

**Т.О. Лоскутова,
Т.В. Демченко,
Н.В. Крячкова**

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ ФАКТОРІВ ЗГОРТАННЯ КРОВІ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ РАННІЙ ТА ПІЗНІЙ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ВАГІТНИХ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра акушерства та гінекології
(зав. – д. мед. н., проф. В.О. Потапов)
вул. В. Вернадського 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: loskutovata@gmail.com

Цитування: Медичні перспективи. 2020. Т. 25, № 2. С. 66-71

Cited: Medicni perspektivi. 2020;25(2):66-71

Ключові слова: вагітність, преєклампсія, акушерські та перинатальні ускладнення, поліморфізм генів
Ключевые слова: беременность, преэклампсия, акушерские и перинатальные осложнения, полиморфизм генов
Key words: pregnancy, pre-eclampsia, obstetric and perinatal complications, gene polymorphism

Реферат. Поліморфізм генів факторів свертывання крові і ендотеліальної дисфункції при ранній і пізній преєклампсії вагітних. Лоскутова Т.О., Демченко Т.В., Крячкова Н.В. Целью нашего исследования было выяснить роль генных полиморфизмов факторов коагуляции, эндотелиальной дисфункции и регулятора артериального давления на возникновение ранней (РПЭ) и поздней преэклампсии (ППЭ) беременных. Проводилось определение генетических полиморфизмов факторов свертывания крови и фибринолиза (1691 G/A фактор V Лейден (FVL), 20210 G/A протромбин, -675 5G/4G PAI-1, 455 G/A фибриноген β), эндотелиальной дисфункции (192 Q → R параоксоназа 1, 677 C/T MTHFR), регулятора артериального давления (235 M/T ангиотензиноген II (AGT II)) с использованием ПЦР. Проспективное когортное исследование включало 39 женщин с РПЭ, 93 – с ППЭ и 44 беременных с физиологической беременностью (контрольная группа). Средний гестационный возраст на момент родов в группе РПЭ был ниже, чем в группе ППЭ и в контрольной группе ($p < 0,001$). Также в группе с РПЭ новорожденные имели более низкие массо-ростовые характеристики, более низкую оценку по шкале Апгар, дистресс плода (38,5% против 9,7%, $p < 0,05$). Роды путем кесарева сечения наблюдались в 2,25 раза чаще, чем в контрольной группе, и в 2,13 раза, чем в группе с ППЭ ($p < 0,05$). Было обнаружено, что количество носителей гетерозиготы 1691 GA FVL в группе с РПЭ было значительно выше, чем в группе ППЭ ($p < 0,05$, OR=3,65, 95% CI 1,5-8,9) и в группе контроля (6,04, 1,7-21,6). Количество носителей гомозигот 20210 GG и гетерозигот 20210 GA гена протромбина было значительно ниже в группе с РПЭ по сравнению с ППЭ и контролем (0,03, 0,002-0,49 и 0,18, 0,06-0,53 соответственно). Было также установлено преобладание носителей генотипа 677 TT MTHFR в группе с РПЭ по сравнению с группой контроля (17,27; 0,9-317). Определено, что носители аллеля 235T гена AGT II имеют повышенный риск развития как РПЭ (2,25, 1,2-4,2) так и ППЭ (1,9, 1,1-3,3). Аллель -455A гена фибриногена β увеличивает вероятность развития РПЭ в 4,4 раза (2,0-9,5), а ППЭ в 3,5 раза (1,7-7,1). Таким образом, нами были установлены факторы риска, значительно повышающие шансы на развитие ранней преэклампсии: аллель 1691 A FV Leiden (5,96, 1,5-8,9), аллель 20210 A гена протромбина (39,8, 2,3-679), 677T гена MTHFR (2,5, 1,18-5,3). Доказано, что другие исследуемые полиморфизмы между группами с ПЭ существенно не различались и не имели достоверного влияния на время развития преэклампсии.

