

УДК:618.3-008.6-06:616.12-008.331.1:575.08

Оценка эффективности клинико-генетической модели прогноза преэклампсии

М. Г. Рябикина², Е. Г. Сундюкова^{1,2}, В. С. Чулков³, Б. И. Медведев^{1,2}, Т. В. Узлова^{1,2},
Н. М. Динер², Е. Ю. Котлярова², Н. А. Филиппова^{1,2}, К. В. Владыка², Л. П. Пищальникова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

² Клиника Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», Великий Новгород, Россия

Evaluation of the effectiveness of the clinical and genetic model of preeclampsia prognosis

M. G. Ryabikina², E. G. Syundyukova^{1,2}, V. S. Chulkov¹, B. I. Medvedev^{1,2}, T. V. Uzlova^{1,2},
N. M. Diner², E. Y. Kotlyarova², N. A. Filippova^{1,2}, K. V. Vladika², L. P. Pishchalnikova²

¹ South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

² Clinic of the South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

³ Yaroslav the Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia

Аннотация. Цель исследования: оценить эффективности клинико-генетической модели прогноза развития преэклампсии. **Материалы и методы.** Проведено исследование случай-контроль (метод сплошной слепой выборки) среди беременных женщин, которые были родоразрешены в акушерском стационаре Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России г. Челябинск (объем выборки 100 человек). Изучены семейный и личный анамнез женщин, особенности течения беременности и исходы родов. Проанализированы анамнестические факторы риска преэклампсии, результаты скрининга на сроке 11-13,6 недель, мероприятия по профилактике развития преэклампсии, произведено молекулярно-генетическое исследование. Полученные данные внесены в разработанную нами программу ЭВМ для расчета индивидуальных рисков развития преэклампсии. **Результаты и выводы.** На сегодняшний день поиск чувствительных и специфических биомаркеров, предсказывающих развитие преэклампсии, является крайне важным для выявления группы высокого риска данной патологии. Высокая чувствительность (86,7%), но достаточно низкая специфичность (50,9%) выявлена при прогнозе анамнестической модели развития преэклампсии (умеренной/тяжелой), однако при использовании клинико-генетической модели прогноза отмечена ее более высокая чувствительность (96,6%) и специфичность (70%). При клинико-генетической модели прогноза тяжелой преэклампсии у пациенток без анамнеза чувствительность составила 75%, при этом специфичность модели достигла 100%. Перспективным является использование доступных клинико-генетических моделей прогноза развития преэклампсии, а полученные данные имеют решающее значение для профилактики преэклампсии и связанных с ней осложнений.

Ключевые слова: преэклампсия; модель прогноза; генетические полиморфизмы.

Abstract. The purpose of the study: to evaluate the effectiveness of a clinical and genetic model for predicting the development of preeclampsia. **Materials and methods.** A case-control study (continuous blind sampling method) was conducted among pregnant women who were delivered in the obstetric hospital of the Clinic of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation in Chelyabinsk (sample size 100 people). The family and personal anamnesis of women, the peculiarities of the course of pregnancy and the outcomes of childbirth were studied. Anamnestic risk factors for preeclampsia, screening results at 11-13,6 weeks, measures to prevent the development of preeclampsia, and a molecular genetic study was performed. The data obtained were included in the computer program developed by us to calculate the individual risks of developing preeclampsia. **Results and conclusions.** To date, the search for sensitive and specific biomarkers predicting the development of preeclampsia is extremely important for identifying a high-risk group for this pathology. High sensitivity (86.7%), but rather low specificity (50.9%) was revealed when predicting the anamnestic model of preeclampsia (moderate/severe), however, when using the clinical and genetic prognosis model, its higher sensitivity (96.6%) and specificity (70%) were noted. In the clinical and genetic model of the prognosis of severe preeclampsia in patients without a history, the sensitivity was 75%, while the specificity of the model reached 100%. The use of available clinical and genetic models for predicting the development of preeclampsia is promising, and the data obtained are crucial for the prevention of preeclampsia and related complications.

