

нений в ротовой жидкости наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов и снижение концентрации противовоспалительных медиаторов, а также ослабление синтеза секреторного IgA, что свидетельствует о развитии воспалительной реакции. Это подчеркивает необходимость осторожного подхода при применении химического отбеливания, особенно у пациентов с предрасположенностью к воспалительным заболеваниям полости рта.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Беленова И.А., Андреева Е.В., Кунина Н.Т. Повышение эффективности лечения гиперестезии зубов после профессионального отбеливания // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20, №2. С. 98–101.
2. Иммунология: структура и функции иммунной системы. учебное пособие/ Р.М.Хайтов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 – 230с.
3. Крихели, Н. И. Отбеливание зубов и микроабразия эмали в эстетической стоматологии. Современные методы / Н.И. Крихели. – Москва: Изд-во Практическая медицина, 2018. – С. 191-204.
4. Оценка изменений микроструктуры рельефа эмали и ее микротвердости, в зависимости от воздействия различными отбеливающими системами/ С. И. Гажва, Е.Н. Жулев, Д. А. Прогрессова, А.В. Ростов// Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №2, Ч. 3. – С. 14-20.
5. Чиркова Н.В. Аспекты влияния профессионального отбеливания на твердые и мягкие ткани полости рта / Н.В. Чиркова и [др.]. // Medicusinternationalmedicaljournal, 2017. № 4 (16). – С. 60-70.
6. Шмидт Д.В. Цитокины десневой жидкости; их роль в патогенезе и контроле лечения хронического пародонтита: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2019. – 21 с.

УДК : 616.8 - 009.24 : 575.17

## АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ TNF-A, MTHFR, NOS-3 С РАЗВИТИЕМ ПРЕЭКЛАМПСИИ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Каримова Л.А.\* , Нишанова Ф.П.\* , Дё К.Г., Хегай Т.Р.

\*Государственное Учреждение Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка, Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

#### XULOSA

*Maqolada TNFa-308 genining rs1800629 polimorfizmi allellari assotsiatsiyasi, MTHFR genining rs1801133 polimorfizmi va NOS-3 genining rs1808593 polimorfizmi preeklamsiya rivojlanishi bilan o'zbek populyatsiyasida homilador ayollarda preeklamsiya rivojlanishiga irsiy moyillik shakllanishi bo'yicha baholash natijalari keltirilgan. Tadqiqotda 198 homilador ayol ishtirok etidular 6guruhga bo'lingan: Covid-19 tashhisi qo'yilgan homilador ayollar guruhlari (n=118) va PE bilan homilador ayollar guruhlari (n=50) va 18 yoshdan oshgan shartli ravishda sog'lom homilador ayollar guruhlari (n=30). Gen polimorfizmining preeklamsiya uchun genetik moyillikka qo'shgan hissasini tahlil qilishda MTHFR677c>T genining T/T genotipi, NOS-3 genining T/T genotipi, TNF-a genining A/A genotipi homilador ayollarda PE rivojlanishining xavfli variantlari va shunga mos ravishda homiladorlik paytida akusherlik asoratlari uchun xavf omili ekanligi aniqlandi.*

**Kalit so'zlar:** preeklamsiya, gen polimorfizmi, irsiy moyillik, koronavirus infektsiyasi.

#### SUMMARY

*This article presents the results of an assessment of the association of alleles of polymorphism rs1800629 of the TNF a-308 gene, polymorphism rs1801133 of the MTHFR gene and polymorphism rs1808593 of the NOS-3 gene with the development of PE in pregnant women in the Uzbek population. The study was conducted in 198 pregnant women who were divided into 6 groups: groups of pregnant women diagnosed with COVID-19 (n=118) and groups of pregnant women with PE (n=50), as well as groups (n=30) of conditionally healthy pregnant women over 18 years old. When analyzing the contribution of gene polymorphism to the genetic predisposition to preeclampsia, it was revealed that the T/T genotype of the MTHFR 677C>T gene, the T/T genotype of the NOS-3 gene, and the A/A genotype of the TNF-a gene are risky variants of the development of PE in pregnant women and, accordingly, a risk factor for obstetric complications during pregnancy.*

