

ADAM12 и его роль в развитии и прогнозировании акушерских осложнений

Л.В. Хрущ^{1,2}, Е.И. Манухина, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Людмила Вадимовна Хрущ, dr.khrushch@yandex.ru

Для цитирования: Хрущ Л.В., Манухина Е.И. ADAM12 и его роль в развитии и прогнозировании акушерских осложнений. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (19): 58–61.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-19-58-61

Анализ уровней биохимических маркеров в периферической крови беременной уже давно применяется для скрининга риска хромосомных аномалий плода, задержки роста плода (ЗРП), а также для оценки вероятности развития преэклампсии. Это простой и достаточно надежный метод выявления групп риска по указанным нозологиям. Перечень потенциальных биомаркеров ежегодно расширяется благодаря углубленному изучению патогенеза состояний, ассоциированных с дисфункцией плаценты, и выявлению новых участников этих процессов. Одним из многообещающих показателей является уровень ADAM12 (дезинтегрин и металлопротеиназа 12). Ряд исследований продемонстрировали корреляцию между уровнем ADAM12 и вероятностью развития преэклампсии и ЗРП. Кроме того, в настоящее время этот биомаркер активно изучается как участник онкогенеза при некоторых видах рака. В статье проанализированы актуальные данные о роли ADAM12 в развитии акушерских осложнений и возможности их прогнозирования. Поиск литературы осуществлялся в электронных базах данных PubMed, Scopus, Cochrane Library по ключевым словам: ADAM12, скрининг преэклампсии, ADAM12 и беременность, ADAM12 и преэклампсия.

Ключевые слова: ADAM12, биомаркеры, антенатальный скрининг, прогнозирование преэклампсии, задержка роста плода, преэклампсия

Введение

Нормальное развитие плаценты и реализация ее функций – ключевые факторы физиологического течения беременности. Этот процесс обеспечивается двусторонним взаимодействием в системе «мать – плацента – плод» [1]. Нарушение плацентации и дифференцировки трофобласта приводит к развитию преэклампсии (ПЭ) и задержке роста плода (ЗРП) [2]. Биохимические маркеры, используемые для антенатального скрининга в первом триместре, фактически отражают дисфункцию плаценты, поскольку

их уровни коррелируют с вероятностью развития плацента-ассоциированных осложнений [3]. Поиску новых биомолекул посвящено множество научных исследований последних лет. Согласно данным литературы, перспективным показателем является уровень ADAM12 (дезинтегрин и металлопротеиназа 12).

Структура и функции ADAM12

ADAM12 секретируется плацентой и относится к семейству дезинтегринов и металлопротеиназ, которые обладают как внеклеточной,

так и внутриклеточной активностью. ADAM12 способен влиять на рецептор инсулиноподобного фактора роста (ИФР) и расщеплять белки, связывающие ИФР, а также воздействовать на рецептор эпидермального фактора роста (ЭФР). Благодаря протеолитической активности ADAM12 участвует в основных клеточных процессах, включая дифференцировку, инвазию, миграцию и пролиферацию [4].

Структура ADAM12 включает три домена: голову, тело и хвост. Тело представлено дезинтегрином, участвующим во внеклеточных взаимодействиях. Голова является протеолитическим доменом, отвечающим за взаимодействие с ИФР и ЭФР. Хвост представляет собой цитоплазматическую часть белка, необходимую для внутриклеточных взаимодействий через сигнальные и адаптерные молекулы [5].

Ген ADAM12 способен экспрессировать две формы – длинную (ADAM12-L) и короткую (ADAM12-S). Длинный вариант преимущественно локализуется в цитотрофобласте, короткий – в синцитиотрофобласте. Разная локализация может обуславливать различные свойства этих биомолекул. ADAM12-S играет ключевую роль в понимании этиопатогенеза плацентарных нарушений, поскольку влияет на миграцию и инвазию трофобласта в эндометрий. Этот механизм может реализоваться через активацию субстратов ЭФР и ИФР [6].