Keywords: preeclampsia; pronosis model; genetic polymorphisms.

Введение. Преэклампсия остается основной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. Данное заболевание осложняет около 3 - 8% беременностей [1, 2]. Причины преэ-

клампсии до настоящего времени остаются неясными, однако современные исследования свидетельствуют о значимой роли материнской генетики (гены, ассоциированные с системным воспалительным ответом, эндотелиальной функцией, ангиогенезом и тромбофилическими нарушениями) и эпигенетических факторов в развитии преэклампсии [3, 4, 5, 6, 7]. При этом небольшие размеры выборки, генетическая гетерогенность разных популяций, многообразные факторы внешней среды не позволяют выделить однородные генетические ассоциации, определяемые как высокоэффективные биомаркеры преэклампсии [4]. Доступность специфических и чувствительных предикторов имеет важное значение для профилактики преэклампсии и ее осложнений, влияющих на здоровье и жизнь женщины и потомство, что определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: является оценка эффективности клинико-генетической модели прогноза развития преэклампсии.

Материалы и методы. Проведено исследование случай-контроль (метод сплошной слепой выборки) среди беременных женщин, которые были родоразрешены в акушерском стационаре Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России г. Челябинск (объем выборки 100 человек). Критерии включения: диспансерное наблюдение в женской консультации, наличие медицинской документации, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: срок беременности менее 22 недель, наличие онкологических заболеваний, туберкулеза, тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации, ментальных расстройств и психических заболеваний, алкоголизма, наркомании. Дополнительно с целью исключения ложноположительных результатов прогноза преэклампсии из исследования выведены женщины, течение беременности которых не осложнилось развитием преэклампсии на фоне использования методов профилактики данного осложнения. План исследования соответствует законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. Исследование одобрено Этической комиссией ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 17.01.2020). В исследовании приняли участие 100 женщин: группа 1 (контрольная) – 55 беременных без преэклампсии (профилактику преэклампсии не получали), группа 2 – 24 пациентки с умеренной и 21 – с тяжелой преэклампсией. Изучены семейный и личный анамнез женщин, особенности течения беременности и исходы родов. Проанализированы анамнестические факторы риска преэклампсии (регламентированные клиническими рекомендациями [8] и шкала прогноза Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (NICE, 2019 г. [9]), результаты скрининга на сроке 11-13,6 недель, мероприятия по профилактике развития преэклампсии. Диагноз, классификации нозологий акушерской патологии устанавливались согласно действующим клиническим рекомендациям (https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend).

Молекулярно-генетическое исследование выполнено с использованием реагентов компании «ДНК-Технология» (Россия) на амплификаторе детектирующим ДТпрайм («ДНК-технология», Россия), определены полиморфизмы генов rs1800790 (FGB (-455) G>A, фибриноген), rs5918 (ITGB3 1565 T>C, интегрин бета-3), rs1799889 (PAI-1 (-675) 5G>4G, SERPINE1, ингибитор активатора плазминогена-1), rs2010963 (VEGFA (-634) G>C, сосудистый эндотелиальный фактор роста A), rs4762 (AGT 521 C>T, ангиотензиноген), rs1403543 (AGTR2 1675 G>A, рецептор 2 го типа к ангиотензину II), rs1799983 (NOS3 894 G>T, эндотелиальная NO-синтаза). Распределение полиморфизмов оценивалось по закону Харди-Вайнберга. Для предикции преэклампсии использованы разработанные нами клинико-генетические модели, на которые получено Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024616101 [10].

Статистические методы исследования выполнены с помощью лицензионного статистического пакета программ SPSS Statistica for Windows 17.0. Категориальные переменные представлены в виде частот (%), непрерывные переменные – в виде медианы и межквартильного размаха [(Me (Q1 – Q3)]. Межгрупповые различия оценивали с помощью критериев Манна-Уитни, Крускала-Уоллеса, хи-квадрата Пирсона. Значение $p < 0,05$ принималось статистически значимым.

