u PE	Da	(329)
181a-5p	PKM (plazma)	Povišena na porođaju	Da	(193)
	PKM (plazma)	Nema razlike 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
	Placenta	Povišena u PE	Da	(133)
	PKM	Nema razlike	Ne	(135)
	Placenta	Povišena u PE	Da	(342)
181a-3p	PKM (serum)	Nema razlike	Ne	(120)
200c	Placenta (vili)	ND	ND	(277)
	Placenta	Povišena u PE	Da	(195)
296-3p	Placenta (vili)	ND	ND	(277)
	Placenta	Povišena u PE	Da	(283)
	PKM (plazma)	Povišena na porođaju	Da	(193)
	PKM (plazma)	Nema razlike 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
296-5p	Placenta	Povišena u PE	Da	(285)
377	Placenta (vili)	ND	ND	(277)
	PKM (serum)	Nema razlike	Ne	(301)
	PKM (plazma)	Nema razlike	Ne	(355)
483-5p	Placenta (vili)	ND	ND	(277)
493	Placenta (vili)	ND	ND	(277)
516-5p	PKM (plazma)	ND	ND	(277)
	PKM (plazma)	Povišena u PE	Da	(183)
516b-5p	Placenta (horionska ploča)	Povišena u PE	Da	(306)
	PKM (plazma egzozomi)	Nema razlike	Ne	(134)
517	PKM (plazma)	ND	ND	(279)
	PKM (plazma)	Povišena u PE	Da	(183)
517-5p	Placenta	Snižena u PE	Da	(298)
	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u PE	Da	(134)
518b	PKM (plazma)	ND	ND	(279)
	Placenta	Nema razlike	Ne	(289)
	Placenta	Snižena u PE	Da	(300)
	PKM (plazma egzozomi)	Nema razlike	Ne	(134)
520a	PKM (plazma)	ND	ND	(279)
	PKM (plazma)	Povišena u PE	Da	(183)
	PKM (serum)	Povišena u PE	ND	(293)
520a-5p	Placenta	Snižena u PE	Da	(285)
	Placenta	Snižena u PE	Da	(300)
	Placenta (horionska ploča)	Povišena u PE	Da	(308)
	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u PE	Da	(134)
520c-3p	Placenta	Snižena u PE	Da	(344)
520h	PKM (plazma)	ND	ND	(279)
	Placenta	Snižena u PE	Da	(300)
	PKM (plazma egzozomi)	Nema razlike	Ne	(134)
525	PKM (plazma)	ND	ND	(279)
	PKM (plazma)	Povišena u PE	Da	(183)
	Placenta	Snižena u PE	Da	(300)
525-5p	Placenta	Povišena u PE	Da	(70)
525-5p	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u PE	Da	(134)
526-5p	Placenta (trofoblastni debri)	Povišena u PE	Da	(324)

526a	PKM (plazma) PKM (plazma) Placenta	ND Povišena u PE Snižena u PE	ND Da Da	(324) (183) (300)	
16	PKM (plazma) PKM PKM PKM (plazma) Placenta	ND Povišena u PE vs. pre začeća Snižena u PE vs. 1. trimestar Nema razlike Nema razlike	ND Da Da Ne Ne	(324) (148) (148) (148) (337)	
16-5p	PKM (plazma) PKM (plazma) PKM (leukociti)	Nema razlike na porođaju Nema razlike 1 godinu nakon porođaja Snižena u PE	Ne Ne Da	(193) (193) (217)	
16-2-3p	PKM (serum)	Nema razlike	Ne	(120)	
Let-7a-5p	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u PE	Da	(321)	
let-7d	PKM (plazma)	ND	ND	(279)	
193b	Placenta	Povišena u PE	Da	(70)	
144	Placenta	Povišena u PE	Da	(70)	
	PKM (serum)	Snižena u PE	ND	(295)	
	Placenta	Snižena u PE	Da	(126)	
144-3p	PKM	Nema razlike vs. pre začeća	Ne	(148)	
	PKM	Nema razlike vs. 1. trimestar	Ne	(148)	
	PKM (serum)	Nema razlike	Da	(120)	
	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u PE	Da	(321)	
	Placenta	Snižena u PE	Da	(341)	
18a	Placenta	Povišena u PE	Da	(70)	
	PKM (plazma)	Snižena u PE	Da	(203)	
18a-5p	PKM (plazma) PKM (plazma)	Nema razlike na porođaju Nema razlike 1 godinu nakon porođaja	Ne Ne	(193) (193)	
185	Placenta	Povišena u PE	Da	(70)	
19a	Placenta	Povišena u PE	Da	(70)	
19a-3p	PKM (plazma) PKM (plazma)	Nema razlike na porođaju Nema razlike 1 godinu nakon porođaja	Ne Ne	(193) (193)	
	Placenta	Snižena u PE	Da	(139)	
	PKM (serum)	Snižena u PE	Da	(139)	
	Placenta	Povišena u PE	Da	(70)	
590-5p	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u PE	Da	(339)	
142-3p	Placenta	Povišena u PE	Da	(70)	
	Placenta	Povišena u PE	Da	(343)	
451	Placenta	Povišena u PE	Da	(70)	
451a	PKM	Povišena u PE	Da	(305)	
	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u PE	Da	(321)	
22	Placenta	Povišena u PE	Da	(70)	
526b	Placenta	Povišena u PE	Da	(70)	
520-3p	Placenta	Nema razlike	Ne	(291)	
10b	Placenta	Povišena u PE	Da	(70)	
10b-3p	Placenta	Snižena u PE	Da	(136)	
20a	Placenta	Povišena u PE	Da	(70)	
	Placenta	Povišena u PE	Da	(143)	
	Placenta	Povišena u PE	Da	(195)	
20a-5p	PKM (plazma) PKM (plazma) PKM	Nema razlike na porođaju Nema razlike 1 godinu nakon porođaja Nema razlike	Ne Ne Ne	(193) (193) (135)	
	518f	Placenta	Povišena u PE	Da	(70)
	518f-5p	Placenta	Snižena u PE	Da	(300)
146b-5p	Placenta	Povišena u PE	Da	(70)	
517c	Placenta	Povišena u PE	Da	(70)	
	PKM (plazma) Placenta	Nema razlike Povišena u PE	Ne Da	(337) (339)	
	517c-3p	PKM (plazma)	Povišena u PE	Da	(347)
519e	Placenta	Povišena u PE	Da	(70)	

126	Placenta Placenta Placenta	Povišena u PE Snižena u PE Snižena u PE	Da Da Da	(70) (286) (288)
126-3p	PKM (plazma) PKM (plazma) PKM	Nema razlike na porođaju Nema razlike 1 godinu nakon porođaja Nema razlike	Ne Ne Ne	(193) (193) (134)
182	Placenta PKM (serum) PKM (serum)	Povišena u PE Nema razlike u 1. i 2. trimestru Povišena u 3. Trimestru	Da Ne Da	(282) (303) (303)
182-5p	Placenta	Povišena u PE	Da	(128)
30a-3p	Placenta Placenta Placenta	Nema razlike Povišena u PE Nema razlike	Ne Da Ne	(284) (332) (133)
30a	Vene pupčanika MSĆ pupčanika	Povišena u PE Povišena u PE	Da Da	(146) (146)
30c-5p	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u PE	Da	(321)
92b	Placenta	Povišena u PE	Da	(285)
197	Placenta	Povišena u PE	Da	(285)
342	Placenta	Povišena u PE	Da	(356)
342-3p	Placenta PKM (serum)	Povišena u PE Nema razlike	Da Ne	(285) (120)
26a-5p	PKM (plazma egzozomi) PKM (serum) Placenta	Povišena u PE Nema razlike Povišena u PE	Da Ne Da	(321) (120) (358)
26b	Placenta	Povišena u PE	Da	(285)
26b-5p	Placenta	Nema razlike	Ne	(343)
25	Placenta	Povišena u PE	Da	(285)
376c	Placenta PKM (plazma) PKM (plazma egzozomi) PKM (plazma)	Snižena u PE Snižena u PE Povišena u PE Snižena u PE	Da Da Da Da	(284) (286) (341) (357)
149	Placenta	Snižena u PE	Da	(287)
149-5p	Placenta	Snižena u PE	Da	(220)
106a	Placenta	Povišena u PE	Da	(140)
106b	PKM (mononukleari)	Povišena u PE	Da	(340)
19b	Placenta PKM (plazma)	Povišena u PE Snižena u PE	Da Da	(140) (203)
125b	PKM (plazma) Placenta (horionska ploča) Placenta (bazalna ploča) PKM (plazma)	Nema razlike Povišena u PE Povišena u PE Povišena u PE	Ne Da Da Da	(287) (198) (198) (198)
125b-5p	PKM (serum) Urin	Snižena u PE Nema razlike	Da Ne	(200) (200)
125b-2-3p	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u PE	Da	(321)
146a	PKM (plazma) PKM PKM	Nema razlike Nema razlike vs. pre začeća Nema razlike vs. 1. trimestar	Ne Ne Ne	(289) (148) (148)
146a-5p	PKM (puna krv) PKM	Nema razlike Nema razlike	Ne Ne	(194) (135)
196b	PKM (plazma) PKM (plazma) PKM (plazma egzozomi)	Povišena u PE Nema razlike Povišena u PE	Da Ne Da	(289) (295) (341)
181b	Placenta	Snižena u PE	Da	(186)
34a	Placenta Placenta Placenta	Snižena u PE Povišena u PE Povišena u PE	Da Da Da	(239) (147) (309)
34a-5p	Placenta PKM (serum)	Povišena u PE Povišena u PE	Da Da	(354) (356)
455-5p	Placenta Placenta (trofoblastni debri)	Snižena u PE Povišena u PE	Da Da	(291) (324)
455-3p	Placenta	Snižena u PE	Da	(291)
517a	Placenta	Nema razlike	Ne	(291)
1233	PKM (serum)	Povišena u PE	ND	(295)

1233-3p	PKM (serum)	Povišena u PE	Da	(120)
1233-5p	PKM (serum)	Nema razlike	Ne	(120)
101	Placenta	Snižena u PE	Da	(144)
206	PKM (plazma)	Povišena u PE	Da	(297)
	Placenta	Povišena u PE	Da	(297)
	Miometrijum	ND	ND	(297)
	PKM (serum)	Povišena u PE	Da	(345)
502	PKM (plazma)	Nema razlike	Ne	(297)
503	PKM (plazma)	Nema razlike	Ne	(297)
758	PKM (plazma)	Nema razlike	Ne	(297)
494	Placenta (MSC decidue)	Povišena u PE	Da	(297)
499-5p	Placenta	Povišena u PE	Da	(191)
	PKM (puna krv)	Nema razlike	Ne	(194)
499a-5p	PKM	Nema razlike	Ne	(134)
519a	Placenta	Snižena u PE	Da	(300)
519d	Placenta	Snižena u PE	Da	(300)
524-5p	Placenta	Snižena u PE	Da	(300)
335	Placenta	Povišena u PE	Da	(299)
335-5p	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u PE	Da	(321)
155	Placenta	Povišena u PE	Da	(300)
	PKM	Nema razlike vs. pre začeća	Ne	(148)
	PKM	Nema razlike vs. 1. trimestar	Ne	(148)
	PKM (serum)	Povišena u PE	Da	(200)
	Urin	Nema razlike	Ne	(200)
	PKM (plazma)	Povišena u PE	Da	(203)
	PKM (serum)	Povišena u PE	Da	(208)
	Placenta	Povišena u PE	Da	(208)
	PKM (serum)	ND	ND	(131)
	PKM (serum egzozomi)	Povišena u PE	Da	(333)
155-5p	PKM (plazma)	Povišena u PE	Da	(221)
	PKM (plazma)	Nema razlike na porođaju	Ne	(193)
	PKM (plazma)	Nema razlike 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
	PKM (serum)	Nema razlike	Ne	(120)
	PKM (leukociti)	Snižena u PE	Da	(217)
122	Placenta	Povišena u PE	Da	(302)
122-5p	PKM	Povišena u PE	Da	(307)
	Placenta	Povišena u PE	Da	(343)
21	Placenta	Povišena u PE	Da	(302)
	PKM (plazma)	Povišena u PE	Da	(203)
	Placenta (horionska ploča)	Snižena u PE	Da	(330)
	Placenta (bazalna ploča)	Snižena u PE	Da	(332)
21-3p	PKM (leukociti)	Snižena u PE	Da	(217)
152	PKM (serum)	Povišena u 1., 2. i 3. trimestru	Da	(303)
183	PKM (serum)	Povišena u 1., 2. i 3. trimestru	Da	(303)
328	PKM (serum)	Nema razlike	Ne	(303)
363	PKM (serum)	Nema razlike	Ne	(303)
500	PKM (serum)	Nema razlike	Ne	(303)
let-7f-5p	PKM (plazma)	Nema razlike na porođaju	Ne	(193)
	PKM (plazma)	Nema razlike 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
98-5p	PKM (plazma)	Nema razlike na porođaju	Ne	(193)
	PKM (plazma)	Nema razlike 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)
221-3p	PKM (plazma)	Nema razlike na porođaju	Ne	(193)
	PKM (plazma)	Snižena 1 godinu nakon porođaja	Da	(193)
	PKM (puna krv)	Nema razlike	Ne	(194)
	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u PE	Da	(321)
	PKM	Nema razlike	Ne	(134)
	Placenta	Snižena u PE	Da	(142)
		PKM	Nema razlike vs. pre začeća	Ne
221-5p	PKM	Nema razlike vs. 1. trimestar	Ne	(148)
222	PKM (serum)	Snižena u PE	Da	(329)
222-3p	PKM (plazma)	Nema razlike na porođaju	Ne	(193)
	PKM (plazma)	Nema razlike 1 godinu nakon porođaja	Ne	(193)

130a	PKM (plazma) PKM (plazma)	Nema razlike na porođaju Nema razlike 1 godinu nakon porođaja	Ne Ne	(193) (193)
17-5p	PKM (plazma) PKM (plazma) PKM (puna krv) PKM (plazma egzozomi) PKM	Nema razlike na porođaju Nema razlike 1 godinu nakon porođaja Nema razlike Povišena u PE Povišena u PE	Ne Ne Ne Da Da	(193) (193) (194) (321) (134)
29a	PKM (serum)	Povišena u PE	Da	(329)
29a-3p	PKM (plazma) PKM (plazma) PKM (serum) PKM	Nema razlike na porođaju Nema razlike 1 godinu nakon porođaja Nema razlike Nema razlike	Ne Ne Ne Ne	(193) (193) (120) (135)
92-3p	PKM (plazma) PKM (plazma)	Nema razlike na porođaju Nema razlike 1 godinu nakon porođaja	Ne Ne	(193) (193)
20b-5p	PKM (plazma) PKM (plazma) PKM	Nema razlike na porođaju Nema razlike 1 godinu nakon porođaja Nema razlike	Ne Ne Ne	(193) (193) (135)
20b	Placenta Placenta PKM	Povišena u PE Povišena u PE Povišena u PE	Da Da Da	(195) (124) (124)
195-5p	PKM (plazma) PKM (plazma) PKM (puna krv) PKM (plazma)	Nema razlike na porođaju Nema razlike 1 godinu nakon porođaja Nema razlike Povišena u PE	Ne Ne Ne Da	(193) (193) (194) (121)
33a	PKM (koncentrisana suspenzija leukocita)	ND	ND	(337)
33a-5p	PKM PKM	Nema razlike vs. pre začeća Nema razlike vs. 1. trimestar	Ne Ne	(148) (148)
7-5p	PKM PKM	Povišena u PE vs. pre začeća Nema razlike vs. 1. trimestar	Da Ne	(148) (148)
1229	PKM PKM	Nema razlike vs. pre začeća Snižena u PE vs. 1. trimestar	Ne Da	(148) (148)
1267	PKM PKM PKM (koncentrisana suspenzija leukocita)	Nema razlike vs. pre začeća Snižena u PE vs. 1. trimestar ND	Ne Da ND	(148) (148) (337)
671-3p	PKM PKM	Nema razlike vs. pre začeća Nema razlike vs. 1. trimestar	Ne Ne	(148) (148)
133	PKM (serum)	Povišena u PE	Da	(347)
133a-3p	PKM	Povišena u PE	Da	(135)
133b	PKM PKM Placenta	Nema razlike vs. pre začeća Nema razlike vs. 1. trimestar Snižena u PE	Ne Ne Da	(148) (148) (123)
582	PKM (koncentrisana suspenzija leukocita)	ND	ND	(337)
582-5p	PKM PKM	Povišena u PE vs. pre začeća Nema razlike vs. 1. trimestar	Da Ne	(148) (148)
582-3p	PKM (plazma) Fetalna krv iz pupčanika (plazma) Placenta	Snižena u PE Snižena u PE Snižena u PE	Da Da Da	(320) (322) (322)
30e-3p	PKM PKM	Nema razlike vs. pre začeća Snižena u PE vs. 1. trimestar	Ne Da	(148) (148)
199a-5p	PKM PKM PKM (puna krv) PKM Placenta	Nema razlike vs. pre začeća Nema razlike vs. 1. trimestar Nema razlike Nema razlike Povišena u PE	Ne Ne Ne Ne Da	(148) (148) (194) (135) (346)
199a-3p	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u PE	Da	(321)
199b-5p	PKM PKM	Nema razlike vs. pre začeća Snižena u PE vs. 1. trimestar	Ne Ne	(148) (148)
575	PKM PKM PKM (koncentrisana suspenzija leukocita)	Nema razlike vs. pre začeća Nema razlike vs. 1. trimestar ND	Ne Ne ND	(148) (148) (335)

301a-3p	PKM PKM	Nema razlike vs. pre začeća Snižena u PE vs. 1. trimestar	Ne Da	(148) (148)
148a-3p	PKM PKM Placenta (horionska ploča)	Povišena u PE vs. pre začeća Snižena u PE vs. 1. trimestar Povišena u PE	Da Da Da	(148) (148) (306)
148a	Placenta	Snižena u PE	Da	(315)
193-3p	PKM PKM Placenta (horionska ploča)	Nema razlike vs. pre začeća Nema razlike vs. 1. trimestar Povišena u PE	Ne Ne Da	(148) (148) (308)
219-5p	PKM PKM	Nema razlike vs. pre začeća Nema razlike vs. 1. trimestar	Ne Ne	(148) (148)
132	PKM PKM	Nema razlike vs. pre začeća Nema razlike vs. 1. trimestar	Ne Ne	(148) (148)
513-5p	PKM PKM	Nema razlike vs. pre začeća Nema razlike vs. 1. trimestar	Ne Ne	(148) (148)
1244	PKM PKM	Nema razlike vs. pre začeća Nema razlike vs. 1. trimestar	Ne Ne	(148) (148)
196a	PKM PKM PKM (koncentrisana suspenzija leukocita)	Nema razlike vs. pre začeća Nema razlike vs. 1. trimestar ND	Ne Ne ND	(148) (148) (337)
223	PKM PKM	Povišena u PE vs. pre začeća Snižena u PE vs. 1. trimestar	Da Da	(148) (148)
100-5p	PKM (puna krv)	Snižena u PE	Da	(194)
125-5p	PKM (puna krv)	Snižena u PE	Da	(194)
125a-5p	PKM (serum) Urin	Nema razlike Nema razlike	Ne Ne	(200) (200)
574-3p	PKM (puna krv)	Nema razlike	Ne	(194)
574-5p	PKM (serum)	Povišena u PE	Da	(120)
130b-3p	PKM (serum)	Nema razlike	Ne	(120)
130b-5p	PKM (serum)	Nema razlike	Ne	(120)
124-3p	PKM (serum)	Nema razlike	Ne	(120)
141	Placenta (vili) PKM (plazma)	Povišena u PE Povišena u PE	Da Da	(196) (350)
141-3p	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u PE	Da	(321)
141-5p	Placenta	Snižena u PE	Da	(352)
885-5p	PKM (plazma)	Povišena u PE	Da	(197)
203	Endotelne ćelije potkožnog tkiva majke Placenta	Povišena u PE	ND Da	(304) (132)
31	PKM	Snižena u PE	Da	(305)
31-5p	Placenta (horionska ploča) PKM (serum)	Povišena u PE Povišena u PE	Da Da	(306) (328)
365a-3p	Placenta (horionska ploča)	Povišena u PE	Da	(308)
27a-5p	Placenta (horionska ploča)	Povišena u PE	Da	(308)
135b-5p	Placenta (horionska ploča)	Snižena u PE	Da	(308)
136-3p	Placenta (horionska ploča)	Snižena u PE	Da	(308)
218	Placenta (trofoblastne ćelije)	Povišena u PE	Da	(308)
218-5p	Placenta (horionska ploča) Placenta (bazalna ploča)	Snižena u PE Snižena u PE	Da Da	(323) (325)
300	PKM (plazma)	Povišena u PE	Da	(176)
942	PKM (plazma)	Povišena u PE	Da	(310)
215	PKM (plazma)	Povišena u PE	Da	(203)
650	PKM (plazma)	Povišena u PE	Da	(203)
495	Tkivo iz pupčanika MSĆ iz pupčanika	Povišena u PE Povišena u PE	Da Da	(314) (316)
486-3p	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u PE	Da	(341)
486-1-5p	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u PE	Da	(316)
486-2-5p	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u PE	Da	(318)
192-5p	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u PE	Da	(321)
542	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u PE	Da	(321)
205-5p	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u PE	Da	(321)
208-3p	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u PE	Da	(321)

518-5p	Placenta	Povišena u PE	Da	(331)
518a	PKM (plazma egzozomi)	Snižena u PE	Da	(321)
744-5p	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u PE	Da	(321)
6724-5p	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u PE	Da	(321)
346	PKM (plazma)	Povišena u PE	Da	(322)
	Fetalna krv iz pupčanika (plazma)	Snižena u PE	Da	(322)
	Placenta	Snižena u PE	Da	(322)
	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u PE	Da	(339)
18b	Placenta	Snižena u PE	Da	(321)
615-3p	Placenta (trofoblastni debri)	Povišena u PE	Da	(322)
1247-5p	Placenta (trofoblastni debri)	Povišena u PE	Da	(324)
370	Placenta	Snižena u PE	Da	(127)
4421	Placenta	Povišena u PE	Da	(130)
423-5p	PKM (plazma)	Povišena u PE	Da	(131)
454	Placenta	Snižena u PE	Da	(334)
	Placenta	Snižena u PE	Da	(348)
362-3p	Placenta	Povišena u PE	Da	(133)
134	Placenta (horionska ploča)	Nema razlike	Ne	(336)
	Placenta (bazalna ploča)	Povišena u PE	Da	(338)
	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u PE	Da	(341)
302c	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u PE	Da	(341)
618	PKM (plazma egzozomi)	Povišena u PE	Da	(341)
326	PKM (mononuklearne ćelije)	Povišena u PE	Da	(340)
337-3p	Placenta	Povišena u PE	Da	(343)
187-3p	Placenta	Povišena u PE	Da	(343)
628-3p	PKM (serum)	Povišena u PE vs. 12. g.n.kontrola	Da	(218)
	PKM (serum)	Nema razlike vs. 16. g.n. kontrola	Ne	(218)
	PKM (serum)	Nema razlike vs. 20. g.n. kontrola	Ne	(218)
628-5p	PKM (serum)	Nema razlike vs. 12. g.n. kontrola	Ne	(218)
	PKM (serum)	Povišena u PE vs. 16. g.n. kontrola	Da	(218)
	PKM (serum)	Povišena u PE vs. 20. g.n. kontrola	Da	(218)
510	PKM	Povišena u PE	Da	(138)
429	PKM (plazma)	Nema razlike	Ne	(350)
548c-5p	Placenta	Snižena u PE	Da	(141)
	PKM (serum egzozomi)	Snižena u PE	Da	(141)
320a	Placenta	Snižena u PE	Da	(353)
	PKM (plazma)	Povišena u PE	Da	(355)
411	PKM (plazma)	Snižena u PE	Da	(357)
431	Placenta	Povišena u PE	Da	(357)
1304-5p	PKM (plazma)	Povišena u PE	Da	(359)
5002-5p	PKM (plazma)	Povišena u PE	Da	(361)
188-3p	PKM (plazma)	Snižena u PE	Da	(361)
211-5p	PKM (plazma)	Snižena u PE	Da	(361)
Hiv 1-miR-TAR-3p	PKM (plazma)	Snižena u PE	Da	(361)
4432	PKM (plazma)	Snižena u PE	Da	(361)
4498	PKM (plazma)	Snižena u PE	Da	(361)

Skraćenice: PKM – periferna krv majke; MSC – mezenhimalne stem ćelije; ND – nije dostupno

4.1.6 Nivo ekspresije miRNK u preeklampsiji – meta-analiza

Od svih ispitivanih miRNK u različitim tipovima lakših, težih i nespecifičnih formi preeklampsije, meta-analizu je bilo moguće sprovesti za njih 10: 1) miRNK-16; 2) miRNK-17; 3) miRNK-20b; 4) miRNK-29b; 5) miRNK-30a-3p; 6) miRNK-155; 7) miRNK-181a; 8) miRNK-195; 9) miRNK-210 i 10) miRNK-376c.

4.1.6.1 Nivo ekspresije miRNK-16 u preeklampsiji – meta-analiza

Četiri studije (65,190,280,337) koje su ispitivale nivo miRNK-16 u placenti kod žena sa preeklampsijom su uključene u meta-analizu. U tri studije su populaciju činile žene sa težom formom PE, dok su u jednoj populaciju činile žene sa nespecifičnom formom PE. Ove studije su obuhvatale 72 žene sa PE i 74 žene bez PE. Nivo ekspresije miRNK-16 je bio statistički značajno veći kod žena sa PE (SMD=0,59, (95%CI=0,25-0,92); p=0,001) u poređenju sa ženama bez PE (Figura 2). Analizom je utvrđeno odsustvo heterogenosti između studija ($I^2 = 0\%$, $p=0.520$).

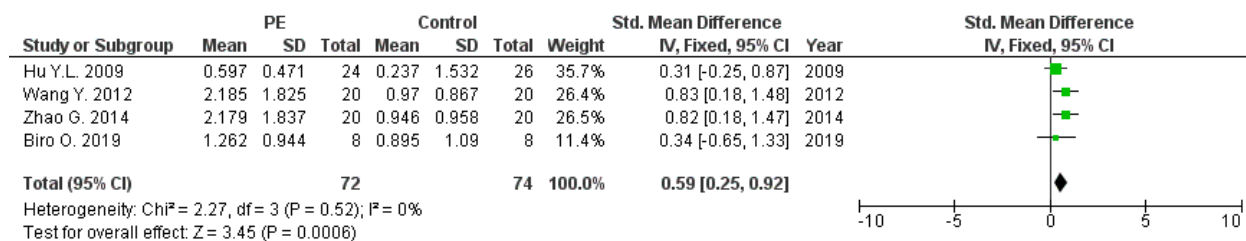


Figura 2. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-16 u placenti žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE

Naknadno je sprovedena analiza senzitivnosti koja je podrazumevala eliminaciju studije koja je ispitivala nespecifičnu formu PE, nakon čega je razlika nivoa ekspresije miRNK-16 između žena sa i bez PE ostala statistički značajna (SMD=0,62 (95%CI=0,26-0,97); p=0,001) (Figura 3).

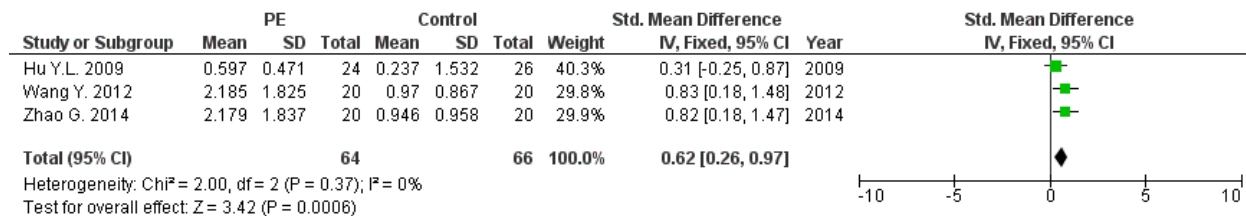


Figura 3. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-16 u placenti žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE (analiza senzitivnosti)

Korišćenjem levkastog dijagrama nije utvrđena publikaciona pristrasnost studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-16 u placenti kod žena sa i bez PE što je prikazano na Figuri 4.

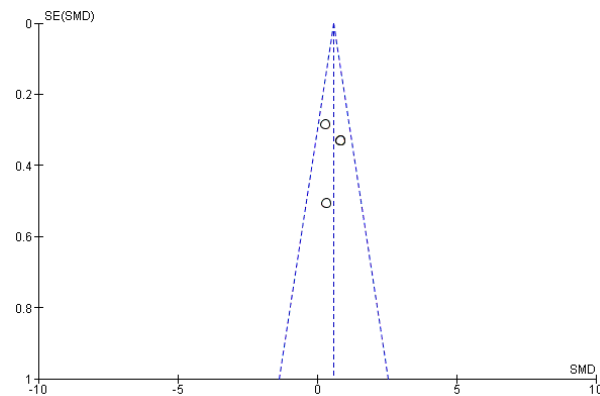


Figura 4. Levkasti dijagram studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-16 u placenti kod žena sa i bez PE

4.1.6.2 Nivo ekspresije miRNK-17 u preeklampsiji – meta-analiza

Tri studije (211,279,294) koje su ispitivale nivo miRNK-17 u placenti kod žena sa preeklampsijom su uključene u meta-analizu. Sve tri su ispitivale težu formu, dok je jedna ispitivala i lakšu formu PE (kasna PE). Ove studije su obuhvatale 38 žena sa i 31 ženu bez PE. Nivo ekspresije miRNK-17 nije bio statistički značajno različit kod žena sa PE (SMD=0,22 (95% CI=-1,35-1,79); p=0,790), u poređenju sa ženama bez PE (Figura 5). Analizom je utvrđen visok nivo heterogenosti između studija ($I^2 = 88\%$, $p < 0,001$), nakon čega je sprovedena analiza senzitivnosti.

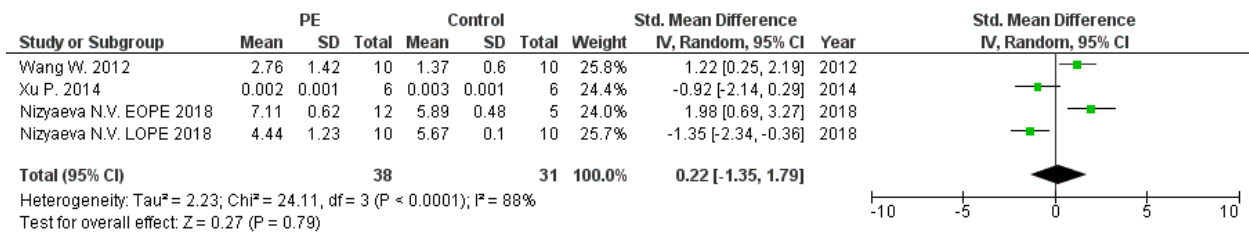


Figura 5. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-17 u placenti žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE

Analiza senzitivnosti je podrazumevala uključivanje rezultata ispitivanja nivoa ekspresije miRNK-17 u bazalnoj ploči placentе (umesto u horionskoj ploči u primarnoj analizi), pri čemu je zaključak ostao isti (SMD=1,73 (95%CI=-0,74-4,20); p=0,170) (Figura 6).

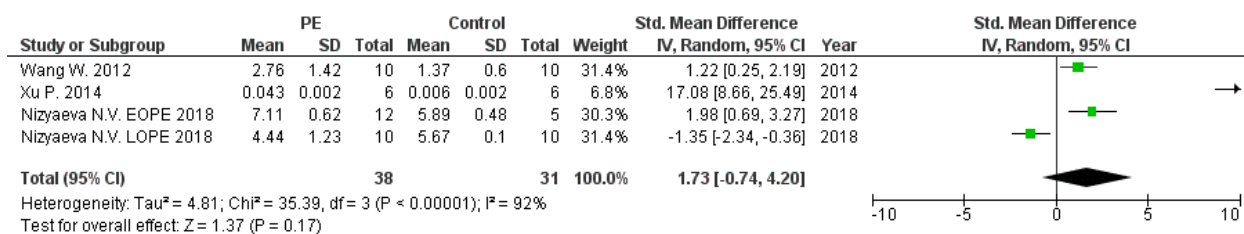


Figura 6. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-17 u placenti žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE (analiza senzitivnosti)

Korišćenjem levkastog dijagrama nije utvrđena publikaciona pristrasnost studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-17 u placenti kod žena sa i bez PE što je prikazano na Figuri 7.

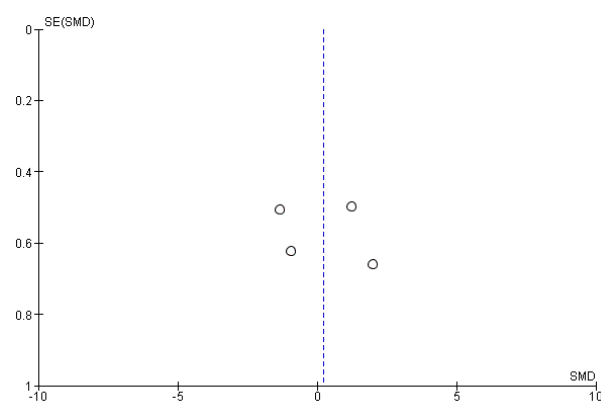


Figura 7. Levkasti dijagram studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-17 u placenti kod žena sa i bez PE

4.1.6.3 Nivo ekspresije miRNK-20b u preeklampsiji – meta-analiza

Tri studije (124,279,302) koje su ispitivale nivo miRNK-20b u placenti kod žena sa preeklampsijom su uključene u meta-analizu. Dve su ispitivale težu formu, dok je jedna ispitivala i nespecifičnu formu PE. Ove studije su obuhvatale 28 žena sa PE i 28 žena bez PE. Nivo ekspresije miRNK-20b je bio statistički značajno veći kod žena sa PE (SMD=0,89 (95%CI=0,33-1,45); p=0,002), u poređenju sa ženama bez PE (Figura 8). Analizom je utvrđeno odsustvo heterogenosti između studija (I²=0%, p=0,46).

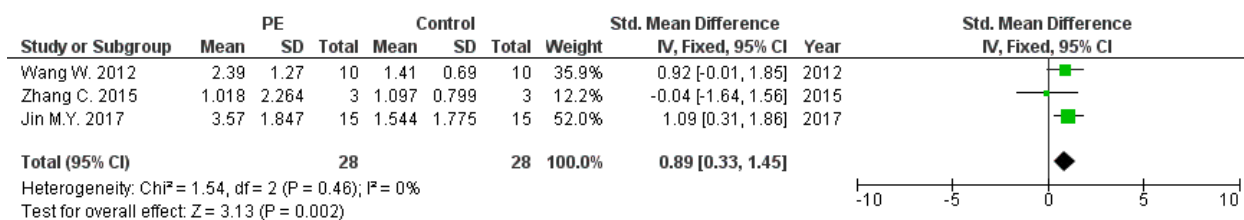


Figura 8. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-20b u placenti žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE

Analiza senzitivnosti je podrazumevala uključivanje rezultata ispitivanja nivoa ekspresije miRNK-20b u bazalnoj ploči placente (umesto u horionskoj ploči u primarnoj analizi), nakon čega je razlika ostala statistički značajna (SMD=1,04 (95%CI=0,47-1,61); p<0,001) (Figura 9).

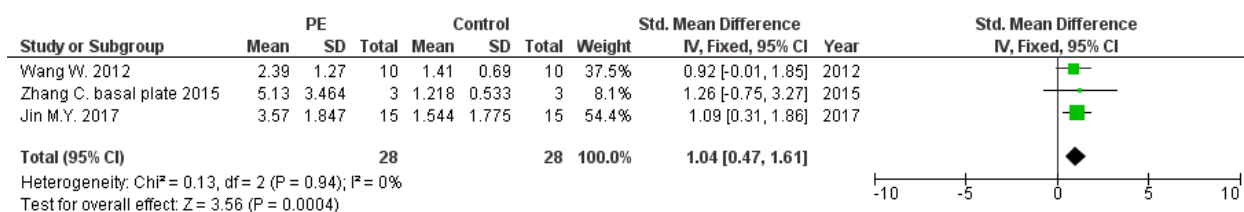


Figura 9. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-20b u placenti žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE (analiza senzitivnosti)

Korišćenjem levkastog dijagrama nije utvrđena publikaciona pristrasnost studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-20b u placenti kod žena sa i bez PE što je prikazano na Figuri 10.