**Keywords:** preeclampsia, gene polymorphism, hereditary predisposition, coronavirus infection.

Преэклампсия (ПЭ) является заболеванием, развивающееся у беременных женщин чаще во второй по-

ловине беременности и характеризующееся артериальной гипертензией (АГ) и протеинурией, проявля-

ющиеся гетерогенными расстройствами и оказывает неблагоприятное воздействие на состояние матери и плода [11]. ПЭ являясь значимой и ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности может возникнуть у беременных в 2-17% случаев [1,11]. Известны более 40 концепций этиопатогенеза ПЭ, но не имеется четкого объяснения механизмов появления этого патологического процесса. Наиболее значимой является теория, рассматривающая ПЭ как многофакторное заболевание, основанное на генетических и экологических факторах [1,6,10]. Но до сих пор нет четкого установления факторов, приводящих к развитию ПЭ [6,10]. С тех пор как F. Crick и J. Watson в 1953 г. открыли двойную спираль ДНК и начали активно развиваться такие науки, как генетика, нанотехнология, молекулярная биология стало возможным идентифицировать гены и изучать геном человека и его варибельность, в том числе молекулярные механизмы патологических состояний и наследственных заболеваний. По результатам исследований многих авторов ПЭ представляет собой полиэтиологическое осложнение беременности и имеет значительное количество генов предрасполагающих её развитию [7]. Согласно многочисленным исследованиям более 100 полиморфных вариантов генов взаимосвязаны с развитием ПЭ. Генетическая карта ПЭ весьма разнообразна и включает в себя гены метаболизма, главного комплекса гистосовместимости, системы свертывания крови, ростовых факторов, цитокинов, гены эндотелия и сосудистой системы в том числе [6-10]. Уменьшение активности гена MTHFR приводит к увеличению уровня гомоцистеина в крови, что приводит к повреждению эндотелия сосудов, увеличению риска образования тромбов и других патологических процессов. В нормальных условиях во время беременности уровень гомоцистеина в крови находится на более низких референсах [3,9]. У беременных с ПЭ уровень гомоцистеина повышается, причем наблюдается прямая корреляция между повышенным уровнем гомоцистеина и степенью тяжести ПЭ. На данный момент установлено более 20 видов мутаций гена MTHFR, расположенного на 1p36.3. Наиболее распространенный полиморфный вариант гена MTHFR –это замена аминокислоты цитозина на тимидин в позиции 677, что соответственно приводит к замене аминокислотного остатка аланина на валин в области связывания фолата. Ещё один полиморфизм MTHFR A1298C в экзоне 7 приводит к замене остатка гуанина на остаток аланина. Эти полиморфизмы способствуют умеренному повышению концентрации гомоцистеина в крови, что в свою очередь являются рисковым фактором развития ПЭ и других различных акушерских осложнений во время беременности [3-5].

Ключевым эндотелий-зависимым сосудорасширяющим фактором является эндотелиальный расслабляющий фактор-монооксид азота NO, влияющий на сосудистый тонус, агрегацию тромбоцитов,

урегулирование реологических свойств крови, нейротрансмиссию, участвует в уменьшении проявлений метаболического синдрома, а также вовлечён в ряд иммунных реакций [2]. Монооксид азота NO синтезируется ферментом NO-синтазы (NOS) в эндотелиальных клетках сосудистой системы в процессе окисления L-аргинина. На сегодняшний день известны три изоформы NOS: NOS1-нейрональная, NOS2-макрофагальная и NOS3-эндотелиальная. Аллельные варианты гена приводят к снижению уровня NOS, что может стать причиной развития гипертензивных состояний, которые в сочетании с неблагоприятными условиями внешней и внутренней среды организма ассоциируются с изменениями сосудистого тонуса, что может вызвать развитие ПЭ, плацентарную недостаточность и задержку роста плода. Полиморфный вариант гена NOS3-T894 уже достаточно исследован и достоверно связан с тяжелой степенью ПЭ [1,2].