Результаты. При анализе анамнестических рисков преэклампсии, регламентированных актуальными клиническими рекомендациями [8], оказалось, что ранняя или тяжелая преэклампсия в анамнезе была у 3 (5,5%) беременных 1-ой группы, 2 (8,3%) – 2-ой и 3 (14,3%) – 3-ей, что стало основанием для отнесения этих пациенток к группе высокого риска развития преэклампсии во время настоящей беременности.

Дополнительно использована шкала прогноза Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (NICE, 2019 г.) [9]. Наиболее значимыми предикторами преэклампсии оказались хроническая артериальная гипертензия и многоплодие (таблица 1). Правильное прогнозирование преэклампсии было осуществлено в 28 (62,2%) случаях (66,7% при тяжелой преэклампсии), ложноположительный прогноз в группе контроля дан в 17 (30,9%) случаях.

Всем беременным, принявшие участие в исследовании, проведен пренатальный скрининг на сроке 11-13,6 недель с расчетом риска преэклампсии на основании программного продукта «Astraia», разработанного Fetal Medicine Foundation (таблица 2).

Таким образом, результаты скрининга риска преэклампсии на сроке 11-13,6 недель с использованием программы «Astraia» были правильными только в 55,6% случаев и оказались менее эффективными в сравнении с анамнестической шкалой прогноза Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (NICE, 2019 г.) [9].

Распространенность профилактических мероприятий с применением ацетилсалициловой кислоты с 12-16 недель у пациенток с преэклампсией была неа-

Таблица 1

Факторы риска развития преэклампсии (NICE, 2019 г.) обследованных беременных, n (%)

	1 группа (n = 55)	2 группа (n = 24)	3 группа (n = 21)	Критерий Крускала-Уоллеса
Факторы высокого риска				
Преэклампсия в анамнезе	4 (7,3)	4 (16,7)	3 (14,3)	p = 0,41
Хроническая болезнь почек	10 (18,2)	5 (20,8)	1 (4,8)	p = 0,28
Аутоиммунные заболевания (СКВ, АФС)	2 (3,6)	3 (12,5)	1 (4,8)	p = 0,31
Сахарный диабет	0	0	1 (4,8)	p = 0,15
Хроническая артериальная гипертензия	6 (10,9)	9 (37,5) p ₁₋₂ = 0,005	10 (47,6) p ₁₋₃ < 0,001	p = 0,001
Факторы умеренного риска				
Первобеременная	14 (25,5)	8 (33,3)	9 (42,9)	p = 0,08
Возраст 40 лет и более	2 (3,6)	2 (8,3)	2 (9,5)	p = 0,54
Перерыв между беременностями 10 лет и более	5 (9,1)	3 (12,5)	3 (14,3)	p = 0,78
Многоплодная беременность	0	0	3 (14,3) p ₁₋₃ = 0,004 p ₂₋₃ = 0,058	p = 0,003
Индекс массы тела 35 кг/м ² и более	2 (3,6)	3 (12,5)	3 (14,3) p ₁₋₃ = 0,096	p = 0,20
Риски преэклампсии	17 (30,9)	14 (58,3) p ₁₋₂ = 0,022	14 (66,7) p ₁₋₃ = 0,004	p = 0,003
		28 (62,2%)		

декватно низкой (таблица 3). Обращает внимание, что у пациенток с умеренной преэклампсией сроки начала приема аспирина оказались достоверно меньше, а частота использования препарата выше, чем при тяжелой преэклампсии.

Для апробации разработанных нами моделей прогноза преэклампсии [10] программный продукт был использован у беременных, принявших участие в исследовании. Для анализа применялись ряд параметров, содержащих анамнестические данные, результаты САД и ДАД при первичном осмотре на сроке до 12 недель гестации.

При использовании анамнестической модели про-

гноза развития преэклампсии (умеренной/тяжелой) отмечена ее высокая чувствительность (86,7%), но достаточно низкая ее специфичность (50,9%).

Следующим этапом для улучшения качества прогноза преэклампсии дополнительно были использованы данные молекулярно-генетические характеристики пациенток, принявших участие в исследовании (таблица 5).

