

На правах рукописи



Казанчи Фатима Байзетовна

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СКРИНИНГОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Андреева Маргарита Дарчоевна.

Официальные оппоненты:

Кан Наталья Енкиновна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе;

Цахилова Светлана Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 24 ноября 2026 года в 10-00 час. на заседании диссертационного совета 21.2.014.03 на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел. (861)2625018).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте (<http://www.ksma.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.014.03
доктор медицинских наук,
профессор



Карахалис Людмила Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Преэклампсия (ПЭ) – полипатогенетическое осложнение беременности, характеризующееся нарушением процессов адаптации организма женщины к беременности, в патофизиологической основе которого лежит генерализованный ангиоспазм, наиболее часто клинически проявляющийся артериальной гипертензией, протеинурией и выраженными отеками [Юсупова З.С. и др., 2018; Тапильская Н.И. и др., 2020; Борис Д.А., Шмаков Р.Г., 2022; Giorgione V. et al., 2021]. ПЭ остается нерешенной проблемой современного акушерства и является одним из самых тяжелых осложнений беременности. По данным ВОЗ распространенность ПЭ в 7 раз выше в развивающихся странах, чем в развитых странах [Андрейченко А.Е. и др., 2023; Bellamy L. et al., 2007; Redman C.W. et al., 2012; Wu P. et al., 2017]. Данное заболевание является одной из ведущих причин материнской заболеваемости. ПЭ чаще всего проявляется с 20-й недели беременности и заканчивается сразу или через некоторое время после родоразрешения [Бабажанова Ш.Д. и др., 2021; Сюдюкова Е.Г. и др., 2021; Долгушина В.Ф. и др., 2024; Sukmanee J., Liabsuetrakul T., 2022; Schliep K.C. et al., 2023].

В зависимости от срока беременности принято выделять раннюю (возникшую до 34 нед.) и позднюю (после 34 нед.) ПЭ. Многие зарубежные авторы считают ранней ПЭ, ведущую к родоразрешению до 34 нед., а поздней ПЭ – ведущую к родоразрешению после вышеуказанного срока беременности. По степени тяжести выделяют умеренно выраженную и тяжелую ПЭ [Казанцева В.Д. и др., 2022; Baylis A. et al., 2024; Al-Khulaifi A. et al., 2024]. При этом наиболее часто ранняя ПЭ бывает тяжелой, а поздняя – умеренно выраженной.

ПЭ может приводить к развитию плацентарной недостаточности, задержке роста плода, что в свою очередь ведет к увеличению частоты преждевременных родов и повышению частоты оперативного родоразрешения. Основное лечение тяжелой ПЭ – срочное родоразрешение, после стабилизации состояния пациентки [Кузнецов П.А. и др., 2022; Bellamy L. et al., 2007; Margioulas-Siarkou G. et al., 2021; Sukmanee J., Liabsuetrakul T., 2022; Baylis A., Zhou W. et al., 2024].

Скрининг первого триместра, разработанный фондом медицины плода (FMF) включает в себя анамнез, отягощающие факторы, среднее артериальное давление (САД) и скорость кровотока в маточной артерии, доплерометрию [Курцер М.А. и др., 2018; Казанцева В.Д. и др., 2022; Heazell A.E. et al., 2019; Margioulas-Siarkou G. et al., 2021; Al-Khulaifi A. et al., 2024]. Однако показано, что исследование биомаркеров: ассоциированного с беременностью протеина-А плазмы (РАРП), плацентарного фактора роста (PLGF), является наиболее эффективным для диагностики ПЭ. Частота возникновения ПЭ до 37 недель у женщин в скрининге алгоритмом FMF выше, по сравнению с частотой возникновения ПЭ в группе скрининга на основании алгоритмов прогнозирования

Американской коллегии акушеров и гинекологов (ACOG) и Национального института охраны здоровья и клинического совершенствования (NICE) [Jacobs M. et al., 2011; Frampton G.K. et al., 2016; Lim S. et al., 2021].

Исследование, проведенное для оценки эффективности комбинированного скрининга первого триместра FMF с рекомендациями NICE по скринингу ПЭ показало, что скрининг ПЭ первого триместра на основании биомаркеров и данных анамнеза превосходит эффективность скрининга по рекомендации NICE. Алгоритм FMF для скрининга ПЭ в первом триместре выявляет > 90 % случаев ранней ПЭ и 75 % ПЭ до 37 недели при ~10 % доле положительных результатов [Зиганшина М.М. и др., 2023; Patten I.S. et al., 2012; O'Gorman N. et al., 2016].

Таким образом, исследование биомаркеров может быть эффективным для ранней оценки относительных рисков заболевания, как у бессимптомных беременных, так и у женщин с высоким анамнестическим риском, что делает изучение модифицированного скрининга и его влияния на прогнозирование ПЭ актуальной задачей для практического здравоохранения.

Степень разработанности темы. Несмотря на отсутствие единой концепции ПЭ большинство авторов сходятся во мнении, что основная событийная точка патогенеза, после чего происходит полифуркация дальнейших клинических событий, находится в области ишемизации и дисфункции плаценты вследствие недостаточности маточно-плацентарного кровотока [Бабажанова Ш.Д. и др., 2021; Ившин А.А. и др., 2021]. Современные данные демонстрируют, что плацента, являясь временным органом эндокринной системы, синтезирует широкий спектр биологически активных субстанций, при этом профиль секреции зависит от функционального состояния плацентарной ткани, которая, в свою очередь, зависит от множества причин [Глушаков Р.И. и др., 2011; Резник В.А. и др., 2017; Giorgione V. et al., 2021; Davis S.M. et al., 2022]. Например, плацентарный мозаицизм приводит к плацентарной недостаточности и снижению секреторной активности плаценты, а недостаточное кровоснабжение или ишемия плацентарной ткани приводит к изменению профиля секреции. Нарушения или изменения профиля секреции плаценты могут развиваться за некоторое время до манифестации клинических событий [Резник В.А., 2018; Тапильская Н.И. и др., 2020]. Поэтому идентификация измененных уровней серологических плацентарных гормонов и цитокинов находится под пристальным вниманием акушерского сообщества как потенциальных маркеров развития того или иного неблагоприятного события [Курцер М.А. и др., 2018; Казанцева В.Д. и др., 2022; Frampton G.K. et al., 2016; Margioulas-Siarkou G. et al., 2021; Al-Khulaifi A. et al., 2024]. Так как на сегодняшний день эффективного лечения ПЭ не существует, то все исследования направлены на изучение ранних предикторов развития данной патологии. Исследование плацентарных факторов, демонстрирующих аномальную экспрессию в плацентарной ткани при ПЭ, а также оценка их потенциального использования для раннего прогнозирования или раннего выяв-

ления является актуальной задачей современного акушерства [Курцер М.А. и др., 2018; Бабажанова Ш.Д. и др., 2021; Ranasinghe P. et al., 2023; Al-Khulaifi A. et al., 2024; Demuth B. et al., 2024]. Классически анализируемые факторы риска недостаточно точны и крайне субъективны, что не позволяет их эффективно использовать для прогнозирования ПЭ, а выявление женщин группы высокого риска по развитию ПЭ значимо для своевременного начала профилактических мероприятий с целью предотвращения развития ПЭ и ее осложнений [Борис Д.А. и др., 2024; Ranasinghe P. et al., 2023]. Все вышеуказанное свидетельствует о недостаточной разработанности темы исследования.

Цель исследования – улучшение прогнозирования преэклампсии путем определения ее предикторов у пациенток высокой группы риска для снижения частоты запоздалой диагностики заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить концентрации плацентарного фактора роста PLGF и рецептора к васкулярно-эндотелиальному фактору роста 1 VEGFR1 в I и II триместре у беременных с исходно неосложненной гестацией, реализовавшейся в преэклампсию.

