

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020  
УДК618.3-06-07:577

Т. С. Слободчикова, Ж. Т. Амирбекова, Д. Ж. Тайжанова

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Медицинский университет Караганды (Караганда, Казахстан)

Преэклампсия является опасным гипертензивным нарушением, возникающим при беременности, приводящим к материнской и перинатальной смертности. В настоящее время существует множество методов прогнозирования развития преэклампсии на ранних сроках гестации, что позволяет определить тактику ведения беременности, необходимость профилактических мер. Одними из самых чувствительных и специфичных маркеров прогнозирования преэклампсии являются материнские сывороточные факторы, включающие в себя PAPP-A, PIGF, sFlt-1, соотношение sFlt-1/PIGF. Многими исследованиями подтверждена их высокая диагностическая значимость, особенно при комплексном определении. В последние годы также исследуется информативность определения полиморфизма некоторых генов, среди которых ADD1, AGT, AGTR, AGTR2, CYP11B2, GNB3, NOS3. В представленном обзоре изучены последние данные о перечисленных маркерах преэклампсии

*Ключевые слова:* преэклампсия, молекулярные маркеры, полиморфизм генов, ранняя диагностика преэклампсии

По данным Всемирной организации здравоохранения около 10% беременных женщин по всему миру страдают от гипертензивных нарушений, включающих в себя преэклампсию, эклампсию, гестационную гипертензию и хроническую гипертензию. Гипертензия у беременных женщин является причиной серьезных осложнений беременности, может приводить к инвалидизации и летальным исходам [24]. По данным опубликованного в 2014 г. систематического обзора Abalos et al. среди 313030 женщин у 8542 (2,73%) были зарегистрированы гипертензивные нарушения, большую часть из них составляли случаи преэклампсии (2,16%). Доля эклампсии составляла 0,28% [24]. При этом частота преэклампсии и эклампсии варьировала в разных регионах и странах, самые высокие показатели были зафиксированы в регионах Латинской Америки и Африки. Также было отмечено, что частота эклампсии возрастает в странах с более низкими доходами населения.

Преэклампсия до сих пор остается одним из основных факторов материнской и перинатальной смертности и заболеваемости. У женщин с преэклампсией риск летального исхода выше, чем у женщин без преэклампсии в четыре раза по данным исследования Abalos et al. Значительно увеличивается риск смерти плода и новорожденного [24]. Преэклампсия связана с повышенным риском развития у матери и ребенка заболеваний почек, сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета [6]. Развитие преэклампсии повышает риск возникновения осложнений беременности, таких как отслойка плаценты, массивные кровотечения, синдром задержки развития плода, антенатальная гибель плода и т.д. [7,16,18].

По данным Сюндюковой и соавт. у новорожденных, матери которых страдали преэклампсией, чаще регистрировалась асфиксия различной степени, степень асфиксии выше при более тяжелом течении преэклампсии.

Также у детей, рожденных женщинами с преэклампсией, достоверно чаще регистрируются ателектазы легких, дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс синдром, внутриутробные инфекции и т.д. [16] В дальнейшем дети, рожденные матерями, страдавшими преэклампсией, подвержены риску развития артериальной гипертензии и ожирения [15].

Для преэклампсии характерно стойкое повышение систолического артериального давления выше 140 мм рт.ст. или диастолического выше 90 мм рт. ст., протеинурия выше 0,3 г/л [6]. Преэклампсия является полиэтиологичным и мультисистемным синдромом, в основе возникновения синдрома лежит множество факторов, включающих в себя наличие генетических факторов, предшествующей соматической патологии, влияние факторов окружающей среды и т.д. [6]. В исследовании, проведенном М.П. Курочка, установлено, что в анамнезе у 58,6% женщин, страдавших преэклампсией, были хронические заболевания почек, у 51,7% – патология сердечно-сосудистой системы, у 38% – патология эндокринной системы и в 24% – метаболический синдром [8]. Патогенетические механизмы возникновения эклампсии включают в себя дисфункцию эндотелия, обусловленную дисбалансом плацентарных факторов, нарушение регуляции ангиогенеза плаценты, недостаточность инвазии цитотрофобласта, мутацию генов, регулирующих ангиогенез и тонус сосудов, например, генов, кодирующих ангиотензин II [1].

Преэклампсию условно разделяют на раннюю, возникшую до 34 нед. беременности, и позднюю, однако независимо от времени возникновения синдрома, его течение характеризуется относительным благополучием самочувствия женщины вплоть до развития тяжелых осложнений. В последние годы увеличивается число малосимптомных и атипичных форм преэклампсии [14, 20] Эти особенности клинического течения преэкламп-

сии, возможные осложнения, повышенный риск для матери и ребенка свидетельствуют о необходимости ранней диагностики и прогнозирования данного синдрома.

Национальным институтом здоровья и медицины Великобритании разработан перечень факторов риска развития преэклампсии. К выраженным, значимым факторам риска относятся наличие преэклампсии в анамнезе, артериальная гипертензия до беременности, заболевания почек, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания. Умеренными факторами считаются первая беременность, интервал между родами более десяти лет, возраст матери старше 40 лет, ожирение и многоплодная беременность. Однако учет беременных с перечисленными факторами риска не позволяет полностью охватить пациенток с дальнейшим развитием преэклампсии, поэтому особенно актуальной проблемой является поиск достоверных маркеров предикции преэклампсии [6].

За последние годы было проведено большое количество исследований, посвященных поиску биохимических маркеров преэклампсии. Многие из используемых маркеров отражают нарушение процессов плацентации, в том числе неадекватную трофобластическую инвазию материнских артерий, снижение плацентарной перфузии, плацентарную ишемию, высвобождение воспалительных факторов, оксидативный стресс, активацию тромбоцитов, нарушение функции почек и т.д. [6].

