

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.1.003>



Ганчар Е.П.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Метод прогнозирования преэклампсии

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 09.01.2024

Принята: 29.01.2024

Контакты: lena-ganchar@rambler.ru

Резюме

Цель. На основании изучения метаболомного профиля свободных аминокислот у женщин в 1-м триместре беременности создать метод прогнозирования преэклампсии.

Материалы и методы. На 1-м этапе произведен забор плазмы крови у 318 женщин в сроке беременности 11–13 недель. Плазма криоконсервирована в условиях умеренно низкой температуры (-80°C). Произведен анализ исходов беременности и родов. На 2-м этапе в исследование включено 38 пациентов: 1-я группа (основная) – 18 пациентов с диагнозом «преэклампсия»; 2-я группа (контрольная) – 20 женщин с беременностью без осложнений. В плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определено содержание 45 свободных аминокислот, их производных и метаболитов.

Результаты. Методом логистической регрессии получена формула, включающая определение концентрации аспартата и асимметричный диметиларгинин в плазме крови женщин в 1-м триместре беременности, при расчете индекса $p > 0,461$ прогнозируют развитие преэклампсии, а при $p < 0,461$ делают заключение о низком риске развития данного осложнения.

Закключение. Предложен метод прогнозирования преэклампсии с чувствительностью 88,9% и специфичностью 85%.

Ключевые слова: преэклампсия, прогнозирование, аминокислоты, метаболомика

Elena P. Ganchar
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Method for Predicting Preeclampsia

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 09.01.2024

Accepted: 29.01.2024

Contacts: lena-ganchar@rambler.ru

Abstract

Purpose. Based on the study of the metabolomic profile of free amino acids in women in the 1st trimester of pregnancy, create a method for predicting preeclampsia.

Materials and Methods. At the 1st stage, blood plasma was taken from 318 women at 11–13 weeks of gestation. The plasma is cryopreserved at moderately low temperatures (-80°C). An analysis of the outcomes of pregnancy and childbirth was made. At stage 2, the study included 38 patients: group 1 (main) – 18 patients diagnosed with preeclampsia; group 2 (control) – 20 women with pregnancy without complications. In blood plasma, the content of 45 free amino acids, their derivatives and metabolites were determined by high-performance liquid chromatography.

Results. Using the method of logistic regression, a formula was obtained, including the determination of the concentration of aspartate and asymmetric dimethylarginine in the blood plasma of women in the 1st trimester of pregnancy, when calculating the index $p > 0.461$, the development of preeclampsia is predicted, and at $p < 0.461$, a conclusion is made about the low risk of developing this complication.

Conclusion. A method for predicting preeclampsia with a sensitivity of 88.9% and a specificity of 85% was proposed.

Keywords: preeclampsia, prognosis, amino acids, metabolomics

■ ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) – специфическое осложнение беременности, которое развивается во второй ее половине и диагностируется при наличии артериальной гипертензии, протеинурии и часто сопровождается полиорганной дисфункцией/недостаточностью. ПЭ развивается у 5–8% беременных во всем мире и является одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости [2, 3]. В мировом масштабе 10–15% всех случаев смерти матерей связаны с ПЭ и эклампсией [4]. ПЭ в современных условиях все чаще протекает атипично, агрессивно, с быстрой декомпенсацией [5]. Это может быть обусловлено такими особенностями жизни современного общества, как высокий уровень преморбидных состояний и стрессовых ситуаций, употребление пищи, богатой быстрыми углеводами и жирами, широкая распространенность эндокринной патологии, вредных привычек, а также отсроченное материнство [6, 7]. ПЭ отнесена к числу больших акушерских синдромов, то есть осложнений беременности с высокой материнской и перинатальной заболеваемостью и смертностью [8, 9]. До настоящего времени не существует методов патогенетического лечения ПЭ, а единственным эффективным

считается родоразрешение. Большинство авторов придерживаются теории о мультифакториальности данного заболевания, в развитии которого участвуют генетические и средовые факторы [10–12].