Хотя генетическая предрасположенность развития ПЭ уже очевидна, следует отметить, что до сих пор не установлена этиологическое значение конкретного гена, которое определяет развитие ПЭ. Создание базы данных с включением результатов подобных исследований в будущем будет способствовать получению надежных доказательств влияния генетических факторов на развитие преэклампсии.

В связи с этим **целью нашего исследования** было изучение ассоциации аллелей полиморфизма rs1800629 гена TNFa-308, полиморфизма rs1801133 гена MTHFR и полиморфизма rs1808593 гена NOS-3 с развитием ПЭ у беременных в узбекской популяции

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данном исследовании были обследованы 198 беременных женщин, которые были сформированы в 6 групп: группы беременных женщин с установленным диагнозом ковид легкой (n=30), средней (n=42) и тяжелой формы (n=46); и группы беременных женщин с установленной ПЭ умеренной (n=20) и тяжелой формы (n=30); а также контрольная группа (n=30), которая включала в себя условно здоровых беременных женщин старше 18 лет. В ходе исследования из группы беременных с COVID-19 инфекцией по клиническим показателям были сформированы еще 2 группы пациентов: группа беременных с ПЭ подобным синдромом с COVID-19 (n=13) и группа беременных с истинной ПЭ с сочетанной COVID-19 инфекцией (n=11). В группу беременных с COVID-19 критерием включения служили положительные ПЦР тест на SARS-CoV-2.

В группу страдающих ПЭ, были включены женщины отобранные согласно критериям национального клинического протокола «артериальная гипертензия во время беременности» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан: с повышением САД  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст. после 20-й недели беременности, независимо от уровня АД в анамнезе в сочетании с протеинурией: потерей белка

> 0,3 г/сутки или > 0,3 г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 4-6 часов; или соотношения протеин / креатинин  $\geq 30$  мг/ммоль или более; или показания тест-полоски 2+ (используется, только если другие количественные методы недоступны) или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности. Согласно критериям данного протокола беременные с ПЭ разделены на группы с умеренной и тяжелой ПЭ.

Сбор пациентов осуществлялся в период с 2020 по 2022 годы. Клинический материал был собран на базе ГУ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии МЗ РУз, 1-ой Республиканской многопрофильной инфекционной больницы, а также временных COVID-центрах города Ташкент, которые вели свою деятельность в период пандемии коронавирусной инфекции. Иммунологические и генетические анализы проводились в НДЦ «Иммуноген Тест».

Диагноз «COVID-19» выставили на основании метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), который используют для диагностики коронавирусной инфекции в остром периоде и является наиболее точным диагностическим методом. Забор материала осуществляется из носоглотки пациента. Суть метода заключается в выделении участка ДНК биоматериала, который подвергается ампликации, т.е. удвоению многократно, чтобы появилась возможность визуализации. Если после копирования участка ДНК, в нем выявляется вирус, то это доказывает, что человек заражен.

Для генетических исследований были использованы образцы цельной крови испытуемых собранных в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА К2/К3. Из образцов цельной крови экстрагировали ДНК методом высаливания. Молекулярно-генетические исследования проводились в отделе геномно-клеточных технологий Института иммунологии и геномики человека АН РУз. Был проведен анализ полиморфизма rs1800629 гена TNFa-308, полиморфизма rs1801133 гена MTHFR и полиморфизма rs1808593 гена NOS-3 у 198 пациентов с истинной преэклампсией как в сочетании с коронавирусной инфекцией, так и без и 30 здоровых контрольных лиц. Образцы ДНК получены из образцов венозной крови из локтевой вены, объемом 3-5 мл, для забора крови использовались вакуумтайнеры с антикоагулянтом/консервантом EDTAK2/К3 (Ethylenediamin- tetraacetikAcid). Кровь для дальнейшей обработки хранилась до 24 часов при температуре +4 С. Для получения геномной ДНК использовали двухэтапный метод лизиса клеток крови в модернизированной форме. Измерение концентрации ДНК проводилось на спектрофотометре NanoDrop™ Lite (ThermoFisherScientific, USA). Путем двойного центрифугирования всего объема цельной крови в буфере RCLB (Redcellslysesbuffer, эритроцитарный лизирующий буфер) при скорости 1500 об/мин в