2. Оценить практическую значимость и корреляционную связь между факторами риска развития преэклампсии в исследуемых группах.

3. Выявить значимые клиничко-генетические параллели при исследовании полиморфизмов генов метилтетрагидрофолатредуктазы (677C/T и 1298A/C), метиленсинтазы-редуктазы (A2756G), эндотелиальной синтазы азота 3-го типа (G894T), ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (–675,5G > 4G), альфа-актина-3 (C > T (R577X), внутриклеточного рецептора кальцитриола (2A > G), коллагена II типа класса альфа-1 (Hh-полиморфизм) в исследуемых группах.

4. Провести гистологический анализ плацентарной ткани с определением иммуногистохимического статуса образцов плаценты у здоровых беременных и беременных с преэклампсией.

5. Разработать, внедрить и оценить патогенетически обоснованный подход к тактике ведения пациенток для прогнозирования преэклампсии в I триместре.

6. Провести сравнительное исследование по эффективности использования ацетилсалициловой кислоты в профилактике преэклампсии беременных группы высокого риска в течение гестации.

Научная новизна:

1. Впервые в проспективном исследовании у беременных, имеющих различные анамнестические факторы риски (ожирение, курение, развития преэклампсии в предыдущей беременности, многоплодная беременность, заболевания щитовидной железы, артериальная гипертензия в анамнезе, преэклампсия в анамнезе), проведено сравнение частоты их встречаемости с соотношением VEGFR1/PlGF в динамике.

2. На основании результатов, полученных в исследовании, разработана нейросетевая модель прогнозирования преэклампсии, учитывающая анамнестические, клинические факторы риска и лабораторные показатели, позволявшая прогнозировать развитие преэклампсии.

3. Впервые на основании иммуногистохимического (ИГХ) исследования изучены маркеры экспрессии молекул сосудистой адгезии CD31 (PECAM-1) и эндоглина CD105 в плацентарной ткани у беременных в зависимости от рисков развития преэклампсии и исходов беременности.

4. Впервые показана роль 8 генетических полиморфизмов у беременных женщин с разным риском развития преэклампсии.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные результаты ИГХ и молекулярно-генетического исследования позволили расширить теоретические представления о патогенезе ПЭ, основанные на теории эндотелиальной дисфункции.

Создание математической биомаркерной модели прогнозирования риска ПЭ, основанной на определении соотношения уровней VEGFR1/PlGF в сыворотке крови беременных женщин с учетом полученных данных клинико-лабораторного исследования и ее внедрение, позволило спрогнозировать развитие преэклампсии с точностью метода в 76,5 %, чувствительностью в 62,5 %, специфичностью в 90,2 %.

Данные проспективного наблюдения за женщинами с высоким риском развития ПЭ в течение беременности, принимавших препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК), с клинико-лабораторным сопровождением на протяжении исследования, подтверждают эффективность профилактики ПЭ приемом АСК в диапазоне низких доз (75 мг).

Методология и методы исследования. Научное исследование представляет собой серию клинических наблюдений со сравнением количественных и качественных признаков в несвязанных выборках. Первая часть научного исследования представляет собой классическое сравнение двух клинических групп, различающихся по одному дискретному фактору (риск развития ПЭ). Вторая часть исследования является сравнением влияния определенного фактора (прием препаратов АСК) на течение и исходы беременностей в относительно однородной выборке. Таким образом, объектом исследования выступили женщины с различным риском развития ПЭ. Научная работа выполнена с последовательным использованием клинического, лабораторного эхографического, морфологического, иммуногистохимического, молекулярно-генетического и статистического методов. Предмет исследования – лабораторные маркеры ПЭ. Методология и методы исследования основаны на комплексной оценке клинических, анамнестических, лабораторно-инструментальных характеристик пациенток с ПЭ. Забор, доставка и хранение биологических образцов производилось согласно инструкции к наборам реагентов на базе центральной научно-исследовательской лаборатории федерально-

го государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Положения, выносимые на защиту:

1. Измерение уровня сывороточных маркеров PIGF, VEGFR1 наиболее информативно во втором триместре беременности (20–22 неделя беременности), что важно для ранней предикции ПЭ.
2. Выявленные изменения в плацентарной ткани при морфологическом и гистологическом исследовании влияют на массо-ростовые показатели новорожденных, разница при сравнении медиан массы тела новорожденных при рождении достигла критического уровня значимости ($p < 0,05$), что было подтверждено различием в удельном весе новорожденных с диагнозом гипотрофия плода ($11,6 \% \text{ vs } 0; \chi^2 = 5,428, p = 0,02$).
3. Определение генетических полиморфизмов 677C/T (rs1801133) в гене MTHFR и 5G/4G (rs1799768) в гене SERPINE1 (PAI-1) представляет собой инструмент стратификации риска развития преэклампсии у беременных.
4. Создание нейросетевой модели позволило усовершенствовать скрининговое исследование по выявлению групп риска ПЭ.

Степень достоверности и апробация результатов. Проведена серия проспективных клинических наблюдений беременных с различным риском развития ПЭ ($n = 102$). О достоверности полученных результатов свидетельствуют данные обследования беременных с первого триместра беременности до выписки из родильного дома, включающей проспективное серологическое исследование маркеров ПЭ, молекулярно-генетическое исследование генетических полиморфизмов, ассоциированных с возможным риском развития ПЭ, ультразвуковую доплерографию маточно-плацентарного кровотока, данные иммуногистохимического исследования плацентарной ткани. Научные положения наглядно документированы соответствующими таблицами, графиками, рисунками с демонстрацией данных статистического анализа. На основании результатов проведенных исследований обоснована прогностическая ценность исследуемых маркеров ПЭ с построением нейросетевых моделей, в основу которых положен анализ ROC-кривых прогностической значимости исследуемых маркеров.

Диссертационное исследование выполнено в рамках темы научно-исследовательской работы кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России № АААА-А20-120071690053-6 «Репродуктивное здоровье семьи в интергенетическом интервале» (2020–2025 гг.). Научная работа поддержана грантом «Умник» в 2024 году.

Результаты работы представлены, доложены и обсуждены на: III научно-образовательном форуме «Всероссийская научная школа "Медицина молодая"» (Москва, 2023 г.), всероссийской научно-практической конференции «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь в сохранении репродуктивного здо-

ровья» (Краснодар, 2024 г.), на III студенческом конкурсе «ЮниТИ: Юность, Талант, Инновации» на базе Всероссийского научно-исследовательского института медицинской техники» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Москва, 2025 г.).

В завершенном виде диссертация представлена и обсуждена на объединенном заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 2, кафедры акушерства гинекологии и перинатологии № 1 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России от 22 октября 2025 года протокол № 3.

Диссертационное исследование соответствует п. 1 «Исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний», п. 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний», п. 5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Внедрение результатов исследования. Полученные в ходе диссертационной работы данные внедрены в лечебную работу акушерско-гинекологического отделения и женской консультации государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Адыгея «Адыгейская межрайонная больница имени К.М. Батмена», женской консультации государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края в образовательную работу кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 и используются в обучении ординаторов и научно-педагогических кадров ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора. Диссертантом изучены современные источники литературы, самостоятельно сформулированы цель и задачи, тщательно проработана методология исследования. Все беременные женщины, включенные в исследование, находились под наблюдением лично соискателя. Диссертантом была проведена статистическая обработка и интерпретированы полученные результаты, а также сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертационного исследования опубликовано 8 научных работ, из которых 7 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним, в том числе получены 2 свидетельства о регистрации программ электронных вычислительных машин.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 199 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 3 глав результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 308 наименований, в том числе 44 русскоязычных и 264 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 70 таблицами и 19 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы работы. В период с 2019 по 2024 гг. на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России было проведено исследование, направленное на определение предикторов преэклампсии у пациенток высокой группы риска для снижения частоты запоздалой диагностики заболевания и улучшения прогнозирования преэклампсии. Основная часть лабораторных и инструментальных исследований была выполнена на клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 в Перинатальном центре государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края. Протокол диссертационного исследования одобрен Независимым комитетом по этике при ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России от 11 октября 2019 года, протокол № 81.