При использовании клиничко-генетической модели прогноза развития преэклампсии (умеренной/тяжелой) отмечена ее высокая чувствительность до 96,6% и со специфичностью до 70%.

Дополнительно предложена модель прогноза тяже-

Таблица 2

Результаты расчета риска преэклампсии «Astraia» на сроке 11-13,6 недель у обследованных беременных, n (%)

Показатель	1-я группа (n = 55)	2-я группа (n = 24)	3-я группа (n = 21)	Критерий Крускала-Уоллеса
Группа высокого риска преэклампсии (1 : 100 и более)	14 (25,5)	13 (54,2) p ₁₋₂ = 0,014	12 (57,1) p ₁₋₃ = 0,01 p ₂₋₃ = 0,84	p = 0,009
		25 (55,6)		
Ложноположительный прогноз преэклампсии	14 (25,5)	-	-	
Ложноотрицательный прогноз преэклампсии	-	11 (45,8)	9 (42,9)	p = 0,84
		20 (44,4)		

Таблица 3

Использование ацетилсалициловой кислоты в группах обследованных беременных, n (%)

	1 группа (n = 55)	2 группа (n = 24)	3 группа (n = 21)	Критерий Крускала-Уоллеса
Прием аспирина во время беременности	5 (9,1)	16 (66,7) $p_{1-2} < 0,001$	12 (57,1) $p_{1-3} < 0,001$	$p < 0,001$
Начало приема аспирина с 12-16 неделю	0	12 (50) $p_{1-2} < 0,001$	4 (19) $p_{1-3} = 0,0009$ $p_{2-3} = 0,032$	$p < 0,001$
Срок начала приема аспирина	26,5 (21,5 – 29,5)	12 (12 – 17) $p_{1-2} < 0,001$	20 (16 – 22) $p_{1-3} = 0,023$ $p_{2-3} < 0,001$	$p < 0,001$

лой преэклампсии для женщин без анамнеза по преэклампсии, результаты апробации которой представлены в таблице 6.

Чувствительность клинико-генетической модели прогноза тяжелой преэклампсии у пациенток без анамнеза по данной патологии составила 75%, при этом специфичность модели достигла 100%. Следует отметить, что модель позволила выделить дополнительно 61,5% пациенток с умеренной преэклампсией.

Обсуждение. На сегодняшний день одним из предпочтительных направлений в акушерстве является поиск эффективных ранних предикторов преэклампсии для своевременного назначения превентивных мероприятий с целью снижения частоты ее развития, смещения сроков манифестации или степени тяжести патологии. Однако анамнестические прогностические

тесты преэклампсии не всегда успешны, а современные эффективные биомаркеры часто являются технически и финансово малодоступными для использования в клинической практике [3, 5, 7, 11]. Перспективными для прогнозирования преэклампсии остаются модели, сочетающие несколько показателей, в том числе индекс массы тела, среднее артериальное давление, пульсационный индекс в маточных сосудах, плацентарный фактор роста (PIGF), плацентарный белок 13 (PP13), эндотелин-1, экстраклеточные микровезикулы эндотелиального происхождения CD-144, коэффициент адекватности продукции эритропоэтина и другие [3, 5, 7, 11, 12].

Современные исследования подтверждают участие целого ряда генов предрасположенности в развитии преэклампсия: гены эндотелиальной NO-синтазы

Таблица 4

Результаты прогноза с использованием анамнестической прогностической модели преэклампсии, n (%), Me (Q1-Q3)