В настоящее время существует значительное количество предполагаемых маркеров преэклампсии, к их числу относятся некоторые гормоны (адренокортикотропный гормон, гормоны щитовидной железы), некоторые цитокины, кальций, витамин D, С-реактивный белок, молекулы клеточной адгезии, тромбоксан, L-гомоаргинин, гаптоглобин, сосудистый эндотелиальный фактор роста, антифосфолипидные антитела, свободная ДНК и РНК плода, сывороточные липиды, фибронектин, эндотелин и многие другие биохимические параметры [6].

Одним из направлений поиска маркеров преэклампсии являются иммунологические показатели, в числе которых естественные аутоантитела, обладающие регуляторной функцией и участвующие таким образом в эмбриогенезе. В данную группу входят IgG к основному белку миелина, белку мозга S100, а также к фракциям анионных белков хроматина (АСВР14/18) и мембранных белков (MP65) нервной ткани [3].

Однако наиболее высокую прогностическую ценность демонстрируют некоторые материнские сывороточные маркеры. Большинство маркеров данной группы являются продуктами, синтезируемыми цитотрофобластом, изменения их концентрации может отражать нарушение процессов формирования плаценты. Такими материнскими сывороточными маркерами являются PAPP-A (ассоциированный с беременностью протеин А плазмы) и PIGF (плацентарный фактор роста) [22].

PAPP-A представляет собой металло-

протеиназу с молекулярной массой 820 кДа, продуцируемую синцитиотрофобластом, обладающую усиливающим действием на митогенность инсулиноподобного фактора роста. Диагностическая значимость PAPP-A связана с важной ролью инсулиноподобного фактора роста в развитии плаценты. Низкие уровни PAPP-A ассоциированы с более высокой частотой преэклампсии, однако при уже развившейся преэклампсии уровень сывороточного PAPP-A повышается [17, 27, 28]. При отсутствии хромосомной патологии низкий уровень PAPP-A в I и II триместрах беременности может быть связан с повышенным риском последующего развития преэклампсии. Изолированная оценка уровня PAPP-A не является эффективным методом скрининга преэклампсии, так как только в 8-23% наблюдений преэклампсии наблюдается сывороточный уровень PAPP-A ниже 5 перцентили. Риск развития преэклампсии при данном уровне в 1,5-4,6 раза выше по сравнению с риском при нормальном уровне PAPP-A [6,27]. В исследованиях Poon et al., Шалиной и соавт. был обнаружен сниженный уровень PAPP-A на 11-14 неделе у беременных, у которых впоследствии развивалась преэклампсия [22,38]. Исследование P. Meloni et al. 973 случаев, включавшее измерение PAPP-A между 11-13 неделями беременности, также показало, что низкие уровни PAPP-A (в пределах 0.53-1.08 МоМ) могут быть потенциальным признаком повышенного риска развития гипертензивных осложнений беременности [35].

В исследовании L.C. Poonet al. показано, что PAPP-A в совокупности с доплеровским исследованием и наличием факторов риска позволяет прогнозировать развитие ранней преэклампсии в 83,3% случаев, однако частота ложноположительных результатов составляет около 5%. Также при диагностике поздней преэклампсии добавление данного показателя не улучшало прогнозирование осложнения [38,39]. Таким образом, чувствительность только сниженных уровней PAPP-A для прогнозирования преэклампсии колеблется в широких пределах (от 6,5% до 23,1%) и остается на низком уровне, однако сочетание использования данного метода с доплерометрией маточных артерий увеличивает диагностические возможности в 3-4 раза [3].

PIGF – гликопротеин из группы сосудисто-эндотелиальных факторов роста, его молекулярная масса составляет 30-46 кДа. PIGF синтезируется клетками цитотрофобласта, обладает ангиогенными функциями. Преэклампсия ассоциирована со снижением синтеза PIGF, некоторыми исследованиями доказано, что в течение фазы клинического дебюта преэклампсии концентрация PIGF в сыворотке крови матери снижена. Более того, снижение уровня PIGF предшествует клиническому дебюту преэклампсии и является достоверным маркером для I, и для II триместров беременности [6]. Снижение уровня PIGF свидетельствует о плацентарной

гипоксии, эндотелиальной дисфункции и определяется уже на 10-13 неделях беременности [3].

Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) является гликолизированным белком с молекулярной массой 90-110 КДа, представляющим растворимую форму рецептора сосудистого фактора роста (VEGF), а также плацентарного фактора роста (PlGF). sFlt-1 определяется при физиологическом и патологическом течении беременности, однако значительно повышается еще до возникновения преэклампсии [38]. При физиологическом течении беременности уровень sFLT-1 повышается со сроком гестации и возрастом матери. Снижение концентрации данного маркера возможно при избыточном весе матери. Использование вспомогательных репродуктивных технологий, беременности и роды в анамнезе сопровождаются увеличением концентрации sFlt-1 [46].

PlGF и sFlt-1, как и другие регуляторы ангиогенеза, при физиологическом течении беременности находятся в определенном равновесии. При преэклампсии, как показано многими авторами, уровень PlGF снижается, а sFlt-1 – повышается, что сопровождается выраженным дисбалансом регуляции ангиогенеза, и может играть одну из ведущих ролей в возникновении данной патологии. В исследовании О.В. Макарова и соавт. использовался ангиогенный коэффициент sFlt-1/PlGF для определения его диагностической значимости при плацентарной недостаточности и преэклампсии. Было выявлено превышение данного коэффициента у женщин с преэклампсией в 2,7 раза по сравнению с женщинами с установленной плацентарной недостаточностью, и в 67 раз по сравнению со здоровыми женщинами [9,12]. Также в ходе исследования установлено, что тяжесть течения преэклампсии ассоциирована с большим дисбалансом двух исследуемых маркеров.

