

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТАЦИОННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПРЕЭКЛАМПСИИ

¹Глухова Т.Н., ²Понукалина Е.В., ²Сергеева О.Н., ²Матвеева Е.П., ²Самсонова А.И.

¹ЧУОО ВО Медицинский университет «РЕАВИЗ», Саратов, e-mail: gluchova05@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов

Цель исследования – на основании анализа литературы установить патогенетическую предрасположенность к развитию преэклампсии и гестационной гипертензии, определить возможность использования полученных данных для прогнозирования развития преэклампсии. Для анализа использованы источники литературы за последние 25 лет. Поиск публикаций проведен в базах данных eLibrary, Pubmed и Scopus. Всего было проанализировано 78 работ, из которых в обзоре использовано 32. Одной из основных причин развития преэклампсии является недостаточность инвазии вневорсинчатого плодового цитотрофобласта в спиральные артерии миометрия. Важнейшая роль в ремоделировании сосудов плацентарного ложа принадлежит ангиогенным факторам. Доказано, что полиморфизмы генов, кодирующих ангиогенные факторы и их рецепторы, могут приводить к нарушениям процесса трансформации спиральных артерий и неполноценной плацентации. У пациенток с преэклампсией установлено несколько сотен генетических полиморфизмов генов системы гемостаза и фибринолитической системы, генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, генов регуляции функции эндотелия, иммунной и эндокринной систем, генов активации липопероксидации. Важнейшая роль в развитии преэклампсии отводится генетическим полиморфизмам, способствующим гиперкоагуляции. Это мутация Лейдена в гене 5 фактора свертывания крови, мутация в гене протромбина, полиморфизм в гене β -субъединицы фибриногена, а также полиморфизмы генов фолатного цикла. Результаты изучения указанных генетических полиморфизмов в перспективе могут быть использованы для прогнозирования развития ранней и тяжелой преэклампсии, плацентарной недостаточности, замедления роста плода.

Ключевые слова: преэклампсия, прогнозирование, неполноценная плацентация, ангиогенные факторы, коагуляционный потенциал крови, генетические полиморфизмы.

MODERN CONCEPTS OF THE PATHOGENESIS OF GESTATIONAL HYPERTENSION AND PREECLAMPSIA

¹Glukhova T.N., ²Ponukalina E.V., ²Sergeeva O.N., ²Matveeva E.P., ²Samsonova A.I.

¹Medical University "REAVIZ", Saratov, e-mail: gluchova05@mail.ru;

²Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov

Objective of the study: to establish pathogenetic predisposition to preeclampsia and gestational hypertension based on literature analysis, and to determine the possibility of using the obtained data to predict preeclampsia development. Literature sources for the past 25 years have been used for analysis. The search for publications was conducted in the eLibrary, Pubmed, and Scopus databases. A total of 78 sources were analyzed, of which 32 were used in the work. One of the main causes of preeclampsia is the insufficiency of extravillous fetal cytotrophoblast invasion into the spiral arteries of the myometrium. Angiogenic factors play a key role in the remodeling of placental bed vessels. It has been proven that polymorphisms of genes encoding angiogenic factors and their receptors can lead to disturbances in the process of transformation of spiral arteries and inadequate placentation. Several hundred genetic polymorphisms of the genes of the hemostasis and fibrinolytic systems, genes of the renin-angiotensin-aldosterone system, genes of the endothelial function regulation, immune and endocrine systems, genes of lipid peroxidation activation have been established in patients with preeclampsia. The most important role in the development of preeclampsia is given to genetic polymorphisms that promote hypercoagulation. These are the Leiden mutation in the gene of blood coagulation factor 5, a mutation in the prothrombin gene, polymorphism in the gene of the β -subunit of fibrinogen, as well as polymorphisms of the folate cycle genes. The results of the study of these genetic polymorphisms can be used in the future to predict the development of early and severe preeclampsia, placental insufficiency, and fetal growth retardation.