течение 15-20 минут осуществлялось лизирование эритроцитов. Использование RCLB приводит к осмотическому шоку эритроцитов, приводящий к их набуханию и дальнейшему разрушению. Супернатант, содержащий разрушенные эритроциты, осторожно сливался из пробирки и остаток надосадочной части отсасывался. Оставшийся на дне сгусток лейкоцитарной смеси лизировался в лейкоцитарном лизирующем буфере WCLB (Whitecellslysesbuffer, лизирующий буфер белых клеток крови) в количестве, зависящем от объема лейкоцитарной смеси. WCLB одновременно является консервантом для хранения лизатов лейкоцитарной массы даже при комнатной температуре. В таком состоянии лизаты могут храниться неопределенно долгое время. Дальнейшая очистка лизатов лейкоцитарной массы основана на методе спиртово-солевой обработки в модернизированной форме, предложенной отделом геномно-клеточных технологий ИИГЧ АН РУз. После высухания спирта в пробирку с высушенной ДНК добавляют разбавленных раствор TE (Tris-EDTA) 1:3 (TE: вода) pH 8.0. Дизайн праймеров и зондов проводили с помощью программного обеспечения Primer Premier 5 (Premier Biosoft International, США) и Primer3 (<https://Primer3.org>). Специфичность олигонуклеотидов оценивали с помощью приложения PrimerBLAST (NCBI). Синтез олигонуклеотидов осуществляли на базе ООО «ROSSA» амидофосфитным методом, используя синтезатор K&A H-16 (Германия). Постановку ПЦР проводили в 30 мкл реакционной смеси, содержащей 10 мкл 2х микса ПЦР (ООО «ROSSA», Узбекистан), 10 мкл микса праймеров и зондов, и 10 мкл геномной ДНК. В отрицательный контроль ДНК-матрицы не добавляли. Подбор оптимальной температуры отжига праймеров проводили экспериментально в градиенте температур от 60 °C до 65 °C и шагом в 1°C. Оптимизированный протокол ампликации включает следующие стадии: начальная денатурация при 95 °C – 15 мин; 5 циклов (денатурация при 95 °C – 5 с, отжиг при 60 °C – 15 с, элонгация при 72 °C – 15 с); 40 циклов (денатурация при 95 °C – 5 с, отжиг и детекция флуоресценции при 60 °C – 15 с, элонгация при 72 °C – 15 с). Оптимальные концентрации праймеров подбирали в диапазоне от 100 nM до 400 nM, зондов – от 50 nM до 200 nM. Чувствительность оценивали в дублях на образцах группы «Норма» (с 2 копиями гена контрольного гена), используя серии разведений ДНК от 1,0 нг/мкл до 0,1 нг/мкл. ПЦР-РВ проводили на амплификаторе CFX96 (Biorad, США). Для анализа генотипов использована программа на базе языка программирования R, Jamovi. Оценка частоты аллелей и генотипов проводилась с использованием анализа хи-квадрат.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе данных полиморфизма rs1800629 гена TNFa-308 у беременных с ПЭ и здоровой группой было обнаружено, что распределение генотипа А/А существенно не различался (рис.1).

У беременных с COVID-19 генотип A/A имел большую распространенность и составил 38% в группе беременных с легким течением COVID-19, в группе беременных среднетяжелого течения COVID-19 распространенность генотипа A/A составила 26% и имела достоверный характер ( $\chi^2=4.5$  OR=4.96 p=0,05). У беременных с тяжелым течением COVID-19 генотип A/A данного полиморфизма по распространенности составлял 38% также как и в группе COVID-19 легкого течения но имел достоверный характер ( $\chi^2=8,8$  OR=8,2 p=0,05). Распространенность генотипа A/A