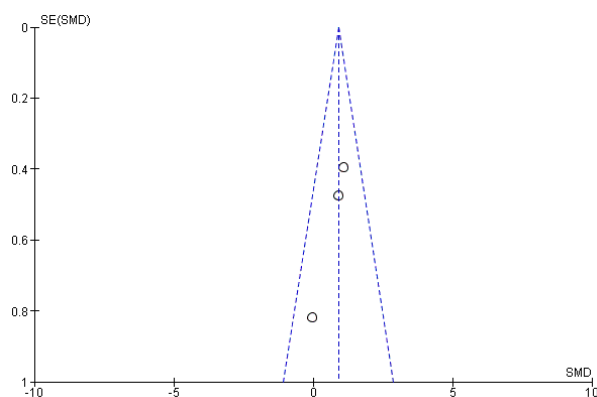


Figura 10. Levkasti dijagram studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-20b u placenti kod žena sa i bez PE

4.1.6.4 Nivo ekspresije miRNK-29b u preeklampsiji – meta-analiza

Četiri studije (65,185,190,280) koje su ispitivale nivo miRNK-29b u placenti kod žena sa preeklampsijom su uključene u meta-analizu. Sve su ispitivale težu formu PE (tri studije tešku PE i jedna tešku kasnu PE). Ove studije su obuhvatale 88 žena sa PE i 92 žene bez PE. Nivo ekspresije miRNK-29b je bio statistički značajno veći kod žena sa PE (SMD=1,37 (95%CI=0,36-2,37); p=0,008), u poređenju sa ženama bez PE (Figura 11). Analizom je utvrđena visoka heterogenost između studija ($I^2=89\%$, $p<0,001$).

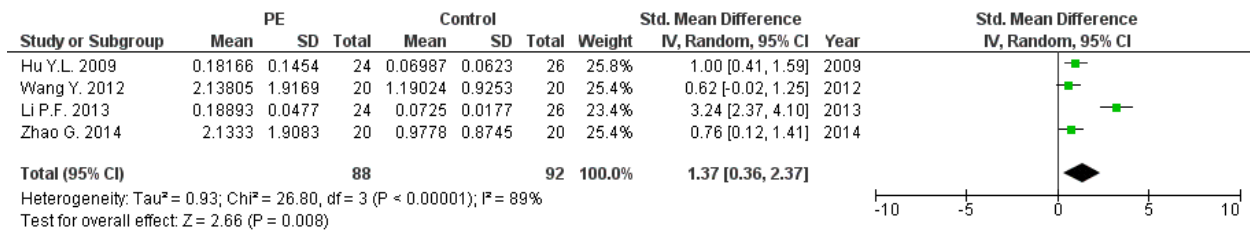


Figura 11. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-29b u placenti žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE

Korišćenjem levkastog dijagrama nije utvrđena publikaciona pristrasnost studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-29b u placenti kod žena sa i bez PE što je prikazano na Figuri 12.

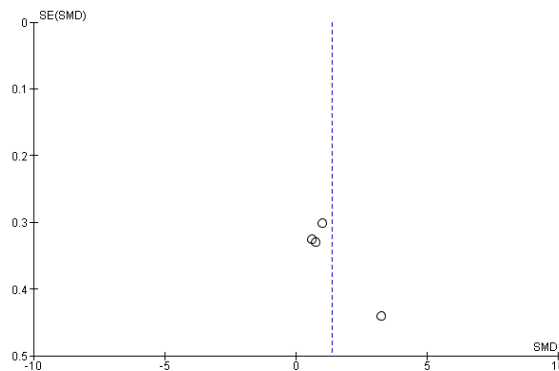


Figura 12. Levkasti dijagram studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-29b u placenti kod žena sa i bez PE

4.1.6.5 Nivo ekspresije miRNK-30a-3p u preeklampsiji – meta-analiza

Četiri studije (133,282,294,332) koje su ispitivale nivo miRNK-30a-3p u placenti kod žena sa preeklampsijom su uključene u meta-analizu. Tri su ispitivale nespecifičnu formu PE, a jedna tešku PE.

Ove studije su obuhvatale 65 žena sa PE i 75 žena bez PE. Nivo ekspresije miRNK-30a-3p nije bio statistički značajno različit između žena sa PE (SMD=1,00 (95%CI=-0,50-2,51); p=0,190) i bez PE (Figura 13). Analizom je utvrđena visoka heterogenost između studija ($I^2=93\%$, $p<0,001$).

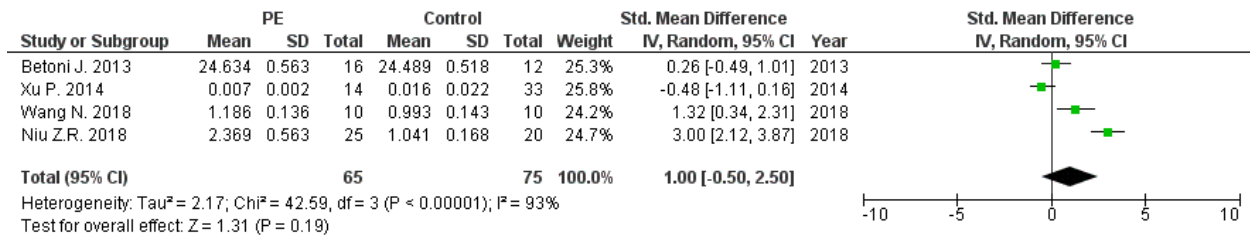


Figura 13. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-30a-3p u placenti žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE

Analiza senzitivnosti je podrazumevala uključivanje rezultata ispitivanja nivoa ekspresije miRNK-30a-3p u bazalnoj ploči placente (umesto u horionskoj ploči u primarnoj analizi), nakon čega je razlika ostala statistički značajna (SMD=1,34 (95%CI=0,23-2,46); p=0,020) (Figura 14). Takođe, izvedena je i analiza senzitivnosti izbacivanjem studije koja je ispitivala tešku formu PE, tako da su preostale tri studije koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-30a-3p u placenti kod žena sa nespecifičnom formom PE. U ovom slučaju zaključak je promenjen. Nivo ekspresije miRNK-30a-3p nije se statistički značajno razlikovao između žena sa nespecifičnom PE (SMD=1,52 (95%CI=-0,13-3,17); p=0,070) i žena bez PE (Figura 15).

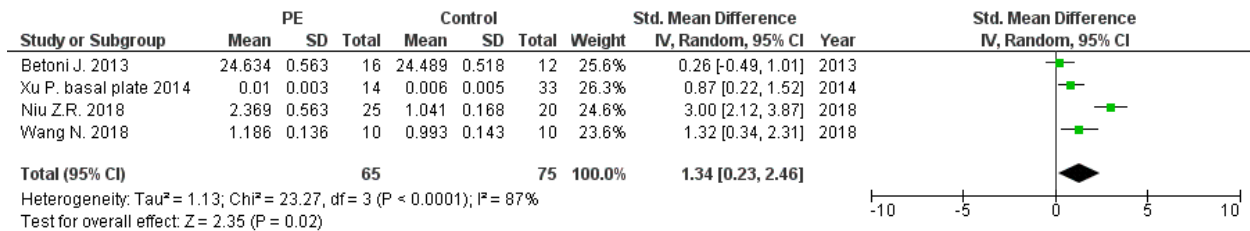


Figura 14. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-30a-3p u placenti žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE (analiza senzitivnosti – bazalna ploča)

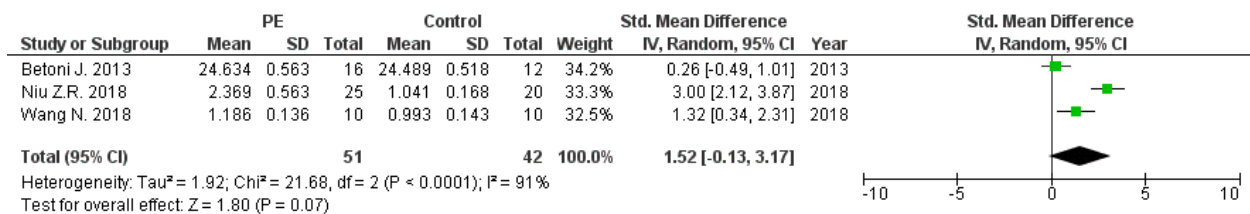


Figura 15. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-30a-3p u placenti žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE (analiza senzitivnosti – nespecifična PE)

Korišćenjem levkastog dijagrama nije utvrđena publikaciona pristrasnost studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-30a-3p u placenti kod žena sa i bez PE što je prikazano na Figuri 16.

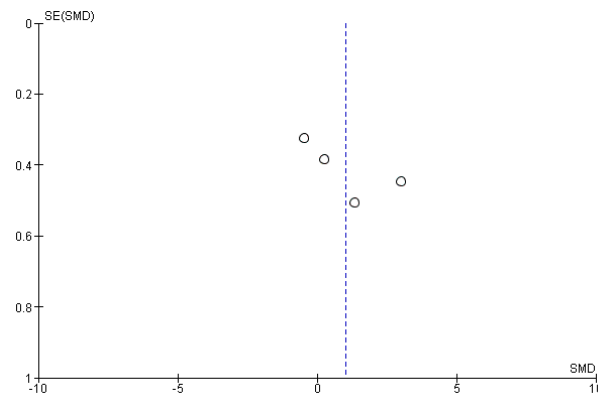


Figura 16. Levkasti dijagram studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-30a-3p u placenti kod žena sa i bez PE

4.1.6.6 Nivo ekspresije miRNK-155 u preeklampsiji – meta-analiza

Šest studija (71,206,208,291,300,307) koje su ispitivale nivo miRNK-155 u placenti kod žena sa preeklampsijom su uključene u meta-analizu. Pet je ispitivalo težu formu PE, jedna nespecifičnu PE, a jedna i lakšu i težu formu PE sa pripadajućim kontrolnim grupama. Ove studije su obuhvatale 139 žena sa PE i 117 žena bez PE. Nivo ekspresije miRNK-155 je bio statistički značajno veći kod žena sa PE (SMD=2,99 (95% CI=0,83-5,14); p=0,007), u poređenju sa ženama bez PE (Figura 17). Analizom je utvrđena visoka heterogenost između studija ($I^2=96%$, $p<0,001$).

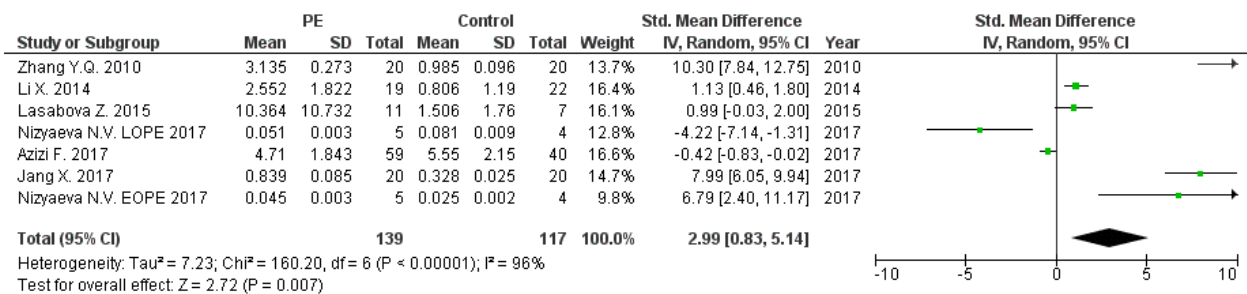


Figura 17. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-155 u placenti žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE

Analiza senzitivnosti je podrazumevala uključivanje rezultata ispitivanja nivoa ekspresije miRNK-155 u grupi žena sa PE sa umerenom proteinurijom (umesto žena sa teškom proteinurijom), nakon čega je razlika ostala statistički značajna (SMD=2,65 (95%CI=0,60-4,70); p=0,010) (Figura 18),

kao i u grupi žena sa blagom proteinurijom (umesto žena sa teškom proteinurijom) kada je statistički značajna razlika i dalje bila prisutna (SMD=2,41 (95% CI=0,48-4,34); p=0,010) (Figura 19). Nivo ekspresije miRNK-155 u placenti žena sa PE je bio statistički značajno viši nego kod žena bez PE, bez obzira na težinu proteinurije. Takođe je izvedena analiza senzitivnosti isključivanjem studija koje su analizirale kasnu i nespecifičnu PE. Statistički značajno viši nivo ekspresije miRNK-155 u placenti je utvrđen i samo kod teže forme PE (SMD=4,69 (95% CI=1,86-7,52); p=0,001) (Figura 20).

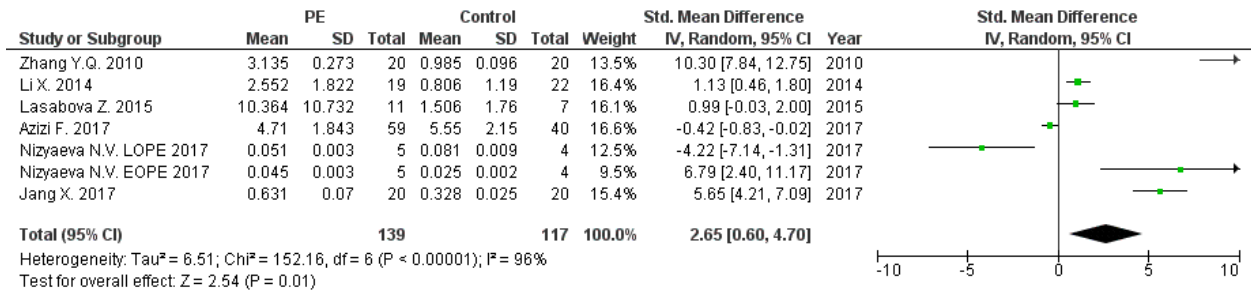


Figura 18. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-155 u placenti žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE (analiza senzitivnosti – umerena proteinurija)

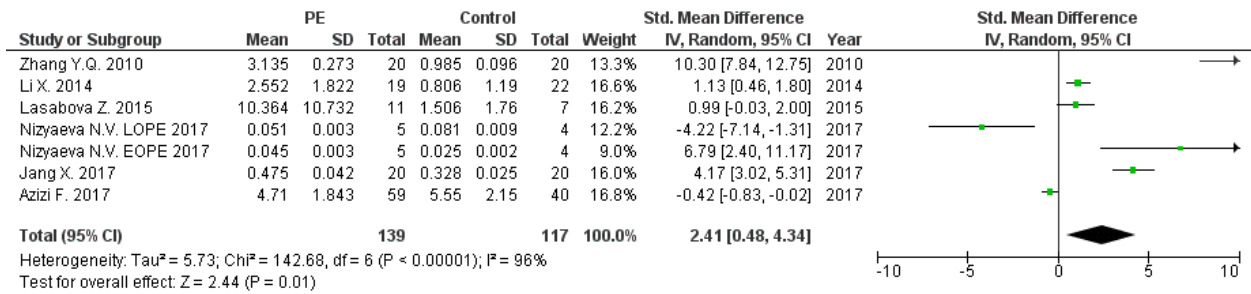


Figura 19. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-155 u placenti žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE (analiza senzitivnosti – blaga proteinurija)

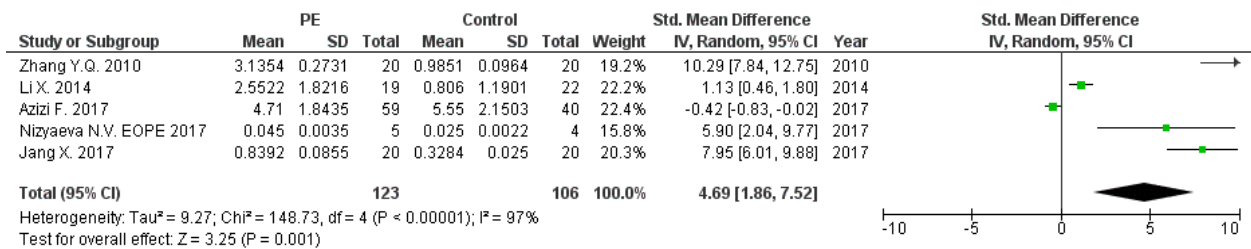


Figura 20. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-155 u placenti žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE (analiza senzitivnosti – samo teže forme PE)

Korišćenjem levkastog dijagrama nije utvrđena publikaciona pristrasnost studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-155 u placenti kod žena sa i bez PE što je prikazano na Figuri 21.

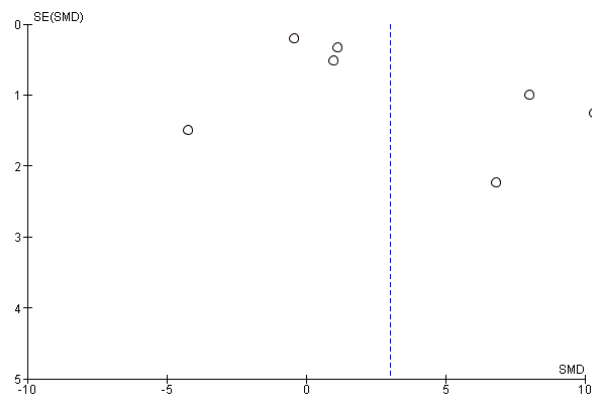


Figura 21. Levkasti dijagram studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-155 u placenti kod žena sa i bez PE

4.1.6.7 Nivo ekspresije miRNK-181a u preeklampsiji – meta-analiza

Šest studija (65,181,211,275,294,327) koje su ispitivale nivo miRNK-181a u placenti kod žena sa preeklampsijom su uključivene u meta-analizu. Četiri su ispitivale tu formu, dok su dve ispitivale i nespecifičnu formu PE. Ove studije su obuhvatale 102 žene sa PE i 119 žena bez PE. Nivo ekspresije miRNK-181a nije bio statistički značajno različit kod žena sa PE (SMD=0,05 (95%CI=-0,99-1,08); p=0,930), u poređenju sa ženama bez PE (Figura 22). Analizom je utvrđena visoka heterogenost između studija ($I^2=88\%$, $p<0,001$), nakon čega je sprovedena podgrupna analiza za teže forme PE (SMD=-0,31 (95%CI=-2,34-1,73); $p=0,770$) i nespecifičnu formu PE (SMD=0,52 (95%CI=-0,23-1,26); $p=180$) ponaosob. Dobijeno je da se i unutar ovih podgrupa nivo ekspresije miRNK-181a nije statistički značajno razlikovao između žena sa i bez PE.

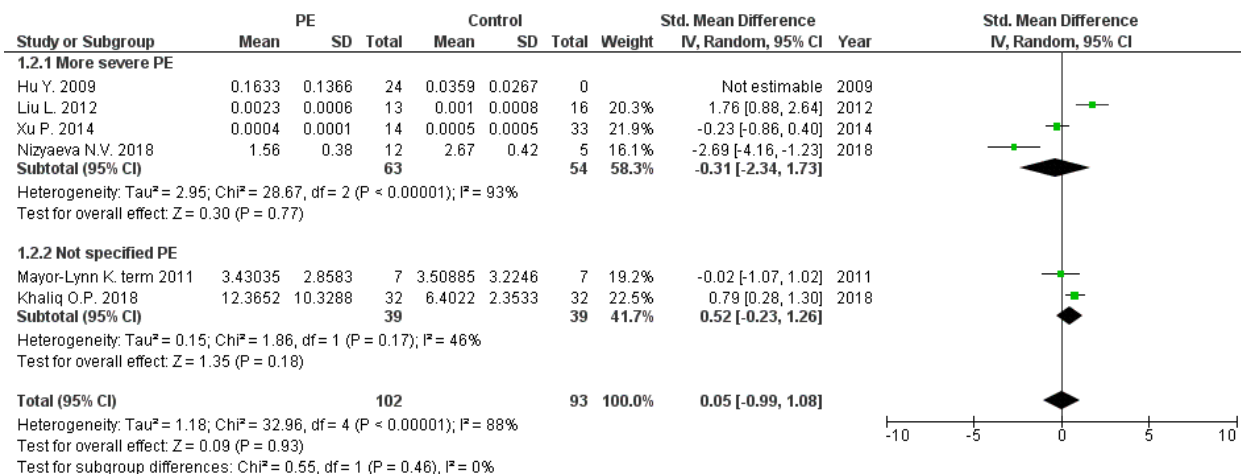


Figura 22. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-181a u placenti žena sa težim formama PE, nespecifičnom PE i bez obzora na tip PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE

Korišćenjem levkastog dijagrama nije utvrđena publikaciona pristrasnost studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-181a u placenti kod žena sa težom ili nespecifičnom formom PE i bez PE što je prikazano na Figuri 23.

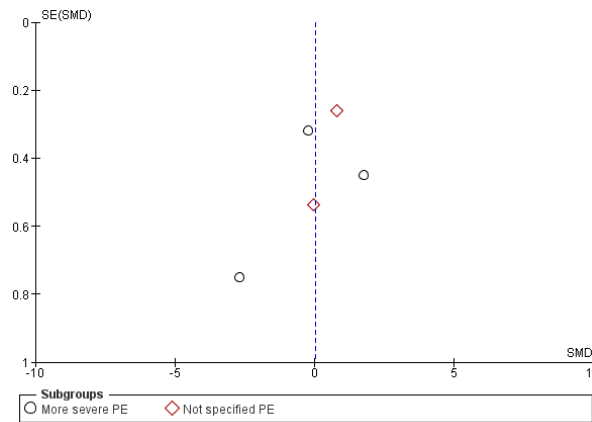


Figura 23. Levkasti dijagram studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-155 u placenti kod žena sa težom i nespecifičnom formom reeklampsijske i bez preeklampsije

Tri studije (120,182,327) koje su ispitivale nivo miRNK-181a u perifernoj krvi majke kod žena sa preeklampsijom su uključene u meta-analizu. Dve su ispitivale nespecifičnu formu PE, a jedna tešku PE. Ove studije su obuhvatale 65 žena sa PE i 95 žena bez PE. Nivo ekspresije miRNK-181a u perifernoj krvi majke nije bio statistički značajno različit kod žena sa PE (SMD=0,22 (95% CI=-0,42-0,86); p=0,500), u poređenju sa ženama bez PE (Figura 24). Analizom je utvrđena umerena heterogenost između studija ($I^2=68%$, p=0,040).

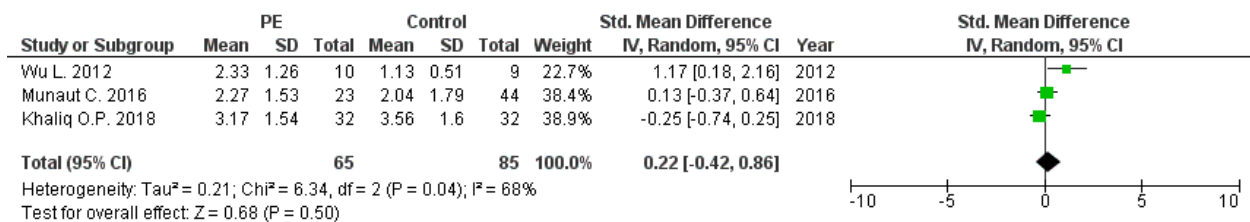


Figura 24. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-181a u perifernoj krvi majke sa i bez PE

Korišćenjem levkastog dijagrama nije utvrđena publikaciona pristrasnost studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-181a u perifernoj krvi žena sa i bez PE što je prikazano na Figuri 25.

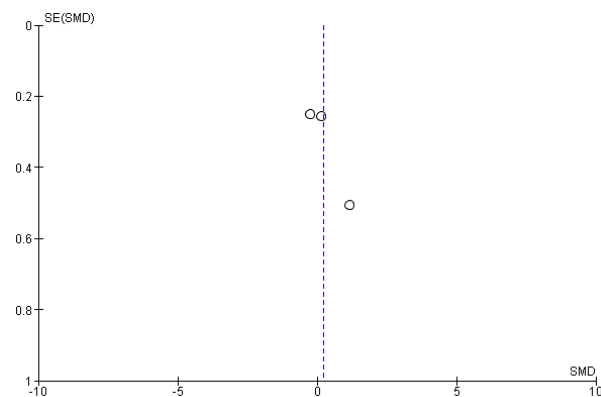


Figura 25. Levkasti dijagram studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-181a u perifernoj krvi žena sa i bez PE

4.1.6.8 Nivo ekspresije miRNK-195 u preeklampsiji – meta-analiza

Tri studije (65,276,294) koje su ispitivale nivo miRNK-195 u placenti kod žena sa preeklampsijom su uključivene u meta-analizu. Sve tri su ispitivale težu formu PE. Ove studije su obuhvatale 53 žene sa PE i 76 žena bez PE. Nivo ekspresije miRNK-195 nije bio statistički značajno različit kod žena sa PE (SMD=-0,16 (95%CI=-1,35-1,02); p=0,780), u poređenju sa ženama bez PE (Figura 26). Analizom je utvrđena visoka heterogenost između studija ($I^2=90\%$, $p<0,001$).

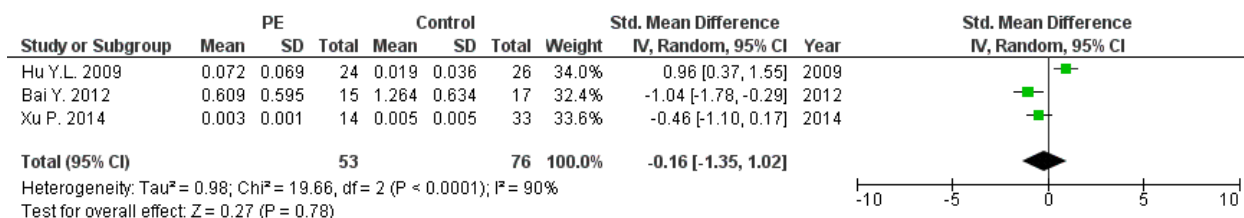


Figura 26. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-195 u placenti žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE

Analiza senzitivnosti je podrazumevala uključivanje rezultata ispitivanja nivoa ekspresije miRNK-195 u bazalnoj ploči placente (umesto u horionskoj ploči u primarnoj analizi), nakon čega se zaključak nije promenio (SMD=-0,01 (95%CI=-1,11-1,09); p=0,990) (Figura 27).

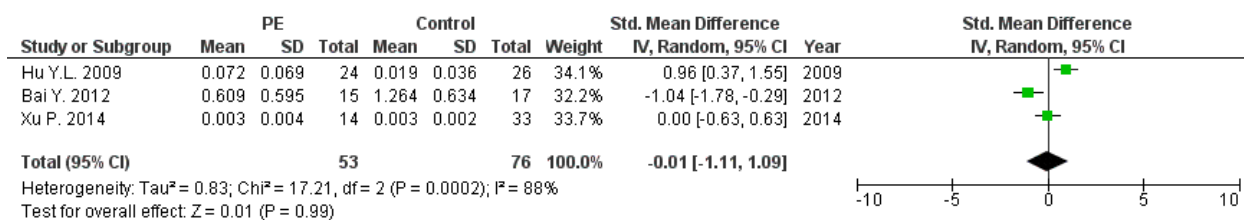


Figura 27. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-195 u placenti žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE (analiza senzitivnosti)

Korišćenjem levkastog dijagrama nije utvrđena publikaciona pristrasnost studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-195 u placenti žena sa i bez PE što je prikazano na Figuri 28.

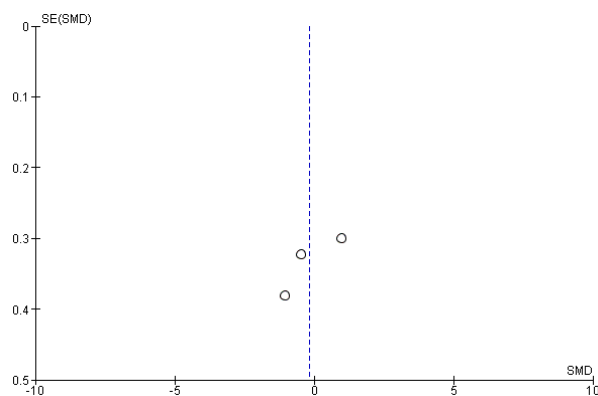


Figura 28. Levkasti dijagram studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-195 u placenti žena sa i bez PE

4.1.6.9 Nivo ekspresije miRNK-210 u preeklampsiji – meta-analiza

Petnaest (124,199,271,275,278,280,282,289,292,294,306,312,337,338) studija koje su ispitivale nivo miRNK-210 u placenti kod žena sa preeklampsijom su uključene u meta-analizu. Pet studija su ispitivale samo tešku PE, dve i tešku i laku PE, a čak 8 nespecifičnu formu PE. Ove studije su obuhvatale 251 ženu sa PE i 258 žena bez PE. Nivo ekspresije miRNK-210 je bio statistički značajno veći kod žena sa PE (SMD=1,62 (95% CI=0,78-2,46); $p < 0,001$), u poređenju sa ženama bez PE (Figura 29). Analizom je utvrđen visok nivo heterogenosti između studija ($I^2=93%$, $p < 0,001$), nakon čega je sprovedena podgrupna analiza, a zatim i analiza senzitivnosti.

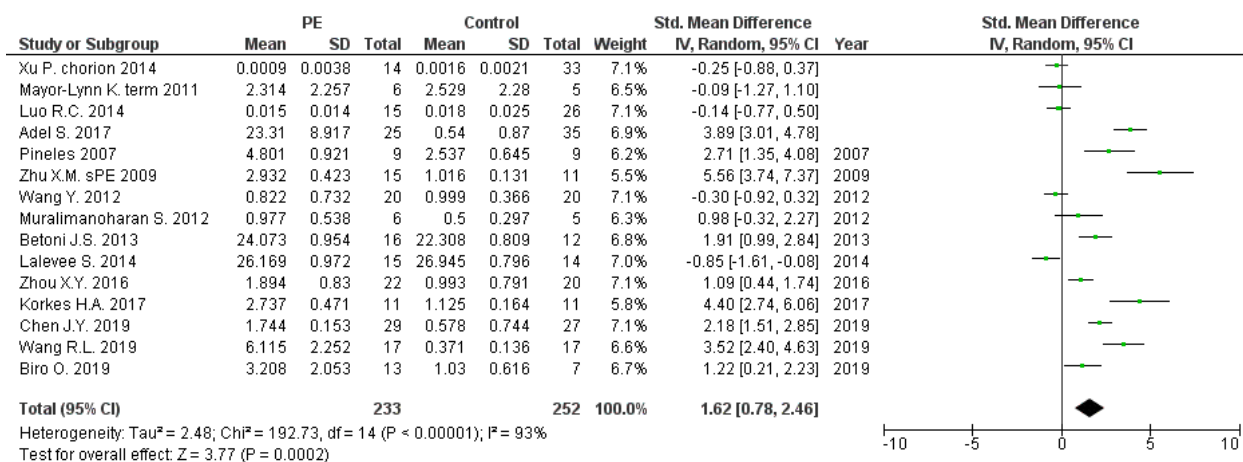


Figura 29. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-210 u placenti žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE

Analiza senzitivnosti je podrazumevala uključivanje rezultata ispitivanja nivoa ekspresije miRNK-210 u bazalnoj ploči placente (umesto u horionskoj ploči u primarnoj analizi), pretermijske kontrole (umesto terminske kontrole u primarnoj analizi), kao i blagu PE (umesto teške PE u primarnoj analizi, jer je u ovim publikacijama postojala ista kontrolna grupa za obe forme PE) nakon čega je razlika ostala statistički značajna (SMD=1,32 (95%CI=0,51-2,12); p=0,001) (Figura 30).

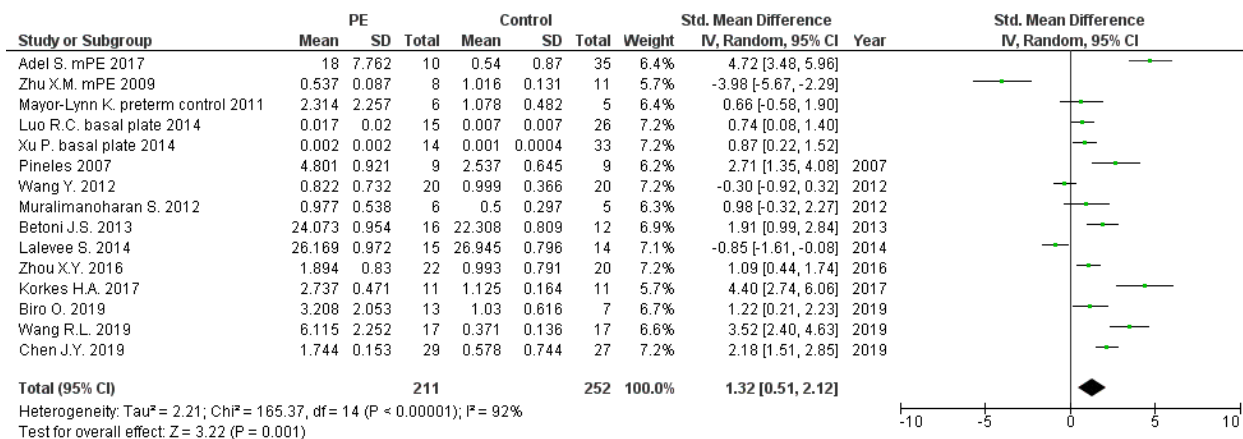


Figura 30. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-210 u placenti žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE (analiza senzitivnosti)

Korišćenjem levkastog dijagrama nije utvrđena publikaciona pristrasnost studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-210 u placenti žena sa i bez PE što je prikazano na Figuri 31.

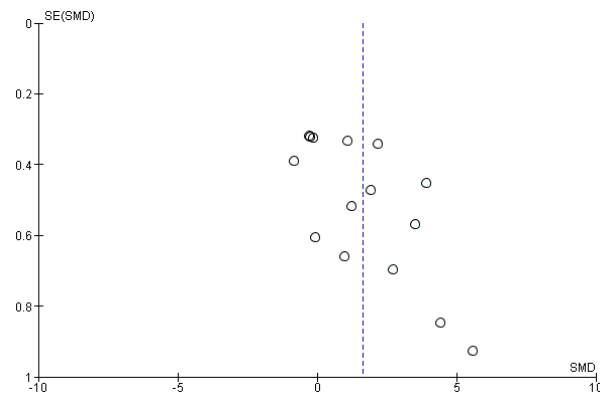


Figura 31. Levkasti dijagram studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-210 u placenti žena sa i bez PE

Izvedena je i podgrupna analiza nivoa ekspresije miRNK-210 u placenti kod žena sa težim, lakšim i nespecifičnim formama PE u poređenju sa ženama bez PE. Utvrđen je statistički značajno viši nivo ekspresije miRNK-210 u placenti kod žena sa težim i nespecifičnim formama PE (SMD=2,01 (95%CI=0,31-3,71); p=0,020 i SMD=1,59 (95%CI=0,55-2,63); p=0,001), dok kod žena sa blažim formama PE ova razlika nije bila statistički značajno različita (SMD=0,39 (95%CI=-8,14-8,92); p=0,930), u poređenju sa ženama bez PE. (Figura 32).

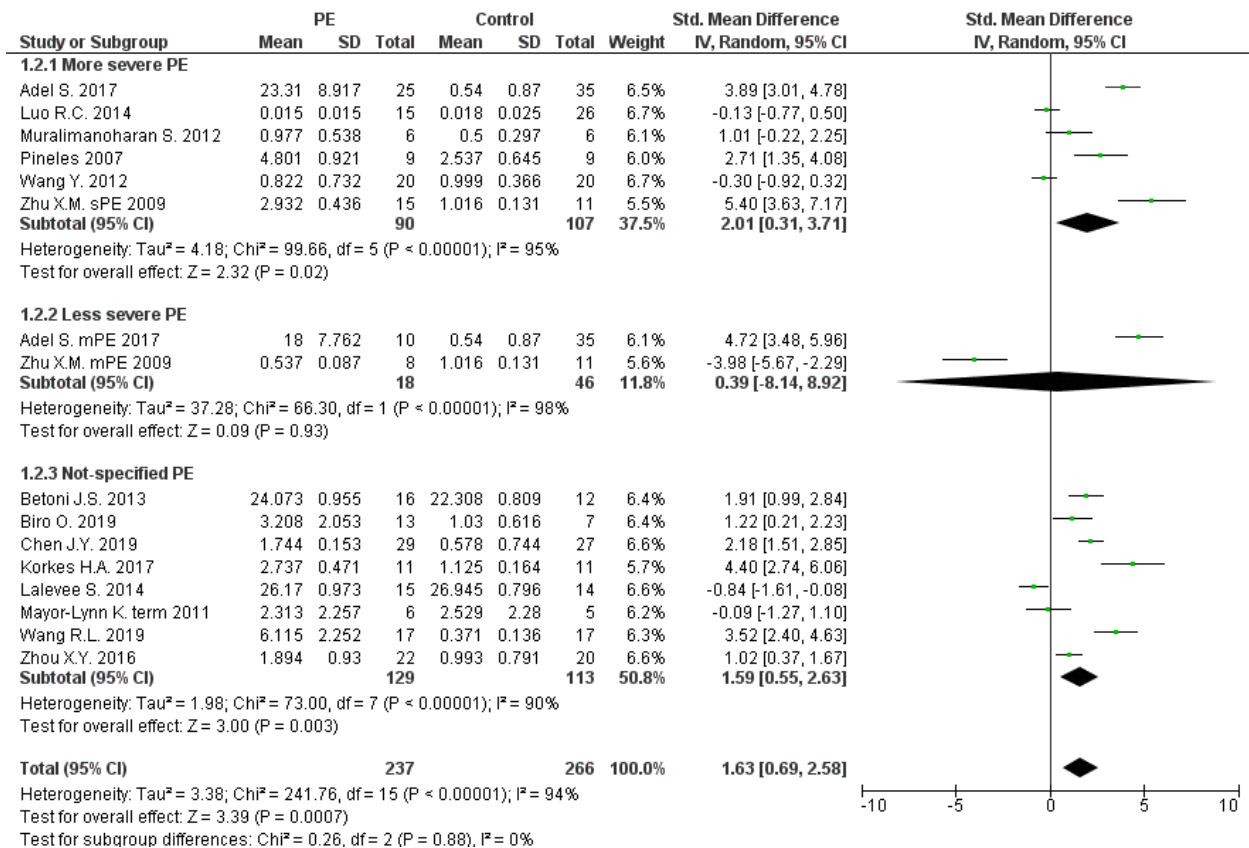


Figura 32. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-210 u placenti žena sa težim, lakšim, nespecifičnim formama PE, i bez obzora na tip PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE

Pet studija (67,221,281,301,337) koje su ispitivale nivo miRNK-210 u perifernoj krvi majke kod žena sa preeklampsijom su uključene u meta-analizu. Četiri su ispitivale nespecifičnu formu PE, a jedna i laku i tešku PE. Ove studije su obuhvatale 125 žena sa PE i 109 žena bez PE. Nivo ekspresije miRNK-210 u perifernoj krvi majke je bio statistički značajno viši kod žena sa PE (SMD=1,04 (95% CI=0,49-1,58); $p < 0,001$), u poređenju sa ženama bez PE (Figura 33). Analizom je utvrđena umerena heterogenost između studija ($I^2=66\%$, $p=0,030$), nakon čega je izvedena analiza senzitivnosti.