Abstract. Gene polymorphism of blood coagulation factors and endothelial dysfunction in early and late preeclampsia. Loskutova T.O., Demchenko T.V., Kryachkova N.V. The aim of our study was to find out the influence of gene polymorphisms of coagulation factors, endothelial dysfunction and regulators of blood pressure in early (EPE) and late preeclampsia (LPE). The study of genetic polymorphisms of blood coagulation factors and fibrinolysis (1691 G/A factor V Leiden (FVL), 20210 G/A prothrombin, -675 5G/4G PAI-1, 455 G/A fibrinogen β), endothelial dysfunction (192 Q → R paraoxonase 1, 677 C/T MTHFR, arterial pressure regulator (235 M/T angiotensinogen II (AGT II)) using an PCR was performed. A prospective cohort study of 39 women with EPE, 93 with LPE and 44 pregnant women with a physiological pregnancy (C group) was conducted. The average gestational age at the time of delivery in EPE group was lower than in LPE and control group ($p < 0.001$). In group with EPE new-borns had low weight-growth characteristics, low grade by the Apgar scale and foetal distress (38.5% vs. 9.7%, $p < 0.05$). Caesarean section in EPE group was performed by 2.25 times more often than in control group and by 2.13 times than in LPE group ($p < 0.05$). It was detected that the number of 1691 GA FVL heterozygote carriers in the group with EPE was significantly higher than in LPE group ($p < 0.05$, OR=3.65, 95% CI 1.5-8.9) and control group (6.04, 1.7-21.6). The number of 20210 GG homozygotes and 20210 GA heterozygotes in prothrombin gene was probably lower in EPE group compared with the LPE and control group (0.03, 0.002-0.49, and 0.18, 0.06-0.53, respectively). It was

established increase in frequency of 677 TT MTHFR genotype in EPE compared with control group (17.27; 0.9-317). Also, the carriers of 235T allele AGT II gene have an increased risk of EPE and PPE development (2.25, 1.2-4.2), (1.9, 1.1-3.3) respectively. The allele -455A of fibrinogen β gene increases the chances of developing EPE by 4.4 times (2.0-9.5), and LPE by 3.5 times (1.7-7.1). Risk factors that significantly increase the chances of developing early preeclampsia were identified: allele 1691 A of FV Leiden (5.96, 1.5-8.9), allele 20210 A of prothrombin (39.8, 2.3-679), 677T MTHFR (2.5, 1.18-5.3). It was detected that other researched polymorphisms between groups with PE were not significantly different and did not affect on time of preeclampsia development.

Прееклампсія (ПЕ) є актуальною проблемою сучасного акушерства і спостерігається в 2-8% вагітних, залишаючись провідною причиною материнської перинатальної смертності. Недавні дослідження показують, що прееклампсія є вершиною айсберга, оскільки в жінок, що перенесли прееклампсію, частіше спостерігаються кардіо-васкулярні захворювання, частіше діагностуються кальцинози в коронарних артеріях на третьому десятку життя, більш імовірний розвиток діабету II типу та вище ризик когнітивних порушень у майбутньому. Встановлено, що основними факторами ризику є: перша вагітність, ожиріння, цукровий діабет, антифосфоліпідний синдром та системний червоний вовчак. Хоча клінічні прояви прееклампсії з'являються в другій половині вагітності, первинні патогенетичні порушення виникають у першому триместрі вагітності під час інвазії та диференціації трофобласта [4].