Критерии включения, не включения и исключения из исследования были одинаковыми для пациенток основной и группы сравнения. Выполнено проспективное исследование, состоящее из двух фаз.

Первая фаза заключалась в оценке предикторов ПЭ у пациенток ($n = 88$) высокой группы риска в процессе клинического наблюдения за исследуемыми группами разного риска по развитию ПЭ. Гипотеза исследования была построена на результатах лабораторных и инструментальных межгрупповых различий, определяемых в единые для всех обследуемых контрольные временные точки.

Вторая фаза исследования заключалась в превентивной терапии антиагрегантами у пациентов из группы высокого риска по результатам лабораторного обследования на первой «контрольной точке» с последующим клиническим и лабораторным контролем на второй «контрольной точке» исследования.

Для проведения генетического ретроспективного исследования по типу «случай-контроль» были включены беременные ($n = 71$) с ранее диагностированной ПЭ в единственной или одной из предшествующих беременностей. Группу сравнения составили 130 пациенток с двумя и более нормально протекающими беременностями.

Объем обследования включал в себя клинические, лабораторные, инструментальные, молекулярно-генетические, морфологические, иммуногистохимические и статистические методы исследования.

Хронологическое выполнение лабораторного и инструментального обследования было определено действующими нормативно-правовыми актами Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также дизайном исследования с контрольными точками забора материала, едиными для всех групп пациентов.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

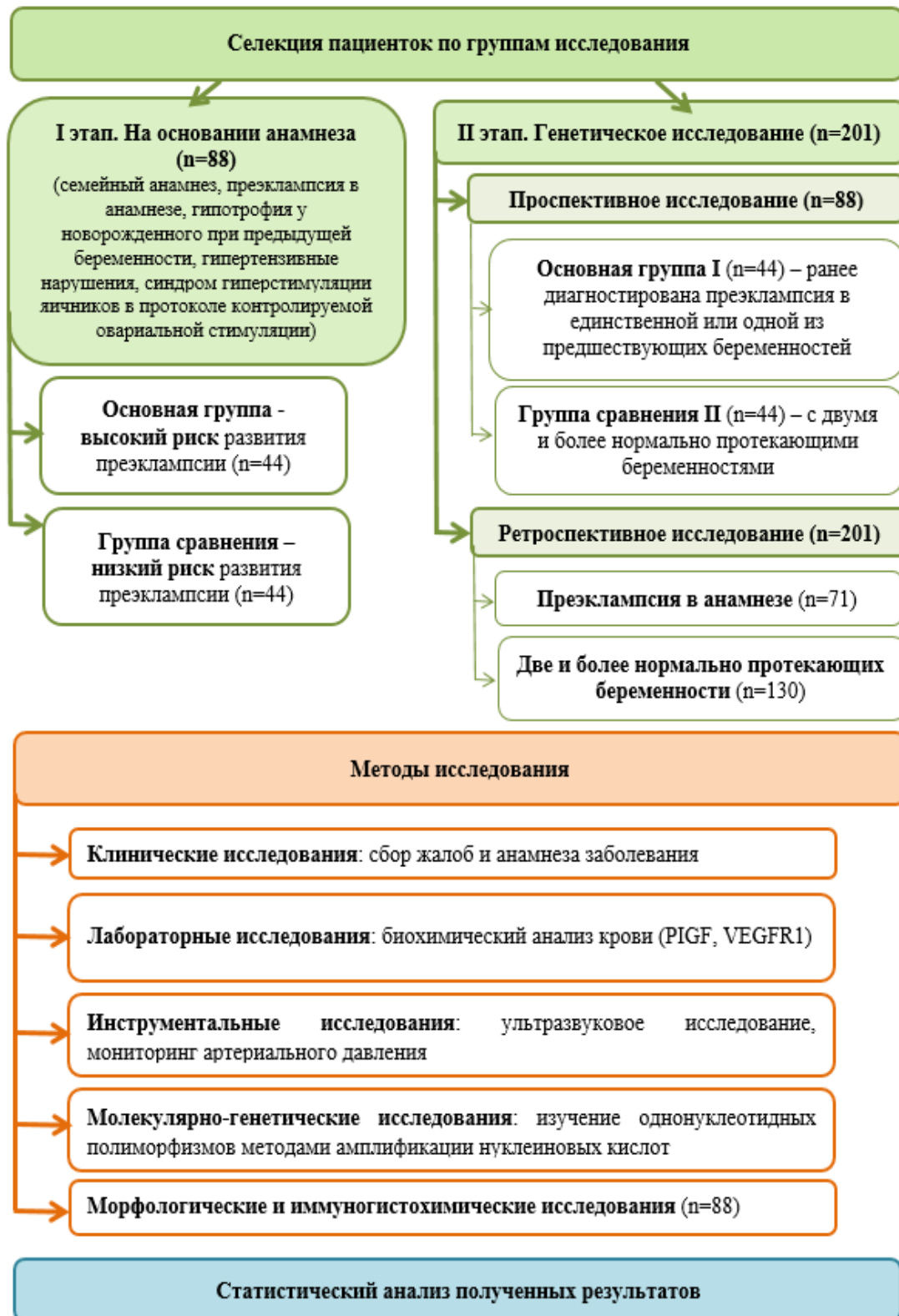


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Статистическая обработка материалов производилась с помощью современных методов. При описании качественных показателей использовали абсолютные значения признака с определением его удельного веса в группе в процентах (%). Также данные представлялись в виде среднего значения признака со стандартной ошибкой среднего и в виде медианного значения с границами верхнего и нижнего квартилей ($Me [Q_1; Q_3]$), которые делят исследуемую выборку на 4 равные части. Распределение признака в группе сравнивали по критерию Шапиро-Уилка. Выбор метода статистического сравнения зависел от варианта распределения признака в выборке: при нормальном его распределении использовали t-критерий Стьюдента, в случае отличного от нормального распределения сравнивали по U-критерию Манна-Уитни (с коррекцией непрерывности). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Корреляционные связи между признаками проводили по методу линейной связи Пирсона с определением коэффициента корреляции Пирсона с числовой абстракцией $\in [-1,0; 1,0]$, где $(-1,0)$ указывает на совершенно отрицательную линейную корреляцию между двумя переменными, 0 (ноль) указывает на отсутствие линейной корреляции между двумя переменными, $+1,0$ указывает на совершенно положительную линейную корреляцию между двумя переменными.

При оценке данных генетических исследований соответствие частот аллелей равновесию Харди-Вайнберга определяли на онлайн-калькуляторе на сайте <https://wpcalc.com>. Также применялся непараметрический метод на основании критерия χ^2 Пирсона, для чего рассчитывали ожидаемое количество наблюдений для каждой из ячеек таблицы сопряженности, определяли значение χ^2 и число степеней свободы по стандартным формулам. После чего сравнивали значение критерия χ^2 с критическим значением при числе степеней свободы f . Во всех случаях критический уровень значимости принимался традиционным для медико-биологических исследований значением на уровне $p < 0,05$.

Для разработки модели прогноза ПЭ у беременных на основании клинических, анамнестических и лабораторных данных статистическая обработка проведена в среде R 4.3.0, являющейся как свободно распространяемой программной средой с открытым кодом, развиваемая в рамках проекта GNU, и одновременно языком программирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика обследуемых групп пациенток. При сравнительном анализе клинико-анамнестических данных с учетом общих и

отдельных для каждой группы критериев «включения» (ПЭ в анамнезе, семейный анамнез ПЭ, гипотрофия у новорожденного при предыдущей беременности, гипертензивные расстройства, сахарный диабет, системная красная волчанка) и «не включения» было установлено, что сравниваемые выборки не отличались по возрасту, индексу массы тела, гинекологическому и соматическому анамнезу за исключением патологии щитовидной железы и тиреоидному статусу, среди которой превалировал аутоиммунный тиреоидит и клинический и субклинический гипотиреоз.