Показатель	1 группа (n = 55)	2 группа (n = 24)	3 группа (n = 21)	Критерий Крускала-Уоллеса
САД 120 мм рт.ст. и более при первичном посещении	28 (50,9)	18 (75) $p_{1-2} = 0,047$	15 (71,4)	$p = 0,073$
ДАД 80 мм рт.ст. и более при первичном посещении	21 (38,2)	19 (79,2) $p_{1-2} < 0,001$	15 (71,4) $p_{1-3} < 0,001$	$p < 0,001$
Срочные роды в анамнезе	32 (58,2)	11 (45,8)	6 (28,6) $p_{1-3} = 0,021$	$p = 0,07$
Преэклампсия в анамнезе	4 (7,3)	4 (16,7)	3 (14,3)	$p = 0,6$
Служащая	29 (52,7)	11 (45,8)	12 (57,1)	$p = 0,74$
Результаты логистического уравнения	-0,1 (-0,4-3,1)	3,1 (1,6-4,4) $p_{1-2} = 0,012$	3,1 (1,6-4,4) $p_{1-3} = 0,009$ $p_{2-3} = 0,89$	$p = 0,006$
Риски преэклампсии	27 (49,1)	20 (83,3) $p_{1-2} = 0,004$	19 (90,5) $p_{1-3} < 0,001$	$p < 0,001$
		39 (86,7)		

Таблица 5

Результаты прогноза с использованием клинико-генетической прогностической модели преэклампсии, n (%), Me (Q1-Q3)

Показатель	1 группа (n = 20)	2 группа (n = 13)	3 группа (n = 16)	Критерий Крускала-Уоллеса
САД 120 мм рт.ст. и более при первичном посещении	10 (50)	9 (69,2) $p_{1-2} = 0,089$	10 (62,6)	$p = 0,235$
ДАД 80 мм рт.ст. и более при первичном посещении	9 (45)	10 (76,9) $p_{1-2} = 0,020$	11 (68,8)	$p = 0,06$
Срочные роды в анамнезе	12 (60)	4 (30,8)	5 (31,3)	$p = 0,23$
Преэклампсия в анамнезе	3 (15)	2 (15,4)	3 (18,8)	$p = 0,96$
Служащая	9 (45)	8 (61,5)	9 (56,3)	$p = 0,76$
AGTR2 G1675A (rs1403543), генотип AA	1 (5)	4 (30,8) $p_{1-2} = 0,046$	4 (25) $p_{1-3} = 0,089$	$p = 0,13$
AGT C521T (rs4762), генотип TT	4 (20)	0	0 $p_{1-3} = 0,061$	$p = 0,045$
ITGB3 T1565C (rs5918) аллель С	4 (20)	4 (30,8)	5 (31,3)	$p = 0,7$
PAI-1 5G(-675)4G (rs1799889) аллель 4G	10 (50)	11 (84,6) $p_{1-2} = 0,046$	13 (81,3) $p_{1-3} = 0,055$	0,052
Результаты логистического уравнения	-1,6 (-2,1-8,9)	8,3 (4,3 – 10,2) $p_{1-2} = 0,014$	6,7 (3,1 – 11,7) $p_{1-3} = 0,022$ $p_{2-3} = 0,98$	$p = 0,019$
Риски преэклампсии	6 (30)	13 (100) $p_{1-2} < 0,001$	15 (93,8) $p_{1-3} < 0,001$	$p < 0,001$
		28 (96,6)		

(eNOS), белков ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, протромбина (FII-20210GA), V фактора (FVL-1691GA), фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), ген фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ген лептина [4, 7, 13, 14]. Указанные гены ассоциированы с рядом соматических заболеваний, в том числе метаболическим синдромом, которые являются доказанными факторами риска преэклампсии [13].

Нами предложены анамнестическая и клинико-генетические модели прогноза преэклампсии. При первом визите беременной в первом триместре рекомендовано использование анамнестической прогностической модели, которая с высокой чувствительностью (86,7%) позволяет выделить группу риска развития преэклампсии. Для повышения качества прогноза в выделенной группе риска необходимо проведение молекулярно-генетического исследования в объеме AGT C521T (rs4762), AGTR2 G1675A (rs1403543), NOS3 G894T (rs1799983), ITGB3 T1565C (rs5918), FGB G(-455)A (rs1800790), PAI-1 5G(-675)4G (rs1799889), VEGFA C(-634)G (rs2010963). Продуктивность предложенной модели может достигать 96,6% и превосходит результаты, полученные при исследовании прогностических моделей Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (NICE, 2019 г.) и регламентированных актуальными клиническими рекомендациями [8]. Осо-

бенностью предложенной модели является выделение клинико-генетических характеристик беременных, в анамнезе которых не было преэклампсии: чувствительность данной шкалы составила 75%, при этом специфичность достигла 100%.