Численні маркери були запропоновані для діагностики прееклампсії. Останнім часом було встановлено, що прееклампсія може бути ранньою (до 34 тижнів) або пізньою (після 34 тижнів), що базується на гестаційному терміні пологів [6, 8]. Рання прееклампсія зустрічається рідше (5-20% серед усіх вагітних з ПЕ), але призводить до більш несприятливих наслідків вагітності. Вважається, що вона асоціюється з плацентарними порушеннями, які пов'язані з дефектами плацентації, включаючи зменшення інвазії спіральних артерій, збільшення частоти апоптозу в клітинах трофобласта, зменшення середньої площі просвіту спіральних артерій і більш високою частотою інфарктів плаценти, децидуальної артеріопатії і гіпертонії ворсинок [4-6, 8]. Прееклампсія з раннім початком також пов'язана з ЗВРП, патологічними показниками доплерометрії в матковій артерії, артерії пуповини і несприятливими неонатальними наслідками [1, 2, 4, 9]. Пізня прееклампсія спостерігається у 80% випадків і частіше характеризується відсутністю змін у плаценті, нормальними показниками доплерометрії, нормальною вагою при народженні і більш сприятливими наслідками для новонароджених [1, 2, 9]. Накопичені докази, що гемодинамічні характеристики, частота плацентарних порушень і біомаркери в цих підтипах прееклампсії різні.

Мета роботи – вивчити розподіл та вплив поліморфізмів генів факторів згортання крові, ендотеліальної дисфункції, регулятора артеріального тиску при ранній та пізній прееклампсії вагітних.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Здійснили проспективне когортне дослідження, яке охоплювало 176 жінок у другій половині вагітності. Критерій залучення до дослідження – наявність ПЕ відповідно до наказу МОЗ України № 676 від 31.12.2004 року. Групу з ранньою прееклампсією (РПЕ) сформували 39 жінок, з пізньою ПЕ (ППЕ) – 93 пацієнтки. Вагітні з фізіологічним перебігом вагітності увійшли до контрольної групи (К) – 44 вагітних.

Проводили дослідження генетичних поліморфізмів факторів згортання крові та фібринолізу (1691 G→A фактор V Leiden (FVL), 20210 G→A протромбін, 675 5G/4G інгібітор активатора плазміногена 1 типу (PAI-1), 455 G→A фібриноген β), ендотеліальної дисфункції (192 Q→R параоксоназа 1 (PON-1), 677 C→T метилентетрагідрофолатредуктаза (MTHFR)), регулятора артеріального тиску (235 M→T ангіотензиноген II (AGT II)) за допомогою алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції (ампліфікатор «MyCycler» виробництва «Bio-rad», США) з наступною детекцією методом електрофорезу в 3% агарозному гелі (ультрафіолетовий транслюмінатор «Vilber Lourmat», Франція) [7]. Використовували комплект реагентів «SNP-експрес» (НВФ «Літех», Російська Федерація). Для аналізу використовували ДНК з лейкоцитів крові, яку виділяли за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» (НВФ «Літех», Російська Федерація). Дослідження проводили на базі клініко-діагностичної лабораторії КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова».

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням ліцензійних комп'ютерних програм Microsoft Excel 2010 і Graph Pad Prism 5 (номер ліцензії 35B73650-6899-11DA-6784-00232A9018BE). Основні характеристики представлені у вигляді кількості спостережень (n), середньої арифметичної величини (M), стандартної помилки середньої ($\pm m$), відносних величин (абс., %), рівня статистичної значущості (p). Нормальність розподілу кількісних ознак оцінювали за допомогою критеріїв

Шapiro-Уїлка та Колмогорова-Смирнова. Порівняння статистичних характеристик у групах проводилось із використанням параметричних і непараметричних критеріїв: оцінка вірогідності відмінностей середніх для незв'язаних вибірок – за критеріями Стюдента (t), вірогідність відмінностей якісних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2), у тому числі з поправкою Йетса (Yates corrected), точним критерієм Фішера. Оцінку взаємозв'язку між чинниками проводили за показником відношення шансів (OR – odds ratio) і його 95% довірчими інтервалами (CI). Розбіжність вважали достовірною за умови $p < 0,05$ [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характеристики обстежених жінок та результати вагітності представлені в таблиці 1. Середній вік жінок і розподіл за віковими категоріями між групами практично не відрізнявся ($p > 0,05$). Аналіз репродуктивної функції довів, що кількість жінок із пологами в анамнезі в групах також суттєво не відрізнялась. Жінки з ПЕ мали віродно більший ІМТ, а кількість пацієток з ІМТ > 30 кг/м² у групі з ППЕ була вірогідно більшою порівняно з контролем ($p < 0,05$; OR=3,19; 95% CI 1,13-8,96)