Результаты проспективного лабораторного исследования, построение прогностических моделей

Клинические исходы беременности и родов у беременных обследуемых групп. При анализе течения беременности и родов, а также состояния новорожденных, были установлены значимые отличия в частоте возникновения ПЭ (100,0 % vs 34,1; $\chi^2 = 43,254$, $p < 0,001$) и составляющих данного диагноза: удельному весу протеинурии в сроке 21-22 недели (16,3 % vs 2,3; $\chi^2 = 7,441$, $p = 0,007$), 28–29 недель (16,3 % vs 22,7; $\chi^2 = 6,464$, $p = 0,012$), среднему артериальному давлению, измеренному трехкратно при сроке беременности 34–36 недель с учетом выбывания пациенток по причине преждевременных родов ($108 \pm 8,2$ vs $87 \pm 6,4$; $p < 0,05$), индексу резистентности кровотока в маточных артериях и аорте плода, измеренному при выполнении третьего скрининга: $0,88 \pm 0,09$ vs $0,77 \pm 0,09$ и $0,62 \pm 0,12$ vs $0,49 \pm 0,11$ соответственно ($p < 0,05$), массе новорожденных при рождении с учетом только срочных родов ($3063 [2534; 3219,5]$ vs 3402 ± 97 , $p = 0,046$) и удельному весу зарегистрированной гипотрофии плода (11,6 % vs 0; $\chi^2 = 5,428$, $p = 0,02$).

Результаты лабораторного обследования потенциальных маркеров преэклампсии. При сравнении медианных значений уровня PIGF (123,93 (99,62; 145,28) пг/мл vs 126,39 (99,03; 147,45) пг/мл) в первом триместре беременности у пациенток основной группы и группы сравнения было установлено, что по U-критерию Манна-Уитни ($U = 802,5$) статистически значимых отличий по данному лабораторному маркеру между сравниваемыми группами не выявлено ($z = -0,16$; $p = 0,87$) (рисунок 2).

При сопоставлении средних ($124,36 \pm 7,4$ пг/мл vs $263,15 \pm 58,62$ пг/мл) и медианных значений уровня PIGF (126,39 (98,89; 145,26) пг/мл vs 145,26 (107,26; 222,09) пг/мл) во втором триместре беременности у пациенток основной группы и группы сравнения было установлено, что уровень PIGF был ниже у беременных основной группы, при этом различия были статистически значимы как по t-критерию ($t = 2,349$, $p = 0,02$), так и по U-критерию Манна-Уитни ($U = 566,5$; $z = 2,38$; $p = 0,017$).

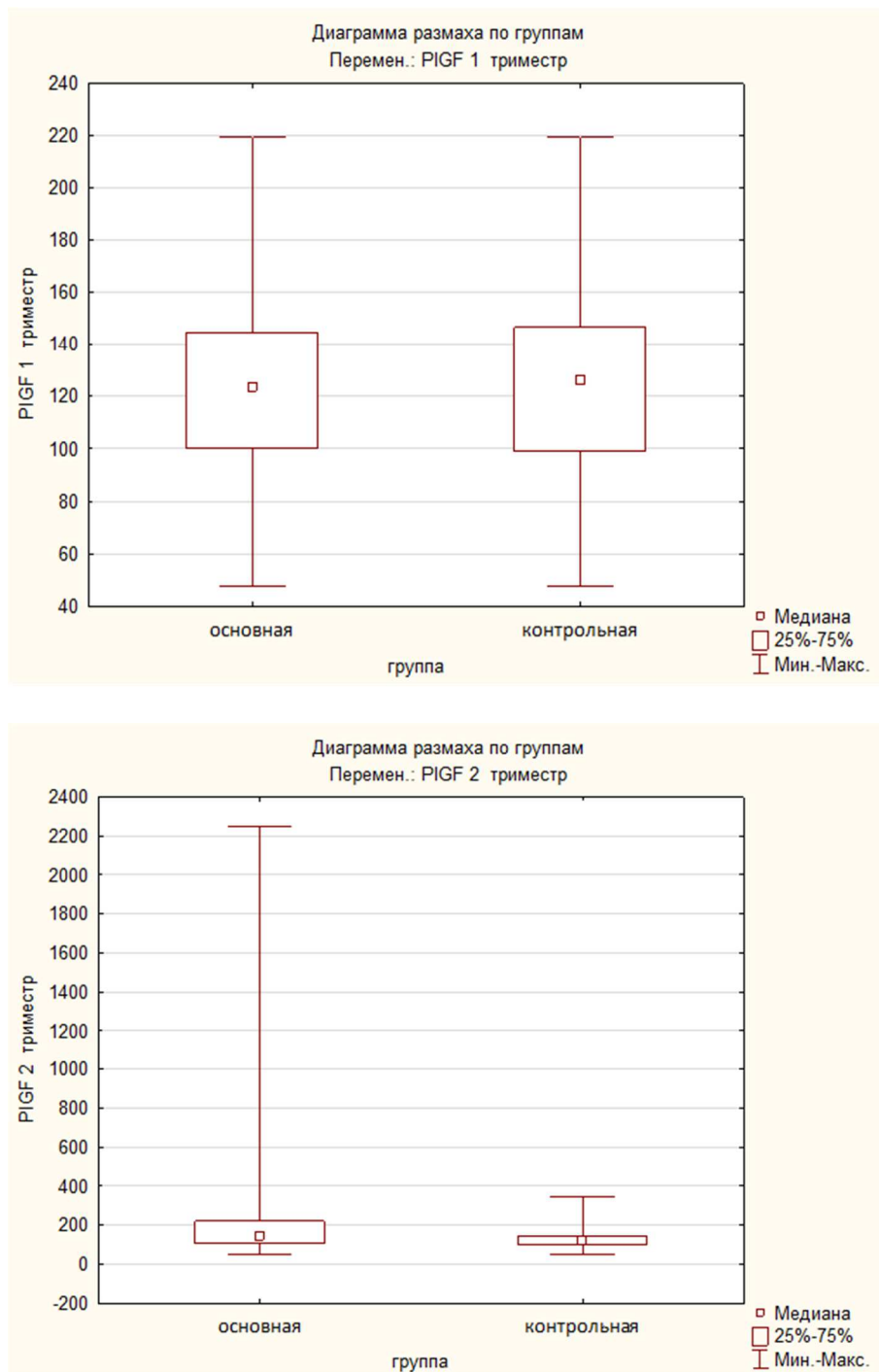


Рисунок 2 – Диаграмма уровней плацентарного фактора роста
в 1 и 2 триместрах

Анализируя медианные значения уровня VEGFR1 (123,93 (99,62; 145,28) пг/мл vs 126,39 (99,03; 147,45) пг/мл) в первом триместре беременности у пациенток основной группы и группы сравнения было установлено, что по U-критерию Манна-Уитни ($U = 802,5$) статистически значимых отличий по данному лабораторному маркеру между сравниваемыми группами не выявлено ($z = -0,16$; $p = 0,87$) (рисунок 3).