Недавние исследования S. Verlohren et al. показали, что соотношение sFLT-1 и PlGF является очень точным маркером для определения группы высокого риска развития преэклампсии [47]. Исследование, включавшее себя 1149 пациенток, позволило определить пороговые величины соотношения sFlt-1/PlGF для высокого риска развития преэклампсии – более 85 на сроке 20-33 (+6) недель и более 110 на сроке более 34 недель гестации [46].

На основании проспективного многоцентрового когортного исследования (500 наблюдений одноплодных беременностей), проведенного Н. Zeisler и соавт., определено пороговое соотношение минимального риска развития преэклампсии sFlt-1/PlGF, которое составило  $\leq 38$  [50]. При значениях соотношения sFlt-1/PlGF  $\geq 85$  диагноз ранней преэклампсии подтверждается (специфичность 99,5%, чувствительность 88%). При значениях данного коэффициента в пределах 38-85 необходим дальнейший контроль через 4 недели, а также использование мер

профилактики [50].

Исследование Т.Ю.Иванец и соавт. не противоречит данным вышеуказанных исследований, кроме того, отмечается, что в течение беременности у женщин с преэклампсией концентрация sFlt-1 резко возросла, в то время как изменение концентрации PlGF было более плавным. Также у женщин со значениями коэффициентов 1109,0 и 371,2 новорожденные имели низкую оценку по шкале Апгар, массу тела 450 и 500 г соответственно [4,5].

Растворимый эндоглин sEng участвует в ангиогенезе, способствует вазоконстрикции и играет роль в патофизиологии преэклампсии [2]. Для эндоглина характерна регуляция тонуса сосудов посредством взаимодействия с эндотелиальной синтетазой оксида азота. Эндоглин также является рецептором для факторов роста TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 3 [11]. По данным некоторых исследований концентрация эндоглина при раннем развитии преэклампсии может повышаться в два раза на 17-20 неделях беременности [20]. После 30 недели беременности концентрация эндоглина увеличивалась у женщин с поздней преэклампсией [34].

Определение sEng совместно с sFlt-1 у женщин с признаками ухудшения кровотока в маточных артериях также является прогностически значимым методом в диагностике ранней преэклампсии (чувствительность 100%, специфичность 93,3%) [42]. Исследование J.P. Kusanovic с участием 1622 беременных включало в себя определение PlGF, sEng и их соотношения, а также значимость сосудистого фактора роста эндотелия (VEGF) и рецептора сосудистого фактора роста эндотелия-1 (sVEGFR-1). Было показано, что по отдельности ни один из перечисленных факторов не обладает достаточной значимостью в прогнозировании преэклампсии, однако коэффициент PlGF/sEng также имеет значительную прогностическую значимость с чувствительностью 100%, специфичностью 98-99% [32].

Таким образом, определение маркеров преэклампсии для ее раннего прогнозирования возможно и информативно уже в первом триместре беременности и позволяет решить вопрос о дальнейшей тактике профилактики развития осложнений. На сроке 11-13 недель гестации прогнозирование развития преэклампсии позволяет определить необходимость профилактических мер в виде приема низких доз ацетилсалициловой кислоты до срока 16 недель гестации и родоразрешения до 34 недель [26,33]. При поздней диагностике преэклампсии в третьем триместре определение перечисленных выше маркеров может быть полезно для установления окончательного диагноза и определения сроков родоразрешения, что позволит уменьшить риск серьезной патологии матери и ребенка.

В последние годы многими исследователями ведется поиск генетических предпосылок возникновения преэклампсии.

Генетический фактор может оказывать до 50% влияния на развитие преэклампсии, наследуется эта предрасположенность как по линии матери, так и отца [20]. За последние годы было исследовано более 70 биологических генов-кандидатов, которые участвуют в различных патофизиологических процессах. Группа изучаемых генов включает гены, кодирующие белки, регулирующие тонус сосудов, тромбообразование, фибринолиз, окислительный стресс и липидный обмен, повреждение эндотелия, иммунные реакции [48,49]. В ходе изучения множества генов не было обнаружено определенного гена восприимчивости, в развитии данного состояния принимает участие множество механизмов и генов, которые могут оказывать влияние на развитие осложнения совместно в различных комбинациях.

Генами, ответственными за склонность к развитию преэклампсии, могут являться гены метилентетрагидрофолатредуктазы, гены ангиотензиногена AGT, AGT-M235T (генотип M – метионин 235 и T – треонин 235), ангиотензин-превращающего фермента ACE, ACE I/D (инсерционно-делеционный полиморфизм), ген протромбина, NO-синтазы, мутация V фактора Лейдена. Нарушение их функционирования, структуры может быть одной из причин развития артериальной гипертензии и преэклампсии [20,48,49].

Ренин-ангиотензиновая система играет большую роль в регуляции сердечно-сосудистых и почечных изменений, возникающих при беременности. Несколько исследований были посвящены роли ренин-ангиотензиновой системе в патофизиологии преэклампсии. Гены, кодирующие протеины ренин-ангиотензиновой системы, рассматриваются как вероятные кандидаты, участвующие в возникновении преэклампсии. Ангиотензинпревращающий фермент (ACE), рецептор ангиотензина II типа 1 и типа 2 (AGTR1, AGTR2) и ангиотензиноген (AGT) и их роль в преэклампсии были широко изучены. Недавние метаанализы выявили, что аллель T AGT M235T увеличивает риск развития преэклампсии в 1,62 раза, и аналогичное увеличение риска заболевания было обнаружено и при полиморфизме ангиотензин-превращающего фермента ACE I/D.24. Существуют сообщения о полиморфизме в AGT, который приводит к замене лейцина фенилаланином в месте расщепления ренина, что может быть ассоциировано с тяжелой преэклампсией [48,49].