Keywords: preeclampsia, prognosis, inadequate placentation, angiogenic factors, blood coagulation potential, genetic polymorphisms.

Преэклампсия – одна из наиболее частых причин неблагоприятных исходов беременности, материнской заболеваемости и смертности, неонатальной заболеваемости и смертности. В развитых странах 10–15 % материнской смертности связано с развитием тяжелой преэклампсии, что обусловлено такими осложнениями преэклампсии, как HELLP-синдром, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, острая почечная недостаточность, острая печеночная недостаточность, ДВС-синдром, задержка роста плода. У новорожденных с задержкой внутриутробного роста высок риск развития в последующем сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, метаболического синдрома [1].

В тех случаях, когда женщина родилась преждевременно, у нее значительно чаще по сравнению с доношенными возникают различные осложнения беременности; риск развития гестационной гипертензии, преэклампсии, а также ишемической болезни сердца увеличивается в два раза [2].

Цель исследования – на основании анализа отечественной и зарубежной литературы установить патогенетическую предрасположенность к развитию преэклампсии и гестационной гипертензии при беременности, определить возможность использования данных о наличии генетических полиморфизмов для прогнозирования развития ранней и тяжелой преэклампсии, а также плацентарной недостаточности.

Материалы и методы исследования

Обзор подготовлен в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). При выполнении работы авторы руководствовались современными принципами подготовки обзоров [3]. Для анализа использованы источники литературы за последние 25 лет, отобранные по ключевым словам: «преэклампсия», «гестационная гипертензия», «генетические полиморфизмы». Поиск публикаций проведен в базах данных eLibrary, Pubmed и Scopus. Критерием включения в обзор было наличие многоцентровых рандомизированных клинических исследований. Всего было проанализировано 78 работ, из которых в работе использовано 32.

Результаты исследования и их обсуждение

Доминирующими клиническими симптомами преэклампсии являются артериальная гипертензия и протеинурия на фоне формирующейся полиорганной недостаточности, включающей в себя на самых ранних этапах расстройства маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения [4].

Понимание патофизиологии преэклампсии в последние годы значительно расширилось. Патогенез преэклампсии является сложным и многокомпонентным. Одной из основных причин развития преэклампсии является неполноценная плацентация, недостаточность инвазии вневорсинчатого плодового цитотрофобласта в спиральные артерии

миометрия. При физиологическом течении гестации изменяется структура спиральных артерий, их просвет значительно увеличивается, сосуды теряют способность реагировать на воздействие вазоконстрикторных субстанций. В результате этих изменений спиральных артерий достигается оптимальное кровоснабжение плаценты, соответствующее потребностям формирующегося плода. Необходимое для нормального течения гестации ремоделирование сосудов плацентарного ложа происходит под воздействием сосудистых эндотелиальных факторов роста. Нарушения процессов инвазии хориона и формирования плаценты возникают в связи с ошибками экспрессии генов, отвечающих за васкуляризацию в процессе имплантации яйцеклетки. Важнейшая роль принадлежит представителям семейства ангиогенных факторов. Это фактор роста эндотелия сосудов VEGF и плацентарный фактор роста PLGF [5].

В случае развития преэклампсии не происходит необходимая для адекватной перфузии плаценты трансформация спиральных артерий, что существенно ограничивает кровоснабжение и оксигенацию плаценты. При развитии гипоксии плацента становится источником циркулирующих в крови беременной вазоактивных агентов, оказывающих системное воздействие на материнский эндотелий [6]. Известно, что фактор роста эндотелия сосудов способствует новообразованию сосудов, плацентарный фактор роста стимулирует процессы пролиферации цитотрофобласта. Таким образом, содружественное действие ангиогенных факторов наиболее важно для новообразования сосудов плаценты на самых ранних этапах и обеспечивает адекватную васкуляризацию и формирование плаценты. Ангиогенные факторы, оказывая воздействие на эндотелиальные клетки сосудов почек, препятствуют потере мелкодисперсных фракций белка через почки [6–8]. При развитии HELLP-синдрома на фоне тяжелой преэклампсии отмечено снижение уровня экспрессии фактора роста эндотелия сосудов в 13 раз по сравнению с группой женщин с физиологическим течением гестации [7].