в группе беременных с ПЭ подобным синдромом +COVID-19 составила 92% но не имела достоверный характер. В группе беременных с истинной ПЭ с сочетанной COVID-19 инфекцией генотип A/A достоверно вообще не встречался. Приведенные результаты совпадают с данными авторов, изучающих роль полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов при ПЭ, где проводили расчеты показателей отношения шансов, где выявили достоверную взаимосвязь с риском развития ПЭ только для полиморфизма гена ФНО- $\alpha$  (ОШ=1,9118; 95%ДИ 1,2446-2,9366) [12]

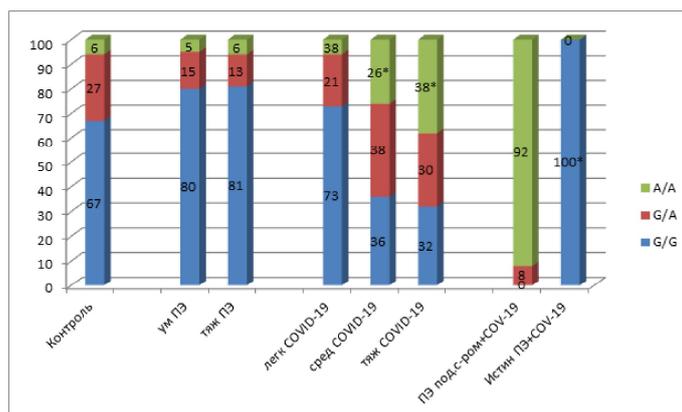


Рис. 1. Частота встречаемости полиморфизма rs1800629 гена TNF $\alpha$ -308 у беременных с ПЭ, у беременных с COVID-19 и у здоровых лиц контрольной группы.

Генотип G/G полиморфизма rs1801133 гена MTHFR достоверно встречался у всех пациентов группы беременных с истинной ПЭ с сочетанной COVID-19 инфекцией и составил 100% и не был обнаружен в группе беременных с ПЭ подобным синдромом с COVID-19. При сравнительном анализе генотипа G/A среди групп беременных с патологиями и контрольной группой не отмечалось достоверного значения его распространения.

Согласно полученным данным генотип A/A встречался достоверно чаще в группе беременных

со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 в сравнении с контрольной группой (p<0,05) и являлся рисковым тяжелого течения COVID-19, что соответствует данным что повышенная экспрессия гена TNF- $\alpha$  способствует системному воспалению, так как полиморфизм rs1800629 в промоторной области гена TNF $\alpha$ -308 связан с повышенной экспрессией цитокина TNF- $\alpha$ , который активирует другие провоспалительные цитокины, способствуя воспалительному каскаду и цитокиновому шторму [4,9].

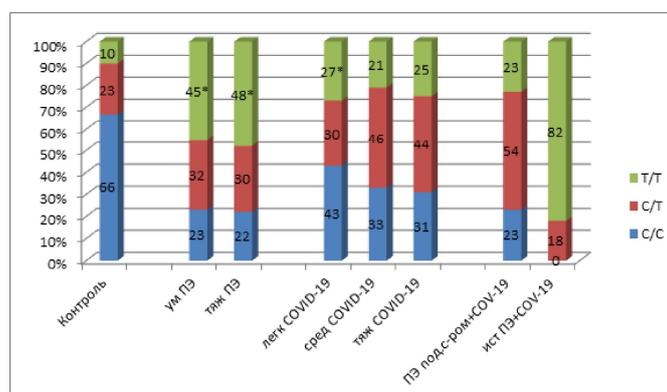


Рис. 2. Частота встречаемости полиморфизма rs1801133 гена MTHFR у беременных с ПЭ, у беременных с COVID-19 и у здоровых лиц контрольной группы.

Затем мы выявили частоту встречаемости полиморфизма rs1801133 гена MTHFR в группах беремен-

ных с ПЭ и в контрольной группе. В группе с умеренной ПЭ генотип C/C обнаружен у 23%, генотип C/T

–у 32% и генотип Т/Т –у 45% беременных и имеет достоверный характер с высоким относительным риском ( $\chi^2=8,1$  OR=7,3  $p=0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. В группе с тяжелой ПЭ генотип С/С обнаружен у 22%, генотип С/Т –у 30% и генотип Т/Т –у 48% беременных и имеет достоверный характер с самым высоким относительным риском ( $\chi^2=9,9$  OR=7,93  $p=0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. Легкое течение COVID-19 у беременных отмечало распространение генотип С/С у 43%, генотип С/Т –у 30% и генотип Т/Т –у 23% беременных с достоверным значением и с значительным относительным риском ( $\chi^2=5,2$  OR=3,3  $p=0,05$ ).