Возможности прогнозирования акушерских осложнений

Одними из первых обзор литературы, посвященной возможности применения биохимических маркеров для прогнозирования ПЭ, провели Y. Giguère и соавт. [7]. Они проанализировали 37 исследований, а также 71 комбинацию биомаркеров (как между собой, так и с доплерометрическими показателями) и пришли к выводу, что многие биохимические маркеры обладают потенциальной прогностической ценностью для оценки риска развития ПЭ. В числе таких маркеров ADAM12. Кроме того, были сделаны выводы о необходимости дальнейших многоцентровых исследований различных комбинаций.

В многоцентровом исследовании Q. Yan и соавт. проанализировали данные 2352 беременных [8]. Были определены уровни ADAM12, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1). Установлена взаимосвязь между уровнем ADAM12 на сроке гестации 11–14 недель и риском развития ПЭ и гестационной артериальной гипертензии [8].

J. Wang и соавт. изучили метилирование генов, ассоциированных с развитием ПЭ [9]. Они проанализировали экспрессию генов OCA2, CDK2AP1 и ADAM12. У пациенток с ПЭ

выявлены гипометилированные участки этих генов по сравнению с женщинами с нормотензивной беременностью, что указывает на дополнительные механизмы участия данных генов в патогенезе этого осложнения [9].

P. Wu и соавт. опубликовали метаанализ, в котором рассмотрели потенциальные предикторы развития ПЭ: ADAM12, ингибин А, ассоциированный с беременностью плацентарный белок А (PAPP-A), плацентарный белок 13 (PP13) и плацентарный фактор роста (PlGF) [10]. Авторы не выявили высокой прогностической ценности указанных биомаркеров при их использовании в качестве отдельных предикторов развития ПЭ. Однако при комбинации с другими показателями точность прогнозирования значительно повышалась.

M. Aghababaei и A.G. Beristain изучали роль матричных металлопротеиназ и ADAM12 в патогенезе развития ПЭ [11]. Доказано, что ADAM12 играет важную роль в регуляции процесса плацентации, в том числе в ремоделировании внеклеточного матрикса, реорганизации цитоскелета за счет протеолитической активности.

W. El-Sherbiny и соавт. оценили уровни ADAM12-S у 414 беременных в первом триместре [12]. У пациенток с ПЭ этот показатель был значительно ниже, чем в контрольной группе. Кроме того, была выявлена корреляция уровня биомаркера с тяжестью ПЭ, недоношенностью и низкой массой тела плода при рождении. Достоверных различий у пациенток с эклампсией не обнаружено. Авторы пришли к выводу, что измерение уровня ADAM12-S необходимо для прогнозирования неблагоприятных материнских и перинатальных исходов.

Определение уровня ADAM12 на 36-й неделе беременности влияет на краткосрочный прогноз развития ПЭ и вероятность рождения детей с низкой массой тела. В когортном исследовании (n = 2121) у беременных, у которых впоследствии развилась ПЭ, уровень данного биомаркера оказался значительно ниже. Кроме того, он коррелировал с риском развития ЗРП [13].

Еще одно исследование продемонстрировало связь уровня ADAM12-S в первом триместре с риском развития ПЭ и ЗРП. J.K. Christians и A.G. Beristain также показали ключевую роль металлопротеиназ в регуляции процессов миграции и инвазии трофобласта посредством гепарин-связывающего ЭФР-подобного фактора роста (HB-EGF) и/или ИФР. Ученые отметили важность дальнейшего изучения функций этих биомолекул [1].

Определение уровня ADAM12 в качестве единственного биомаркера для прогнозирования акушерских осложнений не может сравниться по точности с комбинированными моделями

прогнозирования ПЭ. Более надежным методом является сочетанное определение нескольких показателей, а также комбинация биохимических маркеров с анамнестическими данными и другими параметрами. Наглядный пример – тройной тест FMF (метод скрининга, разработанный Фондом медицины плода, Fetal Medicine Foundation) [14].

Была предложена модель прогнозирования ПЭ и ЗРП с определением уровней PAPP-A, ADAM12, PP13 и хорионического гонадотропина человека на сроке 11–13,6 недели гестации в комбинации с доплерометрией маточных артерий во втором триместре. Чувствительность прогнозирования развития ПЭ составила 72%, ЗРП – 68% при 10% ложноположительных результатов для обеих категорий [8].

