

УДК 618.3-06-07:577

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПЭ**Сахапова Валерия Маратовна**

Студентка Уральского государственного медицинского университета (Россия, г. Екатеринбург)
sahapova.lera@gmail.com

Щёголева Валерия Дмитриевна

Студентка Уральского государственного медицинского университета (Россия, г. Екатеринбург)
valeria.shchegoleva@mail.ru

Гаврилова Ксения Андреевна

Ассистент кафедры патологической физиологии (Россия, г. Екатеринбург)
kreblyakova@mail.ru

Аннотация

Преэклампсия (ПЭ) – это патологическое состояние, которое развивается с 20 недели беременности и характеризуется повышением артериального давления, протеинурией и отеками. У данного осложнения существует большое количество гипотез его возникновения. Наиболее актуальной считается теория, рассматривающая ПЭ как мультифакторное заболевание, в развитии которого участвует множество генетических факторов и биохимических маркеров. Их выявление до начала беременности поможет оценить риск вероятности развития ПЭ и своевременно назначить лечение.

Ключевые слова: преэклампсия, генетические факторы, молекулярные маркеры, диагностика.

GENETIC AND BIOCHEMICAL RISK FACTORS FOR PREECLAMPSIA**Valeria Maratovna Sakhapova**

Student of the Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)
sahapova.lera@gmail.com

Valeria Dmitrievna Shchegoleva

Student of the Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)
valeria.shchegoleva@mail.ru

Ksenia Andreyevna Gavrilova

Assistant of the Department of Pathologic Physiology (Russia, Ekaterinburg)
kberlyakova@mail.ru

ABSTRACT

Preeclampsia is a pathological condition that develops from the 20th week of pregnancy and is characterized by increased blood pressure, proteinuria and edema. This complication has a large number of hypotheses of its origin. The most relevant theory is considered to be the theory that considers preeclampsia as a multifactorial disease, in the development of which many genetic factors are involved. Identification of hereditary risk factors before pregnancy will help to assess the risk of the probability of developing preeclampsia and timely prescribe treatment.

Keywords: preeclampsia, genetic factors, molecular markers, diagnosis.

Цель: выполнить литературный обзор на существующие и возможные маркеры преэклампсии и оценить их роль в клинической практике.

Материалы и методы: анализ и систематизация научных публикаций.

Введение

Преэклампсия - стойкое повышение систолического артериального давления выше 140 мм рт.ст. или диастолического выше 90 мм рт. ст., а также протеинурия выше 0,3 г/л. По данным ВОЗ около 10% беременных женщин страдают от гипертензивных нарушений. Данные состояния могут привести к серьезным осложнениям беременности, инвалидизации и летальным исходам. ПЭ интерпретируется как полиэтиологичный синдром, в основе возникновения которого лежит множество факторов, таких как генетические, соматические патологии и окружающие факторы. Сейчас существует много способов прогнозирования ПЭ на ранних сроках беременности, что позволяет определить тактику ведения гестации, необходимость профилактики данного состояния. Самые чувствительные и специфичные маркеры прогнозирования - материнские сывороточные факторы (PAPP-A, PlGF, sFlt-1, соотношение sFlt-1/PlGF). Многие исследования подтверждают их высокую диагностическую важность, особенно при комплексном определении. Последнее время также изучается полиморфизм некоторых генов, среди которых ADD1, AGT, AGTR, AGTR2, CYP11B2, GNB3, NOS3. В данном обзоре изучены последние данные о вышеперечисленных маркерах ПЭ.

По данным систематического обзора Abalosetal среди 313030 женщин у 2,73% были диагностированы гипертензивные нарушения, большую часть из них составляли случаи ПЭ (2,16%). Доля эклампсии составляла 0,28%. У женщин с преэклампсией риск летального исхода выше в 4 раза, исходя из этого исследования, чем у женщин без ПЭ. Существенно увеличивается риск смерти плода и новорожденного. Гипертензия связана с повышенным риском развития у матери и ребенка заболеваний почек, сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета.[10]

Также повышается риск возникновения отслойки плаценты, массивных кровотечений, синдрома задержки развития плода, антенатальной его гибели и других осложнений беременности.