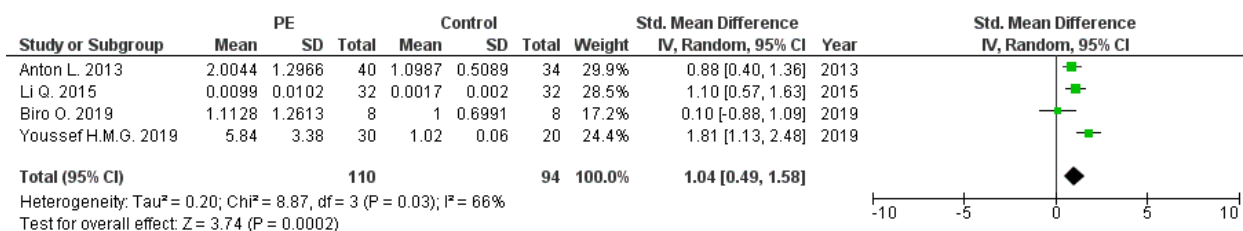


Figura 33. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-210 u perifernoj krvi majke kod žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE

Analiza senzitivnosti je podrazumevala uključivanje rezultata ispitivanja nivoa ekspresije miRNK-210 u perifernoj krvi majki samo sa nespecifičnom formom PE (uz eliminisanje studije sa teškom PE) nakon čega je razlika ostala statistički značajna (SMD=1,22 (95% CI=0,72-1,72); $p < 0,001$) (Figura 34).

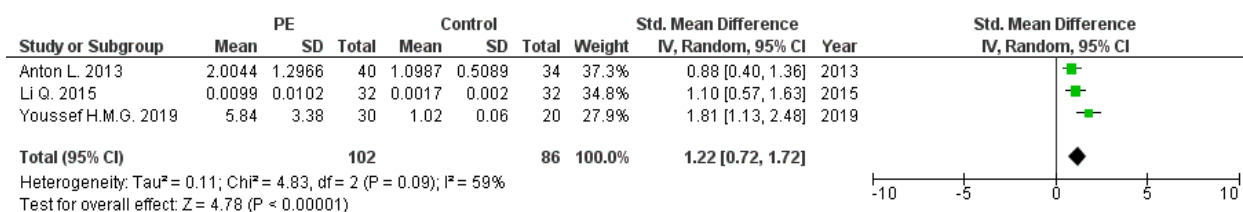


Figura 34. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-210 u perifernoj krvi majke kod žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE (analiza senzitivnosti)

Korišćenjem levkastog dijagrama nije utvrđena publikaciona pristrasnost studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-210 u perifernoj krvi žena sa i bez PE što je prikazano na Figuri 35.

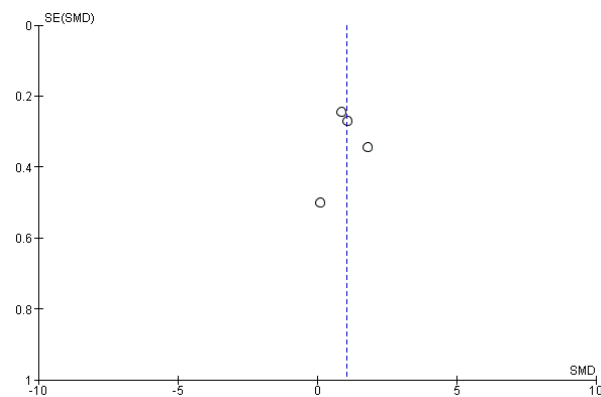


Figura 35. Levkasti dijagram studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-210 u perifernoj krvi žena sa i bez PE

4.1.6.10 Nivo ekspresije miRNK-376c u preeklampsiji – meta-analiza

Tri (284,329,355) studije koje su ispitivale nivo miRNK-376c u placenti kod žena sa preeklampsijom su uključene u meta-analizu. Jedna je ispitivala nespecifičnu formu, jedna i tešku i laku formu PE, a jedna pretermisku i terminsku PE. Ove studije su obuhvatale 132 žene sa PE i 112 žena bez PE. Nivo ekspresije miRNK-376c je bio statistički značajno niži kod žena sa PE (SMD=-4,86 (95% CI=-9,51- -0,20); p=0,040), u poređenju sa ženama bez PE (Figura 36). Analizom je utvrđen visok nivo heterogenosti između studija ($I^2=98\%$, $p<0,001$), nakon čega je sprovedena analiza senzitivnosti.

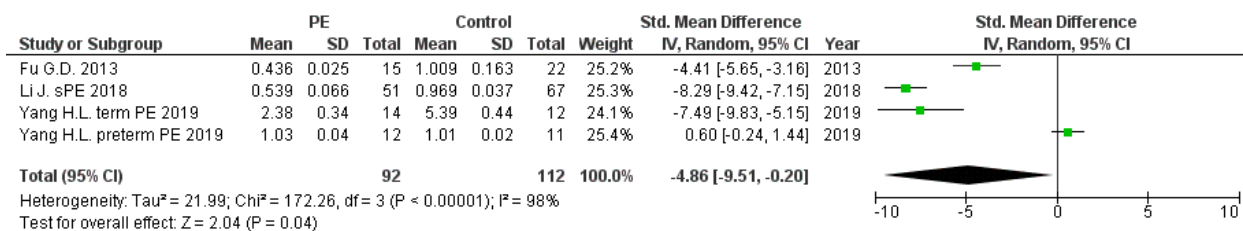


Figura 36. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-376c u placenti žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE

Analiza senzitivnosti je podrazumevala uključivanje rezultata ispitivanja nivoa ekspresije miRNK-376c u placenti žena sa blagom PE (umesto sa teškom PE u primarnoj analizi), nakon čega je razlika ostala statistički značajna (SMD=-4,71 (95% CI=-9,15- -0,27); p=0,040) (Figura 37).

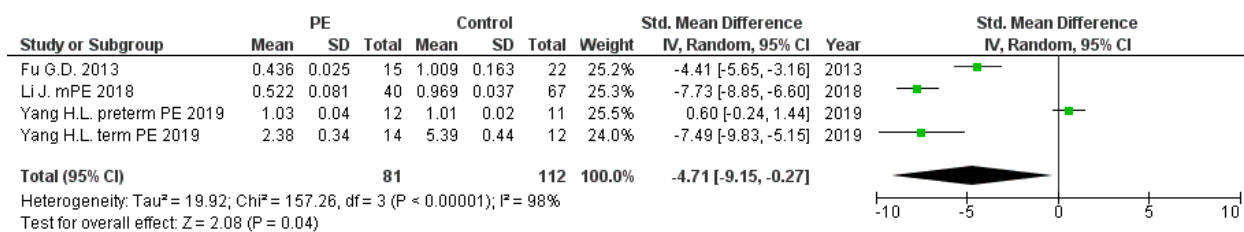


Figura 37. Meta-analiza razlika u nivou ekspresije miRNK-376c u placenti žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena bez PE (analiza senzitivnosti)

Korišćenjem levkastog dijagrama nije utvrđena publikaciona pristrasnost studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-376c u placenti žena sa i bez PE što je prikazano na Figuri 38.

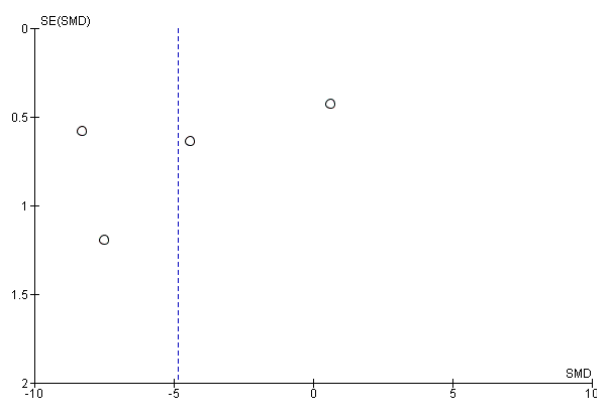


Figura 38. Levkasti dijagram studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK-376c u placenti žena sa i bez PE

4.1.7 Meta-regresija

Primenom meta-regresije ispitivana je povezanost faktora rizika za nastanak preeklampsije i procenjene veličine efekta (SMD) u studijama koje su ispitivale razlike u nivou ekspresije miRNK-210 između grupe žena sa i bez preeklampsije u placenti. Meta-regresijom je utvrđeno da ispitivane karakteristike (starost majke, gestaciona starost u vreme porođaja, BMI, sistolni pritisak u vreme postavljanja dijagnoze PE, dijastolni pritisak u vreme postavljanja dijagnoze PE i telesna masa novorođenčeta) nisu bile značajano povezane sa procenjenom veličinom efekta (SMD). Rezultati meta-regresije su prikazani u Tabeli 16.

Tabela 16. Meta-regresija

Karakteristika	B (se)	95%CI	p
Starost majke (god)	0,014 (0,41)	-0,79-0,82	0,972
BMI	0,036 (0,89)	-1,71-1,78	0,967
Gestaciona starost (nedelje)	0,426 (0,56)	-0,67-1,52	0,445
STA (mmHg)	-0,268 (0,20)	-0,65-0,12	0,174
DTA (mmHg)	-0,224 (0,25)	-0,71-0,27	0,370
Telesna masa novorođenčeta (g)	0,003 (0,003)	-0,002-0,01	0,198

4.1.8 Izmena histona kao epigenetski marker preeklampsije – sistematski pregled

Od ukupno 7 publikacija koje su uključene u kvalitativnu sintezu a u kojima je ispitivan nivo izmenjenog histona, 5 publikacija je za populaciju imalo žene, a svega 2 životinje.

Karakteristike svih 5 publikacija uključenih u sistematski pregled na populaciji žena je prikazan u Tabeli 17. Sve publikacije su imale dizajn studije preseka. Ukupan broj ispitanika u svim publikacijama je bio 57, od kojih je 29 žena bile sa preeklampsijom, dok je bez PE bilo njih 28. Četiri studije su izvedene u Indiji, a jedna u Kini. Ispitivane grupe su bile mešovane u 2/5 studija i u obe za gestacionu starost. Etnička pripadnost žena je bila izveštena samo u jednoj studiji. Pol deteta ni u jednoj studiji nije uzet u obzir. U svim studijama je uzorkovana placenta i to ukoliko je uzorkovana u prvom ili drugom trimestru, onda je vreme uzorkovanja odgovaralo vremenu nakon elektivnog prekida trudnoće, a u slučajevima kada je uzorkovana u trećem trimestru onda je uzorkovanje izvedeno u vreme porođaja. Najznačajniji kriterijumi za uključanje studija (prvorotke, nepušači i odsustvo prethodne hronične hipertenzije) u originalnim publikacijama su najčešće bili nedostupni. Jedino je bio dostupan podatak o prvorotkama i ovaj kriterijum definisan kao sve prvorotke nije bio kriterijum za uključanje u dve publikacije (246,247). Ni jedna publikacija nije koristila sva tri navedena kriterijuma za uključanje. U okviru sistematskog pregleda ekstrahovani su i podaci o ostalim primenjenim kriterijumima za uključanje i isključenje u originalnim publikacijama (Tabela 18). Ni jedan od ostalih kriterijuma za uključanje i isključenje nije bio naveden u ovim publikacijama osim jednopodne trudnoće kao dodatni kriterijum za uključanje u dve studije (236,245).

Tabela 17. Karakteristike studija uključenih u sistematski pregled izmene histona na populaciji žena

Autor godina država	Dizajn studije	Veličina uzorka		Starost PE vs. kontrole	Uzorkovano tkivo	Vreme uzorkovanja	Kontrolna grupa	Mečovanje	Kriterijumi za uključivanje		
		PE	Kontrolna grupa						Sve prvoročke	Sve nepušači	Bez hronične HTA
Rahat B. 2014 (236) Indija	Studija preseka	4	4	26±3.38 vs. 27.90±3.44 I trimestar, 27.65±3.91 II trimestar, 28±3.5 III trimestar	Placenta (vili)	1. i 2. trimestar - nakon elektivnog prekida trudnoće 3. trimestar - U vreme porođaja	Normalna jednoplodna trudnoća u 1., 2. i 3. trimestru	Ne	ND	ND	ND
Rahat 2016a (245) Indija	Studija preseka	4	4	26±3.3 vs. 27.9±3.4 I trimestar, 27.6±3.9 II trimestar, 28±3.5 III trimestar	Placenta (vili)	1. i 2. trimestar - nakon elektivnog prekida trudnoće 3. trimestar - U vreme porođaja	Normalna jednoplodna trudnoća u 1., 2. i 3. trimestru	Ne	ND	ND	ND
Rahat 2016b (246) Indija	Studija preseka	4	4	26±3.3 vs. 27.9±3.4 I trimestar, 27.6±3.9 II trimestar, 28±3.5 III trimestar	Placenta (vili)	1. i 2. trimestar - nakon elektivnog prekida trudnoće 3. trimestar - U vreme porođaja	Normalna jednoplodna trudnoća u 1., 2. i 3. trimestru	Gestaciona starost	ne	ND	ND
Rahat 2016c (247) Indija	Studija preseka	4	4	26±3.38 vs. 27.90±3.44 I trimestar, 27.65±3.91 II trimestar, 28±3.5 III trimestar	Placenta (vili)	1. i 2. trimestar - nakon elektivnog prekida trudnoće 3. trimestar - U vreme porođaja	Normalna jednoplodna trudnoća u 1., 2. i 3. trimestru	Gestaciona starost	ne	ND	ND
Luo S. 2018 (360) Kina	Studija preseka	13	12	30.6 ± 1.4 vs. 29.1 ± 0.9	Placenta (ekstravilozne trofoblastne ćelije)	U vreme porođaja	Normalne trudnice volonteri	ND	ND	ND	ND

Tabela 18. Ostali kriterijumi za uključenje i isključenje korišćeni u originalnim publikacijama uključenim u kvalitativnu analizu

Studija	KVB	Dijabetes	Bubrežne bolesti	Gojaznost	Prethodna PE	Drugi kriterijumi za isključenje	Drugi kriterijumi za uključenje
Rahat B. 2014 (236)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Jednoplodne trudnoće
Rahat 2016a (245)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Jednoplodne trudnoće
Rahat 2016b (246)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Rahat 2016c (247)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Luo S. 2018 (362)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

4.1.9 Asocijacija izmene histona i preeklampsije

Asocijacija nivoa izmenjenog histona i preeklampsije je ispitivana na nivou placentalnog tkiva kod nespecifične forme PE u svim publikacijama (Tabela 19). Ispitivana je izmena dva tipa histonskih molekula: H3K9 i H4K27. Kao jedini mehanizam izmene histona ispitivana je trimetilacija ovih proteinskih molekula na nivou promotora različitih gena (c-myc, MMP2, MMP9, TIMP1, TIMP2, STAT5A, RASSF1A, APC, P16, RB1, PRKCDBP i HLA-G). Utvrđena je povišena ekspresija izmenjenog histona H3K9me3 na nivou MMP2, MMP9, P16 i HLA-G promotora kod žena sa PE u poređenju sa ženama bez PE u trećem trimestru trudnoće, dok ove razlike nije bilo kada su se poredile žene sa PE i žene bez PE koje su bile u prvom ili drugom trimestru trudnoće. Utvrđena je povišena ekspresija izmenjenog histona H3K27me3 na nivou c-myc, STAT5A, P16, RB1 i HLA-G promotora kod žena sa PE u poređenju sa ženama bez PE u trećem trimestru trudnoće, dok ova razlika nije pronađena u poređenju žena sa PE i žena bez PE koje su bile u prvom ili drugom trimestru trudnoće. Na nivou promotora ostalih ispitivanih gena nije bilo značajne razlike u ekspresiji izmenjenih histona.

Tabela 19. Rezultati ispitivanja nivoa ekspresije izmenjenog histona u placenti kod žena sa nespecifičnom formom PE

Histon	Tkivo	Nivo ekspresije	Značajnost	Ref.
H3K27me3 u c-myc promotoru	Placenta (vili)	Povišena u PE vs. 3. trimestar kontrola Nema razlike u PE vs. 1. i 2. trimestar kontrola	Da Ne	(236)
H3K9me3 u c-myc promotoru	Placenta (vili)	Nema razlike u PE vs. 1., 2. i 3. trimestar kontrola	Ne	(236)
H3K9me3 u MMP2 promotoru	Placenta (vili)	Povišena u PE vs. 3. trimestar kontrola Nema razlike u PE vs. 1. i 2. trimestar kontrola	Da Ne	(245)
H3K9me3 u MMP9 promotoru	Placenta (vili)	Povišena u PE vs. 3. trimestar kontrola Nema razlike u PE vs. 1. i 2. trimestar kontrola	Da Ne	(245)
H3K9me3 u TIMP1 promotoru	Placenta (vili)	Nema razlike u PE vs. 1., 2. i 3. trimestar kontrola	Ne	(245)
H3K9me3 u TIMP2 promotoru	Placenta (vili)	Nema razlike u PE vs. 1., 2. i 3. trimestar kontrola	Ne	(245)
H3K27me3 u MMP2 promotoru	Placenta (vili)	Nema razlike u PE vs. 1., 2. i 3. trimestar kontrola	Ne	(245)
H3K27me3 u MMP9 promotoru	Placenta (vili)	Nema razlike u PE vs. 1., 2. i 3. trimestar kontrola	Ne	(245)
H3K27me3 u TIMP1 promotoru	Placenta (vili)	Nema razlike u PE vs. 1., 2. i 3. trimestar kontrola	Ne	(245)
H3K27me3 u TIMP2 promotoru	Placenta (vili)	Nema razlike u PE vs. 1., 2. i 3. trimestar kontrola	Ne	(245)
H3K9me3 u STAT5A promotoru	Placenta (vili)	Nema razlike u PE vs. 1., 2. i 3. trimestar kontrola	Ne	(246)
H3K27me3 u STAT5A promotoru	Placenta (vili)	Povišena u PE vs. 3. trimestar kontrola Nema razlike u PE vs. 1. i 2. trimestar kontrola	Da Ne	(246)
H3K9me3 u RASSF1A promotoru	Placenta (vili)	Nema razlike u PE vs. 1., 2. i 3. trimestar kontrola	Ne	(247)
H3K9me3 u APC promotoru	Placenta (vili)	Nema razlike u PE vs. 1., 2. i 3. trimestar kontrola	Ne	(247)
H3K9me3 u P16 promotoru	Placenta (vili)	Povišena u PE vs. 3. trimestar kontrola Nema razlike u PE vs. 1. i 2. trimestar kontrola	Da Ne	(247)
H3K9me3 u RB1 promotoru	Placenta (vili)	Nema razlike u PE vs. 1., 2. i 3. trimestar kontrola	Ne	(247)
H3K9me3 u PRKCDBP promotoru	Placenta (vili)	Nema razlike u PE vs. 1., 2. i 3. trimestar kontrola	Ne	(247)
H3K27me3 u RASSF1A promotoru	Placenta (vili)	Nema razlike u PE vs. 1., 2. i 3. trimestar kontrola	Ne	(247)
H3K27me3 u APC promotoru	Placenta (vili)	Nema razlike u PE vs. 1., 2. i 3. trimestar kontrola	Ne	(247)
H3K27me3 u P16 promotoru	Placenta (vili)	Povišena u PE vs. 3. trimestar kontrola Nema razlike u PE vs. 1. i 2. trimestar kontrola	Da Ne	(247)
H3K27me3 u RB1 promotoru	Placenta (vili)	Povišena u PE vs. 3. trimestar kontrola Nema razlike u PE vs. 1. i 2. trimestar kontrola	Da Ne	(247)
H3K27me3 u PRKCDBP promotoru	Placenta (vili)	Nema razlike u PE vs. 1., 2. i 3. trimestar kontrola	Ne	(247)
H3K9me3 u HLA-G promotoru	Placenta (ekstravilozne trofoblastne ćelije)	Povišena u PE	Da	(362)
H3K27me3 u HLA-G promotoru	Placenta (ekstravilozne trofoblastne ćelije)	Povišena u PE	Da	(362)

4.1.10 Genetičko utiskivanje kao epigenetski marker preeklampsije – sistematski pregled

Od ukupno 7 publikacija koje su uključene u kvalitativnu sintezu a u kojima je ispitivan nivo ekspresije genetički utisnutih gena, 6 publikacija je za populaciju imalo žene, a svega 1 životinje.

Karakteristike svih 6 publikacija uključenih u sistematski pregled na populaciji žena je prikazan u Tabeli 20. Pet publikacija je imalo dizajn studije preseka, a samo jedna dizajn prospektivne kohortne studije. Ukupan broj ispitanika u svim publikacijama je bio 684, od kojih je 185 žena bilo sa preeklampsijom, dok je bez PE bilo njih 499. Tri studije su izvedene u Kini, a po jedna u Kanadi, Norveškoj i Estoniji. Podatak o mečovanju nije bio dostupan ni u jednoj od studija. Etnička pripadnost žena nije bila izveštena ni u jednoj studiji. Pol deteta je uzet u obzir u jednoj studiji (361), dok je u okviru generalnog linearnog modela uključen kao nezavisna varijabla sa potencijalnim uticajem na nivo ekspresije utisnutog gena (84). U svim studijama je uzorkovana placenta, a u jednoj je osim placente uzorkovana i periferna krv majke i krv iz pupčanika. Placenta je bila uzorkovana ili u toku porođaja u trećem trimestru ili u toku procedure prekida trudnoće u prvom i drugom trimestru. Najznačajniji kriterijumi za uključanje studija (prvorotke, nepušači i odsustvo prethodne hronične hipertenzije) u originalnim publikacijama su najčešće bili nedostupni. U 4/6 studija uključene su samo žene bez prethodne hronične hipertenzije, a u jednoj studiji samo žene nepušači. Ni jedna publikacija nije koristila sva tri navedena kriterijuma za uključanje. U okviru sistematskog pregleda ekstrahovani su i podaci o ostalim primenjenim kriterijumima za uključanje i isključenje u originalnim publikacijama (Tabela 21). U tri studije iz analize su isključene žene sa prethodnim dijabetes melitusom i bubrežnim oboljenjima. Dve studije nisu primenile ni jedan dodatni kriterijum za uključanje/isključenje (84,362).

Tabela 20. Karakteristike studija uključenih u sistematski pregled genetičkog utiskivanja na populaciji žena

Autor godina država	Dizajn studije	Veličina uzorka		Starost PE vs. kontrole	Uzorkovano tkivo	Vreme uzorkovanja	Kontrolna grupa	Mečovanje	Kriterijumi za uključivanje		
		PE	Kontrolna grupa						Sve prvoročke	Sve nepušači	Bez hronične HTA
Yu L. 2009 (363) Kina	Studija preseka	30	242 I trimestar 50 II trimestar 65 III trimestar	ND	Placenta	Kontrolna grupa I - I i II trimestar – u toku procedure prekida trudnoće Kontrolna grupa III trimestar i PE – u toku porođaja	Trudnice u I, II i III trimestru	ND	ND	ND	Da
Liang X.Y. 2014 (364) Kina	Studija preseka	22 Total 8 blaga PE 14 teška PE	22	26.5±3.2 (21-33) vs. 27.1±2.6 (20-36)	Placenta	U vreme porođaja	Normalne terminske trudnice porođene carskim rezom	ND	ND	ND	Da
Christians J.K. 2017 (84) Kanada	Studija preseka	31	63	ND	Placenta	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Guo X. 2017 (365) Kina	Studija preseka	38 Total 19 blaga PE 19 teška PE	21	ND	Placenta	U vreme porođaja	Trudnice u normalnoj trudnoći	ND	ND	Da	Da
Zadora J. 2017 (364) Norveška	Studija preseka	56	28	30.89±1.26 rana PE 32.38±1.80 kasna PE vs. 32.45±0.90	Placenta	U vreme porođaja	Normotenzivne nekomplikovane trudnoće	ND	ND	ND	ND
Pilvar D. 2019 (363) Estonija	Prospektivna kohortna studija	8	8	26.5 (19-39) vs. 33.0 (18-37)	Placenta PKM Krv iz pupčanika (serum)	1. trimestar – nakon hirurškog prekida trudnoće 2. i 3. Trimestar - U vreme porođaja	Nekomplikovane trudnoće koje su rezultovale rođenjem deteta adekvatne telesne mase za gestacionu starost (normalna terminska trudnoća, telesna masa između 10-90-og percentila)	ND	ND	ND	Da

Tabela 21. Ostali kriterijumi za uključenje i isključenje korišćeni u originalnim publikacijama uključenim u kvalitativnu analizu

Studija	KVB	Dijabetes	Bubrežne bolesti	Gojaznost	Prehodna PE	Drugi kriterijumi za isključenje	Drugi kriterijumi za uključenje
Yu L. 2009 (365)	ND	Da	Da (nefropatija)	ND	ND	Skorašnje infekcije urinarnog trakta	ND
Liang X.Y. 2014 (366)	ND	Da	Da (hronični nefritis)	ND	ND	Nepovoljna prehodna trudnoća, oboljenja srca, oboljenja imunog sistema ili druge hronične bolesti.	Vaginalni porođaj, negativna istorija transfuzije krvi i imunoterapije
Guo X. 2017 (367)	ND	ND	Da	ND	ND	Oboljenja srca, višeplođne trudnoće, sistemski lupus eritematosus, strukturne ili hromozomske abnormalnosti	ND
Pilvar D. 2019 (363)	ND	Da	Da (hronično bubrežno oboljenje)	ND	ND	Fetalne anomalije, hromozomske aberacije, porodice sa naslednim oboljenjima	ND

4.1.11 Asocijacija genetičkog utiskivanja i preeklampsije

Asocijacija nivoa ekspresije gena koji podležu procesu genetičkog utiskivanja je ispitivana na nivou placentalnog tkiva u svim uključenim publikacijama, a u jednoj od njih i u serumu majke. Genetičko utiskivanje poreklom od majke (MEG) je bilo analizirano gotovo podjednako kao i genetičko utiskivanje poreklom od oca (PEG) (18 vs. 17 gena). Utvrđen je povišen nivo ekspresije za sledeći niz MEG gena kod žena sa PE u poređenju sa ženama bez PE: CDKN1C, GNAS, KCNQ1, PHLDA2, SLC22A18, SLC22A3 i DLX5 (84). Takođe, utvrđen je snižen nivo ekspresije za sledeći niz MEG gena kod žena sa PE u poređenju sa ženama bez PE: PHLDA2 (367), ANO1, CPA4, DLX5, LGALS8, NLRP2, PAPP2, PHACTR2, ZNF331 i ZNF597 (84). Otkriven je povišen nivo ekspresije GLI33, NNAT, PEG3, SPTLC i WT1 (84) PEG gena kod žena sa PE u poređenju sa ženama bez PE, dok je nivo ekspresije PEG10 (364,366), DLK1, LGALS14, MEST, NDN, PLAGL, SNORD109A, SNRPN, ZFAT (84) i IGF2 (367) PEG gena kod žena sa PE u poređenju sa ženama bez PE (Tabela 22).

Tabela 22. Rezultati ispitivanja genetičkog utiskivanja kod težih, lakših i nespecifičnih formi PE kod žena

Gen	MEG/PEG	Tkivo	Nivo ekspresije	Značajnost	Ref.
H19	MEG	Placenta	Nema promene u PE vs. 3. trimestar kontrola	Ne	(365)
	MEG	Placenta	ND	ND	(363)
PEG10	PEG	Placenta	Snižena u PE	Da	(366)
	PEG	Placenta	Snižena u PE	Da	(364)
	PEG	Placenta	ND	ND	(363)
CDKN1C	MEG	Placenta	Povišen u PE	Da	(84)
GLIS3	PEG	Placenta	Povišen u PE	Da	(84)
GNAS	MEG	Placenta	Povišen u PE	Da	(84)
KCNQ1	MEG	Placenta	Povišen u PE	Da	(84)
NNAT	PEG	Placenta	Povišen u PE	Da	(84)
PEG3	PEG	Placenta	Povišen u PE	Da	(84)
PHLDA2	MEG	Placenta	Povišen u PE	Da	(84)
	MEG	Placenta	Snižena u blagoj PE	Da	(367)
	MEG	Placenta	Snižena u teškoj PE	Da	(367)
	MEG	Placenta	ND	ND	(363)
SLC22A18	MEG	Placenta	Povišen u PE	Da	(84)
SLC22A3	MEG	Placenta	Povišen u PE	Da	(84)
SPTLC	PEG	Placenta	Povišen u PE	Da	(84)
WT1	PEG	Placenta	Povišen u PE	Da	(84)
ANO1	MEG	Placenta	Snižen u PE	Da	(84)
CPA4	MEG	Placenta	Snižen u PE	Da	(84)
DLK1	PEG	Placenta	Snižen u PE	Da	(84)
	PEG	Placenta	ND	ND	(363)
DLX5	MEG	Placenta	Snižen u PE	Da	(84)
	MEG	Placenta	Povišena u blagoj PE	Da	(364)
	MEG	Placenta	Povišena u teškoj PE	Da	(364)
LGALS14	PEG	Placenta	Snižen u PE	Da	(84)
LGALS8	MEG	Placenta	Snižen u PE	Da	(84)
MEST	PEG	Placenta	Snižen u PE	Da	(84)
	PEG	Placenta	ND	ND	(363)
NDN	PEG	Placenta	Snižen u PE	Da	(84)
NLRP2	MEG	Placenta	Snižen u PE	Da	(84)

PAPPA2	MEG	Placenta	Snižen u PE	Da	(84)
PHACTR2	MEG	Placenta	Snižen u PE	Da	(84)
PLAGL	PEG	Placenta	Snižen u PE	Da	(84)
SNORD109A	PEG	Placenta	Snižen u PE	Da	(84)
SNRPN	PEG	Placenta	Snižen u PE	Da	(84)
ZFAT	PEG	Placenta	Snižen u PE	Da	(84)
	PEG	Placenta	ND	ND	(363)
ZNF331	MEG	Placenta	Snižen u PE	Da	(84)
ZNF597	MEG	Placenta	Snižen u PE	Da	(84)
IGF2	PEG	Placenta	Snižena u blagoj PE	Da	(367)
	PEG	Placenta	Snižena u teškoj PE	Da	(367)
	PEG	Serum	Snižena u blagoj PE	Da	(367)
	PEG	Serum	Snižena u teškoj PE	Da	(367)
	PEG	Placenta	ND	ND	(363)
AIM1	PEG	Placenta	ND	ND	(363)
MEG3	MEG	Placenta	ND	ND	(363)
PLAGL1	PEG	Placenta	ND	ND	(363)
RTL1	MEG	Placenta	ND	ND	(363)

4.2 Ispitivanje epigenetskih markera u preeklampsiji u populaciji životinja

Od ukupno 10 publikacija koje su uključene u kvalitativnu sintezu, a koje su ispitivale neki od epigenetskih markera na populaciji životinja, njih 4 je ispitivalo nivo metilacije DNK molekula, 4 nivo ekspresije miRNK, 2 nivo izmenjenog histonskog molekula i 1 nivo ekspresije gena koji je izmenjen procesom genetičkog utiskivanja. Dve publikacije su ispitivale i nivo metilacije DNK molekula i izmenu histona (74,366).

4.2.1 Epigenetski markeri u preeklampsiji u populaciji životinja – sistematski pregled

Karakteristike svih studija uključenih u sistematski pregled su prikazane u Tabeli 23. Nivo metilacije DNK molekula je u tri publikacije ispitivan na pacovima (Sprague Dawley i Wistar soja), a u jednoj na laboratorijskim miševima. Ukupan broj eksperimentalnih životinja uključenih u studije ispitivanja nivoa metilacije DNK molekula je bio po 32 u grupi sa i bez PE. U svim studijama je primenjivan različit model preeklampsije. U tri studije je korišćeno neko hemijsko sredstvo, u dve je ono aplikovano kao injekcija intraperitonealno (Nu-nitro-L-arginin metil estera i LPS (*Escherichia coli* serotip 0111:B4), a u jednoj na usta (BPA). Jedna studija je kao postupak postizanja stanja sličnog preeklampsiji koristila klipsovanje aorte i ovarijalnih arterija obostrano sa posledičnom restrikcijom protoka krvi. Placentalno tkivo je korišćeno za analizu u tri publikacije, a u jednoj serum, srčani mišić i tkivo jetre. Tkiva su uzorkovana nakon eutanazije eksperimentalne životinje.

Nivo ekspresije miRNK je u tri publikacije ispitivan na pacovima, a u jednoj na laboratorijskim miševima. Ukupan broj eksperimentalnih životinja uključenih u studije ispitivanja nivoa ekspresije miRNK je bio po 29 u grupi sa i bez PE, dok u jednoj broj nije bio naveden. U svim studijama je primenjivan različit model preeklampsije. U sve četiri studije je korišćeno neko hemijsko sredstvo za postizanja stanja sličnog preeklampsiji. Intraperitonealna injekcija poli I:C i intravenska injekcija AT1-AA PBS rastvora u po jednoj i potkožno aplikovanje L-NAME u dve studije. Placentalno tkivo je korišćeno za analizu u tri, a srčani mišić leve komore u jednoj studiji. Tkiva su uzorkovana nakon eutanazije eksperimentalne životinje.

Nivo ekspresije izmenjenog histona je ispitivan u svega dve studije koje su bile uključene u sistematski pregled i to kod ženki pacova u gestaciji kod kojih je stanje slično preeklampsiji indukovano ili hemijskom supstancom (LPS (*Escherichia coli* serotip 0111:B4) ili mehaničkim pritiskom (klipsovanje aorte i ovarijalnih arterija obostrano) u različitim tkivima (placenta, serum, srčani mišić, tkivo jetre), nakon eutanazije eksperimentalnih životinja). Ukupan broj eksperimentalnih životinja uključenih u studije ispitivanja nivoa ekspresije miRNK je bio po 14 u grupi sa i bez PE, dok u jednoj broj nije bio naveden. Genetičko utiskivanje je ispitivano samo u jednoj studiji na laboratorijskim miševima u gestaciji kod kojih je PE slično stanje izazvano ekspresijom p57^{kip2} PEG gena.