J.E. Myers и соавт., определив уровни ADAM12 на сроке 20 недель, получили интересные результаты о влиянии пола плода на предикцию ПЭ. В отличие от PlGF и растворимого эндоглина уровни дезинтегрина и металлопротеиназы 12 зависели от пола плода при беременности, осложненной ПЭ. Чувствительность прогнозирования была выше при беременности с плодом мужского пола ($p = 0,03$). Это позволило авторам сделать вывод, что плод мужского и женского пола по-разному реагирует на агрессивную материнскую среду на фоне акушерских осложнений [15].

В недавнем исследовании K. Ratnik и соавт. была предложена многофакторная прогностическая модель для определения риска развития ПЭ. Комбинация включала ADAM12, растворимый эндоглин (sENG), лептин, PlGF, sFlt-1 и пентраксин 3 (PTX3). Анализ уровней этих биомаркеров проводили с 10-й по 39-ю неделю беременности у 53 женщин. Разрабатывались модели с различными комбинациями показателей для выявления риска развития ПЭ на разных сроках беременности. Наиболее перспективной стала модель с включением ADAM12, PTX3 и sFlt-1, полученных на сроке 10–14 недель гестации. Специфичность прогнозирования развития ПЭ составила 80%, чувствительность – 100% [16].

Литература

- Christians J.K., Beristain A.G. ADAM12 and PAPP-A: candidate regulators of trophoblast invasion and first trimester markers of healthy trophoblasts. *Cell Adh. Migr.* 2016; 10 (1–2): 147–153.
- Yang M., Wang M., Li N. Advances in pathogenesis of preeclampsia. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2024; 309 (5): 1815–1823.
- Jim B., Karumanchi S.A. Preeclampsia: pathogenesis, prevention, and long-term complications. *Semin. Nephrol.* 2017; 37 (4): 386–397.
- Kveiborg M., Albrechtsen R., Couchman J.R., Wewer U.M. Cellular roles of ADAM12 in health and disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2008; 40 (9): 1685–1702.
- Jacobsen J., Wewer U.M. Targeting ADAM12 in human disease: head, body or tail? *Curr. Pharm. Des.* 2009; 15 (20): 2300–2310.

Перспективы применения ADAM12 вне беременности

Клеточные взаимодействия, осуществляемые ADAM12, играют роль не только в физиологических (например, плацентации), но и в патологических процессах. Имеются данные, подтверждающие, что избыточная экспрессия этого биомаркера ассоциирована с развитием рака молочной железы, шейки матки и яичников, может коррелировать с их прогрессированием и служить прогностическим онкомаркером [17, 18]. Кроме того, высокий уровень ADAM12 наблюдается при ряде заболеваний, что следует учитывать при оценке корреляции этого биомаркера с риском развития ПЭ и ЗРП у соматическиотягощенных беременных [19].

Заключение

На основании результатов обзора литературы последних лет можно сделать вывод, что ADAM12 (дезинтегрин и металлопротеиназа 12) является многообещающим биохимическим маркером, ассоциированным с развитием неблагоприятных перинатальных и материнских исходов. Он может применяться для краткосрочного прогнозирования ПЭ на поздних сроках гестации. Уровень этой биомолекулы коррелирует с риском ЗРП, а также с риском возникновения ПЭ и степенью ее тяжести. Использование данного показателя в качестве единственного критерия при прогнозировании акушерских осложнений пока недостаточно эффективно. Однако включение ADAM12 в комбинированные модели значительно повышает чувствительность и специфичность прогнозирования ПЭ. Дальнейшее изучение этого биомаркера может улучшить выявление беременных группы высокого риска по развитию ПЭ и ЗРП для проведения необходимых профилактических мероприятий. Следует учитывать возможные ограничения применения дезинтегрина и металлопротеиназы 12, связанные с повышенной экспрессией при раке молочной железы, шейки матки, остеоартрите и некоторых других заболеваниях [20, 21].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