Исследование В.С. Чулкова и соавт. включало в себя изучение полиморфизма генов ангиотензинпревращающего фермента – ACE I/D, ангиотензиногена II – AGT 174 T/M, рецептора ангиотензиногена II типа 1 – AGTR1 1166 A/C и других генов. Было обнаружено, что у женщин с хронической артериальной гипертензией и преэклампсией более часто встречается аллель D и генотип DD гена ACE аллель C гена ATR1, аллель T и генотип TC гена NO-синтазы [21]. Наиболее значимыми генетическими полиморфизмами, ассоции-

рованными с преэклампсией, в исследовании В.С. Чулкова и соавт. оказались MM-генотип гена AGT, CC-генотип гена рецептора ангиотензиногена II типа 1 [21].

Было показано, что эндотелиальная синтетаза оксида азота 3 (eNOS3), которая участвует в ремоделировании и вазодилатации сосудов, имеет пониженную активность при преэклампсии. Ассоциативные исследования в различных этнических группах населения, однако, дали как положительные, так и отрицательные результаты. Несколько исследований оценивали нуклеотидный полиморфизм как в эндотелиальных, так и в индуцибельных генах синтазы оксида азота (eNOS и iNOS, соответственно). В многоцентровом исследовании в Колумбии оценивали роль SNP eNOS: Glu298Asp, -786T → C и VNTR b/a в качестве потенциальных факторов риска для развития преэклампсии. Сообщалось, что молодые колумбийские женщины, гомозиготные по аллелю Asp298, имеют повышенный риск развития преэклампсии. Авторы предположили, что гомозиготные женщины по аллелю Asp298 более восприимчивы к эндотелиальной дисфункции и подвержены повышенному риску развития преэклампсии, поскольку гомозиготное состояние, вероятно, приводит к низким уровням оксида азота [36].

Два гаплотипа eNOS (T Glu a и C Glu a) были оценены в мексиканской популяции майя. Было обнаружено, что аллель Asp298 был связан с преэклампсией в рецессивной модели. Кроме того, гаплотип -786C-4b-Asp298 чаще встречался при преэклампсии, чем в контроле, тогда как гаплотипы -786T-4b-Asp298 и -786C-4b-Glu298 имели более низкие частоты или отсутствовали у пациентов [28]. В другом исследовании Alpoim et al. оценивали эти же генетические полиморфизмы eNOS у бразильских женщин с ранней и поздней тяжелой преэклампсией и в группе нормотензивных и здоровых беременных. Частота аллеля 894T была выше при поздней тяжелой преэклампсии по сравнению с ранней тяжелой преэклампсией. Кроме того, общая частота 894T была выше у женщин с преэклампсией по сравнению с контролем [25].

Снижение экспрессии eNOS приводит к снижению биодоступности NO, что играет важную роль в дисфункции эндотелия, связанной с преэклампсией. В перспективе при наличии более полных и достоверных данных о роли данного гена eNOS может представлять интересную фармакогеномную мишень, что может использоваться в профилактике и лечении преэклампсии [41]. Sandrim et al. было представлено исследование эффективности антигипертензивной терапии у женщин с преэклампсией, в ходе которого было обнаружено, что гаплотип «C Glu a» более часто встречался в группе с чувствительной антигипертензивной терапией преэклампсии, чем в группе с невосприимчивым к лечению синдромом [40].

Эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) важен для пролиферации, миграции, выживания и регуляции сосудистых эндотелиальных клеток, их проницаемости. Количество исследований, в которых исследовали нуклеотидный полиморфизм в генах, вовлеченных в систему VEGF, невелико. Было обнаружено, что два полиморфизма VEGF, 405G>C и 936C>T связаны с тяжелой формой преэклампсии в двух небольших исследованиях, но в настоящее время не могут рассматриваться в качестве основных факторов риска [48].

Стероид 11/18-бета-гидроксилаза кодируется геном CYP11B2, расположенным в локусе 8q24.3. Полиморфизм -344C/T в 5'-регуляторной области CYP11B2 нарушает предполагаемый сайт стероидогенного фактора-1. Существуют версия, что гомозиготность по варианту T/T SF-1 является защитным фактором против риска развития преэклампсии. Напротив, гетерозиготное состояние не является защитным для возникновения преэклампсии [34]. Более того, полиморфизм -344C/T имеет сильную неравновесную связь с полиморфизмами интрона 2 в CYP11B2 и способствует гипертензии у женщин с повышенным соотношением альдостерона к ренину [29].

Минорный аллель 825T гена субъединицы бета-3 G-белка (GNB3) связан с образованием варианта протеина, обладающего повышенной биологической активностью, приводящей к усиленной сигнальной трансдукции. Полиморфизм C825T гена GNB3 ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, однако его связь с преэклампсией остается предметом дискуссий.

В исследовании О.В. Радькова и соавт., включавшем в себя 124 беременных с преэклампсией, было обнаружено, что полиморфизм C825T гена GNB3 ассоциирован с преэклампсией и носительство аллеля 825T увеличивает риск возникновения преэклампсии в 1,6 раз, в то время как аллель С может свидетельствовать о низкой вероятности возникновения преэклампсии. Носители аллеля 825T имеют характерные фенотипические черты, к которым относятся ожирение или избыточная масса тела, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция [13].

Аддуцин является мембранным белком, который связан с транспортом ионов натрия, связыванием актина и спектрина, кальмодулина. Ген ADD1 кодирует альфа-субъединицу аддуцина. Некоторыми исследованиями показана роль гена ADD1 в развитии эссенциальной гипертензии, тем не менее, необходимо дальнейшее исследование данного гена и его вклада в возникновение преэклампсии [51].

В настоящее время существует множество возможных генетических маркеров прогнозирования преэклампсии, однако необходимо дальнейшее исследование некоторых особенно перспективных генов и их вклада в развитие преэклампсии. Поиск генетических маркеров возможен еще на этапе прегравидарной подготовки, что может способствовать раннему прогнозированию преэкламп-

сии и улучшению прогноза, снижению риска осложнений, определения необходимости ранней медикаментозной коррекции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1 Волкова Е. В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности /Е. В.Волкова, Ю. В. Копылова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – №2. – С.29-33.