Следует отметить, что в группе у пациентов беременных с истинной ПЭ с сочетанной COVID-19 инфекцией генотип С/С обнаружен не был, генотип С/Т встречался у 18% и генотип Т/Т –у 82% при сравнении с контрольной группой. У беременных с ПЭ подобным синдромом +COVID-19 существенных особенностей не было обнаружено генотип С/С встречался у 23%, генотип С/Т –у 54% и генотип Т/Т –у 23%

Генотип Т/Т гена MTHFR 677C>T является рисковым генотипом в развитии ПЭ и достоверно чаще встречался в группах с ПЭ, а также в группе легкого ковида в сравнении с контрольной группой. В группе

истинной ПЭ этот генотип также чаще встречается чем в группе ПЭ подобного синдрома, но не носит достоверный характер в данном случае.

Исходя из результатов исследований Р.Н. Родионова и соавт. [9], носительство аллелей 677Т и 1298С предрасполагает к развитию умеренной гипергомоцистеинемии и повышению риска развития многих распространенных заболеваний, особенно на фоне снижения фолатного статуса. Данные об взаимосвязи полиморфизмов 677Т и 1298С с ПЭ многочисленны и неоднозначны. Другие ученые S. Salimi и соавт. [4] пришли к результатам, показывающие, что риск развития ранней ПЭ у женщин с аллелью 1298С (АС/СС) был значимо больше по сравнению с поздней ПЭ, а также по сравнению с контрольной группой. Невзирая на то, что не было выявлено достоверных различий между частотой ПЭ среди носителей аллеля 677Т и здоровыми, при учете обоих полиморфизмов (СТ, ТТ/ АС, СС генотипы) риск развития ПЭ по сравнению с контрольной группой значимо возрос в 1,5 раза, а риск развития ранней ПЭ – в 2,9 раза. Подобные результаты подтверждают представление о различиях в патогенезе ранней и поздней ПЭ, что может являться ключевым в выборе тактики ведения этих беременных.

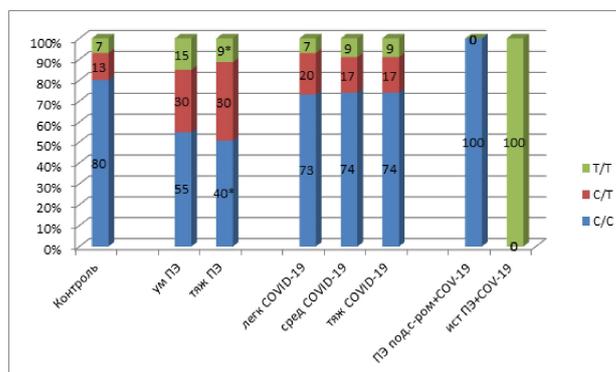


Рис.3 Частота встречаемости полиморфизма rs1808593 гена NOS-3 у беременных с ПЭ, у беременных с COVID-19 и у здоровых лиц контрольной группы.

Также нами была выявлена частота встречаемости полиморфизма rs1808593 гена NOS-3 в группах беременных с патологией и в контрольной группе. Следует отметить, что у беременных с тяжелым течением ПЭ отмечался высокий относительный риск генотипа Т/Т и составил 6,0 ( $\chi^2=5,4$  OR=6,0  $p=0,05$ ) и встречался у 30% беременных этой группы, генотип С/С был обнаружен у 40% беременных и тоже носил достоверный хаактер, но уже с меньшим относительным риском равным 0,2 ( $\chi^2=10$  OR=0,2  $p=0,05$ ).