Полиморфизмы генов, кодирующих ангиогенные факторы и их рецепторы, могут приводить к аномальной плацентации. Действительно, Л.В. Акуленко и соавт. установили, что гомозиготное носительство аллеля T rs3025039 (C936T) в гене фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) позволяет прогнозировать развитие преэклампсии [9]. Местом синтеза ангиогенных факторов и ангиогенных факторов являются клетки трофобласта и эндотелиальные клетки сосудов ворсинок, причем уровень их экспрессии изменяется при преэклампсии [8]. Эффективность неоангиогенеза под действием фактора роста эндотелия сосудов во многом определяется его взаимодействием с соответствующим рецептором sFlt-1 [10]. А.С. Eddy и соавт. в своей работе доказали, что у пациенток с ранней преэклампсией наиболее часто выявляется такая изоформа sFlt-1-Fms-подобного рецептора тирозинкиназы-1,

как sFlt-1 e15a. Авторами было установлено, что уровень sFlt-1 e15a при преэклампсии в крови был увеличен более чем в 10 раз по сравнению с контрольной группой, нарушались процессы инвазии трофобласта [11].

При нарушении процессов новообразования сосудов, необходимого для нормальной плацентации, возникают ее грубые нарушения, сопровождающиеся гипоксией тканей плаценты и плода, развитием дисфункции эндотелия и в дальнейшем системной вазоконстрикцией, тромбообразованием, развитием клиники преэклампсии, а также гестационной гипертензии. Дисбаланс про- и антиангиогенных факторов сопровождается нарушением процесса трансформации спиральных артерий. В многоцентровом исследовании выявили тесную взаимосвязь между наличием полиморфизмов фактора роста эндотелия сосудов и частотой преэклампсии. В работе авторов было показано, что развитие тяжелой преэклампсии имеет место на фоне снижения уровня таких ангиогенных факторов, как сосудисто-эндотелиальный фактор роста и плацентарный фактор роста [12]. А также в работе W. Duan и соавт. в многоцентровом исследовании была выявлена тесная взаимосвязь между наличием полиморфизмов VEGF и частотой преэклампсии [13].

Результаты секвенирования геномов пациенток при ранней и поздней преэклампсии позволили установить, что число негативных генетических полиморфизмов при раннем развитии преэклампсии (до 34 недель) было существенно больше, чем при развитии преэклампсии после 34 недель гестации, что позволяет установить фундаментальные различия этих форм патологии как в отношении сроков развития и тяжести клинических проявлений, так и в отношении генетической предрасположенности к развитию указанной акушерской патологии [14–16].

Непосредственное отношение к регуляции сосудистого тонуса и электролитного баланса как на начальном этапе развития преэклампсии, так и в поддержании симптомов развившейся гестационной гипертензии и преэклампсии имеет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [17–19].

Л.В. Акуленко и соавт. при изучении полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы установили прямую взаимосвязь между наличием в генотипе гомозиготного носительства аллеля C rs11091046 в гене рецептора ангиотензина II (AGTR2) и развитием гестационной гипертензии и преэклампсии [9]. Также в одном из исследований было показано, что при полиморфизме гена альдостеронсинтазы CYP11B2-344T происходит усиление продукции альдостерона и, соответственно, задержка в организме беременной натрия и воды [18].