В исследовании Сюдюковой Е.Г. и соавт. у детей, матери которых страдали преэклампсией, чаще регистрировалась асфиксия, степень которой напрямую

коррелировала с тяжестью ПЭ. Также у таких новорожденных диагностируются ателектазы легких, дыхательная недостаточность, ОРДС и т.д. [6]

По данным М.П.Курочка, выявлено, что в анамнезе у 58,6% беременных, страдавших преэклампсией, имеют место хронические заболевания почек, у 51,7% – патологии сердечно-сосудистой системы, у 38% – заболевания эндокринной системы и в 24% – метаболический синдром.[3]

Патогенетические механизмы эклампсии включают в себя дисфункцию эндотелия из-за дисбаланса плацентарных факторов, нарушение ангиогенеза плаценты, недостаточность инвазии цитотрофобласта, мутацию генов, регулирующих ангиогенез и тонус сосудов.

ПЭ условно делят на раннюю, до 34 нед. беременности, и позднюю. Несмотря на период возникновения синдрома, его течение обычно благоприятно долгое время и только в последующем наблюдаются резкие развития тяжелых осложнений. К сожалению, частота встречаемости малосимптомных и нетипичных форм нарастает. Из-за этой проблемы надо развивать раннюю диагностику ПЭ. Национальным институтом здоровья и медицины Великобритании разработан список факторов риска развития ПЭ. К самым значимым относятся наличие ПЭ в анамнезе, АГ до беременности, заболевания почек, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания. Умеренные факторы: первая беременность, промежуток между родами более 10 лет, возраст беременной старше 40 лет, ожирение и многоплодная беременность. Однако даже данный перечень не позволяет выявить и предупредить многие случаи ПЭ, поэтому сейчас наиболее актуально искать достоверные биохимические маркеры. Сейчас уже предлагают большое количество маркеров, например гормоны (АКТГ, гормоны щитовидной железы), кальций, витамин D, СРБ, молекулы клеточной адгезии, тромбоксан, L-гомоаргинин, гаптоглобин, сосудистый эндотелиальный фактор роста, антифосфолипидные антитела, свободная ДНК и РНК плода, сывороточные липиды, фибронектин, эндотелин и т.д. В основном они отражают нарушение процессов плацентации, высвобождение воспалительных факторов, оксидативный стресс, активацию тромбоцитов, нарушение функции почек и многое другое. [2]

Наиболее высокую значимость показывают материнские сывороточные маркеры PAPP-A (ассоциированный с беременностью протеин А плазмы) и PIGF (плацентарный фактор роста). Это продукты производятся цитотрофобластом, и изменения их концентрации отражает нарушение процессов прикрепления плаценты. [9]

PAPP-A - металлопротеиназа с молекулярной массой 820 кДа, усиливающая митогенность инсулиноподобного фактора роста, который играет важную роль в развитии плаценты. Низкие уровни PAPP-A ассоциированы с более высокой частотой преэклампсии, однако при уже развившейся ПЭ уровень сывороточного PAPP-A наоборот повышается. Исследование P. Meloni et al. 973 случаев, включавшее измерение PAPP-A между 11-13 неделями беременности, подтвердило, что низкие уровни PAPP-A (в пределах 0.53-1.08 МоМ) являются потенциальным признаком риска развития гипертензивных осложнений беременности.[14]

L.C. Poonet al. Показал в своем исследовании, что PAPP-A в совокупности с доплеровским исследованием позволяет прогнозировать развитие ранней ПЭ в 83,3% случаев, но частота ложноположительных результатов составляет около 5%. Делаем вывод,

что чувствительность только сниженных уровней PAPP-A для прогнозирования гипертензивных нарушений варьирует в пределах от 6,5% до 23,1% и остается на низком уровне, однако совместное использование данного метода с доплерометрией маточных артерий увеличивает диагностические возможности в 3-4 раза.[16]