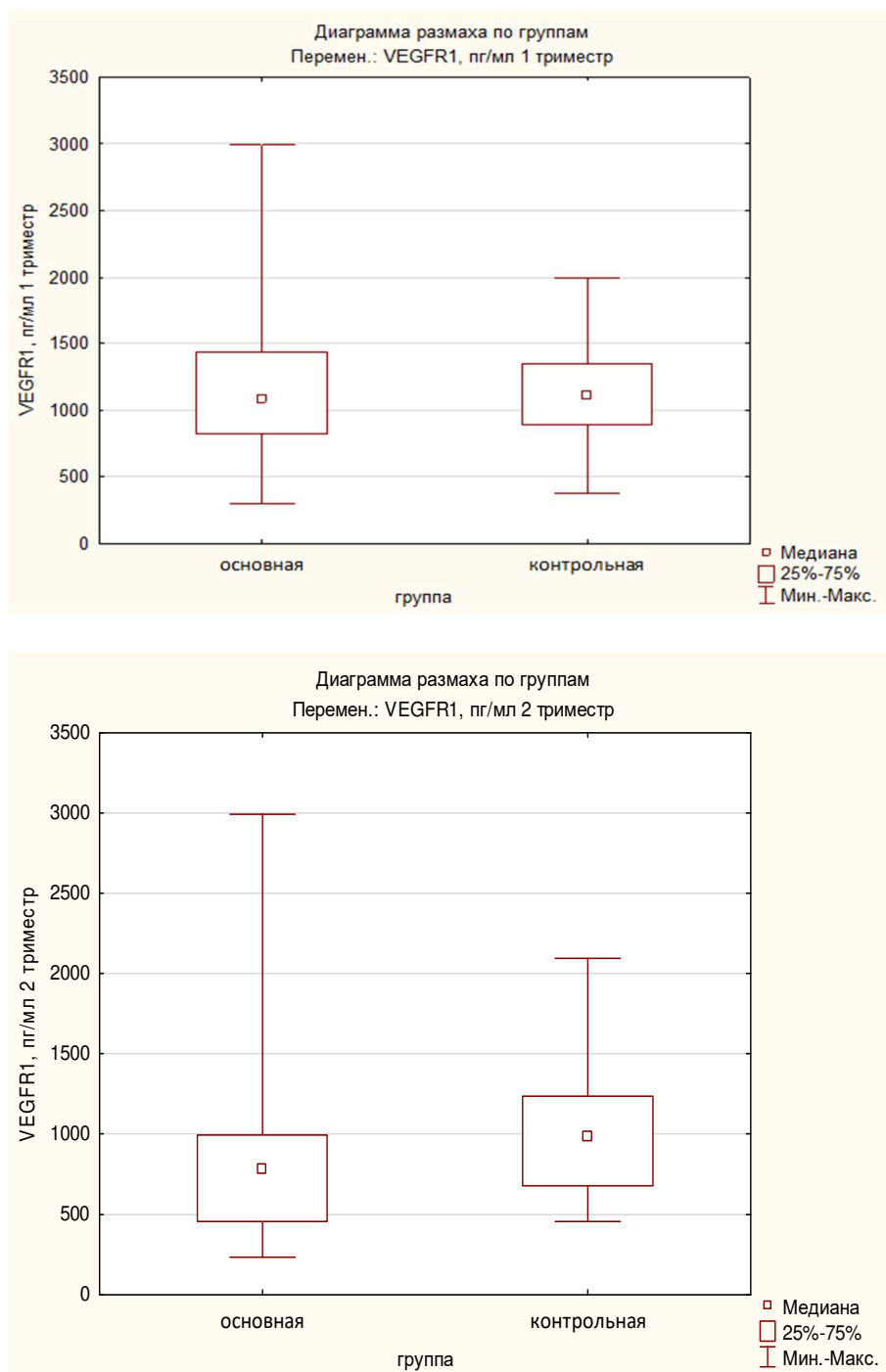


Рисунок 3 – Диаграмма уровней рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа в 1 и 2 триместрах

При сравнении медианных значений уровня VEGFR1 1989,9 (676,7; 1267,3) пг/мл vs 784,8 (456,3; 997,7 пг/мл) и средних значений ($1019,03 \pm 7,4$ пг/мл vs $819,31 \pm 80,6$ пг/мл) во втором триместре беременности у пациенток основной группы и группы сравнения было установлено, что уровни VEGFR1 были ниже у беременных основной группы, при этом различия были статистически незначимы по t-критерию ($t = -1,931$, $p = 0,057$) в то время, как по U-критерию Манна-Уитни ($U = 547$; $z = -2,57$; $p = 0,01$) различия были статистически значимыми.

Таким образом, соотношение уровней исследуемых маркеров – VEGFR1/PlGF – имело достоверные различия во втором триместре беременности (20-22 недели беременности) у респондентов основной группы по отношению к группе сравнения.

Результаты морфологического обследования плацентарной ткани у пациенток обеих групп. При морфологическом исследовании плаценты в основной группе и группе сравнения по удельному весу идентификации описываемых признаков были уставлены статистически значимые различия по частоте геморрагического пропитывания плодной части хориона (46,5 % vs 13,6; $\chi^2 = 11,216$; $p < 0,001$) и удельному весу крупных сливающихся очагов фибриноидного некроза (53,5 % vs 29,5; $\chi^2 = 5,14$; $p = 0,024$).

По данным компьютерной морфометрии, КПО тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы клеточной адгезии в группе сравнения составил 7,11 % [6,84; 7,50], что достоверно превосходило уровни экспрессии (2,30 % [1,51; 3,07]) в группе женщин с высоким риском развития ПЭ в 3,1 раза ($p = 0,036$). Экспрессия эндоглина в материале от пациенток основной группы составила 6,61 % [6,30; 7,04] и была достоверно выше экспрессии пациенток группы сравнения, где уровень экспрессии составил 3,17 % [2,98; 3,51], что в 2,1 раза уступало показателю женщин основной подгруппы ($p = 0,014$).

Корреляционно-регрессионный анализ показал наличие сильной обратной связи между величинами экспрессии CD31 и CD105 ($r = -0,69$, $p = 0,032$), которая демонстрирует, что при повышении КПО эндоглина выраженность экспрессии CD31 будет снижаться.

Высокая экспрессия CD105 в образцах с летальным повреждением эндотелия может быть объяснена с позиции ремоделирования сосудов и опосредования сигнала от трансформирующего фактора роста бета. Следовательно, значительное содержание эндоглина в образцах от пациенток с угрозой ПЭ возможно расценивать как своеобразное проявление регенерации эндотелия.

Прогностические модели. Для составления нейросетевой модели прогнозирования принадлежности больных к группам I и II сначала исследовали наличие взаимосвязи показателей, характеризующих состояние беременных с переменными, определяющими принадлежность больных к основной группе и группе сравнения.

Из 200 построенных и обученных нейронных сетей – персептронов – выбрана сеть MLP 33-16-2 с наилучшими прогностическими свойствами, которые определяются ее производительностью (долей правильно классифицированных сетью объектов выборки в %) на обучающей, контрольной и тестовой выборке. Первое число указывает на количество входных нейронов.

В таблице 1 представлены результаты прогнозирования (классификации) нейронной сетью на тестовой выборке: 6 больных (85,714 %) группы 1 правильно предсказаны сетью как больные этой группы, но 1 (14,286 %) больной

группы 1 классифицированы ошибочно, как больные группы 2. Далее все 5 больных (100,00 %) группы 2 правильно предсказаны сетью как больные этой группы. Чувствительность и специфичность модели на обучающей выборке составили 85,714 % и 100,00 %.

Таблица 1 – Результаты прогнозирования на тестовой выборке

Топология	Группа: Итоги классификации. Выборки: Тестовая			
	Категории	группа-«группа 1»	группа-«группа 2»	группа-«Все»
MLP 33-16-2	Все	7,000	5,000	12,000
	Правильно	6,000	5,000	11,000
	Неправильно	1,000	0,000	1,000
	Правильно (%)	85,714	100,000	91,667
	Неправильно (%)	14,286	0,000	8,333

На рисунке 4 приведена кривая ROC-анализа для тестовой выборки, которая описывает характер взаимосвязи между долями ложно и истинно положительных случаев, площадь под кривой, равна 0,914. Чем ближе площадь к максимально возможному значению, равному 1, тем адекватнее модель.