Превращение ренина в ангиотензин 1 происходит под действием ангиотензиногена. Существует несколько десятков полиморфных вариантов ангиотензиногена. Существует

взаимосвязь полиморфизма M235T данного гена с развитием гестационной гипертензии и преэклампсии различной степени тяжести [17]. М.Г. Николаева и соавт. в своем исследовании указывают на ассоциацию с преэклампсией полиморфизма одного из генов, имеющих отношение к регуляции работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, – гена CYP11B2 G-344A [6].

При одновременном присутствии в генотипе женщины нескольких полиморфизмов генов РААС типичным является развитие гипертензии, нарушения водно-электролитного баланса, прогрессирования почечных и сосудистых осложнений при преэклампсии [17–19].

Как известно, к важнейшим регуляторам тонуса сосудов и тромбообразования относится оксид азота, продуцируемый клетками эндотелия. Редукция синтеза оксида азота наблюдается при уменьшении образования фактора роста эндотелия сосудов [20, 21]. Было установлено, что большое значение имеет ряд полиморфизмов синтазы оксида азота (4VNTR, G894T, C786T) в развитии аномальной плацентации и возникновении плацента-ассоциированных осложнений беременности, к которым относят преэклампсию и гестационную гипертензию [22].

Результатом проведения многоцентровых проспективных когортных исследований было обнаружение генетической предрасположенности к развитию преэклампсии и хронической артериальной гипертензии [23]. К настоящему моменту у пациенток с преэклампсией различной степени тяжести установлено несколько сотен генетических полиморфизмов генов системы гемостаза и фибринолитической системы, генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, генов регуляции функции эндотелия, ангиогенных факторов, иммунной и эндокринной систем, генов активации липопероксидации [4, 13, 16].

Известно, что имплантация оплодотворенной яйцеклетки сопровождается процессом «стерильного» воспаления, инициация которого обеспечивается эффектами ряда провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α). Иммунные нарушения способны приводить к изменению воспалительного ответа организма беременной. Чрезмерное усиление воспалительной реакции может сопровождаться развитием гестационной гипертензии и преэклампсии [16].

При проведении когортного проспективного исследования В.И. Щербаковым и соавт. было выявлено возрастание уровня интерлейкина-8 и интерлейкина-6 в крови пациенток с преэклампсией и гестационной гипертензией, при этом содержание растворимого рецептора интерлейкина-6 соответствовало таковому при физиологически протекающей беременности [24]. В то же время активация клеток моноцитарно-макрофагальной системы провоспалительными цитокинами способствует ремоделированию артерий плацентарного ложа [25].

Патологические изменения в плаценте, характерные для всех плацента-ассоциированных осложнений беременности, к которым относится и преэклампсия, чрезвычайно часто выявляются у пациенток с наследственными тромбофилиями. К таким изменениям относят диссоциированное созревание плаценты – обнаружение наряду со зрелыми незрелых ворсин, персистенцию эмбриональных ворсин, ангиоматоз плаценты, возникновение псевдоинфарктов [25].

Коагуляционный потенциал крови и ее реологические свойства оказывают существенное влияние на формирование и кровоснабжение ветвистого хориона и в последующем плаценты. Дисбаланс между процессами коагуляции и фибринолиза может быть связан с дефектами в генах системы свертывания крови. Наибольшая роль отводится генетическим полиморфизмам, способствующим гиперкоагуляции и провоцирующим развитие таких осложнений беременности, как невынашивание и недонашивание беременности, плацентарная недостаточность, преэклампсия, гестационная гипертензия.

В многочисленных исследованиях подтверждено наличие ассоциативной связи между такими полиморфизмами, как мутация Лейдена (1691G>A) в гене 5 фактора свертывания крови (F5), мутация в гене протромбина (F2) и развитием преэклампсии [26, 27]. При этом популяционная частота указанных мутаций достигает 3–6 %.

Важная роль в возникновении нарушений коагуляционного потенциала крови и ее фибринолитической активности, формировании гестационной гипертензии и преэклампсии принадлежит активатору плазминогена 1-го типа (PAI-1), также ингибитору активатора плазминогена 1-го типа. Активность PAI-1 во многом обусловлена наличием генетического полиморфизма, способствующего реализации клинической картины преэклампсии [28].