Tabela 23. Karakteristike publikacija uključenih u kvalitativnu sintezu koje su ispitivale epigenetske markere (metilacija DNK molekula, miRNK, izmena histona, genetičko utiskivanje) u populaciji životinja

Autor godina država	Veličina uzorka		Životinja	Tkivo	Vreme uzorkovanja	Kontrolna grupa	Animalni model PE	Sredinski uslovi
	PE	Kontrolna grupa						
Metilacija DNK molekula								
Ushida 2017 (366) Kanada	6	6	Ženka Wistar pacova koja ranije nije imala odnose sa mužjakom, stara 12–16 nedelja, koja je preko noći ostavljena u kavezu sa mužjacima u odnosu 2:1, sa potvrđenom trudnoćom prisustvom spermatozoa u vaginalnom ispirku	Serum Srce Tkivo jetre	Nakon eutanazije 17,5. dana gestacije	Trudne ženke pacova koje su dobijale injekcije fiziološkog rastvora intraperitonealno u dozi od 1ml/kg/dan od 13,5. do 16,5 dana gestacije uz 5mL potkožne injekcije laktatnog Ringerovog rastvora sa svakom intraperitonealnom injekcijom.	Trudne ženke pacova koje su dobijale intraperitonealne injekcije LPS (<i>Escherichia coli</i> serotip 0111:B4; Sigma-Aldrich, Oakville, ON, Canada) u dozi od 10 µg/kg na 13.5 dan gestacije i u dozi od 40 µg/kg na dan od 14,5. do 16,5. dana gestacije	Sve životinje su čuvane u sredini sa kontrolisanom temperaturom sa 12h ciklusom dan/noć uz uobičajenu ishranu na zahtev
Xiong J. 2018 (367) Kina	10	10	Sprague Dawley odrasla ženka pacova stara 13-14 nedelja u toku gestacije	Placenta	Nakon eutanazije	Eksperimentalne životinje su podeljene u dve grupe po principu slučajnosti (PE i kontrolna grupa)	Da bi se indukovao preeklampsiji sličan sindrom, aplikovan je N(ω)-nitro-L-arginin metil ester (L-NAME) intraperitonealno u dozi od 50mg/kg/dan između 10. i 20. dana gestacije	Sve životinje su čuvane u sredini sa kontrolisanom temperaturom (24°C) sa 12h ciklusom dan/noć. Imali su pristup vodi i hrani ad libitum.
Eddy A.C. 2018 (74) SAD	8	8	Sprague-Dawley odrasla ženka pacova u toku gestacije	Placenta	Nakon eutanazije 19. dana gestacije	Životinje podvrgnute "sham" proceduri (bez klipsovanja kao u RUPP proceduri)	14. dana gestacije izvedena je "RUPP" procedura koja je podrazumevala klipsovanje aorte i ovarijalnih arterija obostrano sa restrikcijom protoka krvi	Sve životinje su čuvane u sredini sa kontrolisanom temperaturom (23°C) sa 12h ciklusom dan/noć. Imali su pristup vodi i hrani ad libitum.
Ye Y. 2018 (368) Kina	8	8	Laboratorijski ICR (CD-1) miš star 8 nedelja	Placenta	Nakon eutanazije 13. dana gestacije	Životinje koje su dobile 0µM BPA	Davanje BPA u dozi od 0, 0,4, 4, 40 ili 400 µM oralno u periodu između 7. i 17. dana gestacije. Nakon određivanja 4µM kao kritične doze životinje su podeljene u dve grupe koje su dobijale 0 i 4µM BPA.	Sve životinje su čuvane u sredini sa kontrolisanom temperaturom (21–22°C) sa 12h ciklusom dan/noć. Imali su pristup vodi i hrani ad libitum. Kavezi su bili polipropilenski, boce za tečnosti staklene i cevčice za piće, kao i poklopac za leglo od nerđajućeg čelika. Ženke i mužjaci su bili u

								odnosu 2:1, a 0. dan gestacije je smatran onaj kada se pojavio vaginalni čep.
miRNK								
Kopriva S.E. 2013 (369) SAD	8	8	TLR3 ^{+/-} ženka laboratorijskog miša je ukrštena da bi se dobila TLR3 ^{-/-} ženka koje su korišćene u studiji označene kao TLR KO miševi. Odrasli mužjaci i ženke laboratorijskih miševa, stari 8-12 nedelja, označene kao WT (<i>engl. Wild type</i> – WT, divlji soj) i TLR3 KO tip	Placenta	Nakon eutanazija 18. dana gestacije	WT i TLR3 KO ženke laboratorijskih miševa označene kao trudne koje su dobile samo fiziološki rastvor 13, 15 i 17. dana gestacije.	Intraperitonealna injekcija poli I:C u dozi od 20 mg/kg 13, 15 i 17. dana gestacije. Sve životinje su dobile injekciju fiziološkog rastvora navedenih dana.	Sve životinje su čuvane u sredini sa kontrolisanom temperaturom (23°C) sa 12h ciklusom dan/noć.
Wang J. 2019 (370) Kina	6	6	Zdrava ženka Wistar pacova stara 12 nedelja telesne mase 220-250g	Srčani mišić leve komore	Nakon eutanazije 20. dana gestacije	Ženke pacova koje su prvotke jednake starosti kao i ženke iz PE grupe koje su dobijale 100μl IgG PBS 13. dana gestacije kroz repnu venu.	Intravenska injekcija 100μl AT1-AA PBS rastvora sa titrom antitela >1:160 13. dana gestacije kroz repnu venu, uz dodavanje buster doze narednog dana.	ND
Zhang L. 2019 (371) Kina	15	15	Ženke pacova u 2. nedelji gestacije	Placenta	Nakon eutanazije 20. dana gestacije	Grupa sa normalnom gestacijom koja je dobila 50mg/kg fiziološkog rastvora između 14. i 19. dana gestacije	Potkožno 50mg/kg L-NAME na više mesta između 14. i 19. dana gestacije	ND
Zhang X. 2019 (372) Kina	ND	ND	Ženke pacova u gestaciji	Placenta (trofoblast)	Nakon eutanazije	Kontrolna grupa	Potkožno 125mg/kg po danu L-NAME	ND
Izmena histona								
Ushida T. 2017 (366) Kanada	6	6	Ženka Wistar pacova koja ranije nije imala odnose sa mužjakom, stara 12–16 nedelja, koja je preko noći ostavljena u kavezu sa mužjacima u	Serum Srce Tkivo jetre	Nakon eutanazije 17,5. dana gestacije	Trudne ženke pacova koje su dobijale injekcije fiziološkog rastvora intraperitonealno u dozi od 1ml/kg/dan od 13,5. do 16,5 dana gestacije uz 5mL potkožne injekcije laktatnog Ringerovog	Trudne ženke pacova koje su dobijale intraperitonealne injekcije LPS (<i>Escherichia coli</i> serotip 0111:B4; Sigma-Aldrich, Oakville, ON, Canada) u dozi od 10 μg/kg na 13.5 dan gestacije i u dozi od 40 μg/kg na dan od 14,5. do 16,5. dana gestacije	Sve životinje su čuvane u sredini sa kontrolisanom temperaturom sa 12h ciklusom dan/noć uz uobičajenu ishranu na zahtev

			odnosu 2:1, sa potvrđenom trudnoćom prisustvom spermatozoa u vaginalnom ispirku			rastvora sa svakom intraperitonealnom injekcijom.		
Eddy A.C. 2018 (74) SAD	8	8	Sprague-Dawley odrasla ženka pacova u toku gestacije	Placenta	Nakon eutanazije 19. dana gestacije	Životinje podvrgnute "sham" proceduri (žrtvovane sa uzorkovanjem placente, ali bez klipsovanja kao u RUPP proceduri)	14. dana gestacije izvedena je "RUPP" procedura koja je podrazumevala klipsovanje aorte i ovarijalnih arterija obostrano sa restrikcijom protoka krvi	Sve životinje su čuvane u sredini sa kontrolisanom temperaturom (23°C) sa 12h ciklusom dan/noć. Imali su pristup vodi i hrani ad libitum.
Genetičko utiskivanje								
Kanayama N. 2002 (85) Japan	6	6	Ženke laboratorijskog miša u gestaciji pri čemu je kao 0,5. dan gestacije smatran dan nakon noći u kavezu sa mužjakom i prisustvom vaginalnog čepa	Bubreg	Nakon eutanazije 17,5. dana gestacije	Ženke laboratorijskog miša sa ekspresijom p57 ^{kip2} PEG gena	Homozigot p57 ^{-/-} i heterozigot p57 ^{+*/-} bez ekspresije p57 ^{kip2} PEG gena	ND

4.2.2 Asocijacija epigenetskih markera i preeklampsije u populaciji životinja

Svi evaluirani epigenetski markeri su ispitivani na malom broju animalnih modela preeklampsije u malom broju studija. Jedinstven zaključak o povezanosti nekog epigenetskog mehanizma i preeklampsiji sličnog stanja u animalnim modelima nije moguć.

Globalni nivo metilacije DNK molekula je ispitivan u placentalnom tkivu, srčanom i tkivu jetre. Eksperiment na placenti pacova je pokazao da globalni nivo metilacije DNK ostaje nizak, ali da je nivo metilacije citozina pokazao značajan porast u uslovima hronične hipoksije (74). Ushida T. i sar. su utvrdili da ne postoji značajna razlika u nivou globalne metilacije u srčanom tkivu i tkivu jetre 17,5. dana gestacije, kao ni 16 nedelja postpartalno (366). Ispitivanje nivoa metilacije DNK molekula u okviru ciljane analize gena je izvedena na nivou ERO1 α , WNT1 i β -katenin gena. Utvrđen je značajno viši nivo metilacije ERO1 α (367) i WNT1 gena (370), dok je nivo metilacije DNK β -katenin gena ostao nepromenjen u placenti ženki pacova sa animalnim modelom PE, u poređenju sa ženkama bez PE.

Nivo ekspresije miRNK je ispitivan u četiri studije, od kojih u tri u placentalnom tkivu, a u jednoj u tkivu srca. Utvrđeno je da je nivo ekspresije miRNK-210 bio povišen u placenti laboratorijskog miša u uslovima indukovane PE (369). Takođe, ekspresija miRNK-152 i -200c je bila povišena u placenti pacova sa animalnim modelom PE, u poređenju sa eksperimentalnim životinjama sa normalnim gestacijama (373,374). U srčanom tkivu ženki pacova, u preeklampsiji sličnom stanju, je otkrivena povišena ekspresija miRNK-449a, -320, -301 i -133, kao i snižena ekspresija miRNK-21, -1, -501 i -805, u poređenju sa netretiranom kontrolnom grupom (372).

Ushida T. i saradnici su ispitivali, osim nivoa metilacije DNK molekula, i ekspresiju izmenjenih molekula histona u srčanom tkivu i tkivu jetre. Pokazao je da je u srčanom tkivu 17,5. dana gestacije i 16 nedelja postpartalno postojao značajno viši nivo acetilovanog histona 3 (Ace H3), dok se nivo monometilisanog histona 3 (H3K9me) u ovom tkivu nije značajno promenio u uslovima sličnim preeklampsiji. U tkivu jetre je u okviru istog istraživanja utvrđen povišen nivo acetilovanog histona 4 (Ace H4), a snižen H3K9me 17,5. dana gestacije. Pokazan je značajno niži globalni nivo acetilacije histona H3 (74).

5. DISKUSIJA

Najčešće primenjivana definicija preeklampsije u publikacijama koje su ispitivale epigenetske mehanizme koji su predmet ovog istraživanja (metilacija DNK molekula, ekspresija miRNK, ekspresija izmenjenih histona i genetičko utiskivanje) je definicija Američkog koledža za ginekologiju i akušerstvo iz 2013. godine, koja preeklampsiju definiše kao sistolni arterijski pritisak ≥ 140 mmHg ili dijastolni arterijski pritisak ≥ 90 mmHg sa proteinurijom ≥ 300 mg/24h nakon 20. g.n. ili kao sistoliarterijski pritisak ≥ 140 mmHg ili dijastolni arterijski pritisak ≥ 90 mmHg bez proteinurije, ali sa komplikacijama trudnoće kao što su trombocitopenija sa ranim početkom, oštećena funkcija jetre, oslabljena bubrežna funkcija, plućni edem i oštećen vid ili moždane funkcije (3). Bez obzira što je ova definicija najčešća, u upotrebi je mnogo drugih. Ostale definicije se razlikuju u detaljima koji su od velikog značaja za postavljanje dijagnoze, odluku o prekidu trudnoće tj. porođaju kao jedinom vidu terapije kao i za poredbenost istraživanja. Neke definicije podrazumevaju povišen ili sistolni ili dijastolni pritisak iznad definisanih graničnih vrednosti, dok druge podrazumevaju povišen i sistolni i dijastolni pritisak. Neke definicije podrazumevaju uz povišen arterijski pritisak i proteinuriju, dok druge isključuju proteinuriju kao kriterijum za ovo oboljenje. Čak se i granične vrednosti za povišen arterijski pritisak i proteinuriju razlikuju među definicijama. Zbog izrazite heterogenosti među primenjivanim definicijama nije moguća apsolutna i nedvosmislena generalizacija zaključaka. Zato je bitno postaviti standarde u oblasti dijagnostikovanja preeklampsije kroz jedinstvenu definiciju koje će se kliničari lako pridržavati, a naučnici, shodno tome, mogu generalizovati svoje zaključke. Postoji veća usaglašenost među definicijama lakših i težih formi preeklampsije. Rana preeklampsija je najčešće definisana kao preeklampsija sa početkom pre 34. g.n., a kasna sa početkom u vreme ili nakon 34. g.n. Blaga i teška preeklampsija su diferencirane na osnovu visine arterijskog pritiska i postojanja proteinurije.

Preeklampsija je specifično oboljenje koje se javlja nakon 20. g.n. kod prethodno normotenzivnih žena. Zato je odsustvo prethodne hronične hipertenzije važan kriterijum za uključanje ispitanika u studijama koje za cilj imaju ispitivanje asocijacije epigenetskih mehanizama i preeklampsije. Pokazano je da pušenje, nasuprot očekivanom, predstavlja protektivni faktor za nastanak preeklampsije (28), pa ga je stoga važno uvrstiti među kriterijume prilikom odabira ispitanika. Takođe, poznato je da nuliparitet predstavlja faktor rizika za nastanak preeklampsije (373). Kako bi se isključio uticaj ovog faktora na veličinu efekta, potrebno je birati za ispitanice samo žene koje nisu rađale ili ih eventualno upariti za broj porođaja (paritet). Svega 17/90 studija koje su ispitivale nivo metilacije DNK molekula kod žena sa i bez PE su uzele u obzir hroničnu hipertenziju, pušački status i broj porođaja (paritet) kao kriterijume za uključanje, dok ni jedna od 170 studija koje su analizirale nivo ekspresije miRNK nije koristila sva tri kriterijuma. Zbog moguće povezanosti preeklampsije i drugih oboljenja, tj. preklapanja faktora rizika za više oboljenja, od velike je važnosti uzeti u obzir i dodatne kriterijume za uključanje/isključanje kao što su kardiovaskularna oboljenja, bubrežna oboljenja, dijabetes melitus, gojaznost i preeklampsija u prethodnoj trudnoći. Poznato je da se u trudnoći žena sa kardiovaskularnim oboljenjima mogu javiti intrauterini zastoj u rastu ploda, prevremeno odlubljanje placente i mrtvorodenost (374), a koji se takođe mogu javiti u preeklampsiji. Zato je važno isključiti žene sa kardiovaskularnim oboljenjima u studijama koje ispituju preeklampsiju. Obzirom da je postavljanje dijagnoze preeklampsije složeno kod žena sa hroničnim oštećenjem bubrežne funkcije, jer zahteva dodatnu upotrebu ultrazvučne dijagnostike i biomarkera sFlt-1 i PIGF ili njihovog odnosa (375), od koristi je isključiti žene sa oboljenjima bubrega iz PE studija. Prethodne

studije su pokazale i da sama preeklampsija predstavlja značajan faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih i bubrežnih oboljenja kasnije u životu (9,376), pa je stoga značaj biranja studijske grupe bez ovih oboljenja jasan. Dijabetes melitus predstavlja faktor rizika za nastanak preeklampsije i to tako što se zna da veći rizik nosi dijabetes melitus tip 1, nego tip 2 (377). Uddin i sar. su u svojim istraživanjima pokazali da hiperglikemija indukuje molekularni put p38, MAPK, PPAR γ u ćelijama citotrofoblasta s jedne strane, a inhibira MMP9 s druge strane, što za posledicu ima neadekvatnu invaziju citotrofoblasta, oksidativni stres i produkciju inflamatornog citokina interleukina-6 (IL6), što sve zajedno doprinosi neadekvatnoj placentaciji koja je u osnovi preeklampsije (378). Kao mogući mehanizam koji doprinosi nastanku preeklampsije kod žena sa dijabetes melitusom navodi se insulinska rezistencija. Utvrđen je viši nivo insulinske rezistencije pre trudnoće (379), kao i u prvom i drugom trimestru trudnoće (380) kod žena koje su razvile preeklampsiju, nego kod normotenzivnih žena. Takođe, žene sa preležanom preeklampsijom imaju dva puta veći rizik za nastanak dijabetes melitusa više od 10 godina nakon porođaja (381), a žene sa dijabetesom tip 1 i preeklampsijom u trudnoći nose veći rizik za razvoj komplikacija dijabetes melitusa nakon porođaja (377). Gojaznost se smatra faktorom rizika za preeklampsiju, ali i za kardiovaskularna oboljenja i dijabetes melitus. Uzročno-posledična veza između preeklampsije i liste oboljenja koja bi trebalo uzeti u obzir kao kriterijume za uključenje/isključenje je složena, pa je zato analiziranje ovih faktora u postupku planiranja istraživanja izuzetno važno.

Neophodan korak za realizaciju kvalitetnog istraživanja je definisanje jasne hipoteze koja se odnosi na specifičan tip oboljenja. Poznato je da se preeklampsija javlja kao rana i kasna, ali i kao teška i blaga (3). Na osnovu patogeneze, histopatologije, vremena nastanka, kliničke manifestacije i prognoze, jasno je da su različiti fenotipovi preeklampsije zapravo različiti entiteti (382,383). Zato se sme govoriti o težim (rana i teška PE) i lakšim (kasna i laka PE) formama bolesti i shodno tome istraživanja bi trebalo izvoditi najpre na podgrupama, a onda i na ukupnom broju ispitanika (384). Specifičan fenotip preeklampsije je naveden u svega 88 (31%) publikacija koje su ispitivale epigenetske markere kod žena sa i bez preeklampsije. U svim je ispitivana teža forma PE, dok je lakša forma bila predmet analize u 40 studija. Konkretniji zaključci se očekuju iz istraživanja gde je forma preeklampsije jasno definisana (382).

Dobro definisana hipoteza bi trebalo da bude praćena adekvatnim studijskim dizajnom. Većina studija (84%) koje su uključene u kvalitativnu analizu je imala retrospektivni dizajn (studije slučajeva i kontrola i studije preseka). Od ukupno 286 publikacija koje su uključene u sistematski pregled, a koje su ispitivale nivo metilacije DNK molekula, ekspresiju miRNK, ekspresiju izmenjenog histona ili genetičko utiskivanje kod žena sa i bez preeklampsije, čak 174 (61%) su imale dizajn studije preseka, 65 (23%) dizajn slučajeva i kontrola i 13 (4,5%) dizajn ugnježdene studije slučajeva i kontrola u kohortnoj studiji. Samo 11 (4%) publikacija je imalo dizajn kohortne prospektivne studije, koji je preporučen kao optimalni studijski dizajn u studijama asocijacije (385).

Najvažniji razlog zašto je prospektivni dizajn studije preporučen u ispitivanjima preeklampsije je eliminisanje efekata dejstva različitih pridruženih faktora (385,386). Mnogi faktori okoline (hemikalije, hrana), kao i stil života (pušački status, konzumiranje alkohola i narkotika) (387,388) mogu uticati na, ili čak izmeniti smer asocijacije epigenetskih markera i preeklampsije. Meta-analiza koja je analizirala ishranu trudnica kao faktora rizika za nastanak preeklampsije je pokazala da izmene u ishrani, analogne korigovanju ishrane kod kardiovaskularnih oboljenja, smanjuju rizik za nastanak preeklampsije za oko 20% (389). Uočeno je da pušenje cigareta značajno menja nivo metilacije DNK molekula u punoj krvi (390), ali i u placenti (232). Takođe je poznato da postoji značajno različit nivo angiogenih faktora sFlt-1 i PIGF u fiziološkoj trudnoći i u trudnoći komplikovanoj preeklampsijom (391), što ukazuje na protektivno dejstvo pušenja u nastanku preeklampsije. Maccani i sar. su detektovali značajno snižen nivo ekspresije miRNK-16, -21 i -146a u placenti žena sa preeklampsijom

(392). Poznato je da gestaciona starost, kao potencijalni pridruženi faktor, utiče na nivo metilacije DNK molekula u placenti (234). Takođe se zna da se sa napredovanjem gestacije menja i nivo ekspresije miRNK. Cai i sar. su ukazali na postojanje značajne razlike u broju i vrsti eksprimiranih miRNA u trofoblastnim ćelijama, placenti i plazmi majke u prvom i trećem trimestru trudnoće. U prvom trimestru su dominantne onkogene, angiogene i antiapoptotske miRNK, dok u trećem trimestru u placenti primat preuzimaju tumor supresorske miRNK i miRNK povezane sa ćelijskom diferencijacijom (393). Niz miRNK menja nivo ekspresije tokom gestacije u plazmi majke, takođe (274). Starenje je proces koji je praćen promenama u epigenetskoj mašineriji (394). Metilacija DNK molekula je povezana sa starošću majke u vreme porođaja (395), a takođe sa starošću preko 35 godina možemo govoriti o povećanom riziku za nastanak preeklampsije (26,396). Starenje samo po sebi dovodi do promena u nivou metilacije DNK molekula zdravih osoba, kako u detinjstvu (397), tako i kod odraslih (398), pa bi stoga starosnu dob majke trebalo uzeti u obzir kao važan pridruženi faktor u studijama asocijacije nivoa metilacije DNK molekula i preeklampsije. Iako je uticaj starosti majke na metilaciju DNK molekula evidentan, situacija nije potpuno razjašnjena kada se govori o efektu na nivo ekspresije miRNK. Postoje studije koje su pokazale da starost majke ne utiče na nivo ekspresije miRNK (399), ali postoje i studije koje su svoje rezultate kontrolisale za starost majke, BMI, rasu i paritet i dobile različite zaključke u odnosu na rezultat bez korigovanja (281). Još jedan od mogućih pridruženih faktora koji može uticati na procenu efekta epigenetskih mehanizama na nastanak preeklampsije je pol deteta. Prethodna istraživanja su pokazala da postoji polni epigenetski dimorfizam metiloma placentne (400). Placentalno tkivo uzorkovano iz trudnoće sa ženskim plodom ima veći broj različito metilisanih CpG mesta u odnosu na tkivo poreklom iz trudnoće sa muškim plodom (163), što ukazuje na potrebu uzimanja u obzir pola deteta u analizama metilacije DNK molekula i trudnoće. Takođe, studije ukazuju na postojanje seksualnog dimorfizma u nivou ekspresije miRNK. Muralimanoharan i sar. su utvrdili značajnu razliku u nivou ekspresije miRNK-210 u placenti trudnica sa prekomernom telesnom masom koje nose ženski plod, dok ova razlika kod trudnica sa muškim plodom nije postojala (401). Znajući da postoje dva izvora miRNK, trudnica i plod, a da na nivo ekspresije mogu uticati sredinski, ali i fiziološki faktori, rana detekcija i kvantifikacija su od značaja za praćenje normalnog razvoja ploda (393).

Prospektivni studijski dizajn nije uvek lako realizovati, a pogotovu za stanja koja nisu česta u populaciji, kao što je preeklampsija čija je učestalost 2-8% (5,402). Osim prospektivnog dizajna, za kontrolisanje pridruženih faktora koriste se uparivanje (*engl. matching*), kao i regresiona analiza sa korekcijom u procesu obrade podataka. Bez obzira na preporuke, ove metode su retko korišćene u studijama asocijacije epigenetskih mehanizama i preeklampsije. Ispitanice su bile uparivane u svega 30% studija (87 od 286) uključenih u kvalitativnu analizu. Najčešće korišćena varijabla za uparivanje je bila gestaciona starost. Ovo istraživanje je ukazalo na ozbiljan nedostatak u izveštavanju karakteristika ispitivanih grupa. Izostanak navođenja karakteristika ispitanica govori o manjem kvalitetu i valjanosti rezultata dobijenih iz takvih studija, kao i o potrebi za standardizacijom epigenetskih istraživanja u preeklampsiji, u skladu sa njihovim ciljem.

Način izvođenja istraživanja koja za cilj imaju ispitivanje povezanosti epigenetskih mehanizama i preeklampsije zavisi od tipa uzorkovanog tkiva. Svi analizirani epigenetski mehanizmi u ovoj studiji su najčešće koristili placentalno tkivo i to u 202 (71%) studije. Placenta je specifično tkivo koje se razvija i intenzivno menja tokom svega devet meseci. Složen, detaljno kontrolisan sistem koji podrazumeva angiogenezu i fetomaternalnu komunikaciju, sa adekvatnom citotrofoblastnom invazijom i remodelovanjem spiralnih arterija su ključni za fiziološku placentaciju. Neželjeni ishodi trudnoće, kao što je preeklampsija, mogu biti posledica poremećaja ovih procesa (31). White i sar. su utvrdili postojanje značajne razlike u nivou metilacije DNK molekula u leukocitima kod žena sa preeklampsijom u poređenju sa ženama bez PE (230). Takođe, istraživanja su pokazala da se nivo

metilacije DNK molekula menja, kako tokom fiziološke, tako i tokom patološke trudnoće unutar istog tipa tkiva (249,403). I ekspresija miRNK je pokazala svoje specifičnosti. Opisano je klasterovanje određenih tipova miRNK (404) prema tkivima i organima pa se može na osnovu detekcije istih pratiti fiziološki razvoj, ali i patogeneza oboljenja. Najveći broj miRNK je eksprimovan u placenti, mozgu i epitelu (405). Studija na subpopulacijama trofoblastnih ćelija (sinciciotrofoblast, invazivni citotrofoblast i endovaskularni citotrofoblast) je pokazala da je ekspresija određenih miRNK tkivno specifična kao i da postoji značajna razlika u njihovoj ekspresiji između žena sa i bez preeklampsije (406). Osim placente, epigenetska istraživanja su izvođena i na perifernoj krvi majke u 96 (34%) publikacija uključenih u kvalitativnu sintezu. Ove studije su koristile punu krv, plazmu, serum, koncentrisanu suspenziju leukocita, limfocite, leukocite, mononuklearne ćelije, egzozome poreklom iz plazme ili seruma. Češće su korišćeni plazma i serum, nego specifične izolovane ćelije krvi. Preporuka je da se koriste uzorci sa jednim specifičnim tipom ćelija, bez obzira da li se radi o placenti ili perifernoj krvi, umesto uzoraka sa različitim tipovima ćelija (384). Istraživanja koja analiziraju specifičnosti ispoljavanja epigenetskih mehanizama na specifičnim krvnim produktima gotovo da uopšte ne postoje, a postavlja se pitanje da li je nalaz nekog od navedenih epigenetskih markera iz makrog krvnog produkta isti ili ne. Zato postoji potreba za unapređenjem standarda koji se odnose na tip uzorkovanog tkiva u studijama epigenetskih mehanizama i preeklampsije. Značaj korišćenja specifičnog tkiva u oblasti metilacije DNK molekula u preeklampsiji se ogleda u postojanju razlike u nivou metilacije DNK molekula između različitih tipova tkiva. Utvrđena je hipermetilacija u leukocitima iz krvi pupčanika, a hipometilacija u placentalnom tkivu u ranoj PE u poređenju sa normotenzivnim kontrolama (256). Kontradiktorni nalazi poreklom iz različitih tkiva se sreću i u studijama ekspresije miRNK kod žena sa i bez PE. Xu i sar. su pokazali da je nivo miRNK-17, -18a, -19b1 i -92a1 značajno niži u horionskoj ploči, ali ne i u bazalnoj ploči placente žena sa teškom PE u poređenju sa pripadajućim kontrolama. Takođe, u istoj studiji je pokazano da je nivo ekspresije miRNK-18a, -19b1 i -92a1 značajno niži, a miRNK-210 značajno viši u plazmi majke sa teškom PE u 15-18. g.n. kao i u vreme porođaja (294). Zbog zanemarivanja važnosti korišćenja čistog uzorka sačinjenog od jednog tipa ćelija u istraživanjima epigenetskih markera u preeklampsiji, postoji problem interpretacije rezultata i donošenja smislenog generalizovanog zaključka. Specifičnosti epigenetskih obrazaca u humanoj populaciji poreklom od tipa uzorkovanog tkiva je samo jedan od faktora koji ograničavaju donošenje klinički relevantnih zaključaka.

Osim tipa uzorkovanog tkiva, na obrazac ponašanja epigenetskog mehanizma utiče i vreme uzorkovanja. U studijama uključenim u kvalitativnu sintezu u ovom istraživanju, tkivo za analizu je najčešće uzorkovano u vreme porođaja u 193 (67,5%) publikacije, pre porođaja u 57 (19,9%) publikacija, a nakon porođaja u svega 7 publikacija. Tkivo koje je u većini slučajeva uzorkovano u vreme porođaja je bila placenta, a pre porođaja periferna krv majke, što potvrđuje da je vreme uzorkovanja diktirano tipom uzorkovanog tkiva. Sveukupni zaključak EWAS studija je da postoji predominantna hipometilacija CpG mesta u tkivu placente, dok je hipermetilacija dominantan nalaz u studijama koje su EWAS istraživanje sprovele na belim krvnim zrcima majke sa preeklampsijom u poređenju sa ženama bez preeklampsije. Ovaj zaključak je u skladu sa rezultatima originalnih studija (48,230). Ovo je dokaz da su tip i vreme uzorkovanog tkiva u istraživanjima nivoa metilacije DNK molekula u preeklampsiji nedvosmisleno važni. Od velikog kliničkog značaja bi bilo uzorkovanje krvi što ranije u trudnoći sa mogućnošću predikcije rizika za nastanak preeklampsije. Naučna relevantnost nalaza, sa druge strane, ne zavisi od vremena uzorkovanja.

Više od polovine studija uključenih u kvalitativnu sintezu, a koje su ispitivale nivo metilacije DNK molekula kod žena sa i bez preeklampsije su koristile ciljanu analizu gena (*engl. Candidate gene(s) approach*). Unapred odabran gen je biran prema metaboličkom putu kome njegov produkt pripada ili prema CpG regionu na kome je detektovana najveća razlika u nivou metilacije. Iako je

postupak DNA prečišćavanja (*engl. DNA purification*) od velike važnosti za dobijanje tačnih i relevantnih rezultata, ovaj postupak je naveden u manje od polovine studija. Validacija rezultata dobijenih jednom metodom, na istoj ili drugoj kohorti ispitanika, drugom kvantifikacionom metodom su od ogromne važnosti za tačnost zaključaka. U malom broju studija uključenih u sistematski pregled je izveden postupak validacije. Bez obzira što se zna da već efekat može uticati na rezultate studija metilacije, analiza je korigovana za ovaj faktor u svega 9 studija. Izostanak kontrolisanja već efekta je značajan problem koji vodi neadekvatnom zaključivanju. Preporučena je SNP (*engl. Single Nucleotide Polymorphism*) genotipizacija sa ciljem dobijanja preciznijih rezultata. SNP genotipizacija je jednako važna kako za GWAS (*engl. Genome Wide Association Studies – studije asocijacije genoma*), tako i za EWAS studije (407). Ova metoda može pomoći u pronalaženju genotipa sa specifičnom izmenom nivoa metilacije DNK molekula koji je povezan sa preeklampsijom. Mishra i sar. su utvrdili da su žene sa preeklampsijom, nosioci CT genotipa MTHFR gena imale značajno viši nivo globalne metilacije DNK molekula u perifernoj krvi (408). Nasuprot, autori druge studije su pokazali da ne postoji značajna razlika u nivou metilacije DNK molekula na nivou 677CT i 1298CC genotipova MTHFR gena kod žena sa preeklampsijom u poređenju sa kontrolnom grupom (409). Samo polovina studija uključenih u sistematski pregled je ispitivala asocijaciju između izmene nivoa metilacije DNK molekula i genske ekspresije. Obzirom da genska ekspresija predstavlja dokaz pravog biološkog efekta asocijacije metilacije DNK molekula i preeklampsije, ispitivanje genske ekspresije bi trebalo uvek da bude deo ovakvih istraživanja. Fan i sar. su potvrdili očekivan model ponašanja gena koji podrazumeva statistički značajnu hipermetilaciju CpG ostrva na OXTR genu za oksitocin povezanu sa smanjenom ekspresijom ovog gena u preeklampsiji (262). Negativna korelacija je utvrđena i za TIMP3 gen u placenti žena sa preeklampsijom sa ranim početkom. Značajna hipometilacija TIMP3 gena je povezana sa povišenom ekspresijom produkta koji se eventualno može koristiti kao rani biomarker preeklampsije (171). Uočen je trend poboljšanja metodologije i izveštavanja u studijama koje ispituju nivo metilacije DNK molekula u preeklampsiji nakon 2011. godine, ali i dalje bez značajnog napretka. Prečišćavanje ekstrahovane DNK i ekspresija gena su češće izveštavane u publikacijama u poslednjih par godina, ali su genotipizacija i kontrolisanje već efekta i dalje nedovoljni. Čuvanje originalnih podataka na otvorenim repozitorijumima je započeta 2013. godina, ali je ovo i dalje retka praksa. Originalni podaci na GEO (*engl. Gene Expression Omnibus*) otvorenom repozitorijumu su bili dostupni za svega 11/90 publikacija metilacije u preeklampsiji.

Lista kvantifikacionih molekularnih metoda za ispitivanje epigenetskih mehanizama je dugačka. Specifična metoda se koristi za određeni epigenetski marker. Izbor metoda u studijama metilacije DNK molekula u preeklampsiji zavisi od cilja istraživanja (globalno ispitivanje metilacije DNK molekula na nivou tkiva, EWAS studije ili ciljane analiza gena), količine uzorkovanog tkiva ($<1\mu\text{g}$ ili $\geq 1\mu\text{g}$), kvaliteta izolovane DNK, senzitivnosti i specifičnosti koje istraživanje zahteva, potrebne robusnosti metoda, kao i od dostupnosti opreme, reagensa, obučnosti istraživačkog tima i naravno od cene (410). U studijama metilacije u preeklampsiji koje su ušle u kvalitativnu sintezu u ovom istraživanju su uglavnom korišćene do sada dobro poznate metode kao što su bisulfitna polimerazna lančana reakcija (*engl. Bisulfite PCR – Polymerase Chain Reaction*) i pirosekvenciranje ili Illumina 27K ili 450K platforma. Dugo godina je bisulfitna PCR metoda bila zlatni standard za merenje nivoa metilacije DNK molekula bez obzira na glavni nedostatak koji predstavlja nemogućnost razlikovanja metilcitozina od citozina (410). Pirosekvenciranje je metoda koja pouzdano detektuje razlike u metilaciji DNK molekula korišćenjem prethodno formiranih prajmera bez potrebe za kloniranjem bisulfitno tretiranog lanca DNK (411). Ova metoda je dobra za heterogene uzorke, gde samo određena frakcija ćelija poseduje različito metilisane (410–412). Zbog svoje vremenske efikasnosti i manjih troškova, tačnosti i ponovljivosti, ali i sposobnosti analize velikog broja CpG mesta, Illumina 450K platforma je postala široko primenjivan alat za mapiranje epigenoma. Ukrštene reakcije, probe osetljive na SNP, intra instrumentalni varijabilitet poreklom od same metode (Infinium I i II pristranost) kao i inter

instrumentalni varijabilitet, su značajne mane ove metode, posebno kada je potrebno detektovati diskretne razlike među velikim brojem uzoraka (413,414). Nova generacija metoda za sekvenciranje (*engl. NGS – Next Generation Sequencing*) predstavlja veliki potencijal za buduća istraživanja (415). U najvećem broju studija koje su ispitivale nivo ekspresije miRNK za kvantifikaciju je kao jedini ili kao validacioni metod korišćen TaqMan microRNA esej ili qRT-PCR metoda (*engl. Quantitative Real Time – Polymerase Chain Reaction*). qRT-PCR metoda je postala zlatni standard za kvantifikaciju nukleinskih kiselina zbog svoje senzitivnosti i specifičnosti (416). Relevantna kvantifikacija miRNK metodama baziranim na RT-PCR metodama zahteva normalizaciju tj. odabir miRNK koja ima najstabilniju ekspresiju u uzorkovanom tkivu (*engl. Housekeeping gene*) (417). Izbor adekvatne unutrašnje kontrole za normalizaciju je suština adekvatne analize. RT-PCR je bio metod izbora i u studijama koje su ispitivale genetičko utiskivanje kod žena sa i bez preeklampsije. Hromatin imunoprecipitacioni esej, čija je svrha prepoznavanje specifične modifikacije histona na nivou promotora gena, je metoda koja se primenjivala u svim studijama koje su ispitivale izmenu histona.

Nakon adekvatnog formulisanja hipoteze i odabira studijskog dizajna koji vodi računa o karakteristikama ispitivanih grupa uzimajući u obzir i pridružene faktore, kao i nakon izvođenja odabrane kvantifikacione molekularne metode, neophodan je i adekvatan način prikazivanja rezultata. Nivo metilacije je najčešće prikazivan kao β -vrednost, kao što je i preporučeno (410). Iako je mera adekvatna, veoma često je prikazivana samo u nedovoljno informativnim figurama i bez odgovarajuće mere varijabiliteta. Ovi nedostaci, osim izrazite heterogenosti na prethodnim poljima, su glavni razlog nedostajućih podataka u oblasti ispitivanja ekspresije miRNK i nemogućnosti izvođenja meta-analize u oblasti metilacije DNK molekula u preeklampsiji. Veoma mali broj studija metilacije DNK molekula su prikazivale individualne podatke ispitanica, a svega 11 studija je originalne podatke čuvala u otvorenim repozitorijumima. Preporuke su da se rezultati ispitivanja epigenetskih markera (metilacija DNK molekula, ekspresija miRNK, ekspresija izmenjenih histona, ekspresija gena koji podležu genetičkom utiskivanju) prikazuju u tabelama sa odgovarajućom merom varijabiliteta, a takođe i da se originalni podaci čuvaju u otvorenim repozitorijumima (386).