2 Дикур О. Н. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции при беременности как компонента комплексной оценки риска развития преэклампсии /О. Н.Дикур, Ф. Ю. Копылов //Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2014. – №2. – С.7-13.

3 Зарипова Л. Р. Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии /Л. Р.Зарипова, Т. В.Галина, Т. П.Голикова// Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2012. – №6. – С.15-22.

4 Иванец Т. Ю. Плацентарный фактор роста и fms-подобная тирозинкиназа-1 как маркеры преэклампсии в динамике беременности /Т.Ю.Иванец, М. Л.Алексеева, Н. С.Логинова //Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – №8. – С.14-17.

5 Иванец Т. Ю. Маркеры преэклампсии в I в II триместрах беременности/Т.Ю.Иванец, М.Л.Алексеева, Е.А. Гончарова //Проблемы репродукции. – 2012. – №3. – С. 83-87.

6 Игнатко И. В. Роль биохимических маркеров в стратификации риска развития преэклампсии: взгляд клинициста /И. В. Игнатко, В. С. Флорова, А. С. Кузнецов //Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2017. – №4. – С.181-186.

7 Клинический протокол. Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия: проект «Мать и Дитя». Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова; Минздравсоцразвития России. – М., 2012. – 44 с.

8 Курочка М.П. Анализ факторов риска преэклампсии и эклампсии в случаях материнских смертей //Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – №2. – С.230-234.

9 Макаров О .В.Роль дисбаланса сосудистых факторов роста в развитии осложнений беременности /О. В. Макаров, П. В. Козлов, П. А. Кузнецов //Вестник РГМУ. – 2014. – №4. – С.34-35.

10 Маланина Е. Н Комбинированный скрининг преэклампсии в 11-14 недель беременности: литературный обзор современных методов прогнозирования и профилактики тяжелых гестозов /Е. Н. Маланина, М. В. Медведев //Пренатальная диагностика. – 2011. – №3. –С. 197-207.

11 Мурашко А. В. Ангиогенные факторы роста в патогенезе преэклампсии /А. В. Мурашко, А. Л. Файзуллин, Л. Е. Мурашко // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2015. – №3. – С.4-7.

12 Патент № 2477481 РФ. МПК G01N33/49. Способ выбора тактики ведения беременных с преэклампсией средней степени тяжести /О. В. Макаров, Е. В. Волкова, Л. С. Джохадзеи др.; патентообладатель ЗАО

«Протеинсинтез». №2011141357/15. Заявл. 13.10.2011. Оpubл. 10.03.2013. Бюл. №7.

13 Радьков О. В. Анализ ассоциации полиморфизма вазоактивных генов с преэклампсией /О. В.Радьков, В. В.Заварин, М. Н. Калинин //Acta Biomedica Scientifica. – 2011. – №5. – С.109-112.

14 Савельева Г. М. Эклампсия в современном акушерстве /Г.М.Савельева, Р. И. Шалина, М. А. Курцер //Акушерство и гинекология. – 2010. – №6. – С. 56-59.

15 Степанова Р. Н. Преэклампсия, эклампсия: терминология и классификации //Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – №2. – С.41-46.

16 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.

17 Сюдюкова Е. Г. Клинико-лабораторные показатели крови как вероятные предикторы преэклампсии с ранней и поздней манифестацией /Е. Г. Сюдюкова, Б. И. Медведев, С. Л. Сашенков //Человек. Спорт. Медицина. – 2017. – №1. – С.57-66.

18 Тромбогеморрагические осложнения акушерско-гинекологической практике: Рук. для врачей /Под ред. А.Д. Макацария. – М.: ООО «Мед.информ. агентство», 2011. – 105 с.

19 Фомина М. П. Эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с плацентарными нарушениями /М.П.Фомина, Т.С.Дивакова, Л.Д. Ржеусская // Медицинские новости. – 2014. – №3 (234). – С.63-67.

20 Цхай В. Б. Современные теории патогенеза преэклампсии. Проблема функциональных нарушений гепатобилиарной системы у беременных /В.Б.Цхай, Н.М.Яметова, М.Я. Домрачева //Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – №1. – С.49-55.

21 Чулков В. С. Клинико-анамнестические и молекулярногенетические 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.

22 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.

23 Шлейсснер Э. Гипертензивные заболевания во время беременности и преэклампсия //Вятский медицинский вестник. – 2010. – №3. – С.21-27.

24 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.

25 Alpoim P. N. Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase gene in early and late severe preeclampsia/P. N.Alpoim, K. B.Gomes,

Mde. B.Pinheiro//Biological Chemistry. – 2014. – V. 42. – P.19-23.

26 Bujold E.Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis/E.Bujold, S.Roberge, Y. Lacasse //Obstetrics & Gynaecology. – 2010. – V. 116. – Pp. 402-414.

27 Deveci K. Pregnancy-associated plasma protein-A and C-reactive protein levels in preeclamptic and normotensive pregnant women at third trimester/K.Deveci, E.Sogut, O.Evliyaoglu // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2009. – V. 35. – Pp. 94-98.

28 Díaz-Olguín L. Endothelial nitric oxide synthase haplotypes are associated with preeclampsia in Maya mestizo women/L.Díaz-Olguín, R. M.Coral-Vázquez, T.Canto-Cetina // Disease Markers. – 2011. – V. 31. – Pp. 83-89.

29 Escher G. High aldosterone-to-renin variants of *CYP11B2* and pregnancy outcome/G.Escher, M.Cristiano, M. Causevic //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2009. – V. 24(6). – Pp. 1870-1875.

30 Gaber K. Soluble Endoglin as a new marker for prediction of pre-eclampsia in early pregnancy/K.Gaber, E.Hamdy, A.Hanafy //Middle East Fertility Society Journal. – 2010. – V. 15 (1). – P. 42-46.