Несмотря на большое количество изученных кандидатов биомаркеров, определяющих механизмы развития и прогрессирования ПЭ, их использование не демонстрирует адекватной прогностической картины [13]. Научный поиск должен быть сосредоточен на разработке прогностических моделей, биохимических и биофизических маркеров, которые впоследствии смогут стать точными инструментами прогноза ПЭ. Учитывая сложность диагностики ПЭ и ее многофакторную природу, маловероятно, что будет найден универсальный биомаркер, который мог бы прогнозировать ПЭ со 100%-ной чувствительностью и специфичностью. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на поиск комбинации прогностических биомаркеров, используя современные омикс-технологии, такие как метаболомика, протеомика, геномика, транскриптомика.

Метаболомика – это относительно новая область исследований, которая направлена на систематическое изучение метаболитов (метаболома) в биологических образцах. Данные о человеческом метаболоме в настоящее время включают информацию о 115 518 метаболитах, молекулах, являющихся как непосредственными продуктами эндогенных реакций организма, кодируемыми геномом, так и экзогенными, поступающими из внешней среды с пищей, лекарственными препаратами, образующимися в результате жизнедеятельности микробиоты тела человека. Профиль метаболома здорового человека отличается от больного, при этом метаболомные отличия могут быть установлены значительно ранее клинически значимых симптомов, что делает метаболомику уникальным инструментом доклинической диагностики и потенциальной профилактики развития различных заболеваний [14, 15]. Биологические образцы обладают уникальными и характерными биохимическими составами, которые изменяются в ответ на физиологические или патофизиологические раздражители, образуя уникальный метаболический «отпечаток пальца». С помощью метаболомики можно изучать реакции живых систем на болезни, токсикологические или пищевые факторы, что облегчает понимание механизмов протекания биологических и биохимических процессов в сложных системах. Метаболомика включает комбинированное использование спектрометрических, спектроскопических методов и компьютерных программ. Анализ и интерпретация данных требуют использования многовариантных методов создания классификационных моделей для проверки прогностической способности определенных биомаркеров [16–20].

Таким образом, мы видим, что цель прогностических мероприятий ПЭ – это полноценное обследование беременных группы материнского риска и своевременное начало профилактических мероприятий. Учитывая, что наиболее неблагоприятные материнские и перинатальные исходы возникают при раннем начале ПЭ (до 34 недель беременности), особое значение имеет именно конец 1-го триместра беременности.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании изучения метаболомного профиля свободных аминокислот у женщин в 1-м триместре беременности создать новый метод прогнозирования ПЭ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью создания метода прогнозирования ПЭ на 1-м этапе был произведен забор плазмы крови у 318 женщин с наличием одного и более факторов материнского риска (экстрагенитальная патология (заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринопатии, болезни почек, печени); ПЭ в предыдущей беременности; возраст до 20 лет и старше 30 лет; ожирение; тромбофилии; антифосфолипидный синдром) в сроке 11–13 недель беременности (стратификация материнского риска проведена согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 17 от 19.02.2018 г. «Об утверждении клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии»). Плазма криоконсервирована в условиях умеренно низкой температуры (-80°C). Произведен анализ исходов беременности и родов у данных пациентов.

На 2-м этапе в исследование было включено 38 пациентов: 1-ю группу (основную) составили 18 пациентов с подтвержденным диагнозом ПЭ (МКБ-X – O14); 2-ю группу (контрольную) – 20 женщин с беременностью без осложнений, имеющих один и более факторов материнского риска.

Определение концентрации аминокислот, их производных и метаболитов проводили в научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» на хроматографической системе HPLC Agilent 1200, содержащей 4-канальный градиентный насос, термостат колонок, автосамплер и детектор флуоресценции. Регистрация хроматограмм и их количественная обработка осуществлялись с помощью Agilent ChemStation B 03.01. Содержание общих аминокислот в плазме определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии по модифицированному методу [21].