Nakon izvedenog sistematskog pregleda i meta-istraživanja predložene su preporuke za buduće studije asocijacije metilacije DNK molekula i preeklampsije: 1) Izvoditi prospektivne (kohortne) studije ili eventualno ugnježdene studije slučajeva i kontrola u kohortnoj studiji kad god je moguće, pre nego retrospektivne studije; 2) Za definisanje preeklampsije koristiti neki od preporučenih vodiča i uzeti u obzir težinu oboljenja (rana PE, kasna PE, laka PE, teška PE); 3) prilikom formiranja kontrolne grupe voditi računa o gestacionoj starosti, zdravstvenom stanju ciljane populacije (zdrave žene, žene bez hipertenzivnih poremećaja/preeklampsije), uključenju/isključenju žena sa hroničnom hipertenzijom; 4) Voditi računa o pridruženim faktorima (starost majke, gestaciona starost, paritet, etnička pripadnost, pol deteta, udružena oboljenja, sredinski faktori – izloženost hemikalijama, ishrana, stil života – pušački status, konzumiranje alkohola i narkotika); 5) Prema definisanom cilju istraživanja izabrati odgovarajuće tkivo i voditi računa o ćelijskoj raznovrsnosti u istom (odabrati uzorak homogene ćelijske kulture) i ispitivati nivo metilacije u vremenu kroz gestaciju; 6) Navesti detalje o prečišćavanju ekstrahovane DNK; 7) EWAS studije mogu biti korisne za postavljanje hipoteze (obično zahtevaju veći uzorak); 8) Ciljano bisulfitno sekvenciranje otkriva model DNK metilacije u region na kome se može vršiti dalja analiza; 9) Koristiti validacionu kohortu, po mogućstvu odabranu iz druge populacije; 10) Ekspresija gena bi trebalo da bude sastavni deo ovih istraživanja; 11) Nivo metilacije prikazati adekvatnom merom kvantifikacije i navesti originalnu vrednost sa odgovarajućom merom varijabiliteta (aritmetička sredina sa standardnom devijacijom ili medijana sa interkvartilnim opsegom); 12) Detaljno opisati primenjene analitičke statističke metode; 13) Biti transparentan u prikazivanju podataka i originalne podatke sačuvati u otvorenim repozitorijumima; 14) Minimizirati odstupanja izveštavanjem svih relevantnih meta podataka i uzimanjem u obzir svih izvora varijabiliteta.

Metilacija DNK molekula, kao epigenetski mehanizam koji utiče na ekspresiju gena, a samim tim i razvoj i diferencijaciju ćelija, može se smatrati markerom koji nosi određeni rizik za razvoj preeklampsije. Studije asocijacije metilacije DNK i preeklampsije ukazuju na postojanje povezanosti između preeklampsije i izmenjene metilacije. Najubedljiviji dokazi su dobijeni na nivou pojedinačnih gena u težim formama preeklampsije.

Globalno ispitivanje metilacije DNK molekula na nivou tkiva je izvedeno u svega 4 studije koje su uključene u kvalitativnu sintezu u ovom istraživanju (7,154,254,269). Rezultati ovih studija su suprotni. Dve studije su dobile jednoznačne rezultate na nivou placente. Gao i sar. kao i Kulkarni i sar. su utvrdili da postoji hipermetilacija na nivou placente u ranoj PE, odnosno u terminskoj PE u poređenju sa kontrolama (7,154). Suprotno navedenim rezultatima, druge dve studije su utvrdile da se nivo metilacije na nivou placente nije značajno razlikovao kod žena sa i bez PE. Poznato je da se nivo globalne metilacije na nivou placentalnog tkiva menja tokom fiziološke trudnoće (418,419). Takođe, utvrđeno je da je LINE-1 sekvenca (*engl. Long Interspersed Nucleotide Element 1*), korišćena kao surogat globalnog nivoa metilacije (410), hipermetilisana u ranoj PE, ali bez značajne razlike u kasnoj PE u poređenju sa zdravim trudnicama (254). Navedena činjenica i nalaz istraživanja bi mogli da objasne fluktuacije u nivou globalne metilacije DNK molekula na nivou placente u toku trudnoće, a takođe i razlike u fenotipovima preeklampsije. U tom smislu, Myatt i sar. predlažu da kontrolnu grupu za ranu preeklampsiju čine žene sa pretermnim porođajem bez preeklampsije (420). Sveukupan zaključak o globalnom nivou metilacije DNK molekula na nivou specifičnog tkiva se ne može doneti zbog nekonzistentnih rezultata malog broja studija.

EWAS studije su utvrdile veliki broj hiper- i hipo- metilisanih CpG mesta u različitim tkivima. Većina ovih studija je ispitivala nivo metilacije DNK molekula u placentalnom tkivu, a čak 73% ovih publikacija je detektovalo značajno hipometilisana CpG mesta. Uz to, obrazac metilacije DNK molekula kod rane i kasne PE se pokazao kao različit, potvrđujući pretpostavku da su rana i kasna PE različiti fenotipovi (421). Međutim, ove uočene razlike u metilaciji bi mogle biti rezultat različite gestacione starosti ispitivanih grupa, obzirom da se zna da se nivo metilacije tokom fiziološke trudnoće značajno menja. Formiranje kontrolnih grupa uparenih sa grupom preeklampsijskih žena za gestacionu starost omogućuje isključivanje uticaja ovog faktora na zaključivanje. Na rezultat studija metilacije u preeklampsiji, osim fenotipa oboljenja, značajno utiče i tip i homogenost uzorkovanog tkiva. Takođe, ove studije su retko za validaciju koristile nove kohorte ispitanika. Konwar i sar. su sugerisali da bi uzimanje u obzir svih prethodno navedenih aspekata poboljšalo validnost i tačnost rezultata (409).

Saopšten je niz različito metilisanih gena sa verovatnom asocijacijom sa preeklampsijom u studijama koje su ispitivale nivo metilacije DNK molekula u preeklampsiji na nivou ciljane analize gena. Bez obzira na njihov broj, još uvek se nije izdvojio ni jedan sa jasnim karakteristikama i čvrstim dokazima da se može smatrati biomarkerom preeklampsije. Analize su uglavnom izvođene na pojedinačnim genima, a mali broj studija je ispitivao nivo metilacije za isti gen (55,150,151). Blair i sar. su utvrdili da postoji četiri gena (INHBA, BHLHE40, SLC2A1 i ADAM12), sa različitim nivoom metilacije u ranoj i kasnoj PE u poređenju sa zdravim kontrolama (151). Prethodne studije su pokazale da je ekspresija BHLHE40 (422) i SLC2A1 (396) gena pod uticajem hipoksije, dok su geni INHBA i ADAM1 (423) relevantni za prenatalni skrining. Jedna studija (156) je pokazala da postoji povišen nivo metilacije DNK molekula na nivou CpG mesta unutar gena za glukokortikoidni receptor (NR3C1) i CRH vezujući protein (CRHBP) u placenti žena sa ranom, ali ne i sa kasnom formom preeklampsije, u poređenju sa kontrolama. U istoj studiji, utvrđena je značajna hipometilacija u ranoj, ali ne i u kasnoj formi preeklampsije za TEAD3 i CYP19 gene (156). Isti autori su u drugoj publikaciji utvrdili da postoji hipometilacija promotora LEP gena u ranoj, ali ne i u kasnoj formi PE (157). Robinson i sar. su nakon korigovanja analize za pol deteta i gestacionu starost, otkrili da postoji značajna razlika u nivou metilacije na cg01934390 mestu unutar TERT gena i na cg26538782 mestu

unutar DNMT1 gena kod žena sa ranom formom PE, a da ova razlika ne postoji kod žena sa kasnom formom PE u poređenju sa kontrolama (107) (ref 50 iz rada metilacija). Prethodno navedeni nalazi još jednom potvrđuju pretpostavke o ranoj i kasnoj preeklampsiji kao dva fenotipa sa različitim patogenezom. Rezultati studije koju su izveli Sundrani i sar. su pokazali da postoji značajno snižen prosečan nivo metilacije promotora VEGF gena, čiji je produkt, vaskularni endotelni faktor rasta, faktor koji je od velikog značaja u endotelnim i ekstravaskularnim procesima, kod žena sa prevremenom preeklampsijom u poređenju sa normotenzivnom grupom žena (56,424). Takođe, utvrdili su da je prosečan nivo metilacije na CpG mestu broj 16 u promotoru VEGFR1 gena (*engl. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*) značajno snižen u terminskoj PE u poređenju sa normotenzivnim kontrolama, dok je nivo metilacije na CpG mestu broj 17 istog gena značajno snižen u preterminalnoj PE (56). Qi i sar. su pokazali da je nivo metilacije DNK molekula u-maspin (SERPINB5) gena u plazmi majke značajno niži u teškoj formi PE u poređenju sa normalnim trudnicama u trećem trimestru trudnoće, dok je ova razlika odsutna kada se porede laka forma PE i normalne terminske trudnice (53). Mousa i sar. su otkrili značajno snižen nivo metilacije na nivou promotora MMP1 gena u arterijama omentuma kod žena sa teškom PE u poređenju sa ženama u fiziološkoj trudnoći, a da je nivo metilacije na istom region neizmenjen kod žena sa blagom PE u poređenju sa istim kontrolama (163). Iako su izmene u nivou metilacije uglavnom detektovane na nivou regulatornih regiona gena (promotor ili pojačavač), činjenica da su produkti gena transkripcioni faktori takođe ukazuje na to da je preeklampsija oboljenje koje nastaje kao posledica izmena genoma i epigenoma na više nivoa, a ne na nivou samo jednog mesta ili jednog molekularnog puta.

Nakon opsežnog sistematskog pregleda studija koje su ispitivale nivo ekspresije zrele miRNK u različitim tkivima žena sa i bez preeklampsije, meta-analizom je utvrđeno da su miRNK-16, -20b, -29b, -30a-3p, -155 i -210 značajno povišene u placenti žena sa preeklampsijom u poređenju sa ženama bez PE, od kojih su miRNK-16, -155 i -210 značajno povišene u placenti i u podgrupi težih formi preeklampsije. Nivo ekspresije miRNK-210 je značajno viši u placenti kod žena sa težom i nespecifičnom formom preeklampsije, ali ne i kod lakše forme PE. Meta-analiza nivoa ekspresije miRNK u perifernoj krvi majke je bila izvodljiva za miRNK-181a i -210. Utvrđen je značajno viši nivo ekspresije miRNK-210 u perifernoj krvi majke kod žena sa preeklampsijom u poređenju sa ženama bez PE, dok ekspresija miRNK-181a nije bila značajno različita između ove dve grupe. Jedino je nivo ekspresije miRNK-376c u placenti žena sa preeklampsijom bio značajno niži nego kod žena bez PE. Ekspresija miRNK-17, -181a i -195 u placenti žena sa preeklampsijom se nije značajno razlikovala u poređenju sa ženama bez PE.

miRNK, male nekodirajuće RNK, su sastavni deo gotovo svakog ćelijskog procesa. One su prisutne u mnogim regulatornim procesima koji utiču na diferencijaciju, rast, razvoj i funkcionisanje tkiva i organa (425). Lista miRNK koje su uključene u fiziološke procese, a samim tim i patofiziologiju mnogih oboljenja je sve veća (426). Neke su uključene u proces karcinogeneze (427), neke u patogenezu kardiovaskularnih oboljenja (69), fiziologiju i patofiziologiju bubrežnih oboljenja (428), pa čak i u nastanak nekih psihijatrijskih poremećaja (429). Prethodna istraživanja su pokazala da postoji placenta specifična ekspresija C19MC klastera miRNK za koji je takođe utvrđeno da učestvuje u kontroli ćelijske diferencijacije, proliferacije i invazije i to intenzivnije u viloznoj nego u ekstraviloznoj trofoblastnoj subpopulaciji (430,431).

Poznato je da je placenta organ u kome se eksprimira veliki broj miRNK (427). Mnoge od njih su uključene u proces placentacije i embriogeneze (432). Modelovanje spiralnih arterija u placenti i trofoblastna invazija su ključni za uspešnu placentaciju. Niz fino podešenih dinamičnih mehanizama je uključen u ostvarivanje adekvatne proliferacije, migracije i diferencijacije ćelija placente i ploda. Minimalni ispadi u ovim mehanizmima mogu dovesti do neželjenih ishoda trudnoće kao što su prevremeni porođaj, intrauterini zastoje u rastu ploda, preeklampsija, eklampsija, pa čak i smrt ploda.

Meta-analizom u ovom istraživanju je utvrđena značajno veća ekspresija miRNK-16 u placenti žena sa preeklampsijom. Potvrdu o eventualnoj povezanosti izmenjene ekspresije miRNK-16 i preeklampsije su dali najpre Hu i sar. koji su pokazali da postoji povišena ekspresija miRNK-16 u placenti žena sa teškom PE (65), a zatim i Wu i sar. koji su utvrdili povišenu ekspresiju ove miRNK u serumu žena sa preeklampsijom u poređenju sa zdravim kontrolama (182). Mehanizam učešća miRNK-16 u patološkim stanjima leži u njenoj ulozi u regulisanju ćelijskog ciklusa. Liu i sar. su u svom istraživanju pokazali da ova miRNK zaustavlja ćelijski ciklus u G1 fazi tako što reguliše ekspresiju drugih gena koji su takođe uključeni u funkcionisanje ćelijskog ciklusa (CCND3, CCNE1 i CDK6) (433). Obzirom na fiziološke uloge ove miRNK, može se pretpostaviti da se ponaša kao tumor supresor (112). Takođe, poznato je da je ciljani gen miRNK-16 zapravo VEGF gen, čiji je produkt izuzetno važan protein koji započinje vaskulogenezu u placenti i indukuje proliferaciju i migraciju endotelnih ćelija u krvnim sudovima (434). U istraživanju Wang i sar. otkriveno je da miRNK-16 ima potencijala da inhibira proliferaciju, migraciju i angiogenezu u mezenhimalnim stem ćelijama (280). Imajući u vidu da je placenta dinamičan organ sa velikim brojem izmena u diferencijaciji i proliferaciji ćelija, može se naći veza između izmenjene ekspresije miRNK-16 i preeklampsije.

Značajno veća ekspresija miRNK-20b i -29b u placenti žena sa preeklampsijom u poređenju sa ženama bez PE je nalaz meta-analize u ovoj studiji. Poznato je da je ciljani gen za miRNK-20, kao i za miRNK-16, VEGF gen, sa mogućim efektom na vaskulogenezu placente (432). Takođe, miRNK-20b se vezuje za efrinski receptor 4 tipa B i efrinski receptor 2 tipa B, a opisana je uloga efrinskih receptora u međućelijskoj komunikaciji koja reguliše morfologiju, vezivanje, migraciju, proliferaciju, diferencijaciju i preživljavanje ćelija, pa je utvrđeno da se preko ovih receptora tokom razvoja jednim delom kontroliše i remodelovanje krvnih sudova (435,436). Oblast istraživanja uloga miRNK-20b u fiziologiji placenti i patofiziologiji preeklampsije je veoma oskudna. MiRNK-29b je uključena u procese trofoblastne proliferacije i invazije (437). Mehanizam kojim miRNK-29b doprinosi nastanku preeklampsije se najpribližnije može objasniti disregulacijom signalnog puta ERK/FAK (ekstracelularna signal-regulišuća kinaza i fokalna adhezivna kinaza) koji omogućuje ekspresiju faktora migracije i invazije trofoblasta kao što su MMP2 (matriksmetaloproteinaza 2) i ITGβ1 (integrin β1). Pokazano je da postoji značajno snižena ekspresija mRNK MMP2 i ITGβ1 u uslovima značajno povišene ekspresije miRNK-29b kod teške preeklampsije (184).

Rezultat meta-analize za miRNK-30a-3p iz ovog istraživanja potvrđuje prethodne nalaze da je nivo ekspresije ove miRNK značajno povišen u placenti žena sa preeklampsijom u poređenju sa ženama bez PE. Mehanizam delovanja ove male nekodirajuće RNK podrazumeva inhibiciju IGF1 (insulinu sličan faktor rasta 1) što dovodi do iniciranja apoptoze u trofoblastnim ćelijama placenti (332), pa stoga nema adekvatne trofoblastne invazije u toku placentacije. Utvrđena je i značajno povišena ekspresija miRNK-155 u placenti žena sa preeklampsijom u poređenju sa ženama bez PE. Molekularni put kojim se objašnjava nastanak PE podrazumeva delovanje miRNK-155 na dva ciljna faktora CYR61 i ciklin D1 čime se inhibira trofoblastna invazija (71,438).

miRNK-210 je najčešće ispitivana mala nekodirajuća RNK. Ona se indukuje u uslovima hipoksije, kakvi postoje u stanju koje prethodi i u toku preeklampsije. Hipoksija je ta koja stimuliše produkciju nuklearnog faktora kappa-B 1 (NFkB1) i inducibilnog faktora hipoksije 1 α (HIF1A), koji onda indukuju ekspresiju miRNK-210 (278). Prethodno istraživanje je potvrdilo značajno povećanu ekspresiju miRNK-210 i u placenti i u serumu žena sa preeklampsijom kao i mogućnost korišćenja iste kao biomarkera iz seruma mesecima pre postavljanja dijagnoze (281). Naše istraživanje je takođe potvrdilo značajno povišen nivo ekspresije miRNK-210 u perifernoj krvi majke sa preeklampsijom u poređenju sa kontrolama bez PE. Mikro RNK-210 ima ulogu u nizu procesa kao što su inhibicija migracije i invazije citotrofoblasta, diferencijacija, apoptoza, inflamacija, angiogeneza, kao i u regulisanju ćelijskog metabolizma. MiRNK-210 jednim delom ostvaruje inhibiciju trofoblastne invazije

preko ERK/MAPK signalnog puta (439). Metabolizam ćelija je diktiran pomoću miRNK-210 tako što povišena ekspresija dovodi do smanjenja respiracije u mitohondrijama i obratno (432). Takođe miRNK-210 ima ulogu supresora različitih gena, a od značaja su smanjena ekspresija gena za efrinski receptor A3 i homeoboks protein A9 (HOXA9) (67,292). Sveukupno gledano, neadekvatna invazija trofoblasta i poremećen ćelijski metabolizam su jasni faktori koji mogu dovesti do razvoja preeklampsije. Anton i sar. su utvrdili da za svako povećanje nivoa ekspresije miRNK-210 za 5-U u serumu na početku drugog trimestra kod zdravih žena, verovatnoća za nastanak hipertenzivnih poremećaja u trudnoći raste 2,7 puta, a za nastanak preeklampsije čak 4 puta (281).

miRNK-376c ima ulogu u proliferaciji i diferencijaciji trofoblasta (432). Ona je jedina mikro RNK za koju je meta-analizom utvrđen značajno niži nivo ekspresije u placenti žena sa preeklampsijom u poređenju sa ženama bez PE, što je u saglasnosti sa nalazima većeg broja individualnih studija. Samo su Yang i sar. pokazali da ne postoji značajna razlika u nivou ekspresije miRNK-376c u placenti između žena sa pretermijskom preeklampsijom i žena uparenih za gestacionu starost na porođaju bez PE (355).

Sistematski pregled literature koja je ispitivala izmene histona u nastanku preeklampsije je otkrio da se najčešće ispituje trimetilacija dva tipa histona H3K9 i H3K27 (H3K9me3 i H3K27me3). Molekuli histona imaju ulogu u genskoj ekspresiji, replikaciji i popravci DNK lanca, organizaciji hromatina i kontroli ćelijskog ciklusa. Imajući u vidu da je jedan od načina izmene histonskih molekula zapravo metilacija, jasno je da su ova dva mehanizma epigenetske kontrole često izmenjena u isto vreme. Osim metilacije, histonski molekuli mogu biti izmenjeni i procesima acetilacije, fosforilacije i ubikvitinacije. Park i sar. su još 2011. godine utvrdili da je najpre acetilacija, a zatim metilacija H3K9 histona potrebna za kondenzaciju hromatina. Acetilisana forma H3K9 (H3K9ac) je značajno povišena u interfazi, što ukazuje na stanje euhromatina i oslobađanje gena što omogućuje njihovu transkripciju, a potpuno nestaje u mitotskim ćelijama. Nasuprot, metilisana forma H3K9 (H3K9me3) je povišena u toku mitoze što objašnjava njegovu ulogu u formiranju heterohromatina i inaktivaciji gena (440). H3K9me3 vezuje heterohromatin protein 1 (HP-1) koji indukuje DNK metal transferazu 3B (DNMT3B – *engl. DNA Methyltransferase 3B*), a koja ima ulogu katalizatora metilacije DNK molekula (234). H3K27 histon u svojoj metilisanoj formi kao H3K27me3 zaustavlja transkripciju i može se smatrati markerom neaktivnih gena (441,442). Uloga izmene histona u nastanku preeklampsije se ogleda u učešću u procesima migracije i diferencijacije trofoblastnih ćelija, izmeni ravnoteže kiseonika i gvožđa u krvi, u učešću u inflamaciji i oštećenju tkiva, pri čemu se ni jedan od ispitivanih epigenetskih mehanizama ne dešava samostalno bez veze sa drugim mehanizmima (41,445). Jedno od opsežnijih istraživanja je pokazalo da je nivo H3K9me3 značajno povišen na nivou promotora MMP2 (metaloproteinaza 2) i MMP9 (metaloproteinaza 9), što za posledicu ima smanjenu ekspresiju MMP2 i MMP9 gena kod žena sa preeklampsijom u poređenju sa ženama bez PE, pri čemu se zna da MMP2 i MMP9 imaju ključnu ulogu u regulaciji implantacije placente tako što ovi protein degradiraju kolagen IV iz bazalne membrane (245).

Genetičko utiskivanje je još jedan od mehanizama epigenetske kontrole. On obuhvata metilaciju DNK molekula i izmenu histona bez promene strukture lanca DNK, a sa posledičnim monoalelskim nasleđivanjem od oca (PEG – *engl. Paternal imprinted gene*) ili od majke (MEG – *engl. Maternal imprinted gene*). Većina gena koji podležu genetičkom utiskivanju imaju ulogu u rastu i razvoju embriona, kao i u razvoju placente (444). Obzirom na mali broj izvedenih studija u svetu, ne može se izvesti jasan zaključak o uticaju genetičkog utiskivanja i nivoa ekspresije gena koji podležu ovom procesu u nastanku preeklampsije, već postoje sugestije koje ukazuju na važnost i ovog mehanizma u patogenezi oboljenja.

Sveukupno posmatrano, ispitivani epigenetski mehanizmi (metilacija DNK molekula, ekspresija miRNK, izmena histona i genetičko utiskivanje) podržavaju prethodno definisanu patogenezu preeklampsije koja se bazira na poremećenoj placentaciji i angiogenezi. Obzirom da je niz originalnih istraživanja izvedenih u prethodnom periodu potvrdilo da izmene epigenetskih mehanizama dovode do alteracije u trofoblastnoj proliferaciji, diferencijaciji, migraciji i invaziji, do poremećaja angiogeneze, kao i do izmena ćelijskog ciklusa i metabolizma, sistematsko sumiranje rezultata ovog istraživanja je od višestrukog značaja.

Eksperimentalne životinje se u velikom obimu koriste za sva predklinička istraživanja mnoštva humanih patoloških stanja, pa tako i preeklampsije. Animalni modeli imaju za cilj da ispituju etiološke faktore, patogenezu, tok, komplikacije, i ishode oboljenja, a takođe se koriste i u farmaceutskoj industriji.

Poznato je da preeklampsija ne nastaje spontano kod životinja, pa je stoga neophodno indukovati stanje slično preeklampsiji žena na životinjskim modelima. Do sada je formiran veliki broj animalnih modela preeklampsije. Korišćene su različite vrste životinja, a najčešće laboratorijski miš i pacov. Postoje tri specifično modifikovana soja životinja kod kojih preeklampsija nastaje spontano. To su pacov sa spontanom HTA i srčanom slabošću, Dahl so-senzitivan pacov i BPH/5 laboratorijski miš (445). Ovi modeli oponašaju stanje superponirane preeklampsije na prethodnu primarnu hipertenziju kod žena (3). Korišćeni su različiti mehanizmi za postizanje preeklampsije kod životinja, kao što su mehanička, sredinska, farmakološka, imunološka ili genetska izmena u toku ili pre trudnoće (448). Primer animalnog modela u kome se PE postiže mehaničkim delovanjem tj. smanjenjem protoka kroz aortu i arterije posteljice klipsovanjem krvnih sudova je RUPP model kod pacova (446), koji je korišćen u jednoj od studija uključenih u ovo istraživanje (74). Farmakološki modeli PE su podrazumevali potkožnu injekciju L-NAME u tri studije (367,371,372) ili oralnu aplikaciju bisfenola A (BPA) (368). Imunološki indukovana preeklampsija je podrazumevala ponovljene injekcije LPS (*Escherichia coli* serotip 0111:B4) ili injekcija autoantitela agonista angiotenzin II receptora tip 1 (AT1-AA). U jednoj studiji je korišćena genetska modifikacija za postizanje preeklampsiji sličnog stanja.

Jasno je da ni jedan animalni model ne odgovara u potpunosti prirodno nastalom patološkom stanju. Postoji niz problema sa kojima se susreće oblast istraživanja preeklampsije na životinjskim modelima. Prvi u nizu je raznolik način postizanja stanja sličnom preeklampsiji. Drugi je nepostavljanje potpune dijagnoze preeklampsije. Sledeći je nemogućnost diferenciranja različitih fenotipova preeklampsije. Četvrti je vrsta eksperimentalne životinje koja se koristi. Takođe, životni, a pogotovu reproduktivni ciklus, kao i metabolizam životinja je potpuno drugačiji u poređenju sa ženama.

Ispitivanje epigenetskih mehanizama na populaciji životinja je oskudno. Iako su ispitivanja epigenetskih markera u populaciji životinja retka, nisu bez značaja. Poznato je da postoje tkivno specifične miRNK kod glodara, baš kao i kod sisara, koje potiču iz placente i koje su od suštinske važnosti za razvoj placente i ploda (80). Takođe, životinjski modeli predstavljaju osnov za ispitivanje efekta epigenetskih mehanizama na nastanak preeklampsije kod žena. Prednost izvođenja istraživanja na eksperimentalnim životinjama je isključivanje sredinskih faktora i varijabiliteta poreklom od samih ispitanika. Životinjski modeli omogućuju ispitivanje molekularnih puteva i procesa oboljenja, pa su i zbog toga važni za pretkliničko ispitivanje. Visoka cena epigenetskih istraživanja takođe ograničava napredak ove oblasti.

6. ZAKLJUČCI

1. Rezultati sistematskog pregleda publikacija u kojima je ispitivana povezanost metilacije DNK molekula sa spontanom pojavom preeklampsije kod žena su ukazali na postojanje povezanosti između izmenjenog nivoa metilacije DNK i nastanka preeklampsije, koja je izraženija u težoj formi preeklampsije
2. Rezultati meta-istraživanja publikacija u kojima je ispitivana povezanost metilacije DNK molekula sa spontanom pojavom preeklampsije kod žena su utvrdili visoku heterogenost studija u pogledu metodologije, metoda implementacije, primenjenih analitičkih metoda i načina prikazivanja rezultata nakon čega su definisane preporuke za buduća istraživanja u ovoj oblasti
3. Rezultati sistematskog pregleda i meta-analize publikacija u kojima je ispitivana povezanost ekspresije miRNK sa spontanom pojavom preeklampsije kod žena su ukazali da je nivo ekspresije miRNK-16, 20b, -29b, -30a-3p, -155 i -210 značajno povišen u tkivu placente žena sa preeklampsijom u poređenju sa ženama bez preeklampsije
4. Rezultati sistematskog pregleda i meta-analize publikacija u kojima je ispitivana povezanost ekspresije miRNK sa spontanom pojavom preeklampsije kod žena su ukazali da je nivo ekspresije miRNK-376c značajno snižen u tkivu placente žena sa preeklampsijom u poređenju sa ženama bez preeklampsije
5. Rezultati meta-regresije su ukazali da ispitivane karakteristike (starost majke, gestaciona starost u vreme porođaja, BMI, sistolni pritisak u vreme postavljanja dijagnoze PE, dijastolni pritisak u vreme postavljanja dijagnoze PE i telesna masa novorođenčeta) nisu bile značajano povezane sa procenjenom veličinom efekta (SMD) u studijama koje su ispitivale razlike u nivou ekspresije miRNK-210 u tkivu placente kod žena sa i bez preeklampsije
6. Rezultati sistematskog pregleda i meta-analize publikacija u kojima je ispitivana povezanost ekspresije miRNK sa spontanom pojavom preeklampsije kod žena su ukazali da je nivo ekspresije miRNK-210 značajno povišen u perifernoj krvi žena sa preeklampsijom u poređenju sa ženama bez preeklampsije
7. Rezultati sistematskog pregleda publikacija u kojima je ispitivana povezanost izmene histona sa spontanom pojavom preeklampsije kod žena su ukazali na postojanje povezanosti između H3K9me3 i H3K27me3 i nastanka preeklampsije
8. Rezultati sistematskog pregleda publikacija u kojima je ispitivana povezanost genetičkog utiskivanja sa spontanom pojavom preeklampsije kod žena su ukazali na postojanje povezanosti između genetičkog utiskivanja oba roditelja i nastanka preeklampsije
9. Rezultati sistematskog pregleda publikacija u kojima je ispitivana povezanost epigenetskih nalaza (metilacije DNK molekula, ekspresije miRNK, ekspresije izmenjenog histona i genetičkog utiskivanja) sa indukovanom pojavom preeklampsije u eksperimentalnim modelima su ukazali na mali broj vrlo heterogenih istraživanja bez jedinstvenog zaključka

7. LITERATURA

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse D, Spong CY. Pregnancy hypertension. In: Cunningham FG ed. Williams Obstetrics, 24th edn. McGraw-Hill Professional; 2009: 706.
2. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1):S1-S22.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-1131.
4. Ying W, Catov JM, Ouyang P. Hypertensive disorders of pregnancy and future maternal cardiovascular risk. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(17):e009382.
5. Garovic VD, White WM, Vaughan L, Saiki M, Parashuram S, Garcia-Valencia O, Weissgerber TL, Milic N, Weaver A, Mielke MM. Incidence and Long-Term Outcomes of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2323-34.
6. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009; 33(3):130-137.
7. Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS, Shackelford KA, Steiner C, Heuton KR, et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9947):980-1004.
8. Schausberger CE, Jacobs VR, Bogner G, Wolfrum-Ristau P, Fischer T. Hypertensive Disorders of Pregnancy - A Life-Long Risk?! *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013;73(1):47-52.
9. Garovic VD, Bailey KR, Boerwinkle E, Hunt SC, Weder AB, Curb D, et al. Hypertension in pregnancy as a risk factor for cardiovascular disease later in life. *J Hypertens.* 2010;28(4):826-33.
10. Valdiviezo C, Garovic VD, Ouyang P. Preeclampsia and hypertensive disease in pregnancy: Their contributions to cardiovascular risk. *Clin Cardiol.* 2012; 35(3):160-165.
11. Duvekot JJ, Steegers EAP, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010;376:631-44.
12. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: Systematic review and meta-analysis. *Br Med J.* 2007;335(7627):974-7.
13. von Dadelszen P, Magee LA. Preventing deaths due to the hypertensive disorders of pregnancy. Vol. 36, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016; 36: 83-102.
14. Brown CM, Garovic VD. Mechanisms and management of hypertension in pregnant women. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13(5):338-46.
15. Srinivas SK, Edlow AG, Neff PM, Sammel MD, Andrela CM, Elovitz MA. Rethinking IUGR in preeclampsia: Dependent or independent of maternal hypertension? *J Perinatol.* 2009;29(10):680-4.
16. Davies EL, Bell JS, Bhattacharya S. Preeclampsia and preterm delivery: A population-based case-control study. *Hypertens Pregnancy.* 2016;35(4):510-9.
17. Harmon QE, Huang L, Umbach DM, Klungsøyr K, Engel SM, Magnus P, et al. Risk of fetal death with preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2015;125(3):628-35.

18. Hakim J, Senterman MK, Hakim AM. Preeclampsia Is a Biomarker for Vascular Disease in Both Mother and Child: The Need for a Medical Alert System. *Int J Pediatr.* 2013;2013:1–8.
19. Wu CS, Nohr EA, Bech BH, Vestergaard M, Catov JM, Olsen J. Health of children born to mothers who had preeclampsia: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(3):269.e1-269.e10.
20. English FA, Kenny LC, McCarthy FP. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control.* 2015;8:7–12.
21. Trogstad L, Magnus P, Stoltenberg C. Pre-eclampsia: Risk factors and causal models. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011; 25(3):329–342.
22. Paré E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim KH. Clinical risk factors for Preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol.* 2014;124(4):763–70.
23. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: Systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005; 330(7491): 565–7.
24. Roberts JM, Bodnar LM, Patrick TE, Powers RW. The role of obesity in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2011; 1(1):6–16.
25. Shao Y, Qiu J, Huang H, Mao B, Dai W, He X, et al. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and risk of preeclampsia: A birth cohort study in Lanzhou, China. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):400.
26. Cavazos-Rehg PA, Krauss MJ, Spitznagel EL, Bommarito K, Madden T, Olsen MA, et al. Maternal Age and Risk of Labor and Delivery Complications. *Matern Child Health J.* 2015;19(6):1202–11.
27. Grum T, Hintsä S, Hagos G. Dietary factors associated with preeclampsia or eclampsia among women in delivery care services in Addis Ababa, Ethiopia: A case control study. *BMC Res Notes.* 2018;11(1):683.
28. England L, Zhang J. Smoking and risk of preeclampsia: a systematic review. *Fronti Biosci.* 2007; 12: 2471-83.
29. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 2005; 308 (5728): 1592-4.
30. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019;124(7):1094–112.
31. Acharya A, Brima W, Burugu S, Rege T. Prediction of Preeclampsia-Bench to Bedside. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(11):1–12.
32. Eastabrook G, Aksoy T, Bedell S, Penava D, de Vrijer B. Preeclampsia biomarkers: An assessment of maternal cardiometabolic health. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 13: 204-2013.
33. Hassan MF, Rund NMA, Salama AH. An Elevated Maternal Plasma Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 to Placental Growth Factor Ratio at Midtrimester Is a Useful Predictor for Preeclampsia. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:1–8.
34. Garovic VD, Wagner SJ, Turner ST, Rosenthal DW, Watson WJ, Brost BC, et al. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(4):320.e1-320.e7.
35. Ros HS, Lichtenstein P, Lipworth L, Cnattingius S. Genetic Effects on the Liability of Developing Pre-eclampsia and Gestational Hypertension. *Am J Med Genet.* 2000; 91(4): 256-260.
36. Williams PJ, Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011; 25(4): 405–17.
37. Vennou KE, Kontou PI, Braliou GG, Bagos PG. Meta-analysis of gene expression profiles in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2020;19:52–60.
38. Tong M, Chen Q, James JL, Stone PR, Chamley LW. Micro- and nano-vesicles from first trimester human placentae carry Flt-1 and levels are increased in severe preeclampsia. *Front*

- Endocrinol. 2017;8: 174.
39. Baig S, Lim JY, Fernandis AZ, Wenk MR, Kale A, Su LL, et al. Lipidomic analysis of human placental Syncytiotrophoblast microvesicles in adverse pregnancy outcomes. *Placenta*. 2013; 34(5): 436–42.
 40. Brown SHJ, Eather SR, Freeman DJ, Meyer BJ, Mitchell TW. A lipidomic analysis of placenta in preeclampsia: Evidence for lipid storage. *PLoS One*. 2016;11(9): e0163972.
 41. Apicella C, Ruano CSM, Méhats C, Miralles F, Vaiman D. The role of epigenetics in placental development and the etiology of preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11): 2837.
 42. Staff AC, Benton SJ, Von Dadelszen P, Roberts JM, Taylor RN, Powers RW, et al. Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertension*. 2013; 61(5): 932-942.
 43. Khodzhaeva ZS, Kogan YA, Shmakov RG, Klimenchenko NI, Akatyeva AS, Vavina OV, et al. Clinical and pathogenetic features of early- and late-onset pre-eclampsia. *J Matern Neonatal Med*. 2016; 29(18):2980–6.
 44. Tateishi A, Ohira S, Yamamoto Y, Kanno H. Histopathological findings of pregnancy-induced hypertension: histopathology of early-onset type reflects two-stage disorder theory. *Virchows Arch*. 2018;472(4):635–42.
 45. Wójtowicz A, Zembala-Szczerba M, Babczyk D, Kołodziejczyk-Pietruszka M, Lewaczyńska O, Huras H. Early-and Late-Onset Preeclampsia: A Comprehensive Cohort Study of Laboratory and Clinical Findings according to the New ISHHP Criteria. *Int J Hypertens*. 2019;2019: 4108271.
 46. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and Late preeclampsia: Two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension*. 2008;52(5):873–880.
 47. Dupont C, Armant DR, Brenner CA. Epigenetics: Definition, mechanisms and clinical perspective. *Semin Reprod Med*. 2009; 27(5): 351–7.
 48. White WM, Brost BC, Sun Z, Rose C, Craici I, Wagner SJ, et al. Normal early pregnancy: A transient state of epigenetic change favoring hypomethylation. *Epigenetics*. 2012;7(7):729–34.
 49. Gruzieva O, Merid SK, Chen S, Mukherjee N, Hedman AM, Almqvist C, et al. DNA Methylation Trajectories During Pregnancy. *Epigenetics Insights*. 2019;12: 2516865719867090.
 50. Dokras A, Coffin J, Field L, Frakes A, Lee H, Madan A, et al. Epigenetic regulation of maspin expression in the human placenta. *Mol Hum Reprod*. 2006;12(10):611–7.
 51. Chiu RWK, Chim SSC, Wong IHN, Wong CSC, Lee WS, To KF, et al. Hypermethylation of RASSF1A in human and rhesus placentas. *Am J Pathol*. 2007;170(3):941–50.
 52. Papantoniou N, Bagiokos V, Agiannitopoulos K, Kolialexi A, Destouni A, Tounta G, et al. RASSF1A in maternal plasma as a molecular marker of preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2013;33(7):682–7.
 53. Qi YH, Teng F, Zhou Q, Liu YX, Wu JF, Yu SS, et al. Unmethylated-maspin DNA in maternal plasma is associated with severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(9):983–8.
 54. Xiang Y, Cheng Y, Li X, Li Q, Xu J, Zhang J, et al. Up-Regulated Expression and Aberrant DNA Methylation of LEP and SH3PXD2A in Pre-Eclampsia. *PLoS One*. 2013;8(3): e59753.
 55. Li X, Wu C, Shen Y, Wang K, Tang L, Zhou M, et al. Ten-eleven translocation 2 demethylates the MMP9 promoter, and its down-regulation in preeclampsia impairs trophoblast migration and invasion. *J Biol Chem*. 2018;293(26):10059–70.
 56. Sundrani DP, Reddy US, Joshi AA, Mehendale SS, Chavan-Gautam PM, Hardikar AA, et al. Differential placental methylation and expression of VEGF, FLT-1 and KDR genes in human term and preterm preeclampsia. *Clinical Epigenetics* 2013, 5(1): 63.
 57. Blair JD, Langlois S, McFadden DE, Robinson WP. Overlapping DNA methylation profile between placentas with trisomy 16 and early-onset preeclampsia. *Placenta*. 2014;35(3):216–22.
 58. Ge J, Wang J, Zhang F, Diao B, Song ZF, Shan LL, et al. Correlation between MTHFR gene