К современным методам профилактики преэклампсии в группе высокого риска относится применение ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг/сут с 12-16 недель и препаратов кальция в непрерывном режиме с этапа прегравидарной подготовки и до завершения грудного вскармливания [1, 5, 8]. По результатам настоящего исследования следует отметить неадекватное использование регламентированных профилактических мероприятий у пациенток с преэклампсией. Обращает внимание, что у женщин с умеренной преэклампсией сроки начала приема ацетилсалициловой кислоты оказались достоверно меньше, а частота использования препарата выше, чем при тяжелой преэклампсии, что, безусловно, благоприятно повлияло на исходы беременности у этих беременных.

Заключение. Использование предложенных программных продуктов расчета индивидуальных рисков преэклампсии позволит своевременно выделить женщин группы высокого риска и обеспечить проведение адекватных профилактических мероприятий для улучшения материнских и перинатальных исходов беременности.

Таблица 6

Результаты прогноза с использованием клинико-генетической прогностической модели тяжелой преэклампсии для женщин без анамнеза по преэклампсии, n (%), Me (Q1-Q3)

Показатель	1 группа (n = 20)	2 группа (n = 13)	3 группа (n = 16)	Критерий Крускала-Уоллеса
Тромбоз до 55 лет	0	3 (23,1) $p_{1-2} = 0,026$	1 (6,3) $p_{1-3} = 0,089$	$p = 0,06$
Срочные роды анамнез	12 (60)	4 (30,8)	5 (31,3) $p_{1-3} = 0,090$	$p = 0,14$
VEGFA C(-634)G (rs2010963), генотип GG	1 (5)	3 (23,1)	7 (43,8) $p_{1-3} = 0,006$	$p = 0,023$
AGT C521T (rs4762), генотип TT	4 (20)	0 $p_{1-2} = 0,090$	0 $p_{1-3} = 0,061$	$p = 0,045$
NOS3 G894T (rs1799983), генотип TT	2 (10)	1 (7,7)	9 (56,3) $p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,007$	$p = 0,002$
FGB G(-455)A (rs1800790), Аллель А	11 (55)	4 (30,8)	6 (37,5)	$p = 0,35$
PAI-1 5G(-675)4G (rs1799889), Аллель 4G	10 (50)	11 (84,6) $p_{1-2} = 0,046$	13 (81,3) $p_{1-3} = 0,055$	$p = 0,053$
Результаты логистического уравнения	-4,7 (-5,7--3,2)	0,1 (-2,0,9) $p_{1-2} < 0,001$	0,5 (-1,3-1,9) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,11$	$p < 0,001$
Риски тяжелой преэклампсии	0	8 (61,5) $p_{1-2} < 0,001$	12 (75) $p_{1-3} < 0,001$	$p < 0,001$
		20 (69)		