Определялась концентрация цистеина (Cys), гомоцистеина (Hcy), цистеинил-глицина (CysGly), γ -глутамилцистеина (γGluCys), цистеиновой кислоты (CA), фосфосерина (PSer), цистеинсульфината (CSA), аспартата (Asp), глутатиона (GSH), гомоцистеата (HCA), глутамата (Glu), аспарагина (Asn), серина (Ser), α -аминоадипиновой кислоты (αAAA), глутамина (Gln), гистидина (His), треонина (Thr), 1-метилгистидина (1MHis), 3-метилгистидина (3MHis), глицина (Gly), фосфоэтаноламина (PEA), цитруллина (Citr), аргинина (Arg), ансерина (Ans), аланина (Ala), β -аланина (βAla), карнозина (Car), таурина (Tau), асимметричного диметиларгинина (ADMA), симметричного диметиларгинина (SDMA), α -аминомасляной кислоты (αABA), β -аминомасляной кислоты (βABA), γ -аминомасляной кислоты (GABA), тирозина (Tyr), этаноламина (EA), валина (Val), метионина (Met), цистатионина (Ctn), триптофана (Trp), фенилаланина (Phe), изолейцина (Ile), лейцина (Leu), лизина (Lys), орнитина (Orn).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (SN – AXAR207F394425FA-Q). Применялись методы описательной статистики, методы логистической регрессии и ROC-анализ, при сравнении двух независимых групп по количественному признаку, не подчиняющемуся нормальному распределению, использовали U-критерий Манна – Уитни. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты, включенные в исследование, не имели значимых различий по возрасту, социально-экономическому, соматическому статусу ($p > 0,05$). Гестационный срок



при родоразрешении в основной группе составил 35,4 (33,2–37,2) недели, в контрольной группе – 39,5 (38,5–39,4) ($p<0,05$).

Содержание аминокислот, их производных и метаболитов в плазме крови обследованных пациентов представлено в табл. 1.

Таблица 1
Содержание свободных аминокислот, их производных и метаболитов в сравниваемых группах, мкмоль/л
Table 1
Content of free amino acids, their derivatives and metabolites in the compared groups, $\mu\text{mol/l}$

Показатель	Основная группа, n=18	Контрольная группа, n=20	Статистическая значимость различий
Cys	245,523 [211,657–281,571]	256,896 [219,464–287,889]	U=171, p=0,806
Hcy	9,024 [7,477–12,722]	9,234 [8,401–11,74]	U=174, p=0,874
CysGly	22,594 [21,029–25,54]	20,833 [13,809–26,318]	U=147, p=0,346
γGluCys	12,991 [11,009–15,069]	12,273 [11,166–13,246]	U=158, p=0,534
GSH	4,813 [4,078–7,127]	4,73 [4,145–5,43]	U=169, p=0,762
CA	1,884 [1,844–2,769]	1,768 [1,633–2,026]	U=132, p=0,169
PSer	1,183 [0,917–1,401]*	0,857 [0,73–1,028]	U=105, p=0,028
CSA	1,309 [0,985–1,786]*	0,8 [0,629–1,154]	U=59, p=0,000
Asp	220,608 [117,618–317,55]*	122,961 [107,475–146,15]	U=77, p=0,002
HCA	0,274 [0,2–0,337]	0,252 [0,159–0,348]	U=162, p=0,613
Glu	485,19 [401,191–725,781]*	249,64 [201,892–294,381]	U=21, p=0,000
Asn	146,867 [117,91–175,033]	134,178 [120,233–148,271]	U=132, p=0,167
Ser	342,051 [252,528–369,417]*	248,81 [230,942–272,502]	U=83, p=0,004
αAAA	3,948 [3,295–4,67]	3,598 [3,299–4,057]	U=144, p=0,303
Gln	1027,506 [904,399–1161,951]	1008,415 [957,958–1099,339]	U=174, p=0,874
His	85,446 [76,823–95,242]	79,61 [74,462–87,772]	U=143, p=0,29
Hse	0,175 [0,068–0,219]	0,162 [0,102–0,205]	U=178, p=0,965
Gly	109,135 [94,554–38,181]*	83,7 [76,322–91,798]	U=84, p=0,004
PEA	0,34 [0,225–0,475]*	0,221 [0,136–0,312]	U=96, p=0,013
Thr	637,24 [458,931–703,937]*	514,317 [447,482–556,329]	U=118, p=0,072
1-MHis	3,114 [2,8–3,657]*	2,668 [2,517–2,965]	U=101, p=0,02
3-MHis	3,178 [2,208–5,168]	2,748 [2,198–4,077]	U=165, p=0,675
Ctr	38,549 [31,845–50,356]*	32,288 [29,281–36,951]	U=89, p=0,007
Arg	125,817 [105,342–163,88]	123,175 [109,22–136,337]	U=162, p=0,613
Ans	0,553 [0,521–0,922]	0,694 [0,494–1,135]	U=146, p=0,331
βAla	2,199 [1,745–2,776]	2,528 [2,284–2,81]	U=131, p=0,158
Car	0,393 [0,255–0,499]	0,392 [0,264–0,496]	U=179, p=0,988
Ala	1108,026 [959,035–1449,874]	1074,584 [985,895–1206,428]	U=159, p=0,553
Tau	93,704 [68,457–121,826]*	70,231 [57,034–85,818]	U=109, p=0,039
ADMA	0,889 [0,63–1,163]*	0,571 [0,499–0,683]	U=49, p=0,000
SDMA	0,758 [0,676–1,005]	0,729 [0,601–0,832]	U=142, p=0,276
αABA	27,343 [20,165–42,373]*	41,676 [33,902–51,433]	U=98, p=0,016
βABA	1,404 [1,147–2,073]	1,385 [1,08–1,623]	U=156, p=0,496