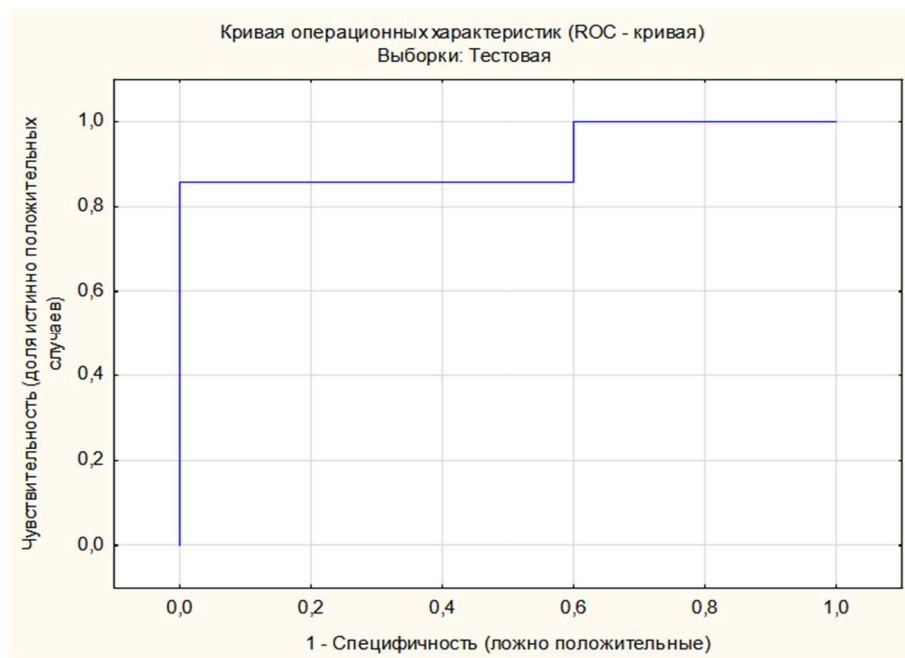


Рисунок 4 – Кривая ROC-анализа для тестовой выборки

По коду нейросетевой модели была написана программа на языке С# (C Sharp) с простым и удобным интерфейсом. Результат модели первого триместра (вероятность развития ПЭ у беременной в первом триместре) подавался, как ковариата во вторую модель. Качество работы моделей оценивалось при помощи расчета показателей точности, чувствительности, специфичности. Также методом ROC-анализа рассчитывалась площадь под кривой (как показатель качества классификации), а также порог принятия решения об установле-

нии высокого риска преэклампсии (методом расчета j-Юдена). При выборе оптимальной модели внимание уделялось объяснимости прогноза с точки зрения патофизиологии. Предпочтение отдавалось моделям с максимальной специфичностью, т.к. цена ошибки пропуска ПЭ намного больше, чем цена ошибочного расчета высокого риска ее развития.

Таким образом, нами на основании корреляционного анализа были построены два варианта нейросетевых моделей прогнозирования ПЭ, которые можно использовать в клинической практике и усовершенствовать в процессе увеличения выборки с последующим увеличением точности и чувствительности метода.

Результаты генетического исследования. Нами проведено исследование восьми генетических полиморфизмов у генов метилентетрагидрофолатредуктазы (677C/T и 1298A/C), метиленсинтетазы-редуктазы (A2756G), эндотелиальной синтазы азота 3-го типа (G894T), ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (–675,5G > 4G), альфа-актина-3 (C > T (R577X)), внутриклеточного рецептор кальцитриола (2A > G), коллаген II типа класса альфа-1 (Nh-полиморфизм) в основной группе I (n = 44) и группе сравнения II (n = 44).

На основании генетического исследования в группах проспективного наблюдения (n = 88) среди беременных, стратифицированных по факторам риска возникновения ПЭ, и в ретроспективном исследовании по типу «случай-контроль» (n = 201) среди женщин с ПЭ в анамнезе и респондентов с нормально протекающими беременностями, были установлены следующие значимые различия в частоте носительства полиморфных вариантов исследуемых генов: у беременных групп проспективного наблюдения установлено значимое ($\chi^2 = 4,018$, $p = 0,046$) снижение G-аллеля (77,3 % vs 88,6 %) при повышении носительства T-аллеля (22,7 % vs 11,4 %). В группах ретроспективного сравнения по анамнестическому событию (ПЭ в анамнезе) установлены значимые различия по частоте носительства генотипов CC и CT полиморфного варианта 677C/T (rs1801133) гена MTHFR, которые составили 40,8 % и 62,3 % ($\chi^2 = 20,064$, $p < 0,001$), 54,9 % и 36,2 % ($\chi^2 = 2,152$, $p = 0,011$) у пациенток с ПЭ в анамнезе и нормально протекающими беременностями соответственно. Превалентность T- и C-аллелей полиморфного варианта 677C/T (rs1801133) гена MTHFR значимо отличались и составили 68,3 % vs 80,4 % и 31,7 % vs 19,6 % ($\chi^2 = 7,366$, $p = 0,007$) между сравниваемыми выборками соответственно. Также между группами ретроспективного наблюдения отмечалось увеличение частоты носительства (59,9 % vs 48,8 %) 4G-аллеля при снижении (40,1 % vs 51,2 %) распространенности 5G-аллеля ($\chi^2 = 4,469$, $p = 0,035$) полиморфного варианта 5G/4G (rs1799768) гена SERPINE 1 (PAI-I) у пациенток с ПЭ в анамнезе.

Таким образом, на основании ретроспективного генетического исследования по типу «случай-контроль» было установлено, что носительство генотипа CT и T-аллеля полиморфного варианта 677C/T (rs1801133) гена MTHFR увеличивает риск возникновения ПЭ $\approx$ на 60 % (OR = 1,63; 95 % ДИ: 1,120–2,371) и $\approx$ 45 % (OR = 1,479; 95 % ДИ: 1,130–1,935) соответственно, а наличие 4G-аллеля

полиморфного варианта 5G/4G (rs1799768) гена SERPINE 1 (PAI-I) увеличивает риск возникновения преэклампсии $\approx$ на 35 % ОР = 1,336 (95 % ДИ: 1,018–1,755). Определение данных генетических полиморфизмов может быть использовано для стратификации риска возникновения ПЭ у беременных.

Результаты разработки и внедрения модифицированного протокола по ведению пациенток с высоким риском развития преэклампсии. На основании выполненного научного обзора, демонстрирующего эффективность антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты в низких дозах, дипиридамола), антикоагулянтов (НМГ, сулодексида), биофлавоноидов, антител к эндогенным дигиталисоподобным соединениям, а также корреляционного анализа между признаками и исходами у пациенток основной группы, демонстрирующими отрицательную корреляционную связь между протеинурией и приемом АСК в модифицированном протоколе наблюдения, было принято решение использовать препараты АСК для профилактики развития ПЭ в группе высокого риска.

Для увеличения статистической мощности исследования в основную группу к 12 пациенткам были включены 20 беременных (рисунок 5). Таким образом, группа пациенток, принимающая ацетилсалициловую кислоту (+АСК), которые получали АСК в низких дозах, составила 32 беременные. Так как удельный вес приема АСК в период беременности в основной группе составила 27,3 %, то оставшаяся часть пациенток ($n = 32$) составила группу сравнения (группа, не принимающая ацетилсалициловую кислоту (-АСК)) с исключением одной пациентки с антенатальной гибелью плода.

При сравнении уровней PIGF и/или VEGFR1 в группах беременных с высоким риском реализации ПЭ, различающихся по приему АСК, статистически значимых различий между группами не выявлено, однако при сопоставлении относительных данных, демонстрирующих отношение VEGFR1 к PIGF, было установлено, что в группе приема препаратов, содержащих АСК, на втором скрининге относительные значения VEGFR1/PIGF статистически значимо выше, чем в группе -АСК.