Литература

1. Robillard, P. Y. Preeclampsia in 2023: Time for preventing early onset and term preeclampsia: The paramount role of gestational weight gain/ P. Y. Robillard, G. Dekker, M. Scioscia, F. Bonsante, M. Boukerrou, S. Iacobelli, P. L. Tran // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2023 May 23. – № 158. – 103968.
2. Jung, E. The etiology of preeclampsia / E. Jung, R. Romero, L. Yeo, N. Gomez-Lopez, P. Chaemsaitong, A. Jaovisidha, F. Gotsch, O. Erez // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2022. – Т. 2, № 226. – С. 844–866.
3. Aljuaid, N. M. Association of Four Missense SNPs with Preeclampsia in Saudi Women / N. M. Aljuaid, E. I. Muharram, N. N. Loqtum, R. M. Al-Amoudi, H. B. AlMahdi, M. A. Salama, B. Banaganapalli, N. A. Shaik, R. Elang, N. S. Bondagji // *Saudi Journal of Medicine & Medical Sciences*. – 2020. – Т. 3, № 8. – С. 174–180.
4. Белокриницкая, Т. Е. Распространенность и межгенные взаимодействия полиморфизмов, ассоциированных с артериальной гипертензией, дисфункцией эндотелия, нарушениями гемостаза и фолатного обмена, при тяжелой преэклампсии / Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова, Н. Н. Страмбовская, К. А. Колмакова // *ЭНИ Забайкальский медицинский вестник*. – 2019. – № 1. – С. 1–13.
5. Сюднюкова, Е. Г. Преэклампсия: современное состояние проблемы / Е. Г. Сюднюкова, В. С. Чулков, М. Г. Рябикина // *Доктор.Ру*. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 11–16.
6. Honigberg, M. C. Polygenic prediction of preeclampsia and gestational hypertension / M. C. Honigberg, B. Truong, R. R. Khan, B. Xiao, [et al.] // *Nature Medicine*. – 2023. – Т. 6, № 29. – С. 1540–1549.
7. Wang, X. Association between Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms and Pre-Eclampsia Susceptibility: An Updated Meta-Analysis / X. Wang, T. Sun T, G. Chen, H. Gao // *Immunological Investigations*. – 2020. – Т. 1–2, № 49. – С. 120–133.
8. Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде». – 2021.
9. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management / No authors listed // London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). – 2019 June 25.
10. Рябикина, М. Г. Молекулярно-генетический анализ в предикции преэклампсии / М. Г. Рябикина, Е. Г. Сюднюкова, В. С. Чулков // *Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2024616101*. – 18.03.2024. – Заявка от 11.03.2024.
11. Николаева, М. Г. Маркеры системного эндотелиоза при рецидиве ранней преэклампсии / М. Г. Николаева, В. Ю. Терехина, А. В. Кудинов, И. И. Шахматов, А. П. Момот // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2023. – Т. 4, № 17. – С. 433–442.
12. Медведев, Б. И. Клинико-лабораторно-инструментальная модель раннего прогноза преэклампсии / Б. И. Медведев, Е. Г. Сюднюкова, С. Л. Сашенков, Ю. В. Наймушина // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 12–17.
13. Wang, X. Association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pre-eclampsia susceptibility: an updated meta-analysis / X. Wang, T. Sun, G. Chen, [et al.] // *Immunological Investigations*. – 2020. – Т. 1–2, № 49. – С. 120–133.
14. Сюднюкова, Е. Г. Молекулярно-генетический анализ в предикции преэклампсии / Е. Г. Сюднюкова, В. С. Чулков, М. Г. Рябикина, С. В. Квятковская, Е. Е. Дворчик, Ю. В. Наймушина, Б. И. Медведев, Н. М. Динер, Н. А. Филиппова, Ю. А. Яковлева, Л. Б. Тарасова // *Медицинская наука и образование Урала*. – 2023. – Т. 24, № 4. – С. 67–73.

Сведения об авторах.

Рябкина Мария Геннадьевна, врач — акушер-гинеколог клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Адрес: 454052, г. Челябинск, ул. Черкасская, 2; телефон 8 351 721-55-05; электронная почта: tryabikina@mail.ru

Сюндюкова Елена Геннадьевна, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Электронная почта seg269@mail.ru

Чулков Василий Сергеевич, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «НовГУ»
Электронная почта vschulkov@rambler.ru

Медведев Борис Иванович, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Электронная почта tryabikina@mail.ru

Узлова Татьяна Васильевна, д-р мед. наук, профессор, заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Электронная почта tatiana.uzlova@mail.ru

Динер Наталья Михайловна, зав. отделением патологии беременности клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Электронная почта natashadiner@mail.ru

Котлярова Екатерина Юрьевна, зав. родовым отделением клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Электронная почта Katiysha32@mail.ru

Филиппова Наталия Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Электронная почта filnat_69@mail.ru

Владыка Ксения Викторовна, врач — акушер-гинеколог родового отделения клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Электронная почта vladikakv@mail.ru

Пищальникова Любовь Петровна, врач-терапевт клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Электронная почта pian0202@mail.ru