Таблиця 1

Характеристика обстежених вагітних, $M \pm m$

Характеристики	РПЕ (n=39)	ППЕ(n=93)	Контроль (n=44)
Вік, років, $M \pm m$	28,1±0,9	28,4±0,6	26,7±0,9
Першовагітні, n (%)	12 (30,8)	40 (43)	20 (45,5)
Перші пологи, n (%)	23 (59,0)	55 (59,1)	27 (61,4)
ІМТ, кг/м ²	27,3 ± 0,9*	27,8 ± 0,6*	25,1 ± 0,6
ІМТ > 30 кг/м ² , n (%)	10 (25,6)	27 (29,0)*	5 (11,4)
Термін пологів, тиж.	31,4 ± 0,4* ^{ППЕ}	37,6 ± 0,2*	38,7±0,2
Оперативні пологи, n (%)	26 (66,4) * ^{ППЕ}	29 (31,2)	13 (29,5)
ПЕ легкого ступеня, n (%)	5 (12,8) ^{ППЕ}	59 (63,4)	-
ПЕ середнього ступеня, n (%)	24 (61,6) ^{ППЕ}	28 (30,1)	-
ПЕ тяжкого ступеня, n (%)	10 (25,6) ^{ППЕ}	6 (6,5)	-
Дистрес плода, n (%)	15 (38,5) ^{ППЕ}	9 (9,7)	-
ЗВРП, n (%)	9 (23,1)	12 (12,9)	-
ПВНРП, n (%)	2 (5,1)	-	-
Аntenатальна загибель плода, n (%)	6 (15,4)	-	-
Вага новонародженого, кг	1552 ± 99,3 * ^{ППЕ}	2916 ± 66,6 *	3439 ± 70,7
Зріст новонародженого, см	41,1 ± 0,8 * ^{ППЕ}	50,4 ± 0,35 *	51,9 ± 0,3
Апгар на 1 хв. ≥ 7, n (%)	7 (17,9) * ^{ППЕ}	52 (55,9)*	36 (81,8)
Апгар на 5 хв. ≥ 7, n (%)	26 (66,7) * ^{ППЕ}	90 (96,8)	44 (100)

Примітки: * – різниця показників статистично вірогідна порівняно з К групою ($p < 0,05$); ППЕ - різниця показників статистично вірогідна порівняно з групою із пізньою прееклампсією ($p < 0,05$); ЗВРП – затримка внутрішньоутробного розвитку плода; ПВНРП – передчасне відшарування нормально розташованої плаценти; ІМТ – індекс маси тіла.

У групі з РПЕ порівняно з ППЕ прееклампсію легкого ступеня мали (12,8% vs. 63,4%, $p < 0,001$; OR=0,08; 95% CI 0,03-0,24), ПЕ середнього ступеня тяжкості (61,6% vs. 30,1%, $p < 0,001$; OR=3,7; 95% CI 1,7-8,1), тяжку прееклампсію (25,6% vs. 6,5%, $p = 0,003$; OR=5,0; 95% CI 1,67-14,9). Середній гестаційний вік на момент пологів в РПЕ групі був менше, ніж у групі з ППЕ та К

($p < 0,001$). Це пов'язано з тяжкістю прееклампсії та розвитком ускладнень, які потребували до-строкового розродження. У групі з РПЕ вірогідно частіше новонароджені мали низькі ваго-ростові характеристики, низьку оцінку за шкалою Апгар (табл. 1). Серед ускладнень вагітності вірогідно діагностувався дистрес плода (38,5% проти 9,7%, $p < 0,05$; OR=5,8; 95% CI 2,27-14,97). У вагітних з



РПЕ частіше, в 2,25 раза, пологи відбувались шляхом кесаревого розтину, ніж у К групі ($p < 0,05$), і в 2,13 раза частіше, ніж у групі з ППЕ ($p < 0,05$).