Окончание таблицы 1

GABA	0,982 [0,676–1,7]	0,663 [0,491–1,171]	U=114, p=0,055
Tyr	111,839 [86,922–137,854]	103,548 [89,908–110,834]	U=125, p=0,112
EA	10,978 [9,15–12,502]	9,486 [8,761–10,461]	U=121, p=0,087
Val	581,065 [498,071–662,907]	544,525 [504,038–626,778]	U=153, p=0,443
Met	50,656 [48,513–58,613]	48,172 [42,916–55,269]	U=134, p=0,186
Ctn	8,664 [5,12–17,13]	9,995 [6,481–14,759]	U=179, p=0,988
Trp	159,584 [134,418–179,613]	171,379 [151,36–181,27]	U=150, p=0,393
Phe	222,976 [157,904–270,161]*	157,445 [154,712–171,519]	U=93, p=0,01
Ile	167,763 [136,82–191,863]	150,366 [133,381–173,757]	U=135, p=0,196
Leu	297,463 [231,986–347,614]	273,631 [240,163–293,164]	U=147, p=0,346
Orn	95,709 [75,532–150,679]*	60,049 [55,176–66,596]	U=61, p=0,000
Lys	611,076 [434,886–761,256]*	513,309 [448,89–601,891]	U=53, p=0,000

Примечания: данные представлены в виде медианы, 25-й и 75%-й процентиля; * статистически значимые различия (U-критерий Манна – Уитни, p<0,05).

При анализе полученных данных было выявлено, что концентрация 16 параметров в сравниваемых группах статистически значимо различается: концентрация фосфосерина (PSer), цистеинсульфината (CSA), аспартата (Asp), глутамата (Glu), серина (Ser), глицина (Gly), фосфоэтаноламина (PEA), треонина (Thr), 1-метилгистидина (1MHis), цитруллина (Ctr), таурина (Tau), асимметричного диметиларгинина (ADMA), α-аминомасляной кислоты (αABA), фенилаланина (Phe), лизина (Lys), орнитина (Orn).

С целью выявления признаков, ассоциированных с ПЭ, была выполнена множественная логистическая регрессия исследуемых показателей. Снижение количества переменных модели без существенного снижения ее прогностической значимости являлось важной задачей данного этапа. Для этого с помощью процедуры Борута провели предварительный отбор переменных. Значимости переменных в порядке их убывания представлены в табл. 2.

Таблица 2
Средняя значимость переменных в порядке убывания, мкмоль/л
Table 2
Average significance of variables in descending order, μmol/l

Показатель	Среднее значение	Медиана
Glu	12,048	12,419
Orn	7,31	7,313
Asp	7,246	7,223
αABA	6,694	6,871
Gly	6,26	6,338
ADMA	5,918	6,116
CSA	5,143	5,194
PEA	4,466	4,45
Ser	3,928	3,86
Phe	3,637	3,645
1MHis	2,427	2,502
Tau	2,256	2,21



Окончание таблицы 2

CA	1,581	1,703
Tyr	1,636	1,688
Lys	1,31	1,288
Thr	1,242	1,135
PSer	1,111	1,063
GABA	0,857	0,878
HpTau	0,515	0,768
CysGly	0,815	0,729
Trp	0,287	0,728
GSH	0,611	0,674
Ctr	0,828	0,647
EA	0,509	0,479
Leu	0,495	0,411
Arg	-0,003	0,252
Asn	0,381	0,21
γGluCys	0,098	0,141
Ile	-0,087	0,133
βAla	0,175	0,087
Car	0,133	0,075
Gln	-0,201	-0,092
Cys	-0,271	-0,328
Ans	0,113	-0,386
HCA	-0,448	-0,406
βABA	-0,583	-0,497
Ala	-0,264	-0,63
SDMA	-0,393	-0,681
Val	-0,571	-0,693
His	-0,606	-0,7
Ctn	-0,754	-0,8
Met	-0,54	-0,805
αAAA	-0,722	-0,81
Hcy	-0,863	-0,923
Hse	-1,005	-0,981
3MHis	-1,27	-1,371