- methylation and pre-eclampsia, and its clinical significance. *Genet Mol Res.* 2015;14(3):8021–8.
59. Mishra J, Talwar S, Kaur L, Chandio K, Yadav S, Puri M, et al. Differential global and MTHFR gene specific methylation patterns in preeclampsia and recurrent miscarriages: A case-control study from North India. *Gene.* 2019;704:68–73.
 60. Garzon R, Calin GA, Croce CM. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Med.* 2009; 60: 167–79.
 61. Robertson SA, Zhang B, Chan H, Sharkey DJ, Barry SC, Fullston T, et al. MicroRNA regulation of immune events at conception. *Mol Reprod Dev.* 2017; 84 (9): 914–25.
 62. Schjenken JE, Zhang B, Chan HY, Sharkey DJ, Fullston T, Robertson SA. miRNA Regulation of Immune Tolerance in Early Pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2016; 75 (3): 272–80.
 63. Bounds KR, Chiasson VL, Pan LJ, Gupta S, Chatterjee P. MicroRNAs: New Players in the Pathobiology of Preeclampsia. *Front Cardiovasc Med.* 2017; 4:60.
 64. Santa LMR, Teshima LYG, Forero JVF, Giraldo AOC. AngiomiRs: Potential Biomarkers of Pregnancy's Vascular Pathologies. *J Pregnancy.* 2015;2015: 320386.
 65. Hu Y, Li P, Hao S, Liu L, Zhao J, Hou Y. Differential expression of microRNAs in the placentae of Chinese patients with severe pre-eclampsia. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(8):923–9.
 66. Sadovsky Y, Mouillet JF, Ouyang Y, Bayer A, Coyne CB. The function of trophomirs and other micrnas in the human placenta. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(8):1–16.
 67. Zhang Y, Fei M, Xue G, Zhou Q, Jia Y, Li L, et al. Elevated levels of hypoxia-inducible microRNA-210 in pre-eclampsia: New insights into molecular mechanisms for the disease. *J Cell Mol Med.* 2012;16(2):249–59.
 68. Laganà AS, Vitale SG, Sapia F, Valenti G, Corrado F, Padula F, et al. miRNA expression for early diagnosis of preeclampsia onset: hope or hype? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31 (6): 817-821.
 69. Ultimo S, Zauli G, Martelli AM, Vitale M, Mccubrey JA, Capitani S, et al. Cardiovascular disease-related miRNAs expression: potential role as biomarkers and effects of training exercise. *Oncotarget.* 2018; 9(24): 17238-17254.
 70. Takizawa T, Ishibashi O, Ohkuchi A, Moksed Ali M, Kurashina R, Luo SS, et al. Hydroxysteroid (17-β) dehydrogenase 1 is dysregulated by miR-210 and miR-518c that are aberrantly expressed in preeclamptic placentas: A novel marker for predicting preeclampsia. *Hypertension.* 2012;59(2):265–73.
 71. Zhang Y, Diao Z, Su L, Sun H, Li R, Cui H, et al. MicroRNA-155 contributes to preeclampsia by down-regulating CYR61. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(5):466.e1-466.e7.
 72. Kornberg RD. Chromatin structure: A repeating unit of histones and DNA. *Science.* 1974; 184 (4139): 868-871.
 73. Kouzarides T. Chromatin Modifications and Their Function. *Cell.* 2007; 128(4): 693–705.
 74. Eddy AC, Chapman H, George EM. Acute Hypoxia and Chronic Ischemia Induce Differential Total Changes in Placental Epigenetic Modifications. *Reprod Sci.* 2019;26(6):766–73.
 75. Gebremedhin KG, Rademacher DJ. Histone H3 acetylation in the postmortem Parkinson's disease primary motor cortex. *Neurosci Lett.* 2016;627:121–5.
 76. Alahari S, Post M, Rolfo A, Weksberg R, Caniggia I. Compromised JMJD6 Histone Demethylase Activity Affects VHL Gene Repression in Preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1545–57.
 77. Gnarr JR, Ward JM, Porter FD, Wagner JR, Devor DE, Grinberg A, et al. Defective placental vasculogenesis causes embryonic lethality in VHL-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94 (17): 9102-9107.
 78. Reik W, Walter J. Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat Rev Genet.* 2001; 2(1): 21-321.
 79. Li E. Chromatin modification and epigenetic reprogramming in mammalian development. *Nat Rev Genet.* 2002; 3(9): 662–73.

80. Malnou EC, Umlauf D, Mouysset M, Cavaillé J. Imprinted MicroRNA Gene Clusters in the Evolution, Development, and Functions of Mammalian Placenta. *Front Genet.* 2019; 9: 706.
81. Peters J. The role of genomic imprinting in biology and disease: An expanding view. *Nat Rev Genet.* 2014; 15(8): 517–30.
82. da Rocha ST, Ferguson-Smith AC. Genomic imprinting. *Curr Biol.* 2004;14(16):R646-9.
83. Frost JM, Moore GE. The importance of imprinting in the human placenta. *PLoS Genet.* 2010; 6(7): e1001015.
84. Christians JK, Leavey K, Cox BJ. Associations between imprinted gene expression in the placenta, human fetal growth and preeclampsia. *Biol Lett.* 2017;13(11): 20170643.
85. Kanayama N, Takahashi K, Matsuura T, Sugimura M, Kobayashi T, Moniwa N, et al. Deficiency in p57 Kip2 expression induces preeclampsia-like symptoms in mice. *Mol Hum Reprod.* 2002; 8(12): 1129-1135.
86. Romanelli V, Belinchón A, Campos-Barros A, Heath KE, García-Miñaur S, Martínez-Glez V, et al. CDKN1C Mutations in HELLP/Preeclamptic Mothers of Beckwith-Wiedemann Syndrome (BWS) Patients. *Placenta.* 2009;30(6):551–4.
87. Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature.* 2004;429(6990):457-463.
88. Falls JG, Pulford DJ, Wylie AA, Jirtle RL. Genomic imprinting: Implications for human disease. *Am J Pathol.* 1999; 154: 635–47.
89. Jirtle RL. Genomic Imprinting and Cancer. *Exp Cell Res.* 1999; 248: 18-24.
90. Ioannidis JPA, Fanelli D, Dunne DD, Goodman SN. Meta-research: Evaluation and Improvement of Research Methods and Practices. *PLoS Biol.* 2015;13(10):1–7.
91. Macleod MR, Michie S, Roberts I, Dirnagl U, Chalmers I, Ioannidis JPA, et al. Biomedical research: Increasing value, reducing waste. *Lancet.* 2014; 383 (9912): 101–4.
92. Ioannidis JPA. Meta-research: Why research on research matters. *PLoS Biol.* 2018;16(3): e2005468.
93. Borenstein M, Hedges L V., Higgins JPT, Rothstein H. Introduction to meta-analysis. John Wiley & Sons; 2009.
94. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2* The Cochrane Collaboration; 2009.
95. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343(7829): d5928.
96. Haidich AB. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia.* 2010; 14 (Suppl 1): 29-37.
97. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009; 6(7): e1000100.
98. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000;283(15):2008-12.
99. Sterne JA, Egger M, Smith GD. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ.* 2001;323(7304):101-5.
100. Glass G V. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educational Research.* 1976; 5: 3-8.
101. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003; 327: 557-60.
102. Thompson SG, Sharp SJ. Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods. *Stat Med.* 1999;18(20):2693-2708.

103. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses 2000.
104. Nikolakopoulou A, Mavridis D, Salanti G. How to interpret meta-analysis models: Fixed effect and random effects meta-analyses. *Evid Based Ment Health*. 2014;17(2):64.
105. Bellido ML, Radpour R, Lapaire O, Bie I De, Hösli I, Bitzer J, et al. MALDI-TOF Mass Array Analysis of RASSF1A and SERPINB5 Methylation Patterns in Human Placenta and Plasma. *Biol Reprod*. 2010;82(4):745–50.
106. Lin L, Yu Y, Zhang Z, Yang Y. Significant hypomethylation of TNFAIP8 and increased expression in the placenta and peripheral blood cells from early-onset preeclamptic patients. *Int J Clin Exp Med*. 2016; 9(6): 10384-10393.
107. Wilson SL, Liu Y, Robinson WP. Placental telomere length decline with gestational age differs by sex and TERT, DNMT1, and DNMT3A DNA methylation. *Placenta*. 2016;48:26–33.
108. Zhao M, Li L, Yang X, Cui J, Li H. FN1, FOS, and ITGA5 induce preeclampsia: Abnormal expression and methylation. *Hypertens Pregnancy*. 2017;36(4):302–9.
109. Saraswathy S, Sahai K, Arora D, Krishnan M, Mendiratta SL, Biswas S, et al. Fetal-specific hypermethylated RASSF1A quantification in pregnancy. *J Matern Neonatal Med*. 2017; 30(7): 849–53.
110. Zhao F, Wang J, Liu R, Yang J, Cui K, Wu Y, et al. Quantification and application of the placental epigenetic signature of the RASSF1A gene in maternal plasma. *Prenat Diagn*. 2010; 30(8): 778–82.
111. Zhao A, Cheng Y, Li X, Li Q, Wang L, Xu J, et al. Promoter hypomethylation of COMT in human placenta is not associated with the development of pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod*. 2011; 17(3): 199–206.
112. Yan YH, Yi P, Zheng YR, Yu LL, Han J, Han XM, Li L. Screening for preeclampsia pathogenesis related genes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17(22): 3083-3094.
113. Liu Q, Qiao FY, Shi XW, Liu HY, Gong X, Wu YY. Promoter hypomethylation and increased maspin expression in preeclamptic placentas in a Chinese population. *Placenta*. 2014; 35(11): 876–82.
114. Nomura Y, Lambertini L, Rialdi A, Lee M, Mystal EY, Grabie M, et al. Global methylation in the placenta and umbilical cord blood from pregnancies with maternal gestational diabetes, preeclampsia, and obesity. *Reprod Sci*. 2014; 21(1):131–7.
115. Ching T, Song MA, Tiirikainen M, Molnar J, Berry M, Towner D, et al. Genome-wide hypermethylation coupled with promoter hypomethylation in the chorioamniotic membranes of early onset pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod*. 2014;20(9):885–904.
116. Ching T, Ha J, Song MA, Tiirikainen M, Molnar J, Berry MJ, et al. Genome-scale hypomethylation in the cord blood dnas associated with early onset preeclampsia. *Clin Epigenetics*. 2015;7(1): 21.
117. Xuan J, Jing Z, Yuanfang Z, Xiaoju H, Pei L, Guiyin J, et al. Comprehensive analysis of DNA methylation and gene expression of placental tissue in preeclampsia patients. *Hypertens Pregnancy*. 2016; 35(1):129–38.
118. Gunel T, Zeybek YG, Akçakaya P, Kalelioğlu I, Benian A, Ermis H, et al. Serum microRNA expression in pregnancies with preeclampsia. *Genet Mol Res*. 2011;10(4):4034–40.
119. Yang S, Li H, Ge Q, Guo L, Chen F. Deregulated microRNA species in the plasma and placenta of patients with preeclampsia. *Mol Med Rep*. 2015; 12(1):527–34.
120. Munaut C, Tebache L, Blacher S, Noël A, Nisolle M, Chantraine F. Dysregulated circulating miRNAs in preeclampsia. *Biomed Reports*. 2016;5(6):686–92.
121. Sandrim VC, Dias MC, Bovolato AL, Tanus-Santos JE, Deffune E, Cavalli RC. Plasma from pre-eclamptic patients induces the expression of the anti-angiogenic miR-195-5p in endothelial cells. *J Cell Mol Med*. 2016; 20(6):1198-200.

122. Han L, Zhao Y, Luo QQ, Liu XX, Lu SS, Zou L. The significance of miR-145 in the prediction of preeclampsia. *Bratislava Med J.* 2017;118(9):523–8.
123. Hu TX, Guo X, Wang G, Gao L, He P, Xia Y, et al. MiR133b is involved in endogenous hydrogen sulfide suppression of sFlt-1 production in human placenta. *Placenta.* 2017;52:33–40.
124. Jin M, Li H, Xu H, Huo G, Yao Y. MicroRNA-20b inhibits trophoblast cell migration and invasion by targeting MMP-2. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017; 10(11):10901-10909.
125. Luo S, Cao N, Tang Y, Gu W. Identification of key microRNAs and genes in preeclampsia by bioinformatics analysis. *PLoS One.* 2017;12(6): e0178549.
126. Xiao J, Tao T, Yin Y, Zhao L, Yang L, Hu L. miR-144 may regulate the proliferation, migration and invasion of trophoblastic cells through targeting PTEN in preeclampsia. *Biomed Pharmacother.* 2017; 94:341–53.
127. Xu H, Zhang X. Abnormal expression of microRNA-370 regulates Endoglin expression in preeclampsia. *Int J Clin Exp Med.* 2017; 10(3):4943-4949.
128. Fang YN, Huang ZL, Li H, Tan WB, Zhang QG, Wang L, Wu JL. Highly expressed miR-182-5p can promote preeclampsia progression by degrading RND3 and inhibiting HTR-8/SVneo cell invasion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018; 22(20):6583-6590.
129. Lázár L, Nagy B, Molvarec A, Szarka A, Rigó J. Role of hsa-miR-325 in the etiopathology of preeclampsia. *Mol Med Rep.* 2012;6(3):597–600.
130. Gao X, Li H, Wei JX. MiR-4421 regulates the progression of preeclampsia by regulating CYP11B2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(6):1533-1540.
131. Guo L, Liu Y, Guo Y, Yang Y, Chen B. MicroRNA-423–5p inhibits the progression of trophoblast cells via targeting IGF2BP1. *Placenta.* 2018;74:1–8.
132. Liu F, Wu K, Wu W, Chen Y, Wu H, Wang H, et al. MiR-203 contributes to pre-eclampsia via inhibition of VEGFA expression. *Mol Med Rep.* 2018;17(4):5627–34.
133. Wang N, Feng Y, Xu J, Zou J, Chen M, He Y, et al. miR-362-3p regulates cell proliferation, migration and invasion of trophoblastic cells under hypoxia through targeting Pax3. *Biomed Pharmacother.* 2018;99:462–8.
134. Hromadnikova I, Dvorakova L, Kotlabova K, Krofta L. The prediction of gestational hypertension, preeclampsia and fetal growth restriction via the first trimester screening of plasma exosomal C19MC microRNAs. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):2972.
135. Hromadnikova I, Kotlabova K, Dvorakova L, Krofta L. Postpartum profiling of microRNAs involved in pathogenesis of cardiovascular/cerebrovascular diseases in women exposed to pregnancy-related complications. *Int J Cardiol.* 2019;291:158–67.
136. Li R, Wang N, Xue M, Long W, Cheng C, Mi C, et al. A potential regulatory network among WDR86-AS1, miR-10b-3p, and LITAF is possibly involved in preeclampsia pathogenesis. *Cell Signal.* 2019;55:40–52.
137. Liu E, Liu Z, Zhou Y, Chen M, Wang L, Li J. MicroRNA-142-3p inhibits trophoblast cell migration and invasion by disrupting the TGF- β 1/Smad3 signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2019; 19(5):3775-3782.
138. Sekar D, Lakshmanan G, Mani P, Biruntha M. Methylation-dependent circulating microRNA 510 in preeclampsia patients. *Hypertens Res.* 2019; 42(10):1647-1648.
139. Wang N, Li R, Xue M. Potential regulatory network in the PSG10P/miR-19a-3p/IL1RAP pathway is possibly involved in preeclampsia pathogenesis. *J Cell Mol Med.* 2019;23(2):852–64.
140. Kumar P, Luo Y, Tudela C, Alexander JM, Mendelson CR. The c-Myc-Regulated MicroRNA-17~92 (miR-17~92) and miR-106a~363 Clusters Target hCYP19A1 and hGCM1 To Inhibit Human Trophoblast Differentiation. *Mol Cell Biol.* 2013;33(9):1782–96.
141. Wang Z, Wang P, Wang Z, Qin Z, Xiu X, Xu D, et al. MiRNA-548c-5p downregulates inflammatory response in preeclampsia via targeting PTPRO. *J Cell Physiol.* 2019; 234(7):

- 11149–55.
142. Yang Y, Li H, Ma Y, Zhu X, Zhang S, Li J. MiR-221-3p is down-regulated in preeclampsia and affects trophoblast growth, invasion and migration partly via targeting thrombospondin 2. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:127–34.
 143. Wang Y, Zhang Y, Wang H, Wang J, Zhang Y, Wang Y, et al. Aberrantly up-regulated miR-20a in pre-eclamptic placenta compromised the proliferative and invasive behaviors of trophoblast cells by targeting forkhead box protein A1. *Int J Biol Sci.* 2014;10(9):973–82.
 144. Zou Y, Jiang Z, Yu X, Zhang Y, Sun M, Wang W, et al. MiR-101 regulates apoptosis of trophoblast HTR-8/SVneo cells by targeting endoplasmic reticulum (ER) protein 44 during preeclampsia. *J Hum Hypertens.* 2014;28(10):610–6.
 145. Ding J, Huang F, Wu G, Han T, Xu F, Weng D, et al. MiR-519d-3p suppresses invasion and migration of trophoblast cells via targeting MMP-2. *PLoS One.* 2015;10(3): e0120321.
 146. Hu E, Ding L, Miao H, Liu F, Liu D, Dou H, et al. MiR-30a attenuates immunosuppressive functions of IL-1 β -elicited mesenchymal stem cells via targeting TAB3. *FEBS Lett.* 2015; 589(24): 3899–907.
 147. Sun M, Chen H, Liu J, Tong C, Meng T. MicroRNA-34a inhibits human trophoblast cell invasion by targeting MYC. *BMC Cell Biol.* 2015;16(1): 21.
 148. Winger EE, Reed JL, Ji X. First-trimester maternal cell microRNA is a superior pregnancy marker to immunological testing for predicting adverse pregnancy outcome. *J Reprod Immunol.* 2015;110:22–35.
 149. Anderson CM, Ralph JL, Wright ML, Linggi B, Ohm JE. DNA Methylation as a Biomarker for Preeclampsia. *Biol Res Nurs.* 2014;16(4):409–20.
 150. Anton L, Brown AG, Bartolomei MS, Elovitz MA. Differential methylation of genes associated with cell adhesion in preeclamptic placentas. *PLoS One.* 2014 Jun 25;9(6):e100148.
 151. Blair JD, Yuen RKC, Lim BK, McFadden DE, von Dadelszen P, Robinson WP. Widespread DNA hypomethylation at gene enhancer regions in placentas associated with early-onset preeclampsia. *Mol Hum Reprod.* 2013;19(10):697–708.
 152. Chelbi ST, Doridot L, Mondon F, Dussour C, Rebourcet R, Busato F, et al. Combination of promoter hypomethylation and PDX1 overexpression leads to TBX15 decrease in vascular IUGR placentas. *Epigenetics.* 2011;6(2):247–55.
 153. Czikk MJ, Drewlo S, Baczyk D, Adamson SL, Kingdom J. Dual specificity phosphatase 9 (DUSP9) expression is down-regulated in the severe pre-eclamptic placenta. *Placenta.* 2013;34(2):174–81.
 154. Gao WL, Li D, Xiao ZX, Liao QP, Yang HX, Li YX, et al. Detection of global DNA methylation and paternally imprinted H19 gene methylation in preeclamptic placentas. *Hypertens Res.* 2011;34(5):655–61.
 155. Herzog EM, Eggink AJ, Willemsen SP, Sliker RC, Wijnands KPJ, Felix JF, et al. Early- and late-onset preeclampsia and the tissue-specific epigenome of the placenta and newborn. *Placenta.* 2017;58:122–32.
 156. Hogg K, Blair JD, McFadden DE, von Dadelszen P, Robinson WP. Early Onset Pre-Eclampsia Is Associated with Altered DNA Methylation of Cortisol-Signalling and Steroidogenic Genes in the Placenta. *PLoS One.* 2013;8(5): e62969.
 157. Hogg K, Blair JD, von Dadelszen P, Robinson WP. Hypomethylation of the LEP gene in placenta and elevated maternal leptin concentration in early onset pre-eclampsia. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;367(1–2):64–73.
 158. Jia RZ, Zhang X, Hu P, Liu XM, Hua XD, Wang X, et al. Screening for differential methylation status in human placenta in preeclampsia using a CpG island plus promoter microarray. *Int J Mol Med.* 2012;30(1):133–41.
 159. Jia Y, Li T, Huang X, Xu X, Zhou X, Jia L, et al. Dysregulated DNA Methyltransferase 3A

- Upregulates IGFBP5 to Suppress Trophoblast Cell Migration and Invasion in Preeclampsia. *Hypertension*. 2017;69(2):356–66.
160. Kim HJ, Kim SY, Lim JH, Kwak DW, Park SY, Ryu HM. Quantification and application of potential epigenetic markers in maternal plasma of pregnancies with hypertensive disorders. *Int J Mol Sci*. 2015;16(12):29875–88.
 161. Liu H, Tang Y, Liu X, Zhou Q, Xiao X, Lan F, et al. 14-3-3 tau (YWHAQ) gene promoter hypermethylation in human placenta of preeclampsia. *Placenta*. 2014;35(12):981–8.
 162. Lu L, Hou Z, Li L, Yang Y, Wang X, Zhang B, et al. Methylation pattern of H19 exon 1 is closely related to preeclampsia and trophoblast abnormalities. *Int J Mol Med*. 2014;34(3):765–71.
 163. Mousa AA, Cappello RE, Estrada-Gutierrez G, Shukla J, Romero R, Strauss JF, et al. Preeclampsia is associated with alterations in DNA methylation of genes involved in collagen metabolism. *Am J Pathol*. 2012;181(4):1455–63.
 164. Muller HM, Ivarsson L, Schrocksnadel H, et al. DNA methylation changes in sera of women in early pregnancy are similar to those in advanced breast cancer patients. *Clin Chem*. 2004; 50(6): 1065-1068.
 165. Rezaei M, Eskandari F, Mohammadpour-Gharehbagh A, Harati-Sadegh M, Teimoori B, Salimi S. Hypomethylation of the miRNA-34a gene promoter is associated with Severe Preeclampsia. *Clin Exp Hypertens*. 2019;41(2):118–22.
 166. Shimanuki Y, Mitomi H, Fukumura Y, Makino S, Itakura A, Yao T, et al. Alteration of Delta-like ligand 1 and Notch 1 receptor in various placental disorders with special reference to early onset preeclampsia. *Hum Pathol*. 2015;46(8):1129–37.
 167. Tsui DWY, Chan KCA, Chim SSC, Chan LW, Leung TY, Lau TK, et al. Quantitative aberrations of hypermethylated RASSF1A gene sequences in maternal plasma in pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. 2007;27(13):1212–8.
 168. Wilson SL, Leavey K, Cox BJ, Robinson WP. Mining DNA methylation alterations towards a classification of placental pathologies. *Hum Mol Genet*. 2018;27(1):135–46.
 169. Mohammadpour-Gharehbagh A, Teimoori B, Narooei-nejad M, Mehrabani M, Saravani R, Salimi S. The association of the placental MTHFR 3'-UTR polymorphisms, promoter methylation, and MTHFR expression with preeclampsia. *J Cell Biochem*. 2018;119(2):1346–54.
 170. Ye W, Shen L, Xiong Y, Zhou Y, Gu H, Yang Z. Preeclampsia is Associated with Decreased Methylation of the GNA12 Promoter. *Ann Hum Genet*. 2016;80(1):7–10.
 171. Yuen RKC, Pëaherrera MS, Von Dadelszen P, McFadden DE, Robinson WP. DNA methylation profiling of human placentas reveals promoter hypomethylation of multiple genes in early-onset preeclampsia. *Eur J Hum Genet*. 2010;18(9):1006–12.
 172. Zhu L, Lv R, Kong L, Cheng H, Lan F, Li X. Genome-wide mapping of 5mC and 5hmC identified differentially modified genomic regions in late-onset severe preeclampsia: A pilot study. *PLoS One*. 2015;10(7): e0134119.
 173. Wang T, Xiang Y, Zhou X, Zheng X, Zhang H, Zhang X, et al. Epigenome-wide association data implicate fetal/maternal adaptations contributing to clinical outcomes in preeclampsia. *Epigenomics*. 2019;11(9):1003–19.
 174. Zhang L, Leng M, Li Y, Yuan Y, Yang B, Li Y, et al. Altered DNA methylation and transcription of WNT2 and DKK1 genes in placentas associated with early-onset preeclampsia. *Clin Chim Acta*. 2019;490:154–60.
 175. Mohammadpour-Gharehbagh A, jahantigh D, Eskandari M, Sadegh MH, Nematollahi MH, Rezaei M, et al. Genetic and epigenetic analysis of the BAX and BCL2 in the placenta of pregnant women complicated by preeclampsia. *Apoptosis*. 2019;24(3–4):301–11.
 176. Gao S, Wang Y, Han S, Zhang Q. Up-regulated microRNA-300 in maternal whole peripheral blood and placenta associated with pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *Int J Clin*

- Exp Pathol. 2017; 10(4):4232-4242.
177. Motawi TM, Sabry D, Maurice NW, Rizk SM. Role of mesenchymal stem cells exosomes derived microRNAs; miR-136, miR-494 and miR-495 in pre-eclampsia diagnosis and evaluation. Arch Biochem Biophys. 2018;659:13–21.
 178. Zhu XM, Han T, Sargent IL, Yin GW, Yao YQ. Differential expression profile of microRNAs in human placentas from preeclamptic pregnancies vs normal pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 2009; 200(6): 661.e1-7.
 179. Guo L, Yang Q, Lu J, Li H, Ge Q, Gu W, et al. A comprehensive survey of miRNA repertoire and 3' addition events in the placentas of patients with pre-eclampsia from high-throughput sequencing. PLoS One. 2011;6(6): e21072.
 180. Yang Q, Lu J, Wang S, Li H, Ge Q, Lu Z. Application of next-generation sequencing technology to profile the circulating microRNAs in the serum of preeclampsia versus normal pregnant women. Clin Chim Acta. 2011;412(23–24):2167–73.
 181. Liu L, Wang Y, Fan H, Zhao X, Liu D, Hu Y, et al. MicroRNA-181a regulates local immune balance by inhibiting proliferation and immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells. Stem Cells. 2012;30(8):1756–70.
 182. Wu L, Zhou H, Lin H, Qi J, Zhu C, Gao Z, et al. Circulating microRNAs are elevated in plasma from severe preeclamptic pregnancies. Reproduction. 2012;143(3):389–97.
 183. Hromadnikova I, Kotlabova K, Ondrackova M, Kestlerova A, Novotna V, Hympanova L, et al. Circulating C19MC MicroRNAs in preeclampsia, gestational hypertension, and fetal growth restriction. Mediators Inflamm. 2013;2013:186041.
 184. Li H, Ge Q, Guo L, Lu Z. Maternal plasma miRNAs expression in preeclamptic pregnancies. Biomed Res Int. 2013;2013: 970265.
 185. Li P, Guo W, Du L, Zhao J, Wang Y, Liu L, et al. MicroRNA-29b contributes to pre-eclampsia through its effects on apoptosis, invasion and angiogenesis of trophoblast cells. Clin Sci. 2013;124(1):27–40.
 186. Chen YS, Shen L, Mai RQ, Wang Y. Levels of microRNA-181b and plasminogen activator inhibitor-1 are associated with hypertensive disorders complicating pregnancy. Exp Ther Med. 2014;8(5):1523–7.
 187. Luque A, Farwati A, Crovetto F, Crispi F, Figueras F, Gratacós E, et al. Usefulness of circulating microRNAs for the prediction of early preeclampsia at first-trimester of pregnancy. Sci Rep. 2014;4: 4882.
 188. Weedon-Fekjær MS, Sheng Y, Sugulle M, Johnsen GM, Herse F, Redman CW, et al. Placental miR-1301 is dysregulated in early-onset preeclampsia and inversely correlated with maternal circulating leptin. Placenta. 2014;35(9):709–17.
 189. Winger EE, Reed JL, Ji X. First Trimester PbmC Microrna Predicts Adverse Pregnancy Outcome. Am J Reprod Immunol. 2014;72(5):515–26.
 190. Zhao G, Zhou X, Chen S, Miao H, Fan H, Wang Z, et al. Differential expression of microRNAs in decidua-derived mesenchymal stem cells from patients with pre-eclampsia. J Biomed Sci. 2014;21(1): 81.
 191. Hromadnikova I, Kotlabova K, Hympanova L, Krofta L. Cardiovascular and cerebrovascular disease associated microRNAs are dysregulated in placental tissues affected with gestational hypertension, preeclampsia and intrauterine growth restriction. PLoS One. 2015;10(9): e0138383.
 192. Miura K, Higashijima A, Murakami Y, Tsukamoto O, Hasegawa Y, Abe S, et al. Circulating chromosome 19 miRNA cluster microRNAs in pregnant women with severe pre-eclampsia. J Obstet Gynaecol Res. 2015;41(10):1526–32.
 193. Murphy MSQ, Casselman RC, Tayade C, Smith GN. Differential expression of plasma microRNA in preeclamptic patients at delivery and 1 year postpartum. Am J Obstet Gynecol.

- 2015;213(3):367.e1-9.
194. Hromadnikova I, Kotlabova K, Hympanova L, Krofta L. Gestational hypertension, preeclampsia and intrauterine growth restriction induce dysregulation of cardiovascular and cerebrovascular disease associated microRNAs in maternal whole peripheral blood. *Thromb Res.* 2016;137:126–40.
 195. Hu TX, Wang G, Guo XJ, Sun QQ, He P, Gu H, et al. MiR 20a,-20b and -200c are involved in hydrogen sulfide stimulation of VEGF production in human placental trophoblasts. *Placenta.* 2016;39:101–10.
 196. Ospina-Prieto S, Chaiwangyen W, Herrmann J, Groten T, Schleussner E, Markert UR, et al. MicroRNA-141 is upregulated in preeclamptic placentae and regulates trophoblast invasion and intercellular communication. *Transl Res.* 2016;172:61–72.
 197. Sandrim VC, Luizon MR, Palei AC, Tanus-Santos JE, Cavalli RC. Circulating microRNA expression profiles in pre-eclampsia: evidence of increased miR-885-5p levels. *BJOG.* 2016; 123(13): 2120-2128.
 198. Yang W, Wang A, Zhao C, Li Q, Pan Z, Han X, et al. MiR-125b enhances IL-8 production in early-onset severe preeclampsia by targeting sphingosine-1-phosphate lyase 1. *PLoS One.* 2016;11(12): e0166940.
 199. Adel S, Mansour A, Louka M, Matboli M, Elmekki SF, Swelam N. Evaluation of MicroRNA-210 and Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 2 in Pre-eclampsia. *Gene.* 2017;596:105–9.
 200. Gan L, Liu Z, Wei M, Chen Y, Yang X, Chen L, Xiao X. MiR-210 and miR-155 as potential diagnostic markers for pre-eclampsia pregnancies. *Medicine.* 2017;96(28):e7515.
 201. Gunel T, Hosseini MK, Gumusoglu E, Kisakesen HI, Benian A, Aydinli K. Expression profiling of maternal plasma and placenta microRNAs in preeclamptic pregnancies by microarray technology. *Placenta.* 2017;52:77–85.
 202. Hromadnikova I, Kotlabova K, Ivankova K, Vedmetskaya Y, Krofta L. Profiling of cardiovascular and cerebrovascular disease associated microRNA expression in umbilical cord blood in gestational hypertension, preeclampsia and fetal growth restriction. *Int J Cardiol.* 2017; 249: 402–9.
 203. Jairajpuri DS, Malalla ZH, Mahmood N, Almawi WY. Circulating microRNA expression as predictor of preeclampsia and its severity. *Gene.* 2017;627:543–8.
 204. Lu TM, Lu W, Zhao LJ. MicroRNA-137 Affects Proliferation and Migration of Placenta Trophoblast Cells in Preeclampsia by Targeting ERR α . *Reprod Sci.* 2017;24(1):85–96.
 205. Meng H-X, Xu L-N, Jing G, Qian L, Qi M-G. MiR-223 promotes trophoblast cell survival and invasion by targeting STAT3 in preeclampsia. *Int J Clin Exp Med.* 2017; 10(4):6577-6585.
 206. Nizyaeva N V., Kulikova G V., Nagovitsyna MN, Kan NE, Prozorovskaya KN, Shchegolev AI, et al. Expression of MicroRNA-146a and MicroRNA-155 in Placental Villi in Early- and Late-Onset Preeclampsia. *Bull Exp Biol Med.* 2017;163(3):394–9.
 207. Shao X, Liu Y, Liu M, Wang Y, Yan L, Wang H, et al. Testosterone Represses Estrogen Signaling by Upregulating miR-22: A Mechanism for Imbalanced Steroid Hormone Production in Preeclampsia. *Hypertension.* 2017;69(4):721–30.
 208. Yang X, Zhang J, Ding Y. Association of microRNA-155, interleukin 17A, and proteinuria in preeclampsia. *Medicine.* 2017; 96(18):e6509.
 209. Gunel T, Kamali N, Hosseini MK, Gumusoglu E, Benian A, Aydinli K. Regulatory effect of miR-195 in the placental dysfunction of preeclampsia. *J Matern Neonatal Med.* 2020;33(6):901–8.
 210. Martinez-Fierro ML, Garza-Veloz I, Gutierrez-Arteaga C, Delgado-Enciso I, Barbosa-Cisneros OY, Flores-Morales V, et al. Circulating levels of specific members of chromosome 19 microRNA cluster are associated with preeclampsia development. *Arch Gynecol Obstet.*

- 2018;297(2):365–71.
211. Nizyaeva N V., Kulikova G V., Nagovitsyna MN, Kan NE, Prozorovskaya KN, Shchegolev AI. Change in OncomicroRNA Expression in the Placenta during Preeclampsia. *Bull Exp Biol Med.* 2018;165(6):793–7.
 212. Timofeeva A V., Gusar VA, Kan NE, Prozorovskaya KN, Karapetyan AO, Bayev OR, et al. Identification of potential early biomarkers of preeclampsia. *Placenta.* 2018;61:61–71.
 213. Wang H, Zhang L, Guo X, Bai Y, Li YX, Sha J, et al. MiR-195 modulates oxidative stress-induced apoptosis and mitochondrial energy production in human trophoblasts via flavin adenine dinucleotide-dependent oxidoreductase domain-containing protein 1 and pyruvate dehydrogenase phosphatase regulatory subunit. *J Hypertens.* 2018;36(2):306–18.
 214. Wang Y, Lumbers ER, Arthurs AL, De Meaultsart CC, Mathe A, Avery-Kiejda KA, et al. Regulation of the human placental (pro)renin receptor-prorenin-angiotensin system by microRNAs. *Mol Hum Reprod.* 2018;24(9):453–64.
 215. Awamleh Z, Gloor GB, Han VKM. Placental microRNAs in pregnancies with early onset intrauterine growth restriction and preeclampsia: potential impact on gene expression and pathophysiology. *BMC Med Genomics.* 2019; 12(1):91.
 216. Dong K, Zhang X, Ma L, Gao N, Tang H, Jian F, et al. Downregulations of circulating miR-31 and miR-21 are associated with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2019;17:59–63.
 217. Hocaoglu M, Demirer S, Senturk H, Turgut A, Komurcu-Bayrak E. Differential expression of candidate circulating microRNAs in maternal blood leukocytes of the patients with preeclampsia and gestational diabetes mellitus. *Pregnancy Hypertens.* 2019;17:5–11.
 218. Martinez-Fierro ML, Carrillo-Arriaga JG, Luevano M, Lugo-Trampe A, Delgado-Enciso I, Rodriguez-Sanchez IP, et al. Serum levels of miR-628-3p and miR-628-5p during the early pregnancy are increased in women who subsequently develop preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2019;16:120–5.
 219. Pillay P, Vatish M, Duarte R, Moodley J, Mackraj I. Exosomal microRNA profiling in early and late onset preeclamptic pregnant women reflects pathophysiology. *Int J Nanomedicine.* 2019;14:5637–57.
 220. Xiaobo Z, Qizhi H, Zhiping W, Tao D. Down-regulated miR-149-5p contributes to preeclampsia via modulating endoglin expression. *Pregnancy Hypertens.* 2019;15:201–8.
 221. Youssef HMG, Marei ES. Association of MicroRNA-210 and MicroRNA-155 with severity of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2019;17:49–53.
 222. Chelbi ST, Mondon F, Jammes H, Buffat C, Mignot TM, Tost J, et al. Expressional and epigenetic alterations of placental serine protease inhibitors: SERPINA3 is a potential marker of preeclampsia. *Hypertension.* 2007;49(1):76–83.
 223. Bourque DK, Avila L, Peñaherrera M, von Dadelszen P, Robinson WP. Decreased Placental Methylation at the H19/IGF2 Imprinting Control Region is Associated with Normotensive Intrauterine Growth Restriction but not Preeclampsia. *Placenta.* 2010;31(3):197–202.
 224. Wang Z, Lu S, Liu C, Zhao B, Pei K, Tian L, et al. Expressional and epigenetic alterations of placental matrix metalloproteinase 9 in preeclampsia. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26(2):96–102.
 225. Kulkarni A, Chavan-Gautam P, Mehendale S, Yadav H, Joshi S. Global DNA methylation patterns in placenta and its association with maternal hypertension in Pre-eclampsia. *DNA Cell Biol.* 2011;30(2):79–84.
 226. Mousa AA, Archer KJ, Cappello R, Estrada-Gutierrez G, Isaacs CR, Strauss JF, et al. DNA methylation is altered in maternal blood vessels of women with preeclampsia. *Reprod Sci.* 2012;19(12):1332–42.
 227. Mousa AA, Strauss III JF, Walsh SW. Reduced Methylation of the Thromboxane Synthase Gene Is Correlated With Its Increased Vascular Expression in Preeclampsia. *Hypertension.* 2012; 59(6): 1249-1255.