О высокой значимости уровня активатора PAI-1 типа для развития преэклампсии, гестационной гипертензии и невынашивания беременности сообщают К. Minor, Н. Leftwich [29]. Сходные данные были получены и К. Giannkou с соавт., которые при проведении масштабного когортного ретроспективного исследования установили, что гомозиготный полиморфизм активатора PAI-1 способствует развитию преэклампсии [4].

Полиморфизмы генов фолатного цикла нередко сопровождаются развитием гипергомоцистеинемии, являющейся фактором риска гипертензивных нарушений, в том числе и преэклампсии. Установлена тесная взаимосвязь между полиморфизмом генов фолатного цикла (MTHFR C677T) и развитием преэклампсии, а также гестационной гипертензии [30, 31].

Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, А.Э. Каспарова и соавт. пришли к заключению, что сочетанное носительство негативных аллелей генов системы гемостаза и фолатного цикла приводит к дисфункции эндотелия, повышению адгезии и агрегации тромбоцитов, тромбообразованию в межворсинчатом пространстве, нарушению инвазии трофобласта и

процессов нормальной плацентации. Авторы данной работы указывают на возможность использования полученных результатов для скрининга развития ранней преэклампсии и первичной плацентарной недостаточности [30].

Одним из факторов, способствующих формированию плацентарной недостаточности и преэклампсии, является нарушение работы системы детоксикации организма. М. Habdous и соавт. выявили снижение активности плацентарной глутатион-S-трансферазы, обусловленное полиморфизмом гена GSTP1, что способствует задержке вредных метаболитов в плаценте и развитию преэклампсии [32]. Значительная роль в возможности коррекции эндогенной интоксикации отводится и другим ферментам антиоксидантной системы организма. Так, носительство аллеля «С» rs4880 (A16V) в гене митохондриальной супероксиддисмутазы способствует развитию гестационной гипертензии и преэклампсии [9].

Заключение

Таким образом, нарушение процессов ремоделирования спиральных артерий матки, закономерно ведущее к нарушению морфологии и функции плаценты и развитию тяжелой преэклампсии, обусловлено генетически детерминированным снижением в организме беременной уровня ангиогенных факторов, их неполноценным взаимодействием с соответствующими рецепторами, а также наличием гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза, полиморфизмом генов, регулирующих функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой и иммунной систем организма.

Выявление указанных генетических полиморфизмов на прегравидарном этапе и в первом триместре беременности позволит сформировать группу риска по развитию тяжелой преэклампсии, плацентарной недостаточности, замедления роста плода для проведения активного мониторинга состояния беременной, плода и своевременного родоразрешения.

Список литературы

1. Naumburg E., Soderstrom L., Huber D., Axelsson I. Risk factors for pulmonary arterial hypertension in children and young adults // *Pediatric Pulmonology*. 2017. Vol. 52. P. 636–641. DOI: 10.1002/ppul.23633.
2. South A.M., Nixon P.A., Chappell M.C., Diz D.I., Russell G.B., Shaltout H.A., O'Shea T.M., Washburn L.K. Obesity is Associated with Higher Blood Pressure and Higher Levels of Angiotensin II but Lower Angiotensin-(1-7) in Adolescents Born Preterm // *The Journal of Pediatrics*. 2019. Vol. 205. P. 55–60. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.09.058.
3. Белобородов В.А., Воробьев В.А., Семинский И.Ж., Калягин А.Н. Порядок выполнения систематического обзора и метаанализа по протоколу PRISMA // Система менеджмента

качества: опыт и перспективы. 2023. Т. 12. С. 5–9.