31 Giguere Y.Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review /Y.Giguere, M.Charland, E. Bujold //Clinical Chemistry. – 2010. – V. 56. –P. 361.

32 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.

33 Lai J. Competing risks model in screening for preeclampsia by serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase -1 at 30-33 weeks gestation/J.Lai, S.Garcia-Tizon Larroca, G.Peeva//Fetal Diagnosis and Therapy. – 2014. – V. 35(4). – P. 240-248.

34 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.

35 Meloni P. First trimester PAPP-A levels associated with early prediction of pregnancy induced hypertension /P.Meloni, I.DAngeli, J. Piazze //Hypertens Pregnancy. – 2009. – V. 28(4). – P. 361-368.

36 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.

37 Park H.J.Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy/H.J.Park, S.H.Kim, Y.W.Jung //BMC Pregnancy Childbirth. – 2014. – V. 14. – P. 35.

38 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.

39 Poon L.C.First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia /L.C.Poon, N.Maiz, C. Valencia // Ultrasound Obstetrics and Gynaecology. – 2009. – V. 33 (1). – P. 23-33.

40 Sandrim V. C.ENOS haplotypes affect the responsiveness to antihypertensive therapy in preeclampsia but not in gestational hypertension/ V. C.Sandrim, A. C. T.Palei, M. R.Luizon//The Pharmacogenomics Journal. – 2010. – V. 10. – Pp.40-45.

41 Silva P. S. Pharmacogenetic implications of the eNOS polymorphisms for cardiovascular action drugs/P. S.Silva, R.Lacchini, A. Vde Gomes //Arquivos Brasileiros de Cardiologia. – 2011. – V. 96(2). –e27-e34.

42 Stepan H. Circulatory soluble endoglin and its predictive value for pre-eclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion/H.Stepan, A.Geipel, F.Schwarz // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2008. – V. 198 (2). –Pp. 1-6.

43 Uzan J.Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management/J.Uzan, M.Carbonnel, O.Piconne //Vascular health risk management. – 2011. – V. 7. – Pp. 467-474.

44 Valenzuela F.J.Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component/ F.J.Valenzuela, A.Perez-Sepulveda, M.J.Torres // Journal of Pregnancy. – 2012. – V. 8. –Pp. 16-21.

45 Verlohren S. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients /S.Verlohren, I.Herraiz, O. Lapaire // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2012. – V. 206(1). – e1-8.

46 Verlohren S.New gestational phase-specific 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.

47 WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. – Geneva, 2014. – 120 p.

48 Williams P. J.The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy/P. J.Williams, F. B. Pipkin//Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2011. – V. 25. – P. 405-417.

49 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.

50 Zeisler H. Predictive value of the sFlt-1: 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.

51 Zhang L. N. Lower *ADD1* Gene Promoter DNA Methylation Increases the Risk of Essential Hypertension/L. N. Zhang, P. P.Liu//PLoS One. – 2013. – V. 8(5). – Pp. 45-51.

#### REFERENCES

1 Volkova E. V. Rol' sosudistyh faktorov rosta v patogeneze placentarnoj nedostatochnosti /E. V. Volkova, Ju. V. Kopylova // Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija. – 2013. – №2. – S. 29-33.

2 Dikur O. N. Klinicheskoe znachenie jendotelial'noj disfunkcii pri beremennosti kak komponenta kompleksnoj ocenki riska razvitiya prejeklampsii /O. N. Dikur, F. Ju. Kopylov //Arhiv akusherstva i ginekologii im. V. F. Snegireva. – 2014. – №2. – S. 7-13.

3 Zaripova L. R. Prognozirovanie i ran-nijaja diagnostika prejeklampsii /L. R. Zaripova, T. V. Galina, T. P. Golikova //Vestnik RUDN. Serija: Medicina. – 2012. – №6. – S. 15-22.

4 Ivanec T. Ju. Placentarnyj faktor rosta i fms-podobnaja tirozinkinaza-1 kak markery prejeklampsii v dinamike beremennosti /T. Ju. Ivanec, M. L. Alekseeva, N. S. Loginova // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. – 2013. – №8. – S. 14-17.

5 Ivanec T. Ju. Markery prejeklampsii v I v II trimestrah beremennosti /T. Ju. Ivanec, M. L. Alekseeva, E. A. Goncharova //Problemy reprodukcii. – 2012. – №3. – S. 83-87.

6 Ignatko I. V. Rol' biokhimicheskikh markerov v stratifikacii riska razvitiya prejeklampsii: vzgljad klinicista /I. V. Ignatko, V. S. Florova, A. S. Kuznecov //Arhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva. – 2017. – №4. – S. 181-186.

7 Klinicheskij protokol. Gipertenzija vo vremja beremennosti. Prejeklampsija. Jeklampsija: proekt «Mat' i Ditja». Nauchnyj centr akusherstva, ginekologii i perinatologii im.V.I. Kulakova; Minzdravsocrazvitiya Rossii. – M., 2012. – 44 s.

8 Kurochka M. P. Analiz faktorov riska prejeklampsii i jeklampsii v sluchajah materinskih smertej //Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. – 2013. – №2. – S. 230-234.

9 Makarov O. V. Rol' disbalansa sosudistyh faktorov rosta v razvitiu oslozhhennij beremennosti /O. V. Makarov, P. V. Kozlov, P. A. Kuznecov //Vestnik RGMU. – 2014. – №4. – S. 34-35.

10 Malanina E. N. Kombinirovannyj skringing prejeklampsii v 11-14 nedel' beremennosti: literaturnyj obzor sovremennyh metodov prognozirovaniya i profilaktiki tjazhelyh gestozov / E. N. Malanina, M. V. Medvedev //Prenatal'naja diagnostika. – 2011. – №3. – S. 197-207.