228. Kim MJ, Kim SY, Park SY, Ahn HK, Chung JH, Ryu HM. Association of fetal-derived hypermethylated RASSF1A concentration in placenta-mediated pregnancy complications. *Placenta*. 2013;34(1):57–61.
229. Ruebner M, Strissel PL, Ekici AB, Stiegler E, Dammer U, Goecke TW, et al. Reduced Syncytin-1 Expression Levels in Placental Syndromes Correlates with Epigenetic Hypermethylation of the ERVW-1 Promoter Region. *PLoS One*. 2013;8(2): e56145.
230. White WM, Brost B, Sun Z, Rose C, Craici I, Wagner SJ, et al. Genome-wide methylation profiling demonstrates hypermethylation in maternal leukocyte DNA in preeclamptic compared to normotensive pregnancies. *Hypertens Pregnancy*. 2013;32(3):257–69.
231. Xiang Y, Zhang X, Li Q, Xu J, Zhou X, Wang T, et al. Promoter hypomethylation of TIMP3 is associated with pre-eclampsia in a Chinese population. *Mol Hum Reprod*. 2013;19(3):153–9.
232. Chu T, Bunce K, Shaw P, Shridhar V, Althouse A, Hubel C, et al. Comprehensive analysis of preeclampsia-associated DNA methylation in the placenta. *PLoS One*. 2014;9(9): e107318.
233. Liu L, Zhang X, Rong C, Rui C, Ji H, Qian YJ, et al. Distinct DNA methylomes of human placentas between pre-eclampsia and gestational diabetes mellitus. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(6):1877–89.
234. Ma X, Li J, Brost B, Cheng W, Jiang SW. Decreased expression and DNA methylation levels of GATAD1 in preeclamptic placentas. *Cell Signal*. 2014;26(5):959–67.
235. Than NG, Romero R, Xu Y, et al. Evolutionary origins of the placental expression of chromosome 19 cluster galectins and their complex dysregulation in preeclampsia. *Placenta*. 2014;35(11):8553–865.
236. Rahat B, Hamid A, Najar RA, Bagga R, Kaur J. Epigenetic mechanisms regulate placental c-myc and hTERT in normal and pathological pregnancies; c-myc as a novel fetal DNA epigenetic marker for pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod*. 2014;20(10):1026–40.
237. Anderson CM, Ralph JL, Johnson L, Scheett A, Wright ML, Taylor JY, et al. First trimester vitamin D status and placental epigenomics in preeclampsia among Northern Plains primiparas. *Life Sci*. 2015;129:10–5.
238. Barrett HL, Kubala MH, Scholz Romero K, Denny KJ, Woodruff TM, McIntyre HD, et al. Placental lipase expression in pregnancies complicated by preeclampsia: A case-control study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13(1): 100.
239. Doridot L, Houry D, Gaillard H, Chelbi ST, Barbaux S, Vaiman D. miR-34A expression, epigenetic regulation, and function in human placental diseases. *Epigenetics*. 2014;9(1):142–51.
240. Hu W, Wang H, Huang H. Analysis of gene expression and preliminary study of methylation about 11 β -HSD2 gene in placentas of Chinese pre-eclampsia patients of Han ethnicity. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(3):343–9.
241. Martin E, Ray PD, Smeester L, Grace MR, Boggess K, Fry RC. Epigenetics and preeclampsia: Defining functional epimutations in the preeclamptic placenta related to the TGF- β pathway. *PLoS One*. 2015;10(10): e0141294.
242. Shan N, Zhang X, Xiao X, Zhang H, Tong C, Luo X, et al. Laminin α 4 (LAMA4) expression promotes trophoblast cell invasion, migration, and angiogenesis, and is lowered in preeclamptic placentas. *Placenta*. 2015;36(8):809–20.
243. Tang Y, Liu H, Li H, Peng T, Gu W, Li X. Hypermethylation of the HLA-G promoter is associated with preeclampsia. *Mol Hum Reprod*. 2015;21(9):736–44.
244. Kim JH, Cheong HS, Lee DS, Shin HD, Kim YN. Genome-wide DNA methylation profiles of maternal peripheral blood and placentas: potential risk factors for preeclampsia and validation of GRK5. *Genes and Genomics*. 2017;39(2):197–206.
245. Rahat B, Sharma R, Bagga R, Hamid A, Kaur J. Imbalance between matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in preeclampsia and gestational trophoblastic diseases. *Reproduction*. 2016;152(1):11–22.

246. Rahat B, Thakur S, Bagga R, Kaur J. Epigenetic regulation of STAT5A and its role as fetal DNA epigenetic marker during placental development and dysfunction. *Placenta*. 2016;44:46–53.
247. Rahat B, Thakur S, Hamid A, Bagga R, Kaur J. Association of aberrant methylation at promoter regions of tumor suppressor genes with placental pathologies. *Epigenomics*. 2016;8(6):767–87.
248. Suzuki M, Maekawa R, Patterson NE, Reynolds DM, Calder BR, Reznik SE, et al. Amnion as a surrogate tissue reporter of the effects of maternal preeclampsia on the fetus. *Clin Epigenetics*. 2016;8(1).
249. White WM, Sun Z, Borowski KS, Brost BC, Davies NP, Rose CH, et al. Preeclampsia/Eclampsia candidate genes show altered methylation in maternal leukocytes of preeclamptic women at the time of delivery. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35(3):394–404.
250. Yeung KR, Chiu CL, Pidsley R, Makris A, Hennessy A, Lind JM. DNA methylation profiles in preeclampsia and healthy control placentas. *Am J Physiol Hear Circ Physiol*. 2016;310:1295–303.
251. Kim SY, Kim HJ, Park SY, Han YJ, Choi JS, Ryu HM. Early Prediction of Hypertensive Disorders of Pregnancy Using Cell-Free Fetal DNA, Cell-Free Total DNA, and Biochemical Markers. *Fetal Diagn Ther*. 2016;40(4):255–62.
252. Liu R, Ma Q, Wen A, Tian G, Li M, Wang W, et al. Increased tissue factor expression and promoter hypomethylation in preeclampsia placentas in a Chinese population. *Pregnancy Hypertens*. 2017;10:90–5.
253. Liu Y, Ma Y. Promoter methylation status of WNT2 in placenta from patients with preeclampsia. *Med Sci Monit*. 2017;23:5294–301.
254. Majchrzak-Celińska A, Kosicka K, Paczkowska J, Głowska FK, Bręborowicz GH, Krzyścin M, et al. HSD11B2, RUNX3, and LINE-1 Methylation in Placental DNA of Hypertensive Disorders of Pregnancy Patients. *Reprod Sci*. 2017;24(11):1520–31.
255. Sari I, Pinarbasi H, Pinarbasi E, Yildiz C. Association between the soluble epoxide hydrolase gene and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2017;36(4):315–25.
256. van den Berg CB, Chaves I, Herzog EM, Willemsen SP, van der Horst GTJ, Steegers-Theunissen RPM. Early- and late-onset preeclampsia and the DNA methylation of circadian clock and clock-controlled genes in placental and newborn tissues. *Chronobiol Int*. 2017;34(7):921–32.
257. Xiao X, Tao X, Wang Y, Zhu L, Ye Y, Liu H, et al. Hypomethylation of tissue factor pathway inhibitor 2 in human placenta of preeclampsia. *Thromb Res*. 2017;152:7–13.
258. Rahat B, Najar RA, Hamid A, Bagga R, Kaur J. The role of aberrant methylation of trophoblastic stem cell origin in the pathogenesis and diagnosis of placental disorders. *Prenat Diagn*. 2017;37(2):133–43.
259. Ma M, Zhou QJ, Xiong Y, Li B, Li XT. Preeclampsia is associated with hypermethylation of IGF-1 promoter mediated by DNMT1. *Am J Transl Res*. 2018; 10 (1): 16-39.
260. Alahari S, Garcia J, Post M, Caniggia I. The von Hippel Lindau tumour suppressor gene is a novel target of E2F4-mediated transcriptional repression in preeclampsia. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2018;1864(10):3298–308.
261. Zhu L, Lv R, Kong L, Li X. Reduced methylation downregulates CD39/ENTPD1 and ZDHHC14 to suppress trophoblast cell proliferation and invasion: Implications in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2018;14:59–67.
262. Fan X, Xu T, Ding H, Li H, Yang Y, He Y, et al. DNA methylation-reprogrammed oxytocin receptor underlies insensitivity to oxytocin in pre-eclamptic placental vasculature. *J Cell Mol Med*. 2019;23(6):4118–26.
263. Gao Q, Fan X, Xu T, Li H, He Y, Yang Y, et al. Promoter methylation changes and vascular dysfunction in pre-eclamptic umbilical vein. *Clin Epigenetics*. 2019;11(1):84.

264. Halvatsiotis P, Tsokaki T, Chrelias C, Kassanos D, Domali E, Gazouli M, et al. Methylation profile of genes involved in inflammation, in the blood from pregnancies with maternal preeclampsia due to untreated gestational diabetes mellitus. *Hormones*. 2019;18(2):173–8.
265. Yan YH, Yi P, Zheng YR, et al. Screening for preeclampsia pathogenesis related genes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17(22): 3083-3094.
266. Chu T, Bunce K, Shaw P, Shridhar V, Althouse A, Hubel C, et al. Comprehensive analysis of preeclampsia-associated DNA methylation in the placenta. *PLoS One*. 2014;9(9): e107318.
267. Ge J, Wang J, Zhang F, Diao B, Song ZF, Shan LL, et al. Correlation between MTHFR gene methylation and pre-eclampsia, and its clinical significance. *Genet Mol Res*. 2015;14(3):8021–8.
268. Rahat B, Najar RA, Hamid A, Bagga R, Kaur J. The role of aberrant methylation of trophoblastic stem cell origin in the pathogenesis and diagnosis of placental disorders. *Prenat Diagn*. 2017;37(2):133–43.
269. Yuen RKC, Pëaherrera MS, Von Dadelszen P, McFadden DE, Robinson WP. DNA methylation profiling of human placentas reveals promoter hypomethylation of multiple genes in early-onset preeclampsia. *Eur J Hum Genet*. 2010;18(9):1006–12.
270. Qi YH, Teng F, Zhou Q, Liu YX, Wu JF, Yu SS, et al. Unmethylated-maspin DNA in maternal plasma is associated with severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(9):983–8.
271. Pineles BL, Romero R, Montenegro D, Tarca AL, Han YM, Kim YM, et al. Distinct subsets of microRNAs are expressed differentially in the human placentas of patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(3):261.e1-261.e6.
272. Cheng W, Liu T, Jiang F, Liu C, Zhao X, Gao Y, et al. microRNA-155 regulates angiotensin II type 1 receptor expression in umbilical vein endothelial cells from severely pre-eclamptic pregnant women. *Int J Mol Med*. 2011;27(3):393–9.
273. Enquobahrie DA, Abetew DF, Sorensen TK, Willoughby D, Chidambaram K, Williams MA. Placental microRNA expression in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(2):178.e12-178.e21.
274. Li H, Guo L, Wu Q, Lu JF, Ge Q, Lu Z. A comprehensive survey of maternal plasma miRNAs expression profiles using high-throughput sequencing. *Clin Chim Acta*. 2012;413(5–6):568–76.
275. Mayor-Lynn K, Toloubeydokhti T, Cruz AC, Chegini N. Expression profile of microRNAs and mRNAs in human placentas from pregnancies complicated by preeclampsia and preterm labor. *Reprod Sci*. 2011;18(1):46–56.
276. Bai Y, Yang W, Yang H xia, Liao Q, Ye G, Fu G, et al. Downregulated miR-195 detected in Preeclamptic Placenta affects trophoblast cell invasion via modulating ActRIIA expression. *PLoS One*. 2012;7(6): e38875.
277. Hromadnikova I, Kotlabova K, Doucha J, Dlouha K, Krofta L. Absolute and relative quantification of placenta-specific microRNAs in maternal circulation with placental insufficiency - Related complications. *J Mol Diagnostics*. 2012;14(2):160–7.
278. Muralimanoharan S, Maloyan A, Mele J, Guo C, Myatt LG, Myatt L. MIR-210 modulates mitochondrial respiration in placenta with preeclampsia. *Placenta*. 2012;33(10):816–23.
279. Wang W, Feng L, Zhang H, Hachy S, Satohisa S, Laurent LC, et al. Preeclampsia up-regulates angiogenesis-associated microRNA (i.e., miR-17, -20a, and -20b) that target ephrin-B2 and EPHB4 in human placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6): E1051-9.
280. Wang Y, Fan H, Zhao G, Liu D, Du L, Wang Z, et al. MiR-16 inhibits the proliferation and angiogenesis-regulating potential of mesenchymal stem cells in severe pre-eclampsia. *FEBS J*. 2012;279(24):4510–24.
281. Anton L, Olarerin-George AO, Schwartz N, Srinivas S, Bastek J, Hogenesch JB, et al. MiR-210 inhibits trophoblast invasion and is a serum biomarker for preeclampsia. *Am J Pathol*. 2013; 183(5): 1437–45.
282. Betoni JS, Derr K, Pahl MC, Rogers L, Muller CL, Packard RE, et al. MicroRNA analysis in

- placentas from patients with preeclampsia: Comparison of new and published results. *Hypertens Pregnancy*. 2013;32(4):321–39.
283. Choi SY, Yun J, Lee OJ, Han HS, Yeo MK, Lee MA, et al. MicroRNA expression profiles in placenta with severe preeclampsia using a PNA-based microarray. *Placenta*. 2013;34(9):799–804.
 284. Fu G, Ye G, Nadeem L, Ji L, Manchanda T, Wang Y, Zhao Y, Qiao J, Wang YL, Lye S, Yang BB, Peng C. MicroRNA-376c impairs transforming growth factor- β and nodal signaling to promote trophoblast cell proliferation and invasion. *Hypertension*. 2013 Apr;61(4):864–72.
 285. Guo L, Tsai SQ, Hardison NE, James AH, Motsinger-Reif AA, Thames B, et al. Differentially expressed microRNAs and affected biological pathways revealed by modulated modularity clustering (MMC) analysis of human preeclamptic and IUGR placentas. *Placenta*. 2013;34(7):599–605.
 286. Yan T, Liu Y, Cui K, Hu B, Wang F, Zou L. MicroRNA-126 regulates EPCs function: Implications for a role of miR-126 in preeclampsia. *J Cell Biochem*. 2013;114(9):2148–59.
 287. Campos CB, Marques TM, Pereira RW, Sandrim VC. Reduced circulating miR-196b levels is associated with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(1):11–3.
 288. Hong F, Li Y, Xu Y. Decreased placental miR-126 expression and vascular endothelial growth factor levels in patients with pre-eclampsia. *J Int Med Res*. 2014;42(6):1243–51.
 289. Lalevée S, Lapaire O, Bühler M. MiR455 is linked to hypoxia signaling and is deregulated in preeclampsia. *Cell Death Dis*. 2014; 5(9):e1408.
 290. Li Q, Pan Z, Wang X, Gao Z, Ren C, Yang W. MiR-125b-1-3p inhibits trophoblast cell invasion by targeting sphingosine-1-phosphate receptor 1 in preeclampsia. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;453(1):57–63.
 291. Li X, Li C, Dong X, Gou W. MicroRNA-155 inhibits migration of trophoblast cells and contributes to the pathogenesis of severe preeclampsia by regulating endothelial nitric oxide synthase. *Mol Med Rep*. 2014;10(1):550–4.
 292. Luo R, Shao X, Xu P, Liu Y, Wang Y, Zhao Y, Liu M, Ji L, Li YX, Chang C, Qiao J, Peng C, Wang YL. MicroRNA-210 contributes to preeclampsia by downregulating potassium channel modulatory factor 1. *Hypertension*. 2014; 64(4): 839–45.
 293. Ura B, Feriotto G, Monasta L, Bilel S, Zweyer M, Celeghini C. Potential role of circulating microRNAs as early markers of preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014;53(2):232–4.
 294. Xu P, Zhao Y, Liu M, Wang Y, Wang H, Li YX, Zhu X, Yao Y, Wang H, Qiao J, Ji L, Wang YL. Variations of microRNAs in human placentas and plasma from preeclamptic pregnancy. *Hypertension*. 2014 Jun;63(6):1276–84.
 295. Akehurst C, Small HY, Sharafetdinova L, Forrest R, Beattie W, Brown CE, et al. Differential expression of microRNA-206 and its target genes in preeclampsia. *J Hypertens*. 2015;33(10):2068–74.
 296. Anton L, Olarerin-George AO, Hogenesch JB, Elovitz MA. Placental expression of miR-517a/b and miR-517c contributes to trophoblast dysfunction and preeclampsia. *PLoS One*. 2015;10(3): e0122707.
 297. Chen S, Zhao G, Miao H, Tang R, Song Y, Hu Y, et al. MicroRNA-494 inhibits the growth and angiogenesis-regulating potential of mesenchymal stem cells. *FEBS Lett*. 2015;589(6):710–7.
 298. Hromadnikova I, Kotlabova K, Ondrackova M, Pirkova P, Kestlerova A, Novotna V, et al. Expression profile of C19MC microRNAs in placental tissue in pregnancy-related complications. *DNA Cell Biol*. 2015;34(6):437–57.
 299. Jiang F, Li J, Wu G, Miao Z, Lu L, Ren G, et al. Upregulation of microRNA-335 and microRNA-584 contributes to the pathogenesis of severe preeclampsia through downregulation of endothelial nitric oxide synthase. *Mol Med Rep*. 2015;12(4):5383–90.
 300. Lasabová Z, Vážan M, Zibolenová J, Švecová I, Lasabová AZ. Overexpression of miR-21 and

- miR-122 in preeclamptic placentas. *Neuroendocr Lett.* 2015;36(7):26859593–360715.
301. LI Q, LONG A, JIANG L, CAI L, XIE L, GU J, et al. Quantification of preeclampsia-related microRNAs in maternal serum. *Biomed Reports.* 2015;3(6):792–6.
 302. Zhang C, Li Q, Ren N, Li C, Wang X, Xie M, et al. Placental miR-106a~363 cluster is dysregulated in preeclamptic placenta. *Placenta.* 2015;36(2):250–2.
 303. Vashukova ES, Glotov AS, Fedotov P V., Efimova OA, Pakin VS, Mozgovaya E V., et al. Placental microRNA expression in pregnancies complicated by superimposed pre-eclampsia on chronic hypertension. *Mol Med Rep.* 2016;14(1):22–32.
 304. Wang Y, Dong Q, Gu Y, Groome LJ. Up-regulation of miR-203 expression induces endothelial inflammatory response: Potential role in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2016;76(6):482–90.
 305. Wang Y, Yang X, Yang Y, Wang W, Zhao M, Liu H, et al. High-throughput deep screening and identification of four peripheral leucocyte microRNAs as novel potential combination biomarkers for preeclampsia. *J Perinatol.* 2016;36(4):263–7.
 306. Zhou X, Li Q, Xu J, Zhang X, Zhang H, Xiang Y, et al. The aberrantly expressed miR-193b-3p contributes to preeclampsia through regulating transforming growth factor- β signaling. *Sci Rep.* 2016;6: 19910.
 307. Azizi F, Saleh Gargari S, Shahmirzadi SA, Dodange F, Amiri V, Mirfakhraie R, et al. I IJ JM MC CM M Evaluation of Placental mir-155-5p and Long Non-coding RNA sONE Expression in Patients with Severe Pre-eclampsia. 2017; 6(1):22-30.
 308. Fang M, Du H, Han B, Xia G, Shi X, Zhang F, et al. Hypoxia-inducible microRNA-218 inhibits trophoblast invasion by targeting LASP1: Implications for preeclampsia development. *Int J Biochem Cell Biol.* 2017;87:95–103.
 309. Guo M, Zhao X, Yuan X, Li P. Elevated microRNA-34a contributes to trophoblast cell apoptosis in preeclampsia by targeting BCL-2. *J Hum Hypertens.* 2017;31(12):815–20.
 310. Zhang Y, Huang G, Zhang Y, Yang H, Long Y, Liang Q, et al. MiR-942 decreased before 20 weeks gestation in women with preeclampsia and was associated with the pathophysiology of preeclampsia in vitro. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(2):108–13.
 311. Jiang L, Long A, Tan L, Hong M, Wu J, Cai L, et al. Elevated microRNA-520g in pre-eclampsia inhibits migration and invasion of trophoblasts. *Placenta.* 2017;51:70–5.
 312. Korkes HA, De Oliveira L, Sass N, Salahuddin S, Karumanchi SA, Rajakumar A. Relationship between hypoxia and downstream pathogenic pathways in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2017;36(2):145–50.
 313. Li L, Hou A, Gao X, Zhang J, Zhang L, Wang J, et al. Lentivirus-mediated miR-23a overexpression induces trophoblast cell apoptosis through inhibiting X-linked inhibitor of apoptosis. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:412–7.
 314. Li X, Song Y, Liu D, Zhao J, Xu J, Ren J, et al. MiR-495 Promotes Senescence of Mesenchymal Stem Cells by Targeting Bmi-1. *Cell Physiol Biochem.* 2017;42(2):780–96.
 315. Luo S, Li H, Cao N, Tang Y, Gu W. MicroRNA-148a affects functions of placental trophoblast cells in preeclampsia by regulating HLA-G. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017; 10(5):5205-5212.
 316. Salomon C, Guanzon D, Scholz-Romero K, Longo S, Correa P, Illanes SE, et al. Placental exosomes as early biomarker of preeclampsia: Potential role of exosomal microRNAs across gestation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3182–94.
 317. Shao X, Liu Y, Liu M, Wang Y, Yan L, Wang H, Ma L, Li YX, Zhao Y, Wang YL. Testosterone Represses Estrogen Signaling by Upregulating miR-22: A Mechanism for Imbalanced Steroid Hormone Production in Preeclampsia. *Hypertension.* 2017; 69(4):721-730.
 318. Singh K, Williams J, Brown J, Wang ET, Lee B, Gonzalez TL, et al. Up-regulation of microRNA-202-3p in first trimester placenta of pregnancies destined to develop severe preeclampsia, a pilot study. *Pregnancy Hypertens.* 2017;10:7–9.

319. Truong G, Guanzon D, Kinhal V, Elfeky O, Lai A, Longo S, et al. Oxygen tension regulates the miRNA profile and bioactivity of exosomes released from extravillous trophoblast cells-Liquid biopsies for monitoring complications of pregnancy. *PLoS One*. 2017; 12(3):e0174514.
320. Tsai PY, Li SH, Chen WN, Tsai HL, Su MT. Differential miR-346 and miR-582-3p expression in association with selected maternal and fetal complications. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(7):1570.
321. Wang S, Wang X, Weng Z, Zhang S, Ning H, Li B. Expression and role of microRNA 18b and hypoxia inducible factor-1 α in placental tissues of preeclampsia patients. *Exp Ther Med*. 2017;14(5):4554–60.
322. Wei J, Blenkinsop C, Tsai P, James JL, Chen Q, Stone PR, et al. Placental trophoblast debris mediated fetomaternal signalling via small RNA delivery: Implications for preeclampsia. *Sci Rep*. 2017; 7(1):14681.
323. Brkić J, Dunk C, O'Brien J, Fu G, Nadeem L, Wang Y ling, et al. MicroRNA-218-5p Promotes Endovascular Trophoblast Differentiation and Spiral Artery Remodeling. *Mol Ther*. 2018;26(9):2189–205.
324. Chi Z, Zhang M. Exploration of the regulation and control mechanisms of mir-145 in trophoblast cell proliferation and invasion. *Exp Ther Med*. 2018;16(6):5298–304.
325. Dai X, Cai Y. Down-regulation of microRNA let-7d inhibits the proliferation and invasion of trophoblast cells in preeclampsia. *J Cell Biochem*. 2018;119(1):1141–51.
326. Gao Y, She R, Wang Q, Li Y, Zhang H. Up-regulation of miR-299 suppressed the invasion and migration of HTR-8/SVneo trophoblast cells partly via targeting HDAC2 in pre-eclampsia. *Biomed Pharmacother*. 2018;97:1222–8.
327. Khaliq OP, Murugesan S, Moodley J, Mackraj I. Differential expression of miRNAs are associated with the insulin signaling pathway in preeclampsia and gestational hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(8):744–51.
328. Kim S, Lee KS, Choi S, Kim J, Lee DK, Park M, et al. NF- κ B-responsive miRNA-31-5p elicits endothelial dysfunction associated with preeclampsia via downregulation of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem*. 2018;293(49):18989–9000.
329. Li J, Du J, Wang Z, Wang C, Bai J, Zhang S. Expression of miR-376 in blood of pregnant women with preeclampsia and its effect on 25-hydroxyvitamin D. *Exp Ther Med*. 2018;16(3):1701–6.
330. Lou C-X, Zhou X-T, Tian Q-C, Xie H-Q, Zhang J-Y. Low expression of microRNA-21 inhibits trophoblast cell infiltration through targeting PTEN. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018; 22(19): 6181-6189.
331. Lykoudi A, Kolialexi A, Lambrou GI, Braoudaki M, Siristatidis C, Papaioanou GK, et al. Dysregulated placental microRNAs in Early and Late onset Preeclampsia. *Placenta*. 2018;61:24–32.
332. Niu Z ru, Han T, Sun X luan, Luan L xia, Gou W li, Zhu X ming. MicroRNA-30a-3p is overexpressed in the placentas of patients with preeclampsia and affects trophoblast invasion and apoptosis by its effects on IGF-1. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2):249.e1-249.e12.
333. Shen L, Li Y, Li R, Diao Z, Yany M, Wu M, et al. Placenta-associated serum exosomal miR-155 derived from patients with preeclampsia inhibits eNOS expression in human umbilical vein endothelial cells. *Int J Mol Med*. 2018;41(3):1731–9.
334. Wang F, Yan J. MicroRNA-454 is involved in regulating trophoblast cell proliferation, apoptosis, and invasion in preeclampsia by modulating the expression of ephrin receptor B4. *Biomed Pharmacother*. 2018;107:746–53.
335. Winger EE, Reed JL, Ji X, Nicolaides K. Peripheral blood cell microRNA quantification during the first trimester predicts preeclampsia: Proof of concept. *PLoS One*. 2018 Jan 2;13(1):e0190654.

336. Zou AX, Chen B, Li QX, Liang YC. MiR-134 inhibits infiltration of trophoblast cells in placenta of patients with preeclampsia by decreasing ITGB1 expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018; 22(8): 2199-2206.
337. Biró O, Fóthi Á, Alasztics B, Nagy B, Orbán TI, Rigó J. Circulating exosomal and Argonaute-bound microRNAs in preeclampsia. *Gene.* 2019;692:138–44.
338. Chen J, Zhao L, Wang D, Xu Y, Gao H, Tan W, et al. Contribution of regulatory T cells to immune tolerance and association of microRNA-210 and Foxp3 in preeclampsia. *Mol Med Rep.* 2019;19(2):1150–8.
339. Devor E, Santillan D, Scroggins S, Warriar A, Santillan M. Trimester-specific plasma exosome microRNA expression profiles in preeclampsia. *J Matern Neonatal Med.* 2020;33(18):3116–24.
340. Eghbal-Fard S, Yousefi M, Heydarlou H, Ahmadi M, Taghavi S, Movasaghpour A, et al. The imbalance of Th17/Treg axis involved in the pathogenesis of preeclampsia. *J Cell Physiol.* 2019;234(4):5106–16.
341. Hu S, Li J, Tung M, Li Q, Chen Y, Lu H, et al. MicroRNA-144-3p may participate in the pathogenesis of preeclampsia by targeting Cox-2. *Mol Med Rep.* 2019;19(6):4655–62.
342. Huang X, Wu L, Zhang G, Tang R, Zhou X. Elevated MicroRNA-181a-5p Contributes to Trophoblast Dysfunction and Preeclampsia. *Reprod Sci.* 2019;26(8):1121–9.
343. Liu E, Liu Z, Zhou Y, Chen M, Wang L, Li J. MicroRNA-142-3p inhibits trophoblast cell migration and invasion by disrupting the TGF- β 1/Smad3 signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2019;49(5):3775–82.
344. Liu Z, Zhao X, Shan HY, Gao H, Wang P. microRNA-520c-3p suppresses NLRP3 inflammasome activation and inflammatory cascade in preeclampsia by downregulating NLRP3. *Inflamm Res.* 2019;68(8):643–54.
345. Ma R, Lu Y, Dou C, Gu Q. Clinical significance of miR-133a and miR-206 in pregnant women with preeclampsia and correlation with pregnancy outcomes. *Int J Clin Exp Med.* 2019; 12(6): 7383-7391.
346. Mei Z, Huang B, Zhang Y, Qian X, Mo Y, Deng N. Histone deacetylase 6 negatively regulated microRNA-199a-5p induces the occurrence of preeclampsia by targeting VEGFA in vitro. *Biomed Pharmacother.* 2019; 114:108805.
347. Nejad RMA, Saeidi K, Gharbi S, Salari Z, Saleh-Gohari N. Quantification of circulating miR-517c-3p and miR-210-3p levels in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2019;16:75–8.
348. Shi Z, She K, Li H, Yuan X, Han X, Wang Y. MicroRNA-454 contributes to sustaining the proliferation and invasion of trophoblast cells through inhibiting Nodal/ALK7 signaling in preeclampsia. *Chem Biol Interact.* 2019;298:8–14.
349. Tang Q, Gui J, Wu X, Wu W. Downregulation of miR-424 in placenta is associated with severe preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2019;17:109–12.
350. Wang CY, Tsai PY, Chen TY, Tsai HL, Kuo PL, Su MT. Elevated miR-200a and miR-141 inhibit endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in preeclampsia. *J Physiol.* 2019;597(12):3069–83.
351. Wang R, Liu W, Liu X, Liu X, Tao H, Wu D, et al. MicroRNA-210 regulates human trophoblast cell line HTR-8/SVneo function by attenuating Notch1 expression: Implications for the role of microRNA-210 in pre-eclampsia. *Mol Reprod Dev.* 2019;86(7):896–907.
352. Wang Y, Cheng K, Zhou W, Liu H, Yang T, Hou P, et al. miR-141-5p regulate ATF2 via effecting MAPK1/ERK2 signaling to promote preeclampsia. *Biomed Pharmacother.* 2019;115: 108953.
353. Xie N, Jia Z, Li L. MIR-320a upregulation contributes to the development of Preeclampsia by inhibiting the growth and invasion of trophoblast cells by targeting interleukin 4. *Mol Med Rep.* 2019;20(4):3256–64.

354. Xue F, Yang J, Li Q, Zhou H. Down-regulation of microRNA-34a-5p promotes trophoblast cell migration and invasion via targetting Smad4. *Biosci Rep*. 2019;39(2): BSR20181631.
355. Yang HL, Zhang HZ, Meng FR, Han SY, Zhang M. Differential expression of microRNA-411 and 376c is associated with hypertension in pregnancy. *Brazilian J Med Biol Res*. 2019; 52(4):e7546.
356. Yang X, Guo F. MiR-342-3p suppresses cell migration and invasion in preeclampsia by targeting platelet-derived growth factor receptor α . *Mol Med Rep*. 2019;20(2):1772–80.
357. Yang X, Meng T. MicroRNA-431 affects trophoblast migration and invasion by targeting ZEB1 in preeclampsia. *Gene*. 2019;683:225–32.
358. Yang Y, Xi L, Ma Y, Zhu X, Chen R, Luan L, et al. The lncRNA small nucleolar RNA host gene 5 regulates trophoblast cell proliferation, invasion, and migration via modulating miR-26a-5p/N-cadherin axis. *J Cell Biochem*. 2019;120(3):3173–84.
359. Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Differential microRNA expression profile in the plasma of preeclampsia and normal pregnancies. *Exp Ther Med*. 2019; 18(1):826-832.
360. Luo S, Pei J, Li X, Gu W. Decreased expression of JHDMID in placenta is associated with preeclampsia through HLA-G. *J Hum Hypertens*. 2018;32(6):448–54.
361. Pilvar D, Reiman M, Pilvar A, Laan M. Parent-of-origin-specific allelic expression in the human placenta is limited to established imprinted loci and it is stably maintained across pregnancy. *Clin Epigenetics*. 2019;11(1):1–14.
362. Zadora J, Singh M, Herse F, Przybyl L, Haase N, Golic M, et al. Disturbed placental imprinting in preeclampsia leads to altered expression of DLX5, a human-specific early trophoblast marker. *Circulation*. 2017;136(19):1824–39.
363. Yu L, Chen M, Zhao D, Yi P, Lu L, Han J, et al. The H19 Gene Imprinting in Normal Pregnancy and Pre-eclampsia. *Placenta*. 2009;30(5):443–7.
364. Liang XY, Chen X, Jin YZ, Chen XO, Chen QZ. Expression and significance of the imprinted gene PEG10 in placenta of patients with preeclampsia. *Genet Mol Res*. 2014;13(4):10607–14.
365. Guo X, Zhong M, Luo Y, Xiao L, Chen X. The expression of imprinted genes IGF2 and PHLDA2 in mid-pregnancy have predictive values for the development of pre-eclampsia. *Int J Clin Exp Med*. 2017;10(6):8934–41.
366. Ushida T, Macdonald-Goodfellow SK, Quadri A, Tse MY, Winn LM, Pang SC, et al. Persistence of risk factors associated with maternal cardiovascular disease following aberrant inflammation in rat pregnancy. *Biol Reprod*. 2017;97(1):143–52.
367. Xiong J, Ding N, Gao T, Wang Y, Guo W, Zhang H, et al. Hypermethylation of endoplasmic reticulum disulfide oxidase 1 α leads to trophoblast cell apoptosis through endoplasmic reticulum stress in preeclampsia. *J Cell Biochem*. 2018;119(10):8588–99.
368. Ye Y, Tang Y, Xiong Y, Feng L, Li X. Bisphenol A exposure alters placentation and causes preeclampsia-like features in pregnant mice involved in reprogramming of DNA methylation of WNT2. *FASEB J*. 2019;33(2):2732–42.
369. Kopriva SE, Chiasson VL, Mitchell BM, Chatterjee P. TLR3-Induced Placental miR-210 Down-Regulates the STAT6/Interleukin-4 Pathway. *PLoS One*. 2013;8(7): e67760.
370. Wang J, Yue J, Xia Q, Jiao X, Zhi J. Angiotensin II type I receptor agonistic autoantibodies induces apoptosis of cardiomyocytes by downregulating miR21 in preeclampsia: a mechanism study. *Am J Transl Res*. 2019;11(4):2339–49.
371. Zhang L, Yuan JM, Zhao RH, Wang LM, Tu ZB. Correlation of miR-152 expression with VEGF expression in placental tissue of preeclampsia rat and its influence on apoptosis of trophoblast cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(9):3553–60.
372. Zhang X, Ge YW, Wang ZX, Xu QL, Guo R, Xu HY. MiR-200c regulates apoptosis of placental trophoblasts in preeclampsia rats through Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(17):7209–16.