Для дальнейшего анализа были отобраны показатели со значимостью $>5,0$. Сравнение многофакторных регрессионных моделей, построенных с использованием переменных из этого списка, по минимальной величине AIC (информационного критерия Акаике) и имеющих достоверные коэффициенты регрессии, позволило выбрать только одну наиболее оптимальную модель. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа представлены в табл. 3.

Значимость полученной регрессионной модели подтверждается высокой достоверностью коэффициентов регрессии и величиной R^2 Макфаддена (аналог

Таблица 3
Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа
Table 3
Results of multivariate logistic regression analysis

Незави-симый пара-метр	Параметр регрессион-ного уравне-ния (В)	Стан-дартная ошибка	Тест Вальда	р	Отноше-ние шан-сов (ОШ)	Границы 95% доверительно-го интервала ОШ	
						Нижняя	Верхняя
	-12,5	4,74	-2,64	0,00835			
Asp	0,3786	0,029	0,0142	0,0404	1,029	1,006	1,066
ADMA	-0,2438	12	5,56	0,0315	155756,7	19,6337	117236451051,6

коэффициента детерминации для логистической регрессии), значение которого составило 58,7%, а также низкой (относительно других моделей) величине AIC=21,4.

Оценку риска развития ПЭ можно вычислить по формуле, полученной на основании построенной регрессионной модели:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}},$$

где р – вероятность развития ПЭ;
 $z = b_0 + b_1 [Asp] + b_2 [ADMA];$
 $b_0 = -12,5; b_1 = 0,029; b_2 = 12;$
[Asp] = концентрация аспартата (мкмоль/л);
[ADMA] = концентрация асимметричного диметиларгинина (мкмоль/л);
е – основание натурального логарифма (е=2,718).

При расчетном значении $p > 0,461$ прогнозируется высокая вероятность раз-вития ПЭ.

Оценки качества множественной логистической регрессионной модели: кри-терий Хосмера – Лемешова ($\chi^2=1,46; p=0,99$); чувствительность метода – 88,9%, специфичность – 85,0%, прогностическая ценность положительного результата (PPV) – 84,2%, прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) – 89,5%.

Точка разделения вычислялась методом минимакса (рис. 1).

Прогностическая эффективность полученной модели была оценена при помощи ROC-анализа. Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,940 (95% ДИ 0,872; 1,0) (рис. 2).

Работоспособность заявленного метода подтверждается следующими клиниче-скими примерами.

Пример 1. Пациентка Н., 32 года. В сроке 11–13 недель определили в плазме кро-ви концентрацию аспартата – 254,56 мкмоль/л, асимметричный диметиларгинин – 0,95985 мкмоль/л, произвели расчет по предложенной формуле, получили резуль-тат $p=0,99$. Женщина была госпитализирована в стационар в сроке беременности 32 недели с клиникой тяжелой ПЭ. Выполнено экстренное кесарево сечение. Родил-ся живой недоношенный ребенок весом 1200 г, ростом 34 см, госпитализирован в отделение интенсивной терапии и реанимации новорожденных.

Пример 2. Пациентка Т., 31 год. В сроке 11–13 недель определили в плазме крови концентрацию аспартата – 112,439 мкмоль/л и асимметричный диметиларгинин – 0,66979 мкмоль/л, произвели расчет по предложенной формуле, получили результат

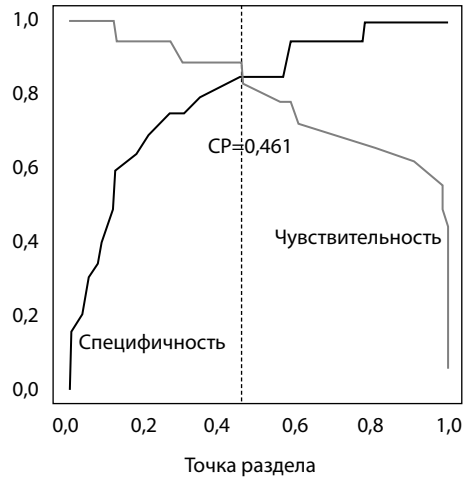


Рис. 1. Графическое изображение точки разделения
Fig. 1. Graphic representation of the separation point