11 Murashko A. V. Angiogennye faktory rosta v patogeneze prejeklampsii /A. V. Murashko, A. L. Fajzullin, L. E. Murashko //Arhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva. – 2015. – №3. – S. 4-7.

12 Patent № 2477481 RF. MPK G01N33/49. Sposob vybora taktiki vedenija beremennyh s prejeklampsiej srednej stepeni tjazhesti /O. V. Makarov, E. V. Volkova, L. S. Dzhohadzei dr.; patentoobladatel' ZAO «Proteinsintez». №2011141357/15.Zajavl. 13.10.2011. Opubl. 10.03.2013. Bjul. №7.

13 Rad'kov O. V. Analiz asociacii polimorfizma vazoaktivnyh genov s prejeklampsiej / O. V. Rad'kov, V. V. Zavarin, M. N. Kalinkin //Acta Biomedica Scientifica. – 2011. – №5. – S. 109-

112.

14 Savel'eva G. M. Jeklampsija v sovremennom akusherstve /G. M. Savel'eva, R. I. Shalina, M. A. Kurcer //Akusherstvo i ginekologija. – 2010. – №6. – S. 56-59.

15 Stepanova R. N. Prejeklampsija, jeklampsija: terminologija i klassifikacii // Ul'janovskij mediko-biologicheskij zhurnal. – 2018. – №2. – S. 41-46.

16 Sjundjukova E. G. Struktura akusher-skoj patologii u beremennyh s prejeklampsiej /E. G. Sjundjukova, B. I. Medvedev, S. L. Sashenkov //Chelovek. Sport.Medicina. – 2013. – №1. – S. 90-95.

17 Sjundjukova E. G. Kliniko-labora-tornye pokazateli krovi kak verojatnye prediktory prejeklampsii s rannej i pozdnej manifestaciej /E. G. Sjundjukova, B. I. Medvedev, S. L. Sashenkov //Chelovek. Sport.Medicina. – 2017. – №1. – S. 57-66.

18 Trombogemorrhagicheskie oslozhne-nija akushersko-ginekologicheskoy praktike: Ruk.dlja vrachej /Pod red. A. D. Makacarija. – M.: OOO «Med. inform. agentstvo», 2011. – 105 s.

19 Fomina M. P. Jendotelial'naja dis-funkcija i balans angiogenykh faktorov u beremennyh s placentarnymi narushenijami /M. P. Fomina, T. S. Divakova, L. D. Rzhesskaja // Medicinskie novosti. – 2014. – №3 (234). – S. 63-67.

20 Chaj V. B. Sovremennye teorii pato-geneza prejeklampsii. Problema funkcional'nyh narushenij gepatobiliarnoj sistemy u beremennyh /V. B. Chaj, N. M. Jametova, M. Ja. Dom-racheva //Akusherstvo, ginekologija i reprodukci-ja. – 2017. – №1. – S. 49-55.

21 Chulkov V. S. Kliniko-anamnesti-cheskie i molekulyarnogeneticheskie faktory pri razlichnyh formah arterial'noj gipertenzii i ih vzai-mosvjaz' s techeniem i ishodom beremennosti /V. S. Chulkov, N. K. Vereina, S. P. Sinicyan //Vestnik RAMN. – 2013. – №11. – S. 22-25.

22 Shalina R. I. Prognozirovanie ges-toza v pervom trimestre beremennosti: mif ili real'nost' /R. I. Shalina, O. V. Konovalova, T. O. Normantovich //Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. – 2010. – №9 (4). – C. 82-87.

23 Shlejsner Je. Gipertenzivnye zabelevanija vo vremja beremennosti i prejeklampsija //Vjatskij medicinskij vestnik. – 2010. – №3. – S. 21-27.

24 Abalos E. Global and regional esti-mates of preeclampsia and eclampsia: a system-atic review /E. Abalos, C. Cuesta, A. Grosso // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2013. – V. 170 (1). – Pp. 1-7.

25 Alpoim P. N. Polymorphisms in endo-thelial nitric oxide synthase gene in early and late severe preeclampsia /P. N. Alpoim, K. B. Gomes, Mde. B. Pinheiro //Biological Chemistry. – 2014. – V. 42. – R. 19-23.

26 Bujold E. Prevention of preeclamp-sia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis /E. Bujold, S. Roberge, Y. Lacasse //Obstetrics & Gy-naecology. – 2010. – V. 116. – Pp. 402-414.

27 Deveci K. Pregnancy-associated plas-

ma protein-A and C-reactive protein levels in pre-eclampsic and normotensive pregnant women at third trimester /K. Deveci, E. Sogut, O. Evliyaoglu //Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2009. – V. 35. – Pp. 94-98.

28 Díaz-Olguín L. Endothelial nitric ox-ide synthase haplotypes are associated with preeclampsia in Maya mestizo women /L. Díaz-Olguín, R. M. Coral-Vázquez, T. Canto-Cetina // Disease Markers. – 2011. – V. 31. – Pp. 83-89.

29 Escher G. High aldosterone-to-renin variants of CYP11B2 and pregnancy outcome /G. Escher, M. Cristiano, M. Causevic //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2009. – V. 24(6). – Pp. 1870-1875.

30 Gaber K. Soluble Endoglin as a new marker for prediction of pre-eclampsia in early pregnancy /K. Gaber, E. Hamdy, A. Hanafy // Middle East Fertility Society Journal. – 2010. – V. 15 (1). – P. 42-46.

31 Giguere Y. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review /Y. Giguere, M. Charland, E. Bujold //Clinical Chemistry. – 2010. – V. 56. – P. 361.

32 Kusanovic J. P. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentra-tions of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identifi-cation of patients destined to develop preeclamp-sia /J. P. Kusanovic, R. Romero, T. Chaiworapongsa //The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2009. – V. 22 (11). – Pp. 1021-1038.