373. English FA, Kenny LC, McCarthy FP. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control*. 2015; 8:7-12.
374. Valdés G. Preeclampsia and cardiovascular disease: interconnected paths that enable detection of the subclinical stages of obstetric and cardiovascular diseases. *Integr Blood Press Control*. 2017;10:17-23.
375. Rolfo A, Attini R, Tavassoli E, Vigotti Neve F, Nigra M, Cicilano M, et al. Is It Possible to Differentiate Chronic Kidney Disease and Preeclampsia by means of New and Old Biomarkers? A Prospective Study. *Dis Markers*. 2015;2015 :127083.
376. van der Graaf AM, Toering TJ, Faas MM, Lely AT. From preeclampsia to renal disease: a role of angiogenic factors and the renin-angiotensin aldosterone system? *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Oct;27 Suppl 3:iii51-7.
377. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and Diabetes. Vol. 15, *Current Diabetes Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2015; 15(3):9.
378. Uddin MN, Beeram MR, Kuehl TJ. Diabetes Mellitus and Preeclampsia. *Med J Obstet Gynecol*. 2013; 1(3): 1016.
379. Valdés E, Sepúlveda-Martínez Á, Manukián B, Parra-Cordero M. Assessment of pregestational insulin resistance as a risk factor of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 2014;77(2):111–6.
380. Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Leveno KJ, et al. Maternal insulin resistance and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(4):327.e1-327.e6.
381. Feig DS, Shah BR, Lipscombe LL, Wu CF, Ray JG, Lowe J, et al. Preeclampsia as a Risk Factor for Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *PLoS Med*. 2013;10(4): e1001425.
382. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and Late preeclampsia: Two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension*. 2008;52(5):873–80.
383. Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv*. 2011; 66(8) :497-506.
384. Michels KB, Binder AM, Dedeurwaerder S, Epstein CB, Greally JM, Gut I, et al. Recommendations for the design and analysis of epigenome-wide association studies. *Nat Methods*. 2013;10(10):949–55.
385. Michels KB, Binder AM. Considerations for design and analysis of DNA methylation studies. *Methods Mol Biol*. 2018;1708:31–46.
386. Hogg K, Price EM, Robinson WP. Improved reporting of DNA methylation data derived from studies of the human placenta. *Epigenetics*. 2014;9(3):333–7.
387. Zhang Y, Kutateladze TG. Diet and the epigenome. *Nat Commun*. 2018;9(1):9–11.
388. Michels KB. *Epigenetic epidemiology*. Springer Science+Business Media B.V. 2012.
389. Allen R, Rogozinska E, Sivarajasingam P, Khan KS, Thangaratinam S. Effect of diet- and lifestyle-based metabolic risk-modifying interventions on preeclampsia: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(10):973-85.
390. Zeilinger S, Kühnel B, Klopp N, Baurecht H, Kleinschmidt A, Gieger C, et al. Tobacco Smoking Leads to Extensive Genome-Wide Changes in DNA Methylation. *PLoS One*. 2013;8(5): e63812.
391. Jeyabalan A, Powers RW, Durica AR, Harger GF, Roberts JM, Ness RB. Cigarette smoke exposure and angiogenic factors in pregnancy and preeclampsia. *Am J Hypertens*. 2008;21(8):943–7.
392. Maccani MA, Avissar-Whiting M, Banister CE, McGonnigal B, Padbury JF, Marsit CJ. Maternal cigarette smoking during pregnancy is associated with downregulation of miR-16, miR-21 and miR-146a in the placenta. *Epigenetics*. 2010;5(7):583–9.
393. Cai M, Kolluru GK, Ahmed A. Small Molecule, Big Prospects: MicroRNA in Pregnancy and Its Complications. *J Pregnancy*. 2017;2017:6972732.
394. Fraga MF, Esteller M. Epigenetics and aging: the targets and the marks. *Trends Genet*. 2007;

- 23(8):413-8.
395. Florath I, Butterbach K, Müller H, Bewerunge-hudler M, Brenner H. Cross-sectional and longitudinal changes in DNA methylation with age: An epigenome-wide analysis revealing over 60 novel age-associated CpG sites. *Hum Mol Genet.* 2014;23(5):1186–201.
 396. Cavazos-Rehg PA, Krauss MJ, Spitznagel EL, Bommarito K, Madden T, Olsen MA, Subramaniam H, Peipert JF, Bierut LJ. Maternal age and risk of labor and delivery complications. *Matern Child Health J.* 2015; 19(6): 1202-11.
 397. Kazmi N, Sharp GC, Reese SE, Vehmeijer FO, Lahti J, Page CM, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy and DNA Methylation in Newborns: Findings from the Pregnancy and Childhood Epigenetics Consortium. *Hypertension.* 2019;74(2):375–83.
 398. Jones MJ, Goodman SJ, Kobor MS. DNA methylation and healthy human aging. *Aging Cell.* 2015 Dec;14(6):924-32.
 399. Ghaffari N, Parry S, Elovitz MA, Durnwald CP. Placental microRNA Expression Is Not Altered by Maternal Obesity and Fetal Overgrowth. *AJP Rep.* 2016;6(4):e430–5.
 400. Martin E, Smeester L, Bommarito PA, Grace MR, Boggess K, Kuban K, et al. Sexual epigenetic dimorphism in the human placenta: Implications for susceptibility during the prenatal period. *Epigenomics.* 2017;9(3):267–78.
 401. Muralimanoharan S, Guo C, Myatt L, Maloyan A. Sexual dimorphism in MIR-210 expression and mitochondrial dysfunction in the placenta with maternal obesity. *Int J Obes.* 2015; 39(8): 1274–81.
 402. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(4):391–403.
 403. Novakovic B, Yuen RK, Gordon L, Penaherrera MS, Sharkey A, Moffett A, et al. Evidence for widespread changes in promoter methylation profile in human placenta in response to increasing gestational age and environmental/stochastic factors. *BMC Genomics.* 2011;12(1):529.
 404. Jairajpuri DS, Almawi WY. MicroRNA expression pattern in pre-eclampsia (Review). *Mol Med Rep.* 2016;13(3):2351–8.
 405. Liang Y, Ridzon D, Wong L, Chen C. Characterization of microRNA expression profiles in normal human tissues. *BMC Genomics.* 2007; 8:166.
 406. Gormley M, Ona K, Kapidzic M, Garrido-Gomez T, Zdravkovic T, Fisher SJ. Preeclampsia: novel insights from global RNA profiling of trophoblast subpopulations. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(2):200.e1-200.e17.
 407. Tak YG, Farnham PJ. Making sense of GWAS: Using epigenomics and genome engineering to understand the functional relevance of SNPs in non-coding regions of the human genome. *Epigenetics and Chromatin.* 2015;8(1):1–18.
 408. Mishra J, Talwar S, Kaur L, Chandiok K, Yadav S, Puri M, et al. Differential global and MTHFR gene specific methylation patterns in preeclampsia and recurrent miscarriages: A case-control study from North India. *Gene.* 2019;704:68–73.
 409. Konwar C, Del Gobbo G, Yuan V, Robinson WP. Considerations when processing and interpreting genomics data of the placenta. *Placenta.* 2019; 84:57-62.
 410. Kurdyukov S, Bullock M. DNA methylation analysis: Choosing the right method. *Biology (Basel).* 2016;5(1):1–21.
 411. Reed K, Poulin ML, Yan L, Parissenti AM. Comparison of bisulfite sequencing PCR with pyrosequencing for measuring differences in DNA methylation. *Anal Biochem.* 2010;397(1):96–106.
 412. Hernández HG, Tse MY, Pang SC, Arboleda H, Forero DA. Optimizing methodologies for PCR-based DNA methylation analysis. *Biotechniques.* 2013;55(4):181–97.
 413. Nakabayashi K. Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics. *Handb Nutr Diet, Epigenetics.* 2017;1–15.

414. Chen YA, Lemire M, Choufani S, Butcher DT, Grafodatskaya D, Zanke BW, et al. Discovery of cross-reactive probes and polymorphic CpGs in the Illumina Infinium HumanMethylation450 microarray. *Epigenetics*. 2013;8(2):203–9.
415. Barros-Silva D, Marques CJ, Henrique R, Jerónimo C. Profiling DNA methylation based on next-generation sequencing approaches: New insights and clinical applications. *Genes (Basel)*. 2018;9(9): 429.
416. Varkonyi-Gasic E, Wu R, Wood M, Walton EF, Hellens RP. Protocol: A highly sensitive RT-PCR method for detection and quantification of microRNAs. *Plant Methods*. 2007;3(1): 12.
417. Donati S, Ciuffi S, Brandi ML. Human Circulating miRNAs Real-time qRT-PCR-based Analysis: An Overview of Endogenous Reference Genes Used for Data Normalization. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(18): 4353.
418. Hall LMC, Maden BEH. *Nucleic Acids Research unit Nucleic Acids Research*. 1980; 8(24): 5993–6005.
419. Vlahos A, Mansell T, Saffery R, Novakovic B. Human placental methylome in the interplay of adverse placental health, environmental exposure, and pregnancy outcome. *PLoS Genet*. 2019;15(8):1–17.
420. Myatt L, Redman CW, Staff AC, Hansson S, Wilson ML, Laivuori H, et al. Strategy for standardization of preeclampsia research study design. *Hypertension*. 2014;63(6):1293–301.
421. Yung HW, Atkinson D, Champion-Smith T, Olovsson M, Charnock-Jones DS, Burton GJ. Differential activation of placental unfolded protein response pathways implies heterogeneity in causation of early- and late-onset pre-eclampsia. *J Pathol*. 2014;234(2):262–76.
422. Chakrabarti J, Turley H, Campo L, Han C, Harris AL, Gatter KC, et al. The transcription factor DEC1 (stra13, SHARP2) is associated with the hypoxic response and high tumour grade in human breast cancers. *Br J Cancer*. 2004;91(5):954–8.
423. Kuc S, Wortelboer EJ, Rijn BB Van, Franx A. First-Trimester Prediction of Preeclampsia : A Systematic Review. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66(4):225–39.
424. Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes and Cancer*. 2011;2(12):1097–105.
425. Mouillet JF, Ouyang Y, Coyne CB, Sadovsky Y. MicroRNAs in placental health and disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(4 Suppl): S163-72.
426. Dwivedi S, Purohit P, Sharma P. MicroRNAs and Diseases: Promising Biomarkers for Diagnosis and Therapeutics. *Indian J Clin Biochem*. 2019; 34(3):243-245.
427. Lujambio A, Lowe SW. The microcosmos of cancer. *Nature*. 2012;482(7385):347-55.
428. Ichii O, Horino T. MicroRNAs associated with the development of kidney diseases in humans and animals. *J Toxicol Pathol*. 2018;31(1):23-34.
429. Narahari A, Hussain M, Sreeram V. MicroRNAs as Biomarkers for Psychiatric Conditions: A Review of Current Research. *Innov Clin Neurosci*. 2017; 14(1-2): 53-55.
430. Morales-Prieto DM, Chaiwangyen W, Ospina-Prieto S, Schneider U, Herrmann J, Gruhn B, et al. MicroRNA expression profiles of trophoblastic cells. *Placenta*. 2012;33(9):725–34.
431. Xie L, Mouillet JF, Chu T, Parks WT, Sadovsky E, Knöfler M, et al. C19MC microRNAs regulate the migration of human trophoblasts. *Endocrinology*. 2014;155(12):4975–85.
432. Hayder H, O'brien J, Nadeem U, Peng C. MicroRNAs: crucial regulators of placental development. *Reproduction*. 2018;155(6):R259-R271.
433. Liu Q, Fu H, Sun F, Zhang H, Tie Y, Zhu J, et al. miR-16 family induces cell cycle arrest by regulating multiple cell cycle genes. *Nucleic Acids Res*. 2008;36(16):5391–404.
434. Wang Y, Zhao S. *Vascular Biology of the Placenta*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010.
435. Pasquale EB. Eph receptor signalling casts a wide net on cell behaviour. *Nat Rev Mol Cell Biol*.

- 2005; 6(6): 462-75.
436. Lisabeth EM, Falivelli G, Pasquale EB. Eph receptor signaling and ephrins. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013; 5(9): a009159.
 437. Harapan H, Andalas M. The role of microRNAs in the proliferation, differentiation, invasion, and apoptosis of trophoblasts during the occurrence of preeclampsia-A systematic review. *Tzu Chi Med J.* 2015;27(2):54–64.
 438. Dai Y, Qiu Z, Diao Z, Shen L, Xue P, Sun H, et al. MicroRNA-155 inhibits proliferation and migration of human extravillous trophoblast derived HTR-8/SVneo cells via down-regulating cyclin D1. *Placenta.* 2012;33(10):824–9.
 439. Anton L, Brown AG, Parry S, Elovitz MA. Lipopolysaccharide induces cytokine production and decreases extravillous trophoblast invasion through a mitogen-activated protein kinase-mediated pathway: Possible mechanisms of first trimester placental dysfunction. *Hum Reprod.* 2012;27(1):61–72.
 440. Park JA, Kim AJ, Kang Y, Jung YJ, Kim HK, Kim KC. Deacetylation and methylation at histone H3 lysine 9 (H3K9) coordinate chromosome condensation during cell cycle progression. *Mol Cells.* 2011;31(4):343–9.
 441. Kimura H. Histone modifications for human epigenome analysis. *J Hum Genet.* 2013;58(7):439-45.
 442. Huang D, Petrykowska HM, Miller BF, Elnitski L, Ovcharenko I. Identification of human silencers by correlating cross-tissue epigenetic profiles and gene expression. *Genome Res.* 2019;29(4):657–67.
 443. Kamrani A, Alipourfard I, Ahmadi-Khiavi H, Yousefi M, Rostamzadeh D, Izadi M, Ahmadi M. The role of epigenetic changes in preeclampsia. *Biofactors.* 2019;45(5):712-724.
 444. Tycko B, Morison IM. Physiological functions of imprinted genes. *J Cell Physiol.* 2002;192(3):245–58.
 445. Gatford KL, Andraweera PH, Roberts CT, Care AS. *Animal Models of Preeclampsia: Causes, Consequences, and Interventions.* Hypertension. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 1363–81.
 446. Li J, LaMarca B, Reckelhoff JF. A model of preeclampsia in rats: the reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;303(1):H1-8.

PRILOZI

Prilog 1. Primenjene definicije, kriterijumi i vodiči za postavljanje dijagnoze preeklampsije u publikacijama koje su ispitivale nivo metilacije DNK molekula, nivo ekspresije miRNK, izmenu histona i genetičko utiskivanje, u populaciji žena u uključenim u kvalitativnu sintezu

Definicija	Autor/Vodič	Reference			
		Metilacija DNK molekula	miRNK iz liste ref	Izmena histona	Genetičko utiskivanje
PE je definisana kao 1) STA \geq 140mmHg ili DTA \geq 90mmHg sa proteinurijom \geq 300mg/24h nakon 20. n.g. ili kao 2) STA \geq 140mmHg ili DTA \geq 90mmHg bez proteinurije, ali sa komplikacijama trudnoće kao što su trombocitopenija sa ranim početkom, oslabljena funkcija jetre, oslabljena bubrežna funkcija, plućni edem i oštećen vid ili moždane funkcije.	American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2013	(165,172–175,255,257,259,260,262)	(310,312,322,329,331,340,347)	/	/
PE je definisana kao hipertenzija (\geq 140/90mmHg) na dva merenja u razmaku od 4h udružena sa proteinurijom ($>$ 300mg/24h ili \geq 1+ kvalitativno) nakon 20. n.g. kod prethodno normotenzivnih žena	C.M. Brown, V.D. Garovic, Mechanisms and management of hypertension in pregnant women, Current 317 hypertension reports 13(5) (2011) 338–46.	/	(331)	/	/
PE je definisana kao arterijski pritisak \geq 140/90 mmHg nakon 20. n.g., udružen sa urinarnom ekskrecijom proteina (300 mg protein u 24-h urinu).	American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2002 National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy	(150,153,158,159,162,235,251,270) (158,161,232)	(191,194,220,288,298,305,357) (197)	/	/
PE je definisana kao prisustvo trudnoćom indukovane hipertenzije i proteinurije zajedno. Trudnoćom indukovana hipertenzija je definisana kao povišen krvni pritisak ($>$ 140/90mmHg) koji se održava na \geq 2 merenja u razmaku od 6h. Proteinurija je definisana kao povišen nivo proteina u urinu ($>$ 30mg/dL ili $>$ 1+ na kvalitativnoj analizi) koji se održava na \geq 2 merenja u razmaku od 4h.	ACOG 2000	/	(273,285)	/	/
PE je definisana kao krvni pritisak $>$ 140/90mmHg na dva merenja u razmaku od 4h ili kao DTA $>$ 110mmHg udružen sa proteinurijom ($>$ 300mg/24h urinu) nakon 20. n.g.	ACOG nije navedena godina	/	(277)	/	/
PE je definisana kao arterijski pritisak \geq 140/90 mmHg na dva merenja u razmaku od \geq 6h udružen sa proteinurijom (\geq 1+ kvalitativno).	ACOG nije navedena godina	/	(281)	/	/
PE je definisana kao STA \geq 140mmHg ili DTA \geq 90mmHg na dva merenja u razmaku od 6h nakon 20. n.g. i proteinurija od 300mg u 24h urinu na dva merenja u razmaku od 6h	ACOG nije navedena godina	/	(282)	/	/
PE je definisana kao STA \geq 140mmHg ili DTA \geq 90mmHg i proteinurija (\geq 0,3g u 24h urinu)	ACOG nije navedena godina	/	/	/	(362)
ND	The American Congress of Obstetricians and Gynecologists ACOG (no reference, no year)	(166,234,241,242)	(296,315)	/	/
PE je definisana prema modifikovanim ACOG kriterijumima	Nije navedena referenca	/	/	/	(365)
PE je definisana kao: (1) bar dva od sledećih kriterijuma: hipertenzija (STA \geq 140mmHg i/ili DTA \geq 90mmHg, dva puta izmereno u razmaku od $>$ 4h) nakon 20. n.g. i proteinurija definisana kao \geq 0.3g/L ili \geq 2+ kvalitativno, nakon 20. n.g., (2) HELLP sindrom bez hipertenzije i bez proteinurije	Canadian guideline 2008 Audibert 1996 Douglas KA 1994	(151,156,157,168) (171,223)	/	/	/

definisan Sibai kriterijumima, ili (3) izolovan eklamptični napad bez predhodne hipertenzije ili proteinurije, definisan na osnovu BEST (<i>British Eclampsia Survey Team</i>) kriterijuma za eklampsiju					
PE je definisana kao hipertenzija (STA \geq 140mmHg i/ili DTA \geq 90mmHg, bar dva puta izmereno u razmaku od makar 4h) i proteinurija definisana kao \geq 300mg/24h urinu ili \geq 2+ kvalitativno	ND	/	(275,337)	/	/
PE je definisana kao gestaciona HTA sa \geq 140/90 mmHg udružena sa protein/kreatinin odnosom u urinuod $>$ 30mg/mmol de novo nakon 20. n.g.	The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy - ISSHP	(154,155,256)	(218,221,295,313,348)	/	/
PE je definisana kaokao novonastala hipertenzija (STA od $>$ 140mmHg i/ili $>$ DTA od 90mmHg) i proteinurija ($>$ 300mg ili više protein u 24h urinu) kod prethodno zdravih žena	Cunningham FG 2005	(163,226,227)	/	/	/
PE je definisana kao novonastala hiperenzija (\geq 140/90mmHg na dva merenja u razmaku od bar 6h ili \geq 160/110mmHg) i proteinurija ($>$ 300mg/24h) nakon 20. n.g. kod prethodno normotenzivnih žena	ISSHP 2013	/	(316,319,327,141)	/	/
ND	ISSHP 2017	/	(345)	/	/
PE je definisana kao gestaciona hipertenzija sa proteinurijom. Gestaciona hipertenzija je definisana kao perzistentna, novonastala hipertenzija (STA \geq 140mm Hg i/ili DTA \geq 90mmHg) nakon 20. n.g. Proteinurija je definisana kao \geq 300mg proteina u 24h urinu, 2+ proteinurija, uzorka sa 1+ proteinurijom ili protein:kreatinin odnosom \geq 0.3. To ensure that preeclamptic women had the specific disease of interest, our research definition also required gestational hyperuricemia (\geq 1 standard deviation above reference values for the gestational age (e.g. term, .5.5 mg/dL))	the National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy 2000 Chesley LC 1980	(166,232,253)	(287) (286)	/	/
ND	Society of Obstetric Medicine, Australia New Zealand guidelines research definition (ANZJOG)	(238,250)	/	/	/
Preeklamptične trudnoće su definisane kao početak hipertenzije u toku trudnoće (pritisak \geq 140/90 mm Hg, u odsustvu prethodne istorije arterijske hipertenzije) i konzistentna proteinurija (\geq 300 mg u 24h urinu).	Young BC 2010 Steegers E, 2010 Lancet	(263,264)	/	/	/
PE je definisana kao de novo HTA nakon 20. n.g. i proteinurija	World Health Organization. Reproductive health and research. Managing complications in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors. Geneva: World Health Organization, Dept. of Reproductive Health and Research, 2003.	/	(196)	/	/
PE je definisana kao trudnoćom indukovana HTA (\geq 140/90) i proteinurija (\geq 0,3g/24h ili 1+ kvalitativno na rutinskoj analizi) kod žena koje su bile normotenzivne pre trudnoće i nisu imale oboljenja tipa oboljenja bubrega	ND	/	(195)	/	/
PE je definisana kao sistolni pritisak $>$ 140 mm Hg, dijastolni pritisak $>$ 90 mmHg i proteinurija \geq 0.3 g u 24h urinu	ND	(54,111,152,222,239,246,247)	/	/	/
PE je definisana kao sistolni pritisak $>$ 140 mm Hg ili dijastolni pritisak $>$ 90 mmHg na dva merenja i proteinurija \geq 0.3 g u 24h urinu nakon 20. n. g.	ND	/	(301,314)	/	/
PE je definisana kao pojava novonastale hipertenzije ($>$ 140/90mmHg), dokumentovana kroz bar dva merenja u razmaku od 6h, udružena sa proteinurijom, koja je definisana kao ekskrecija proteina $>$ 300mg u 24h urinu ili ekvivalent na osnovu protein/kretinin odnosa ili kvalitativne metode	ND	(230,249)	/	/	/
Dijagnoza PE je bazirana na prethodno usvojenim kriterijumima opisanim u Langbein i sar.iz 2008. godine	Langbein et al. 2008	(229)	/	/	/
PE je definisana kao dokumentovana dijagnoza ili dokaz o novonastaloj hipertenziji (sistolni pritisak \geq 140 mmHg ili dijastolni pritisak \geq 90 mmHg) kombinovanoj sa proteinurijom (\geq +1 ili $>$ 300mg u 24h urinu) u toku druge	Roberts et al. 2003	(149)	/	/	/

polovine trudnoće ili tokom postpartalne hospitalizacije.					
ND	Yang 2016	(236)	/	/	/
ND	Le J (2008). Obstetrics and Gynecology. 7th edn. (Le J, eds.). People's Medical Publishing House, Beijing, 92-99.	(267)	/	/	/
ND	Roberts 1993	(240)	/	/	/
PE je definisana kao hipertenzija (pritisak $\geq 140/90$ mmHg) udružena sa proteinurijom (≥ 0.3 g u 24h urinu)	Chaiworapongsa T et al. 2014	(55)	(239)	/	/
PE je definisana kao sistolni pritisak >140 mmHg i dijastolni pritisak >90 mmHg (potvrđen kroz oba merenja u razmaku od 4–6h) i proteinurija >300 mg u 24h urinu od 20. n.g.	S. Grill, C. Rusterholz, R. Zanetti-Dallenbach, et al., Potential markers of preeclampsia – a review, Reprod. Biol. Endocrinol. 7 (2009) 70–84.	(261)	(183)		/
PE je definisana kao novonastala gestaciona hipertenzija i proteinurija nakon 20. n.g. Hipertenzija je definisana kao DTA ≥ 90 mmHg na dva ili više ponovljenih merenja u razmaku od ≥ 4 h. Proteinurija je definisana kao ekskrecija protein od ≥ 300 mg u 24h urinu.	Lasabova Z, Zigo I, Svecova I, Szabo G, Stanclova A, Skerenova M, et al. (2014). Association of specific diplotypes defined by common rs1800682 and rare rs34995925 single nucleotide polymorphisms within the STAT1 transcription binding site of the FAS gene promoter with preeclampsia. Gen Physiol Biophys. 33:199–204.	/	(300)	/	/
PE je definisana kao STA ≥ 140 mmHg i DTA ≥ 90 mmHg sa proteinurijom >300 mg u 24h urinu ili 1+ na ponovljenoj kvalitativnoj analizi u momentu prijema u bolnicu	PE-NET cohort dijagnostički kriterijumi	/	(193)	/	/
PE je definisana kao STA ≥ 140 mmHg i/ili DTA ≥ 90 mmHg na dva merenja u razmaku od 4h uz proteinuriju ≥ 300 mg u 24h urinu nakon 20. n.g. sa normalizacijom do 12. nedelje nakon porođaja	ND	/	(306)	/	/
PE je definisana kao STA ≥ 160 mmHg ili DTA ≥ 110 mmHg na bar dva merenja sa jakom proteinurijom ≥ 2 g u 24h urinu od 20. do 34. n.g.	ND	/	(200)	/	/
PE je definisana kao sistolni pritisak ≥ 140 mmHg, dijastolni pritisak ≥ 90 mmHg i proteinurija ≥ 0.3 g u 24h urinu nakon 20.n.g. kod prethodno normotenzivnih žena.	ND	(224)	(321)	/	/
PE je definisana kao sistolni i dijastolni pritisak >140 i >90 mmHg u prisustvu proteinurije ($>1+$ kvalitativno ili >300 mg u 24h urinu).	ND	(225)	/	/	/
PE je definisana kao hipertenzija (sistolni pritisak ≥ 140 mmHg i/ili dijastolni pritisak ≥ 90 mmHg) i proteinurija (≥ 300 mg u 24h urinu ili $\geq 1+$ kvalitativno) nakon 20. n.g.	ND	(228)	/	/	/
PE je definisana kao sistolni i dijastolni pritisak preko 140 i 90mmHg u prisustvu proteinurije ($>1+$ kvalitativno ili >300 mg u 24h urinu) i potvrđena kroz ponovljeno merenje u razmaku od 6h	ND	(448)	/	/	/
PE je definisana kao $\geq 140/90$ mmHg na dva merenja u razmaku od 6h sa proteinurijom od $\geq 2+$ kvalitativno ili ≥ 300 mg u 24h urinu.	ND	(233)	/	/	/
PE je definisana kao novonastala hipertenzija u drugoj polovini trudnoće, definisana kao sistolni pritisak >140 mmHg ili dijastolni pritisak >90 mmHg na dva merenja u razmaku od najmanje 6h, udružena sa proteinurijom (>300 mg u 24h urinu ili ≥ 1 kvalitativno)	ND	(237)	/	/	/
PE je definisana kao hipertenzija (sistolni pritisak ≥ 140 mmHg i/ili dijastolni pritisak ≥ 90 mmHg na dva merenja sa razmakom od 4h) i proteinurija (≥ 0.3 g u 24h urinu ili $\geq 1+$ kvalitativno) nakon 20. n.g.	ND	(160)	(320)	/	/
PE je definisana kao gestaciona hipertenzija (sistolni pritisak ≥ 140 mmHg ili dijastolni pritisak ≥ 90 mmHg na dva merenja u razmaku od najmanje 4h) nastala nakon 20.n.g. i proteinurija (≥ 300 mg u 24h urinu ili $\geq 2+$ kvalitativno)	ND	(244)	/	/	/

ili drugi nepovoljni uslovi.					
PE je definisana kao >140/90 mmHg sistolni/dijastolni pritisak; proteinurija >300mg u 24h urinu, ili 1+ kvalitativno	ND	(245)	/	/	/
PE je definisana kao: održavanje sistolnog pritiska ≥ 140 mmHg ili održavanje dijastolnog pritiska ≥ 90 mmHg na dva merenja; proteinurija od $\geq 1+$ kvalitativno ili 300mg u 24h urinu ili prisustvo drugih PE karakteristika.	ND	(248)	(304)	/	/
PE je definisana kao (1) sistolni pritisak ≥ 140 mmHg i/ili dijastolni ≥ 90 mmHg nakon 20.n.g. na dva merenja sa razmakom od bar 4h; (2) proteinurija 1+ kvalitativno ili ≥ 300 mg u 24h urinu ili bubrežna insuficijencija (serum/kreatinin>0.09mmol/l)	ND	(253)	/	/	/
PE je dijagnostikovana nakon episode hipertenzije (sa održanim pritiskom >140/90 mm Hg) i novonastalom proteinurijom >0.3g u 24h urinu.	ND	(254)	/	/	/
PE je definisana kao klinički simptomi sistolnog pritiska 140mmHg i dijastolnog pritiska 90 mmHg, kao i proteinurije >300mg u 24h urinu.	ND	(258)	/	(236,246,247)	/
PE je definisana kao klinički simptomi sistolnog pritiska 140mmHg i dijastolnog pritiska 90 mmHg, kao i proteinurije >300mg u 24h urinu ili 1+ proteinurija kvalitativno.	ND	/	/	(245)	/
PE je definisana kao povišen sistolni pritisak ≥ 140 mmHg i povišen dijastolni pritisak ≥ 90 mmHg na dva i više merenja u razmaku od bar 6h. Drugi kriterijum je proteinurija (≥ 0.3 g u 24h urinu ili $\geq 1+$ kvalitativno) nakon 20. n.g.	ND	(169)	/	/	/
PE je definisana kao STA ≥ 140 mmHg ili DTA ≥ 90 mmHg na dva merenja u razmaku od bar 4h i proteinurija $\geq 1+$ kvalitativno ili ≥ 30 mg u 24h urinu nakon 20. n.g.	ND	(408)	/	/	/
PE je definisana kod žena bez prethodne hronične hipertenzije a kao STA>140mmHg ili DTA>90mmHg na bar dva merenja uz značajnu proteinuriju (>2g u 24h urinu u dva uzorka u razmaku od bar 4h), nakon 20. n.g.	ND	/	(323)	/	/
PE je definisana kao STA>140mmHg i DTA>90mmHg	ND	/	(324)	/	/
PE je definisana kao hipertenzija (STA ≥ 140 mmHg ili DTA ≥ 90 mmHg na bar dva merenja u razmaku od 4h do 1 nedelje) i proteinurija (≥ 300 mg u 24h urinu ili $\geq 2+$ kvalitativno)	ND	/	(177)	/	/
ND	Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM and Sheffield JS: Hypertensive disorders. In: Williams Obstetrics. 24th edition. McGraw-Hill Education, New York, NY, pp729-731, 2014	/	(333)	/	/
PE je definisana kao pritisak $\geq 140/90$ mmHg na dva ili više merenja nakon 20. g.n. kod prethodno normotenzivnih žena i proteinurija ≥ 300 mg u 24h urinu ili proteinurija $\geq 1+$ kvalitativno	Williams Obstetrics (22nd edition) (referenca nije navedena)	/	/	/	(363)
ND	Zhou R, Tardivel A, Thorens B, Choi I, Tschopp J. Thioredoxin interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. Nat Immunol. 2010;11:136–40.	/	(344)	/	/
PE je definisana kao hipertenzija (STA ≥ 140 mmHg i/ili DTA ≥ 90 mmHg) i proteinurija (≥ 300 mg u 24-h urinu ili $\geq 2+$ kvalitativno na jednom merenju), nakon 20. n.g.	ND	/	(350)	/	/
PE je definisana kao hipertenzija (STA ≥ 140 mmHg i/ili DTA ≥ 90 mmHg) nakon 20.n.g. kod prethodno normotenzivnih žena, sa proteinurijom (>300mg/24 hr), sa poremećajem funkcije jednog ili više organa ili ograničenim rastom fetusa	1) Knight, M., Nair, M., Tuffnell, D., Shakespeare, J., Kenyon, S. K. J. (Eds).(2017). Saving Lives, Improving Mothers' Care-Lessons learned to inform	/	(351)	/	/

	<p>maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity, on behalf of M-U 2013–15.</p> <p>2) Say, L., Chou, D., Gemmill, A., Tunçalp, Ö., Moller, A.-B., Daniels, J. Alkema, L. (2014). Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. The Lancet Global Health, 2, e323–e333.</p> <p>3) Tranquilli, A. L., Dekker, G., Magee, L., Roberts, J., Sibai, B. M., Steyn, W., Brown, M. A. (2014). The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. Pregnancy Hypertension, 4, 97–104</p>				
PE je definisana kao STA \geq 160 mmHg i/ili DTA \geq 110mmHg nakon 20. n.g.; sniženi trombociti (<100 \times 109/L); oštećena funkcija jetre (serumske transaminaze više od dvostruko uvećanih normalnih vrednosti); oštećena funkcija bubrega (Scr>97.2 μ mol/L ili više od udvostručene vrednosti); plućni edem; novonastali moždani ili vizuelni poremećaji	ND	/	(352)	/	/
PE je definisana kao STA \geq 140mmHg ili DTA \geq 90mmHg u 20.n.g. kod trudnica kod kojih je pritisak bio normalan, 24h proteinurija \geq 0.3g	Redman CW and Sargent IL : Latest advances in understanding preeclampsia. Science 308: 1592-1594, 2005.	/	(353)	/	/
Povišen krvni pritisak i povišen sadržaj protein u urinu	ND	/	(356)	/	/
ND	Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Vecchi Brumatti L, Montico M and D'Ottavio G: First trimester maternal serum PIGF, free β -hcg, PAPP-A, PP-13, uterine artery doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. Placenta 33: 495-501, 2012.	/	(359)	/	/
ND	the National College Books “Obstetrics and Gynecology” Version 7 (Le, 2008) (referenca nije navedena)	/	/	/	(366)

Biografija autora

Asist. dr Anđa Ćirković je rođena 03.09.1984. u Zaječaru. Osnovnu školu i Gimnaziju matematičkog smera završava u rodnom gradu kao đak generacije. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisuje 2003. godine i završava u roku (26.02.2010.) sa prosečnom ocenom 9,20. U toku studija pokazuje interesovanje za istraživački rad, kao i za rad sa studentima. Rezultat studentskog naučnog rada je jedna publikacija pod nazivom: „Morfološke karakteristike koronarnih arterija kod osoba mlađe životne dobi“ u oblasti histologije, prezentovana na Međunarodnom kongresu medicinskih nauka u Lepenskom viru.

Pred sam kraj studija se orijentiše na multidisciplinarno istraživanje čime započinje oblikovanje poziva. Kao volonter na FP7 projektu na Elektrotehničkom fakultetu publikuje rad na temu „Processing of Medical Signals (ECG) in Wireless Sensor Networks“ koji publikuje na engleskom jeziku i prezentuje na konferenciji u Ljubljani.

Kao saradnik u nastavi na katedri za Medicinsku statistiku i informatiku počinje da radi maja 2014. Godine 2016. prelazi sa modula Epidemiologije na modul Biomedicinske informatike doktorskih studija u svojoj matičnoj kući koji završava sa prosečnom ocenom 10.0. U međuvremenu upisuje i završava specijalističke akademske studije 27.11.2015. iz Statistike u laboratorijsko-kliničkom eksperimentu sa temom: “Sistematski pregled statističkih metoda za ispitivanje uticaja aerozagađenja na zdravlje populacije“ čiji je mentor prof. dr Nataša Milić i stiče zvanje specijaliste doktora medicine.

Kandidat je bio deo naučnog tima projekta Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja pod rednim brojem 175025, kao i inostranog projekta Velike Britanije, a aktivni je učesnik projekta “The enigmatic role of Epstein-Barr virus infection in Rheumatoid arthritis and Systemic lupus erythematosus: Which viral marker could suggest triggering of autoimmune diseases? finansiranog od strane Fonda za nauku Republike Srbije.

Dr Anđa Ćirković je prvi autor ili koautor u 28 naučnih radova objavljenih in extenso u časopisima sa JCR liste, sa kumulativnim impakt faktorom 49,48.

Doktorska disertacija pod nazivom “Epigenetika u preeklampsiji: meta-analiza sa meta-regresijom” je odobrena na Veću naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu 04.12.2018. godine, a za mentora je imenovana prof. dr Dejana Stanisavljević. Kandidat je publikovao jedan rad iz rezultata doktorata pod nazivom "Systematic review supports the role of DNA methylation in the pathophysiology of preeclampsia: a call for analytical and methodological standardization" u M22 časopisu, čime stiče pravo na odbranu doktorske disertacije.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Анђа Ћирковић

Број индекса 5108/2016

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

„Епигенетика у прееклампсији: мета-анализа са мета-регресијом“

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 8.10.2020.

Анђа Ћирковић

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Анђа Ђирковић

Број индекса 5108/2016

Студијски програм Биомедицинска информатика

Наслов рада „Епигенетика у прееклампсији: мета-анализа са мета-регресијом“

Ментор проф. др Дејана Станисављевић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 08.10.2020.

Aneta Ćirković

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Епигенетика у прееклампсији: мета-анализа са мета-регресијом“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
- 3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 08.10.2020.

Ante Stoković