Аналізуючи розподіл генотипів гена FVL (1691 G→A) (табл. 2), виявлено, що частота «нейтральних» гомозигот GG у групі з РПЕ менше порівняно з групою з ППЕ ($p < 0,05$, OR=0,25, 95% CI 0,1-0,6) та К групою ($p < 0,05$, OR=0,15, 95% CI 0,04-0,5). Кількість гетерозигот 1691 GA FVL у групі з РПЕ вірогідно більша, ніж у групі з ППЕ ($p < 0,05$, OR=3,65, 95% CI 1,5-8,9) та К групі ($p < 0,05$, OR=6,04, 95% CI 1,7-21,6). Носії алеля 1691A FVL мають підвищений ризик розвитку ранньої прееклампсії (OR=5,96, 95% CI 1,79-19,89). Кіль-

кість носіїв гомозиготи 20210 GG та гетерозиготи 20210 GA гена протромбіну була вірогідно меншою в групі з РПЕ порівняно з групою із ППЕ та К ($p < 0,05$, OR=0,03, 95% CI 0,002-0,49 та OR=0,18, 95% CI 0,06-0,53 відповідно) (табл. 2). Алель 20210 A протромбіну збільшує ризик розвитку ранньої прееклампсії (OR=39,8 95% CI 2,3-679). Аналіз частот алелів і генотипів MTHFR 677 C→T показав збільшення частоти генотипу 677 TT у групі з РПЕ (табл. 2) порівняно з К групою (OR=17,27, 95% CI 0,9-317). Т алель гена MTHFR збільшує шанси розвитку ранньої ПЕ в 2,5 рази (95% CI 1,18-5,3).

Таблиця 2

Частота генотипів у вагітних досліджуваних груп, n (%)

Групи дослідження	Генотип			Алелі	
	MM	MT	TT	M	T
ANG 235 M→T					
РПЕ (n=39)	10 (25,6)	18 (46,2)	11 (28,2)*	38 (51,3)	40 (48,7)*
ППЕ (n=93)	30 (32,3)	38 (40,9)	25 (26,9)*	98 (52,7)	88 (47,3)*
Контрольна (n=44)	20 (45,5)	20 (45,5)	4 (9,1)	60 (68,2)	28 (31,8)
Протромбін 20210 G→A	GG	GA	AA	20210G	20210A
РПЕ (n=39)	28 (71,8)*, ППЕ	8 (20,5)*, ППЕ	3 (7,7)	64 (82,1)*, ППЕ	14 (17,9)*, ППЕ
ППЕ (n=93)	87 (93,5)	5 (5,4)	1 (1,1)	179 (96,2)	7 (3,8)
Контрольна (n=44)	44 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	88 (100,0)	0 (0,0)
FVL 1691 G→A	GG	GA	AA	1691G	1691A
РПЕ (n=39)	25 (64,1)*, ППЕ	13 (33,3)*, ППЕ	1 (2,6)	63 (80,8)*, ППЕ	15 (19,2)*, ППЕ
ППЕ (n=93)	82 (88,2)	11 (11,8)	0 (0,0)	175 (94,1)	11 (5,9)
Контрольна (n=44)	41 (93,2)	3 (6,8)	0 (0,0)	85 (96,6)	3 (3,4)
PAI-1 5G/4G	5G/5G	5G/4G	4G/4G	5G	4G
РПЕ (n=39)	7 (8,3)*	22 (56,4)	10 (25,6)*	36 (46,2)*	42 (53,8)
ППЕ (n=93)	22 (23,7)*	52 (55,9)	19 (20,4)*	96 (51,6)*	90 (48,4)
Контрольна (n=44)	23 (52,3)	17 (38,6)	4 (9,1)	63 (71,6)	25 (28,4)
Фібриноген β 455 G→A	GG	GA	AA	G	A
РПЕ (n=39)	13 (33,3)	22 (56,4)	4 (10,3)	48 (61,5)	30 (38,5)*
ППЕ (n=93)	42 (45,2)	40 (43,0)	11 (11,8)	124 (66,7)	62 (33,3)*
Контрольна (n=44)	34 (77,3)	9 (20,5)	1 (2,3)	77 (87,5)	11 (12,5)
MTHFR 677 C→T	CC	CT	TT	677C	677T
РПЕ (n=39)	21 (53,8)	12 (30,8)	6 (15,4)*	54 (69,2)*	24 (30,8)*
ППЕ (n=93)	59 (63,4)	24 (25,8)	10 (10,8)	142 (76,3)	44 (23,7)
Контрольна (n=44)	31 (70,5)	13 (29,5)	0 (0,0)	75 (85,2)	13 (14,8)
RON-1 192 Q→R	QQ	QR	RR	192Q	192R
РПЕ (n=39)	21 (53,8)	12 (30,8)	6 (15,4)	54 (69,2)	24 (30,8)
ППЕ (n=93)	47 (50,5)	32 (34,4)	14 (15,1)	126 (67,7)	60 (33,3)
Контрольна (n=44)	29 (65,9)	8 (18,2)	7 (15,9)	66 (75,0)	22 (25,0)