В процессе клинического наблюдения было установлено, что прием АСК не снижал удельного веса ПЭ (96,88 % vs 100; $\chi^2 = 0,953$, $p = 0,329$), однако имела место тенденция к снижению частоты развития тяжелой ПЭ (6,45 % vs 22,58; $\chi^2 = 3,429$, $p = 0,065$). Также при сравнении частотных характеристик по имеющему тенденцию ($p < 0,1$) к значимости признаку, в обеих группах было установлено, что прием АСК снижает относительный риск развития тяжелой ПЭ (ОШ = 0,229; 95 % ДИ: 0,043–1,203; ОР = 0,277; 95 % ДИ: 0,062–1,23).

На второй контрольной точке исследования – в 28–29 недель беременности были установлены статистически значимые различия между группами: удельный вес протеинурии составил 37,5 % и 64,5 % у беременных, принимающих препараты АСК и без данной терапии соответственно ($\chi^2 = 4,598$, $p = 0,033$). Также имела место тенденция по различию в частоте выраженной протеинурии: 0 % vs 9,7 % ($\chi^2 = 3,252$, $p = 0,072$). При сравнении частотных характеристик по встречаемости

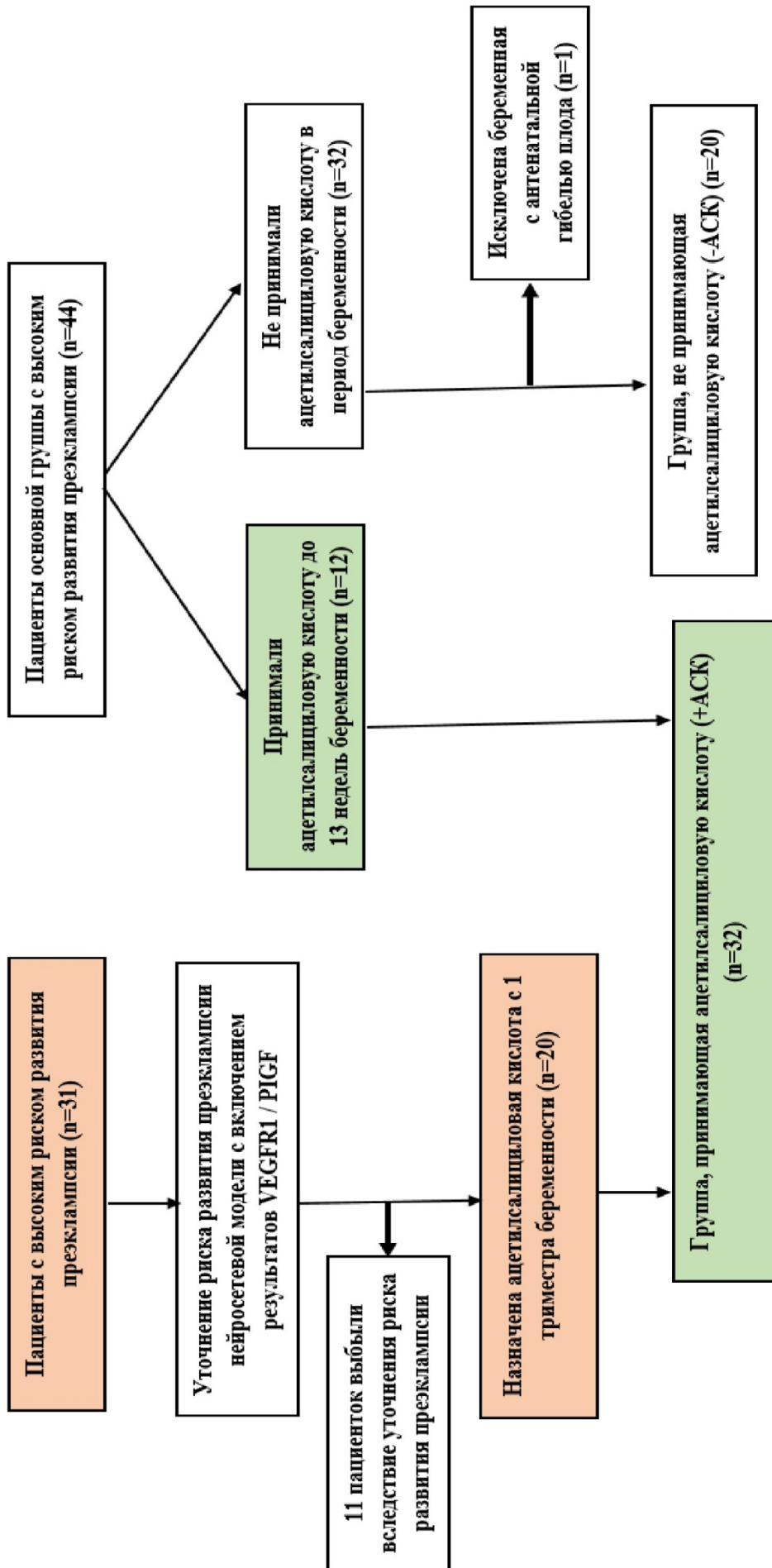


Рисунок 5 – Селекция пациентов в исследование

протеинурии в обеих группах, было установлено, что прием АСК снижает относительный риск развития протеинурии в сроке 28–29 недель (ОШ = 0,33; 95 % ДИ: 0,118–0,921; ОР = 0,581; 95 % ДИ: 0,346–0,976).

Таким образом, при сравнительном анализе групп пациенток с высоким относительным риском развития ПЭ при приеме содержащих АСК препаратов с 1-го триместра – начала 2-го триместра беременности было установлено статистически значимое повышение соотношения VEGFR1/ PIGF ($7,69 \pm 0,86$ уе vs $5,13 \pm 0,66$ уе, $t = 2,19$, $p = 0,032$), снижение удельного веса протеинурии в сроке 28–29 недель беременности (37,5 % vs 64,5 %; $\chi^2 = 4,598$, $p = 0,033$). При этом было рассчитано, что прием АСК с вышеуказанного срока снижает относительный риск развития протеинурии в сроке 28–29 недель $\approx$ на 40 % (ОР = 0,581; 95 % ДИ: 0,346–0,976).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени сформирована современная концепция этиопатогенеза ПЭ и других заболеваний (СЗРП, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты), являющихся исходом первичной плацентарной недостаточности, сформированной вследствие недостаточной инвазии трофобласта в спиральные артерии. Дефицит кровоснабжения и/или субтотальная ишемия плаценты как провизорного органа с эндокринными потенциями приводит к изменению профиля секреции проангиогенных гормонов и биологически активных субстанций, что ведет к транзиторному нарушению функционирования прежде всего сердечно-сосудистой системы, развитию генерализованной воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции и активации системы свертывания крови и, как следствие, поражению почек и других органов-мишеней.

В силу высокой социальной значимости, прогнозирование рисков развития ПЭ находится на острие научного поиска.

ВЫВОДЫ

1. Определение в конце II триместра маркеров развития преэклампсии показало: уровень сывороточного PIGF был значимо ниже в группе высокого риска относительно группы сравнения – $124,36 \pm 7,4$ пг/мл и $263,15 \pm 58,62$ пг/мл (t -критерий = 2,349, $p = 0,02$) соответственно, уровень сывороточного VEGFR1 был значимо выше в группе высокого риска относительно группы сравнения – $989,9$ (676,7; 1267,3) пг/мл vs $784,8$ (456,3; 997,7) пг/мл (U -критерий = 547; $p = 0,01$) и соотношение VEGFR1/PIGF было значимо выше у беременных группы высокого риска по развитию преэклампсии по отношению к группе сравнения – $8,9 \pm 0,68$ у.е. и $6,0 \pm 0,86$ у.е. (t -критерий = $-2,68$, $p = 0,009$).