У беременных с ПЭ подобным синдромом +COVID-19 не были обнаружены генотипы С/Т и Т/Т, а генотип С/С был выявлен у всех беременных этой группы и составил 100% но не имел достоверное значение

А у беременных с истинной ПЭ с сочетанной

COVID-19 инфекцией не были обнаружены генотипы С/Т и С/С, а генотип Т/Т был выявлен у всех беременных этой группы и составил 100% .

Согласно полученным результатам,генотип Т/Т гена NOS-3 является рисковым в развитии ПЭ и достоверно чаще встречается в группе беременных с ПЭ в сравнении с контрольной группой.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам нашего исследования генотип Т/Т гена MTHFR 677C>T, генотип Т/Т гена NOS-3, генотип А/А гена ФНО-а являются рисковыми вариантами развития ПЭ у беременных и соответственно фактором риска акушерских осложнений при беременности. Хотя вопрос гипертензивных осложнений в период беременности был тщательно изучен, механизмы генетической предрасположен-

ности к развитию заболеваемости остаются до настоящего времени неразрешенными. Интенсивность молекулярно-генетических исследований, комплексных по выявлению генов, предрасполагающих к ПЭ, не дают четкого ответа на вопрос о причинах приведенных осложнений. Тем не менее, полученные данные о клинических и генетических предикторах ПЭ позволяют оценить риск возникновения явлений для своевременного проведения профилактических мероприятий и достижения благоприятных перинатальных исходов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Boyd H., Tahir H., Wohlfahrt J., Melbye M. Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 12: 1611–9.
2. Casas J.P., Cavalleri G.L., Bautista L.E., Smeeth L., Humphries S.E., Hingorani A.D. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.* 2006; 15: 921–35.
3. Li X., Luo Y.L., Zhang Q.H., Mao C., Wang X.W., Liu S., Chen Q. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T, A1298C polymorphisms and preeclampsia risk: a meta-analysis. *Mol. Biol. Rep.* 2014; 41(8): 5435–48.
4. Salimi S., Saravani M., Yaghmaei M., Fazlali Z., Mokhtari M., Naghavi A., Farajian-Mashhadi F. The early-onset preeclampsia is associated with MTHFR and FVL polymorphisms. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015; 291(6): 1303–12.
5. Wu X., Yang K., Tang X., Sa Y., Zhou R., Liu J. et al. Folate metabolism gene polymorphisms MTHFR C677T and A1298C and risk for preeclampsia: a meta-analysis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015; 32(5): 797–805.
6. Е.А. Трифонова, Т.В. Габидулина, И.Ю. Бухарина, В.А. Степанов роль факторов наследственной предрасположенности в развитии преэклампсии: обзор данных метаанализов // *Молекулярная медицина.* 2016; №1; 8–14
7. Кан Н.Е., Беднягин Л.А., Тютюнник В.Л., Ховхаева П.А., Донников А.Е., Долгушина Н.В. Значимость полиморфизма генов системы детоксикации при преэклампсии. *Акушерство и гинекология.* 2016; 2: 8–13. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.2.8-13>
8. Путилова Т.А., Дерябина Е.Г., Третьякова Т.Б. Клинико-генетические предикторы преэклампсии на фоне гестационного сахарного диабета. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020; 20(5): 6–12. <https://doi.org/10.17116/rosakush2020200516>
9. Родионов Р.Н., Лентц С.Р. Современные представления о гипергомоцистеинемии как факторе риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Артериальная гипертензия.* 2008; 14(1): 110–5.
10. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Колмакова К.А. Молекулярные маркеры и эпигенетические факторы риска преэклампсии в эпоху предиктивной медицины. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019; 18(4): 95–103. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-95-103
11. Ходжаева З.С., Коган Е.А., Сафонова А.Д., Акатьева А.С., Муминова К.Т., Файзуллин А.Л. Плацентарное ложе и преэклампсия. *Акушерство и гинекология.* 2013; 12: 10–5.
12. Шарафетдинова Л.М., Мазитова А.М., Кравцова О.А., Мальцева Л.И., Юпатов Е.Ю. Ассоциация полиморфизма генов некоторых провоспалительных цитокинов с риском развития преэклампсии. // *Практическая медицина;* 2015; №1(86); С.37–40