4. Giannkou K., Evangelou E., Papatheodorou S.I. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021. № 51 (6). P. 720–730. DOI: 10.1002/uog.18959.
5. Turco M.Y., Moffett A. Development of the human placenta // *Development.* 2019. Vol. 146 (22). P. dev163428. DOI: 10.1242/dev.163428.
6. Николаева М.Г., Момот А.П., Терехина В.Ю., Кудинов А.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции как предикторы рецидива ранней тяжелой преэклампсии // *Вестник гематологии.* 2022. Т. 18. № 2. С. 74–75.
7. Agarwal R., Kumari N., Kar R., Chandra N., Nimesh A., Singh A., Radhakrishnan G. Evaluation of Placental VEGFA mRNA Expression in Preeclampsia: A Case Control Study // *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India.* 2019. Vol. 69 (2). P. 142–148. DOI: 10.1007/s13224-018-1128-2.
8. Andraweera P.H., Dekker G.A., Roberts C.T. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes // *Human Reproduction Update.* 2012. Vol. (18). P. 436–457. DOI: 10.1093/humupd/dms011.
9. Акуленко Л.В., Сакварелидзе Н.Ю., Мацкевич В.А., Цахилова С.Г. Генотипические маркеры предрасположенности к преэклампсии // *Проблемы репродукции.* 2020. № 26 (6). С. 26–33. DOI: 10.17116/repro20202606126.
10. Dymara-Konopka W., Laskowska M., Blazewicz A. Angiogenic Imbalance as a Contributor of Preeclampsia // *Current Pharmaceutical Biotechnology.* 2018. Vol. 19 (10). P. 797–815. DOI: 10.2174/1389201019666180925115559.
11. Eddy A.C., Chapman H., Brown D.T., George E.M. Differential regulation of sFlt-1 splicing by U2AF65 and JMJD6 in placental-derived and endothelial cells // *Bioscience Reports.* 2020. № 40 (2). DOI: 10.1042/BSR20193252.
12. Wang X., Sun T., Chen G., Gao H. Association between Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms and Pre-Eclampsia Susceptibility: An Updated Meta-Analysis // *Immunological Investigations.* 2020. № 49 (1–2). P. 120–133. DOI: 10.1080/08820139.2019.1659812.
13. Duan W., Xia C., Wang K., Duan Y., Cheng P., Xiong B. A meta-analysis of the vascular endothelial growth factor polymorphisms associated with the risk of preeclampsia // *Bioscience Reports.* 2020. Vol. 40 (5). BSR20190209. DOI: 10.1042/BSR20190209.
14. Радьков О.В., Коричкина Л.Н., Сизова О.В., Вольф Ю.В., Парамонова Е.К. Полиморфизмы генов цитокинов и восприимчивость к ранней и поздней преэклампсии // *Современные проблемы науки и образования.* 2017. № 6.; URL: <https://science->

education.ru/ru/article/view?id=27222 (дата обращения: 03.12.2024).

15. Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia. A metaanalysis // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 105. P. 182–192.
16. Белоцерковцева Л.Д., Телицын Д.П., Коваленко Л.В., Каспарова А.Э., Мордовина И.И. Генетические предикторы ранней и поздней форм преэклампсии. Патогенетические подходы к лечению преэклампсии // *Вестник СурГУ. Медицина.* 2019. № 4 (42). С. 79–86.
17. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Дериш К.Ф. Роль полиморфизмов генов системы ренин-ангиотензин в этиологии ранней и поздней преэклампсии // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2017. Т. 16. № 4. С. 8–12.
18. Карабешкина В.А., Ишкараева В.В., Зазерская И.Е. Физиологическая роль альдостерона при беременности, значимость коррекции при патологических состояниях. Что известно о фармакологических мишенях // *Трансляционная медицина.* 2021. № 8 (4). С. 34–45. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-4-34-45.
19. Фетисова И.Н., Панова И.А., Малышкина А.И., Фетисов Н.С., Ратникова С.Ю., Рокотянская Е.А. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности // *Таврический медико-биологический вестник.* 2017. Т. 20. № 2 (2). С. 160–165. DOI: 10.34822/2304-9448-2019-4-79-86.
20. Rossi G.P., Cesari M., Zanchetta M., Colonna S., Maiolino G., Pedon L., Cavallin M., Maiolino P., Pessina A.C. The T-786C endothelial nitric oxide synthase genotype is a novel risk factor for coronary artery disease in Caucasian patients of the GENICA study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 41, Is. 6. P. 930–937.
21. Сидоренко В.Н., Зенько Л.И. Предикторы эндотелиальной дисфункции в патогенезе преэклампсии // *Медицинский журнал.* 2020. № 4 (74). С. 15–21.
22. Бережанская С.Б., Лукьянова Е.А., Абдурагимова М.Х. Молекулярно-генетические предикторы эндотелиальной дисфункции и нарушений ангио- и нейрогенеза в перинатальном периоде // *Сибирское медицинское обозрение.* 2021. № 5. С. 14–23. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-14-23.
23. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Страмовская Н.Н., Колмакова К.А. Вазоактивные гены как молекулярно-генетические предикторы тяжелой преэклампсии // *Гинекология.* 2019. Т. 21. № 1. С. 10–13.
24. Щербаков В.И., Поздняков И.М., Ширинская А.В., Волков М.В. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе преждевременных родов и преэклампсии // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020. № 20 (2). С. 15–21. DOI: 10.17116/ROSAKUSH20202002115.

25. Гутикова Л.В., Ганчар Е.П. 4П-медицина в акушерстве: перспективы и возможности // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2022. Т. 12. № 4. С. 479–488. DOI: 10.34883/PI.2022.12.4.007.
26. Kamali M., Hantoushzadeh S., Borna S. Association between trombophilic genes polymorphisms and recurrent pregnancy loss susceptibility in the Iranian population: a systematic review and meta-analysis // Iran Biomed J. 2017. Vol. 222 (22). P. 78–89.
27. Lenz B., Samardzija M., Drenjacevic D. The investigation of hereditary and acquired thrombophilia risk factors in the development of complications in pregnancy in Croatian women // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2016. Vol. 29 (2). P. 264–269.
28. Zhao L., Bracken M.B., Dewan A.T., Chen S. Association between the SERPINE1 (PAI-1) 4G/5G insertion/deletion promoter polymorphism (rs1799889) and pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis // Mol. Hum. Reprod. 2013. Vol. 19. № 3. P. 136–143. DOI: 10.1093/molehr/gas056.
29. Minor K., Leftwich H. Enoxaparin effect on pregnancy outcomes in a patient with elevated plasminogen activator inhibitor-1 // Rep Obstet Gynecol. 2020. 7860324. DOI: 10.1155/2020/7860324. URL: <https://www.hindawi.com/journals/crig/2020/7860324> (дата обращения: 19.12.2024).
30. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Каспарова А.Э., Мордовина И.И., Донников М.Ю., Телицын Д.П. Особенности взаимодействий генов системы гемостаза, фолатного цикла и фоновой коморбидной патологии в прогнозе развития преэклампсии // Журнал акушерства и женских болезней. 2020. Т. 69 (5). С. 49–58. DOI: 10.17816/JOWD69549-58.
31. Serimac-Mrozikiewicz A., Bogacz A., Bartkowiak-Wieczorek J., Hubert Wolski, Boguslaw Czerny, Malgorzata Gorska-Paukszta, Krzysztof Drews. The importance of MTHFR, MTR, MTRR and CSE expression levels in Caucasian women with preeclampsia // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2015. Vol. 188. P. 113–117.
32. Habdous M., Siest G., Herbeth B., Vincent-Viry M., Visvikis S. Glutation S-transferases genetic polymorphisms and human diseases: overview of epidemiological studies // Ann. Boil. Clin. (Paris). 2004. Vol. 62 (1). P. 15–20.