33 Lai J. Competing risks model in screening for preeclamp-sia by serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase -1 at 30-33 weeks gestation /J. Lai, S. Garcia-Tizon Larroca, G. Peeva //Fetal Diagnosis and Therapy. – 2014. – V. 35(4). – P. 240-248.

34 Lai J. Maternal serum soluble en-doglin 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.

35 Meloni P. First trimester PAPP-A lev-els associated with early prediction of pregnancy induced hypertension /P. Meloni, I. D'Angeli, J. Piazza //Hypertens Pregnancy. – 2009. – V. 28 (4). – P. 361-368.

36 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.

37 Park H. J. Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy /H. J. Park, S. H. Kim, Y. W. Jung //BMC Pregnancy Childbirth. – 2014. – V. 14. – P. 35.

38 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.

39 Poon L. C. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia /L. C. Poon, N. Maiz, C. Valen-cia //Ultrasound Obstetrics and Gynaecology. –



2009. – V. 33 (1). – P. 23-33.

40 Sandrim V. C. eNOS haplotypes affect the responsiveness to antihypertensive therapy in preeclampsia but not in gestational hypertension /V. C. Sandrim, A. C. T. Palei, M. R. Luizoz //The Pharmacogenomics Journal. – 2010. – V. 10. – Rp. 40-45.

41 Silva P. S. Pharmacogenetic implications of the eNOS polymorphisms for cardiovascular action drugs /P. S. Silva, R. Lacchini, A. Vde Gomes //Arquivos Brasileiros de Cardiologia. – 2011. – V. 96 (2). – e27-e34.

42 Stepan H. Circulatory soluble endothelin and its predictive value for pre-eclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion /H. Stepan, A. Geipel, F. Schwarz //American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2008. – V. 198 (2). – Rp. 1-6.

43 Uzan J. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management /J. Uzan, M. Carbonnel, O. Piconne //Vascular health risk management. – 2011. – V. 7. – Pp. 467-474.

44 Valenzuela F. J. Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component /F. J. Valenzuela, A. Perez-Sepulveda, M. J. Torres //Journal of Pregnancy. – 2012. – V. 8. – Pr. 16-21.

45 Verlohren S. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients /S. Verlohren, I. Herraiz, O. Lapaire //American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2012. – V. 206 (1). – e1-8.

46 Verlohren S. New gestational phase-specific 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.

47 WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. – Geneva, 2014. – 120 p.

48 Williams P. J. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy /P. J. Williams, F. B. Pipkin //Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2011. – V. 25. – P. 405-417.

49 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.

50 Zeisler H. Predictive value of the sFlt-1: PIGF ratio in women with suspected preeclampsia /H. Zeisler, E. Llorba, F. Chantraine //The New England Journal of Medicine. – 2016. – V. 374 (1). – Pp. 13-22.

51 Zhang L. N. Lower ADD1 Gene Promoter DNA Methylation Increases the Risk of Essential Hypertension /L. N. Zhang, P. P. Liu //PLoS One. – 2013. – V. 8 (5). – Pp. 45-51.

Поступила 19.04.2020 г.



*T. S. Slobodchikova, Zh. T. Amirbekova, D. Zh. Taizhanova*  
*MOLECULAR GENETIC MARKERS OF EARLY DIAGNOSIS OF PREECLAMPSIA*  
*Karaganda medical university (Karaganda, Kazakhstan)*

Preeclampsia is a dangerous hypertensive disorder that occurs during pregnancy, leading to maternal and perinatal mortality. Currently, there are many methods for predicting the development of preeclampsia in the early stages of gestation, which allows to determine the tactics of pregnancy management, the need for preventive measures. One of the most sensitive and specific markers of predicting preeclampsia are maternal serum factors, including PAP-A, PIGF, sFlt-1, sFlt-1/PIGF ratio. Many studies confirmed a high diagnostic value, especially when you are complex definition. In recent years, also investigated the informative definition of polymorphism of some genes, including ADD1, AGT, AGTR, AGTR2, CYP11B2, GNB3, NOS3. This review examines the latest data on these preeclampsia markers

*Key words:* preeclampsia, molecular markers, gene polymorphism, early diagnosis of preeclampsia

*T. C. Слoбoдчикoвa, Ж. Т. Aмирбeкoвa, Д. Ж. Тaйжaнoвa*  
*ПРЕЭКЛАМПСИЯНЫҢ ЕРТЕ ДИАГНОСТИКАСЫНЫҢ МОЛЕКУЛАЛЫҚ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ МАРКЕРЛЕРІ*  
*Қарағанды медицина университеті(Қарағанды, Қазақстан)*

Преэклампсия – жүктілік кезінде пайда болатын, ана мен перинатальды өлімге алып келетін қауіпті гипертониялық ауру. Қазіргі уақытта жүктіліктің тактикасын, алдын алу шараларының қажеттілігін анықтауға мүмкіндік беретін жүктіліктің алғашқы кезеңдерінде преэклампсияның дамуын болжаудың көптеген әдістері бар. Преэклампсияны болжауға арналған ең сезімтал және ерекше белгілердің бірі – аналық сарысу факторлары, оның ішінде PAPP-A, PIGF, sFlt-1 және sFlt-1/PIGF қатынасы. Көптеген зерттеулер олардың жоғары диагностикалық маңыздылығын растады, әсіресе жан-жақты анықтамамен. Соңғы жылдары, сонымен қатар ADD1, AGT, AGTR, AGTR2, CYP11B2, GNB3, NOS3 сияқты жекелеген гендердің полиморфизмін анықтаудың ақпараттылығы зерттелді. Осы шолуда біз преэклампсияның аталған маркерлері туралы соңғы деректерді зерттедік.

*Кілт сөздер:* преэклампсия, молекулалық маркерлер, ген полиморфизмі, преэклампсияның ерте диагностикасы