Плацентарный фактор роста (PlGF) – это гликопротеин из группы сосудисто-эндотелиальных факторов роста, синтезируется клетками цитотрофобласта, обладает ангиогенными функциями (молекулярная масса- 30-46 кДа). Является ангиогенным фактором, представитель семейства сосудисто-эндотелиальных факторов роста (Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)). Наиболее высокая экспрессия PlGF отмечается в плаценте беременных, где активно происходят процессы формирования сосудов, способных обеспечить необходимую доставку с кровью кислорода и питательных веществ для развивающегося плода. Снижение уровня PlGF предшествует клиническому дебюту преэклампсии и является достоверным маркером и для I и II триместров беременности. Низкий уровень PlGF говорит о плацентарной гипоксии, эндотелиальной дисфункции.[1]

Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) - гликолизированный белок с молекулярной массой 90-110 кДа, является растворимой формой рецептора сосудистого фактора роста (VEGF), а также плацентарного фактора роста (PlGF). Содержание sFlt-1 в сыворотке крови пациенток находится в прямой зависимости от тяжести потери белка. При физиологическом течении беременности sFlt-1 повышается со сроком беременности и возрастом матери. Снижение уровня данного маркера наблюдается при избыточном весе беременной. Использование вспомогательных репродуктивных технологий, беременности и роды в анамнезе связаны с повышением концентрации sFlt-1. Этот маркер существенно повышается еще до возникновения ПЭ.[18]

PlGF и sFlt-1 являются регуляторами ангиогенеза, при нормальном течении беременности находятся в определенном равновесии. При ПЭ, уровень PlGF снижается, а sFlt-1 – повышается, что сопровождается дисбалансом регуляции ангиогенеза и играет одну из ведущих ролей в появлении данной патологии. Следовательно, для диагностики лучше использовать ангиогенный коэффициент sFlt1/PlGF, что и сделали в своем исследовании О.В. Макарова и соавт. Выявлено превышение данного коэффициента у женщин с ПЭ в 2,7 раза по сравнению с женщинами с установленной плацентарной недостаточностью, и в 67 раз по сравнению со здоровыми беременными.[4]

Исследование, включавшее в себя 1149 пациенток, позволило определить пороговые величины соотношения sFlt-1/PlGF для высокого риска развития ПЭ – более 85 на сроке 20-33 недель и более 110 на сроке более 34 недель гестации.[19]

Пороговое соотношение минимального риска развития ПЭ sFlt-1/PlGF, которое составило ≤ 38 , определили на основании многоцентрового исследования (500 наблюдений одноплодных беременностей), проведенного Н. Zeisler и соавт. При значениях данного коэффициента в пределах 38-85 нужен дальнейший контроль через 4 недели и использование мер профилактики.[21]

Растворимый эндоглин sEng (участник ангиогенеза) способствует сокращению сосудов и также играет роль в патофизиологии ПЭ.

Для эндоглина взаимодействует с эндотелиальной синтазой NO, регулируя таким образом тонус сосудов. Эндоглин также является рецептором для факторов роста TGF- β 1 и TGF- β 3. Концентрация эндоглина при раннем развитии ПЭ может повышаться в два раза на 17-20 неделях беременности. После 30 недели беременности концентрация эндоглина

увеличивалась у женщин с поздней преэклампсией, исходя из исследования J.Lai и соавт..[13]

Исследование J.P. Kusanovic 1622 беременных включало в себя определение PIGF, sEng и их соотношения, а также значение сосудистого фактора роста эндотелия (VEGF) и его рецептора -1 (sVEGFR-1). Было показано, что по отдельности ни не обладает достаточной значимостью в прогнозировании ПЭ, однако коэффициент PIGF/sEng.[12]

Гломерулярный эндотелиоз и высвобождение подоцитов в моче - основные признаки барьерной дисфункции почек при ПЭ. Сейчас микроальбуминурия используется в качестве раннего показателя повреждения клубочков. Подоциты и подоцитарные белки могут быть выявлены еще до появления протеинурии и гипертензии, что делает их перспективными маркерами для ранней диагностики ПЭ. Измерение концентрации нефрина и его мРНК позволяет уже во II триместре беременности, оценить риск развития ПЭ и провести дифференциальную диагностику между ПЭ и гестационной гипертензией. [11]