Примітки: * – різниця показників статистично вірогідна з відповідним показником контрольної групи ($p < 0,05$); ППЕ - різниця показників статистично вірогідна порівняно з групою з пізньою прееклампсією ($p < 0,05$).

Для РПЕ та ППЕ характерною є менша кількість ($p < 0,05$) носіїв нормальної гомозиготи гена PAI-1 5G/5G OR=0,2, 95% CI 0,07-0,55 та OR=0,3, 95% CI 0,13-0,6 відповідно. Аallel 5G PAI-1 має протективні властивості щодо розвитку РПЕ ($p < 0,05$, OR=0,34, 95% CI 0,18-0,65) та ППЕ (OR=0,43, 95% CI 0,23-0,73).

Носії алеля 235T гена ангіотензиногену мають збільшені шанси розвитку як РПЕ ($p < 0,05$, OR=2,25, 95% CI 1,2-4,2), та і ППЕ ($p < 0,05$, OR=1,9, 95% CI 1,1-3,3). Аallel 455A гена фібриногену β збільшує шанси розвитку РПЕ в 4,4 рази (2,0-9,5), а ППЕ в 3,5 рази (1,7-7,1).

Таким чином, для розвитку РПЕ більш значущими є мутації в гені FVL, протромбіну та MTHFR, що співпадає з попередніми дослідженнями [1, 2], в яких доведено, що саме ці мутації мають вагомий вплив на розвиток ускладнень з боку матері та плода у вагітних з ПЕ. У цьому дослідженні показано, що існування саме мутацій у гені FVL, протромбіну та MTHFR асоціюються не лише з акушерськими та перинатальними ускладненнями, які відбуваються у

вагітних з ПЕ, а також із раннім початком ПЕ і відповідно більш тяжким перебігом.

ВИСНОВКИ

1. Для ранньої преєклампсії характерний більш тяжкий перебіг, а саме: вагітність частіше ускладнюється дистресом плода, оперативними та передчасними пологами, народженням дітей з низькими ваго-ростовими характеристиками та низькою оцінкою за шкалою Апгар.

2. Визначені фактори ризику, які збільшують шанси розвитку саме ранньої преєклампсії: аallel 1691 A FV Leiden (OR=5,96, 95 % CI 1,5-8,9), 20210 A протромбіну (OR=39,8, 95 % CI 2,3-679), 677T MTHFR (OR=2,5, 95 % CI 1,18-5,3).