6. Kokozidou M., Drewlo S., Bartz C., et al. Complex patterns of ADAM12 mRNA and protein splice variants in the human placenta. *Ann. Anat.* 2011; 193 (2): 142–148.
7. Giguère Y., Charland M., Bujold E., et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clin. Chem.* 2010; 56 (3): 361–375.
8. Yan Q., Zhang Y., Blue N.R., et al. Genetic associations with placental and pregnancy proteins in maternal serum identify biomarkers for hypertension in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2026; 234 (3): 779–815.
9. Wang J., Song H., Zhang Y. Comprehensive analysis of gene expression and DNA methylation for preeclampsia progression. *J. Chin. Med. Assoc.* 2021; 84 (4): 410–417.
10. Wu P., van den Berg C., Alfirevic Z., et al. Early pregnancy biomarkers in pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16 (9): 23035–23056.
11. Aghababaei M., Beristain A.G. The Elsevier Trophoblast Research Award Lecture: importance of metzincin proteases in trophoblast biology and placental development: a focus on ADAM12. *Placenta.* 2015; 36 Suppl. 1: S11–S19.
12. El-Sherbiny W., Nasr A., Soliman A. Metalloprotease (ADAM12-S) as a predictor of preeclampsia: correlation with severity, maternal complications, fetal outcome, and Doppler parameters. *Hypertens. Pregnancy.* 2012; 31 (4): 442–450.
13. Andres F., Wong G.P., Walker S.P., et al. A disintegrin and metalloproteinase 12 (ADAM12) is reduced at 36 weeks' gestation in pregnancies destined to deliver small for gestational age infants. *Placenta.* 2022; 117: 1–4.
14. Chaemsaitong P., Sahota D.S., Poon L.C. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022; 226 (2S): S1071–S1097.e2.
15. Myers J.E., Thomas G., Tuytten R., et al. Mid-trimester maternal ADAM12 levels differ according to fetal gender in pregnancies complicated by preeclampsia. *Reprod. Sci.* 2015; 22 (2): 235–241.
16. Ratnik K., Rull K., Aasmets O., et al. Novel early pregnancy multimarker screening test for preeclampsia risk prediction. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 932480.
17. Yin Q.H., Hu J.B., Zhou Q., et al. Unveiling miRNA30b's role in suppressing ADAM12 to combat triple-negative breast cancer. *Breast J.* 2024; 2024: 5202941.
18. Cheon D.J., Li A.J., Beach J.A., et al. ADAM12 is a prognostic factor associated with an aggressive molecular subtype of high-grade serous ovarian carcinoma. *Carcinogenesis.* 2015; 36 (7): 739–747.
19. Ma X., Wu Z., Zhang J., et al. Increased ADAM12 expression predicts poor prognosis in cervical cancer patients before general anesthesia. *Clin. Lab.* 2021; 67 (2).
20. Yang S., Wang Y.P., Li X.Y., et al. The association between ADAM12 gene polymorphisms and osteoarthritis: an updated meta-analysis. *J. Orthop. Surg. Res.* 2023; 18 (1): 149.
21. Mygind K.J., Nikodemus D., Gnosa S., et al. ADAM12-generated basigin ectodomain binds β 1 integrin and enhances the expression of cancer-related extracellular matrix proteins. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (11): 5871.

ADAM12 and Its Role in the Development and Prediction of Obstetric Complications

L.V. Khrushch^{1,2}, E.I. Manukhina, PhD, Prof.¹

¹ Russian University of Medicine

² Pavlovo Posad Hospital

Contact person: Lyudmila V. Khrushch, dr.khrushch@yandex.ru

Analysis of biochemical marker levels in the peripheral blood of pregnant women has long been used for screening the risk of fetal chromosomal abnormalities, fetal growth restriction (FGR), as well as for calculating the probability of developing preeclampsia. This is a simple and fairly reliable method for identifying risk groups for the aforementioned conditions. The list of potential biomarkers expands annually due to in-depth study of the pathogenesis of conditions associated with placental dysfunction and the identification of new participants in these processes. One promising marker is the level of ADAM12 (a disintegrin and metalloproteinase 12). A number of studies have demonstrated a correlation between ADAM12-Levels and the likelihood of developing preeclampsia and FGR. Furthermore, this biomarker is currently being actively investigated as a participant in oncogenesis in certain types of cancer.

This article analyzes current data on the role of ADAM12 in the development of obstetric complications and the possibility of predicting them. A literature search was conducted in the electronic databases PubMed, Scopus, and Cochrane Library using the following keywords: ADAM12, preeclampsia screening, ADAM12 and pregnancy, ADAM12 and preeclampsia.

Keywords: ADAM12, biomarkers, antenatal screening, prediction of preeclampsia, fetal growth restriction, preeclampsia