Генетический фактор немаловажен и оказывает до 50% влияния на развитие ПЭ. За последнее время было исследовано более 70 биологических генов, которые участвуют в различных патофизиологических процессах. Туда включают гены, кодирующие белки, регулирующие тонус сосудов, тромбообразование, фибринолиз, окислительный стресс и липидный обмен, повреждение эндотелия, иммунные реакции. Генами, ответственными за склонность к развитию ПЭ, могут быть гены ангиотензиногена AGT, AGT-M235T (генотип М - метионин 235 и Т - треонин 235), ангиотензин -превращающего фермента ACE, ACE I/D (инсерционно-делеционный полиморфизм), ген протромбина, NO-синтазы, мутация V фактора Лейдена.

FTO — ген метаболизма, связанный с накоплением жировой клетчатки. Мутации гена FTO связаны с генетической предрасположенностью к ожирению, а также с более высоким риском развития ПЭ, сахарного диабета II типа, ишемической болезни сердца.

Ген SH2B3 оказывает влияние на развитие воспалительных процессов. Вспомогательный белок ассоциирован с рядом аутоиммунных патологий, нарушений кроветворения и сердечно-сосудистой систем - при полиморфизмах гена SH2B3 угроза ПЭ возрастает на 10-15%. Другие мутации белка SH2B3 повышают предрасположенность к диабету I типа, который также может спровоцировать возникновение ПЭ. Ген AGT кодирует белок ангиотензиноген (АТГ), синтезируемый клетками печени, из которого ферментативно под действием ренина будет образовываться АТ 1. Наибольшая ассоциация с развитием гипертензии показана для замены цитозина на тимин в позиции 521 последовательности ДНК гена AGT.

Ген AGTR1 связан с особенностями работы РААС, исследуется для выявления генетической предрасположенности к артериальной гипертензии. Участок в регуляторной области последовательности ДНК гена AGTR1, в котором аденин заменяется на цитозин в позиции 1166, называется генетическим маркером A1166C.

Ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в регуляции сердечно-сосудистых и почечных изменений при беременности. Гены, кодирующие протеины РААС, вероятные участники в патогенезе ПЭ.

Ген ACE кодирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) – циркулирующий во внеклеточном пространстве белок, который играет важную роль в регуляции кровяного давления и баланса электролитов, катализируя расщепление неактивного АТ I до активного АТ II.

АПФ, рецептор ангиотензина II типа 1 и типа 2 (AGTR1, AGTR2) и ангиотензиноген (AGT) и их значимость в ПЭ были достаточно изучены. Исследователи выяснили, что аллель T AGT M235T увеличивает риск ПЭ в 1,62 раза, и аналогично при полиморфизме ACE I/D.24. Есть данные о полиморфизме в AGT, приводящего к замене лейцина фенилаланином в месте расщепления ренина, что вероятно ассоциировано с тяжелой ПЭ.[20]

В исследовании Фатисовой И.Н. и соавт. генные варианты AGT 704C, CYP11B2 (-344)T и GNB3 825T/T являются молекулярно-генетическими предикторами повышенного риска присоединения ПЭ у беременных женщин с ХАГ. Неблагоприятные полиморфизмы AGT 704C и GNB3 825T/T сочетаются с невосприимчивости к одноконтентной антигипертензивной терапии, что позволяет обеспечить индивидуальный подход к выбору схемы терапии.[7]

В.С. Чулков и соавт. в своем исследовании изучали полиморфизм генов ACE I/D, АТ II – AGT 174 T/M, рецептора АТ II типа 1 – AGTR1 1166 A/C и других генов. Выявлено, что у беременных с хронической артериальной гипертензией и ПЭ более часто встречается аллель D и генотип DD гена ACE аллель C гена ATR1, аллель T и генотип TC гена NO-синтетазы. Наиболее существенными генетическими полиморфизмами оказались MM-генотип гена AGT, CC-генотип гена рецептора АТ II типа 1.[8]

К генам эндотелиальной дисфункции относят NOS3 и STOX1, которые связаны с выработкой оксида азота, способствующего расслаблению гладкой мускулатуры в стенках кровеносных сосудов, и подавляет прилипание к ним тромбоцитов. Исследования показали, что ряд мутаций в генах NOS3 и STOX1 связаны с развитием артериальной гипертензии во время беременности.