2. При стратификации беременных по группам риска развития преэклампсии установлены наиболее значимые анамнестические факторы: преэклампсия

лампсия в анамнезе, семейный анамнез (по преэклампсии), гипотрофия у новорожденного при предыдущей беременности, гипертензивные расстройства, сахарный диабет и коллагенозы.

3. На основании ретроспективного генетического исследования по типу «случай-контроль» было установлено, что носительство генотипа СТ и Т-аллеля полиморфного варианта 677С/Т (rs1801133) гена MTHFR, наличие 4G-аллеля полиморфного варианта 5G/4G (rs1799768) гена SERPINE-1 (PAI-I) увеличивает относительный риск возникновения преэклампсии: ОР = 1,63 (95 % ДИ: 1,120–2,371), ОР = 1,479 (95 % ДИ: 1,130–1,935) и ОР = 1,336 (95 % ДИ: 1,018–1,755) соответственно.

4. Морфологическое исследование плацентарной у беременных высокой группы риска по развитию преэклампсии, отличалось от группы сравнения статистически значимо низким уровнем экспрессии тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы клеточной адгезии (2,30 % [1,51; 3,07] vs 7,11 % [6,84; 7,50], $p = 0,036$) и высоким уровнем экспрессии эндоглина (6,61 % [6,30; 7,04] vs 3,17 % [2,98; 3,51], $p = 0,014$) соответственно.

5. Построенные нейросетевые модели преэклампсии с учетом анамнестических и клинических факторов риска, лабораторных показателей позволяют прогнозировать развитие преэклампсии с точностью 76,5 %, чувствительностью 62,5 %, специфичностью 90,2 % с последующей возможностью увеличения точности и чувствительности метода.

6. У беременных группы высокого риска по развитию ПЭ прием АСК коррелировал с повышением соотношения VEGFR1/PlGF ($7,69 \pm 0,86$ у.е. vs $5,13 \pm 0,66$ у.е., $t = 2,19$, $p = 0,032$) и сопровождалось снижением удельного веса протеинурии в сроке 28–29 недель беременности (37,5 % vs 64,5 %; $\chi^2 = 4,598$, $p = 0,033$), что позволило в этом сроке рассчитать относительный риск развития протеинурии – (ОР = 0,581; 95 % ДИ: 0,346–0,976).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для стратификации пациенток в группы риска по возникновению ПЭ необходимо учитывать: наличие ПЭ в анамнезе и семейный анамнез, гипотрофию новорожденного при предыдущей беременности, имеющиеся гипертензивные расстройства, сахарный диабет, заболевания ЩЖ и коллагенозы 1.

2. Для прогностической оценки рисков развития ПЭ целесообразно выполнять исследование уровней VEGFR1, PlGF в сыворотке крови в конце второго триместра беременности и рассчитывать их соотношения VEGFR1/PlGF.

3. Разработанные нейросетевые модели прогнозирования ПЭ целесообразно использовать в конце I и/или в конце II триместра гестации для стратификации беременных по группам риска по развитию ПЭ и последующего повышения их чувствительности и специфичности.

4. Генетическое исследование на носительство полиморфных вариантов генов MTHFR (677C/T; rs1801133) и SERPINE/PAI-1 (5G/4G, rs1799768) необходимо использовать на прегравидарном этапе или в I триместре беременности для определения риска развития ПЭ.

5. Беременным с высоким риском развития ПЭ необходимо включать в протокол лечения ацетилсалициловую кислоту в низких дозах с конца I – начала II триместра беременности для снижения рисков развития ПЭ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Современные методы лабораторной диагностики, основываясь на колоссальном массиве данных протеома, секретома и метаболома крови беременных женщин с разными исходами беременности и родов, включая риск развития ПЭ, позволят идентифицировать биомаркеры, которые могут обеспечить надежную раннюю оценку рисков заболевания у бессимптомных беременных женщин, в частности среди целевых групп повышенного риска развития ПЭ на основе их клинического анамнеза или наличия сопутствующих заболеваний и состояний.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пенжоян, Г. А. Возможности прогнозирования преэклампсии / Г. А. Пенжоян, **Ф. Б. Казанчи**, М. Д. Андреева // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия Естественные и технические науки. – 2022. – № 12-2. – С. 245–248. – URL : <https://doi.org/10.37882/2223–2966.2022.12–2.24>. (Перечень ВАК)

2. Пенжоян, Г. А. Современные реалии: плацентарный фактор роста как ранний предиктор преэклампсии / Г. А. Пенжоян, **Ф. Б. Казанчи**, М. Д. Андреева // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия Естественные и технические науки. – 2023. – № 1-2. – С. 59–62. – URL : <https://doi.org/10.37882/2223–2966.2023.01–2.09>. (Перечень ВАК)

3. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023616976** Российская Федерация. Программа прогнозирования нейронными сетями развития преэклампсии беременных : № 2023615433 : заявл. 24.03.2023 : опубл. 04.04.2023 / В. А. Акиньшина, **Ф. Б. Казанчи**, М. Д. Андреева, А. А. Халафян ; заявители и правообладатели Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет». – 2023. – Бюл. № 4. – 1 с. – Объем 17 КБ.

4. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023660732** Российская Федерация. Калькулятор риска развития пре-

эклампсии : № 2023618899 : заявл. 04.05.2023 : опубл. 24.05.2023 / **Ф. Б. Казанчи**, М. Д. Андреева ; заявители и правообладатели **Ф. Б. Казанчи**, М. Д. Андреева. – 2023. – Бюл. № 6. – 1 с. – Объем 11,2 КБ.

5. **Казанчи, Ф. Б.** Разработка модификации скринингового исследования преэклампсии у беременных / **Ф. Б. Казанчи** // Сборник проектов конкурса «Всероссийская научная школа «Медицина молодая» : III научно-образовательный форум, Москва, 07 декабря 2023 года. – М. : Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В. П. Филатова, 2023. – С. 827–836.

6. Предикция преэклампсии (обзор литературы) / **Ф. Б. Казанчи**, С. К. Батмен, Е. А. Бельский [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные науки. – 2024. – № 7. – С. 214–222. – URL : <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2024.7.16>. (**Перечень ВАК**)

7. **Казанчи, Ф. Б.** Морфогистологические и иммуногистохимические особенности плаценты в группах риска по развитию преэклампсии / **Ф. Б. Казанчи**, М. Д. Андреева, А. А. Вережкин // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2025. – Т. 13. – № 2 (48). – С. 38–43. – URL : <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2025-13-2-38-43>. (**Перечень ВАК**)

8. **Казанчи, Ф. Б.** Совершенствование метода скринингового исследования преэклампсии беременных / **Ф. Б. Казанчи**, М. Д. Андреева // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2026. – Т. 14, № 1(51). – С. 67-72. (**Перечень ВАК**)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АСК – ацетилсалициловая кислота

ИГХ – иммуногистохимическое (исследование)

ПЭ – преэклампсия

САД – среднее артериальное давление

КПО – коэффициент площади окрашивания

CD31 – маркеры экспрессии молекул сосудистой адгезии

CD105 – маркеры экспрессии молекул эндоглина

PLGF – плацентарный фактор роста

PAPP-A – ассоциированный с беременностью протеин-A

FMF – фонд медицины плода

VEGFR1 – рецептор васкулярно-эндотелиального фактора роста 1

SERPINE 1 (PAI-I) – сигнатуры гена ингибитора активатора плазминогена 1-го типа

Научное издание

Казанчи Фатима Байзетовна

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 22.09.2026.

Печать трафаретная. Формат 60×84 ¹/₁₆

Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 2682.

Отпечатано в ООО «Издательский Дом – Юг»

350010, г. Краснодар, ул. Зиповская, 9, литер «Г», оф. 41/3

Тел. +7(918) 41-50-571

e-mail: id-yug@id-yug.com Сайт: <https://id-yug.com>