3. Поліморфізм генів PAI-1 5G/4G, фібриногену β 455 G \rightarrow A та ангіотензиногену 235 M \rightarrow T між групами з преєклампсією не відрізняються.

4. Мутація параоксонази-1 192 Q \rightarrow R не має вагального впливу на розвиток преєклампсії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лоскутова Т. О. Поліморфізм генів системи гемостазу, ендотеліальної дисфункції та регуляції артеріального тиску у вагітних із преєклампсією та затримкою розвитку плода. *Патологія*. 2018. Т. 15 (42), № 1. С. 29-34.
DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.1.127709>

2. Лоскутова Т. О. Розвиток ускладнень гестації у вагітних з преєклампсією, асоційованою з тромбофілією. *Медицинські перспективи*. 2016. Т. XXI, № 1. С. 64-70.
DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2016.1.63477>

3. Лопач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион, 2001. 408 с.

4. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume / Jiri Sonek et al. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2018. Vol. 218, Issue 1, 126.e1-126.e13.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.10.024>

5. Hypoxia-inducible factor-1 α gene polymorphisms in early and late onset preeclampsia in Sinhalese women /

P. H. Andraweera et al. *Placenta*. 2014. No. 35. P. 491-495. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.04.008>

6. Iacobelli S., Bonsante F., Robillard P-Y. Comparison of risk factors and perinatal outcomes in early onset and late onset preeclampsia: A cohort based study in Reunion Island. *Journal of Reproductive Immunology*. 2017. No. 123. P. 12-16.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.08.005>

7. Kwok P. Y., Chen X. Detection of single nucleotide polymorphisms. *Curr. Issues Mol. Biol*. 2003. Vol. 5, No. 2. P. 43-60.
DOI: <https://doi.org/10.21775/cimb.005.043>

8. Redman C. W. Early and late onset preeclampsia: Two sides of the same coin. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2017. Vol. 7. P. 58.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.10.011>

9. Simcox L. E., Ormsher L., Tower C., Greer I. A. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Int J Mol Sci*. 2015. Vol.16, No. 12. P. 28418-28.
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms161226104>

REFERENCES

1. Loskutova TO. [Polymorphism of genes of hemostasis system, endothelial dysfunction and regulation of blood pressure in pregnant woman with preeclampsia and fetal growth retardation]. *Pathologia*. 2018;1(42):29-34. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.1.127709>

2. Loskutova T. [Development of complications of gestation in pregnant women with preeclampsia associated with thrombophilia]. *Medicini perspektivi*. 2016;21(1):64-70. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2016.1.63477>

3. Sonek J, Krantz D, Carmichael J, Downing C, Jessup K, Haidar Z, Ho S, Hallahan T, Kliman H, McKenna D. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(1):126.e1-126.e13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.10.024>
4. Lopach SN. [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Kyiv: Moryon; 2001. p. 408. Russian.
5. Andraweera P, Dekker G, Thompson S, Dissanayake V, Jayasekara R, Roberts C. Hypoxia-inducible factor-1 α gene polymorphisms in early and late onset preeclampsia in Sinhalese women. *Placenta*. 2014;35(7):491-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.04.008>
6. Iacobelli S, Bonsante F, Robillard P. Comparison of risk factors and perinatal outcomes in early onset and late onset preeclampsia: A cohort based study in Reunion Island. *Journal of Reproductive Immunology*. 2017;123:12-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.08.005>
7. Kwok P, Chen X. Detection of Single Nucleotide Polymorphisms. *Current Issues in Molecular Biology*. 2003;5(2):43-60. doi: <https://doi.org/10.21775/cimb.005.043>
8. Redman C. Early and late onset preeclampsia: Two sides of the same coin. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2017;7:58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.10.011>
9. Simcox L, Ormisher L, Tower C, Greer I. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(12):28418-28. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms161226104>

Стаття надійшла до редакції
05.12.2019