Было выявлено, что эндотелиальная синтетаза оксида азота 3 (eNOS3), участвующая в ремоделировании и вазодилатации сосудов, имеет пониженную активность при ПЭ. Авторы многоцентрового исследования в Колумбии предположили, что гомозиготные женщины по аллелю Asp298 более восприимчивы к эндотелиальной дисфункции и подвержены повышенному риску развития ПЭ, так как гомозиготное состояние приводит к низким уровням оксида азота.[15]

Снижение экспрессии eNOS влечёт за собой снижение биодоступности NO, что отражается на дисфункции эндотелия, которая связана с преэклампсией.

Эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) влияет на пролиферацию, миграцию, регуляцию и проницаемость эндотелиальных клеток. Доказано, что два полиморфизма VEGF, 405G>C и 936C>T влекут за собой тяжелой формой ПЭ, но не рассматриваются сейчас, как ведущие факторы риска из-за малого количества таких исследований.[17]

Аллель 825T гена субъединицы бета-3 G-белка (GNB3) ответственен за образование варианта протеина, обладающего повышенной биологической активностью, что приводит

к усиленной сигнальной трансдукции. Полиморфизм С825Т гена GNB3 связывают с эндотелиальной дисфункцией, но не с ПЭ напрямую.

По данным О.В. Радькова и соавт., исследовавшего 124 беременных с ПЭ, было выявлено, что полиморфизм С825Т гена GNB3 связан с ПЭ и носительство аллеля 825Т увеличивает риск развития ПЭ в 1,6 раз, но аллель С наоборот ассоциирован с низкой вероятностью возникновения ПЭ. Носители аллеля 825Т имеют типичные фенотипические черты, такие как ожирение, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция. [5]

Определение маркеров ПЭ для ее раннего прогнозирования информативно уже на сроке 11-13 недель беременности и позволяет определить необходимость профилактических мер в виде приема низких доз ацетилсалициловой кислоты до срока 16 недель гестации. При поздней диагностике ПЭ в третьем триместре определение перечисленных маркеров полезно для окончательного диагноза и определения сроков родоразрешения, что позволяет уменьшить риск серьезных патологий.

Заключение: На данный момент существует множество генетических маркеров прогнозирования ПЭ, однако важно дальнейшее исследование некоторых перспективных генов и их роли в развитии и течении ПЭ. Поиск генетических маркеров возможен еще на этапе прегравидарной подготовки, что существенно для раннего прогнозирования преэклампсии, снижения рисков осложнений, определения необходимости ранней фармакотерапии.

Список литературы:

1. Зарипова Л. Р. Прогнозирование и ранняя диагностика ПЭ /Л. Р.Зарипова, Т. В.Галина, Т. П.Голикова// Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2012. – №6. – С.15-22.
2. Игнатко И. В. Роль биохимических маркеров в стратификации риска развития ПЭ: взгляд клинициста /И. В. Игнатко, В. С. Флорова, А. С. Кузнецов //Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2017. – №4. – С.181-186.
3. Курочка М.П. Анализ факторов риска ПЭ и эклампсии в случаях материнских смертей //Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – №2. – С.230-234.
4. Макаров О .ВРоль дисбаланса сосудистых факторов роста в развитии осложнений беременности /О. В. Макаров, П. В. Козлов, П. А. Кузнецов //Вестник РГМУ. – 2014. – №4. – С.34-35.
5. Радьков О. В. Анализ ассоциации полиморфизма вазоактивных генов с Преэклампсией /О. В.Радьков, В. В.Заварин, М. Н. Калинин //ActaBiomedicaScientifica. – 2011. – №5. – С.109-112.
6. Сюдюкова Е. Г. Структура акушерской патологии у беременных с Преэклампсией /Е. Г.С юндюкова, Б. И. Медведев, С. Л. Сашенков //Человек. Спорт. Медицина. – 2013. – №1. – С.90-95
7. Фетисова ИН, Малышкина АИ, Панова ИА, и др. Особенности генного контроля уровня артериального давления у пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(1):56-66. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-5
8. Чулков В. С. Клинико-анамнестические и молекулярно-генетические факторы при различных формах артериальной гипертензии и их взаимосвязь с течением и

- исходами беременности /В.С.Чулков, Н. К.Вереина, С. П.Синицын //Вестник РАМН. – 2013. – №11. – С.22-25.
9. Шалина Р.И. Прогнозирование гестоза в первом триместре беременности: миф или реальность? /Р.И.Шалина, О.В.Коновалова, Т.О.Нормантович //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – №9 (4). – С. 82-87.
 10. Abalos E. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review /E.Abalos, C.Cuesta, A. Grosso // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2013. – V.170 (1). – Pp. 1-7.
 11. Furuta I, Zhai T., Ishikawa S., Umazume T. et al. Association between nephrinuria, podocyturia, and proteinuria in women with pre-eclampsia. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2017; 43(1): 34-41. doi: 10.1111/jog.13180
 12. Kusanovic J.P. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia /J. P. Kusanovic, R. Romero, T. Chaiworapongsa //The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2009. – V. 22 (11). – Pp. 1021- 1038.
 13. Lai J. Maternal serum soluble endoglin at 30-33 weeks in the prediction of preeclampsia /J. Lai, J. Lai, L. C. Y. Poon //Fetal Diagnosis and Therapy. – 2013. – V. 33 (3). – Pp. 149-155.
 14. Meloni P. First trimester PAPP-A levels associated with early prediction of pregnancy induced hypertension /P. Meloni, I. D'Angeli, J. Piazzè //Hypertens Pregnancy. – 2009. – V. 28(4). – P. 361-368.
 15. Michita R. T. Genetic Variants in Preeclampsia: Lessons From Studies in Latin American Populations /R. T. Michita, V. Kaminski, J. A. B. Chies //Frontiers in Physiology. – 2018. – V. 9. – P. 1771
 16. Poon L.C. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy /L.C. Poon, N.A. Kametas, N. Maiz et al. //Hypertension. – 2009. – V. 53. – P. 812.
 17. Poon L.C. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy /L.C. Poon, N.A. Kametas, N. Maiz et al. //Hypertension. – 2009. – V. 53. – P. 812.
 18. Verlohren S. New gestational phasespecific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia /S. Verlohren, I. Herraiz, O. Lapaire //Hypertension. – 2014. – V. 63(2). – Pp. 346-352.
 19. Verlohren S. New gestational phasespecific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia /S. Verlohren, I. Herraiz, O. Lapaire //Hypertension. – 2014. – V. 63(2). – Pp. 346-352.
 20. Williams P. J. The role of genetics in pre-eclampsia and potential pharmacogenomic interventions /P. J. Williams, M. Linda // Pharmacogenomics and Personalized Medicine. – 2012. – V. 5. – P. 37-51.
 21. Zeisler H. Predictive value of the sFlt1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia /H. Zeisler, E. Llurba, F. Chantraine // The New England Journal of Medicine. – 2016. – V. 374(1). – Pp. 13-22.

References:

1. Zaripova L. R. Prediction and early diagnosis of preeclampsia / L. R. Zaripova, T. V. Galina, T. P. Golikova // Vestnik RUDN. R. Zaripova, T. V. Galina, T. P. Golikova // Vestnik RUDN. Series: Medicine. - 2012. - №6. - C.15-22.
2. Ignatko I. V. The role of biochemical markers in risk stratification of pre-eclampsia development: a clinician's view / I. V. Ignatko, V. S. Florova, A. S. Kuznetsov // Archiv Obstetrics and Gynecology. V.F. Snegirev. - 2017. - №4. - C.181-186.
3. Kurochka M.P. Analysis of risk factors for pre-eclampsia and eclampsia in cases of maternal deaths // Saratov Scientific Medical Journal. - 2013. - №2. - C.230-234.
4. Makarov O .V The role of vascular growth factor imbalance in the development of pregnancy complications /O. V. Makarov, P. V. Kozlov, P. A. Kuznetsov // Vestnik RSMU. - 2014. - №4. - C.34-35.
5. Radkov O. V. Analysis of the association of vasoactive gene polymorphism with preeclampsia /O. V. Radkov, V. V. Zavarin, M. N. Kalinkin // Acta BiomedicaScientifica. V. Radkov, V. V. Zavarin, M. N. Kalinkin // Acta BiomedicaScientifica. - 2011. - №5. - C.109-112.
6. Syundyukova E. G. Structure of obstetric pathology in pregnant women with preeclampsia /E. G. Syundyukova, B. I. Medvedev, S. L. Sashenkov // Man. Sport. Medicine. - 2013. - №1. - C.90-95
7. Fetisova IN, Malysheva AI, Panova IA, et al. Features of gene control of blood pressure level in patients with hypertensive disorders in pregnancy. Scientific results of biomedical research. 2021;7(1):56-66. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-5
8. Chulkov V. S. Clinical-anamnestic and molecular-genetic factors in various forms of arterial hypertension and their relationship with the course and outcomes of pregnancy / V. S. Chulkov, N. K. Vereina, S. P. Sinitsyn // Vestnik RAMS. - 2013. - №11. - C.22-25.
9. Shalina R.I. Prediction of gestosis in the first trimester of pregnancy: myth or reality? / R.I. Shalina, O.V. Konovalova, T.O. Normantovich // Voprosy gynecologii, obstetrics and perinatology. - 2010. - №9 (4). - C. 82-87.
10. Abalos E. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review /E. Abalos, C. Cuesta, A. Grosso // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. - 2013. - V.170 (1). - Pp. 1-7.
11. Furuta I., Zhai T., Ishikawa S., Umazume T. et al. Association between nephrinuria, podocyturia, and proteinuria in women with pre-eclampsia. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2017; 43(1): 34-41. doi: 10.1111/jog.13180
12. Kusanovic J.P. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia / J. P. Kusanovic, R. Romero, T. Chaiworapongsa // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. - 2009. - V. 22 (11). - Pp. 1021- 1038.
13. Lai J. Maternal serum soluble endoglin at 30-33 weeks in the prediction of preeclampsia / J. Lai, J. Lai, L. C. Y. Poon // Fetal Diagnosis and Therapy. - 2013. - V. 33 (3). - Pp. 149-155.

14. Meloni P. First trimester PAPP-A levels associated with early prediction of pregnancy induced hypertension /P.Meloni, I.DAngeli, J. Piazzе //Hypertens Pregnancy. – 2009. – V. 28(4). – P. 361-368.
15. Michita R. T.Genetic Variants in Preeclampsia: Lessons From Studies in LatinAmerican Populations/R. T.Michita,V.Kaminski,J.A. B.Chies//Frontiers in Physiology. – 2018. – V. 9. – P. 1771
16. Poon L.C.First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy /L.C.Poon, N.A.Kametas, N. Maiz et al. //Hypertension. – 2009. – V. 53. –P. 812.
17. Poon L.C.First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy /L.C.Poon, N.A.Kametas, N. Maiz et al. //Hypertension. – 2009. – V. 53. –P. 812.
18. VerlohrenS.New gestational phasespecific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia/ S.Verlohren, I.Herraiz, O. Lapaire //Hypertension. – 2014. – V. 63(2). – Pp. 346-352.
19. VerlohrenS.New gestational phasespecific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia/ S.Verlohren, I.Herraiz, O. Lapaire //Hypertension. – 2014. – V. 63(2). – Pp. 346-352.
20. Williams P. J.The role of genetics in pre-eclampsia and potential pharmacogenomic interventions /P. J.Williams, M. Linda // Pharmacogenomics and Personalized Medicine.– 2012. – V. 5. – P. 37-51.
21. Zeisler H. Predictive value of the sFlt1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia /H.Zeisler, E.Llurba, F.Chantraine // The New England Journal of Medicine. – 2016. – V. 374(1). – Pp. 13-22.