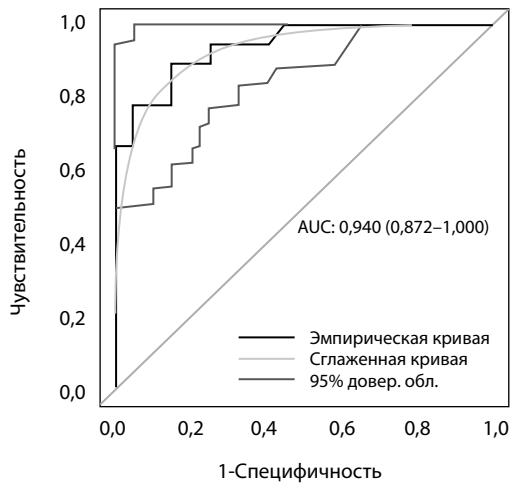


Рис. 2. ROC-анализ – прогностическая эффективность полученной модели
Fig. 2. ROC analysis – predictive efficiency of the resulting model

$p=0,231$. Беременность завершилась срочными родами в сроке 39–40 недель и рождением живого доношенного ребенка с массой тела 3400 г, ростом 51 см.

Интересен факт выделения ADMA – аминокислоты эндогенного происхождения, как прогностического маркера. В ряде исследований доказано, что уровни ADMA значительно увеличивается при ПЭ. ADMA – антиангиогенный фактор, снижающий экспрессию VEGF в эндотелиальных клетках и препятствующий образованию

оксида азота (NO). Под действием протеинаргинин-N-метилтрансфераз L-аргинин метилируется с образованием ADMA. Повышенные уровни ADMA вовлечены в патофизиологию заболеваний кровеносной системы, поэтому служат прогностическим маркером тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний [22, 23]. В нашей работе мы показали рост данного маркера уже в 1-м триместре.

Asp – алифатическая заменимая аминокислота, участвующая в образовании пиримидиновых оснований, мочевины. Asp является возбуждающим нейротрансмиттером, активируя NDMA-рецепторы и стимулируя высвобождение L-глутамата [24]. Возможно, данный факт играет сочтанную роль в генезе ПЭ.

■ ВЫВОДЫ

1. В плазме крови в 1-м триместре беременности у женщин материнского риска по ПЭ концентрация 16 аминокислот и их производных статистически значимо различается по сравнению с контрольной группой: фосфосерин (P_{Ser}), цистеинсульфинат (CSA), аспартат (Asp), глутамат (Glu), серин (Ser), глицин (Gly), фосфоэтаноламин (PEA), треонин (Thr), 1-метилгистидин (1MHis), цитруллин (Citr), таурин (Tau), асимметричный диметиларгинин (ADMA), α-аминомасляная кислота (αABA), фенилаланин (Phe), лизин (Lys), орнитин (Orn).
2. Методом логистической регрессии создан новый высокоточный метод прогнозирования ПЭ, включающий определение концентрации аспартата и асимметричного диметиларгинина с чувствительностью 88,9% и специфичностью 85%.
3. Прогнозирование ПЭ в 1-м триместре беременности позволит своевременно начать профилактические мероприятия у беременных группы материнского риска развития ПЭ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sibai B.M. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003;102(1):181–192. doi.org/10.1016/S0029-7844(03)00475-7
2. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122–1131. doi.org/10.1097/01.aog.0000437382.03963.88
3. Magee L.A., Pels A., Helewa M., Rey E., von Dadelszen P. Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(5):416–441. doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30588-0
4. Jhee J.H., Lee S., Park Y., Lee S.E., Kim Y.A., Kang S.W., Kwon J.Y., Park J.T. Prediction model development of late-onset preeclampsia using machine learning-based methods. *PLoS One.* 2019;14:8. doi.org/10.1371/journal.pone.0221202
5. Shalina R.I., Kurtser M.A., Shtabnitsky A.M. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome during atypical preeclampsia and eclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017;1:89–93. (in Russian)
6. Kabochkin A.A., Piven E.A. On the issue of the effectiveness of medical examination for pregnant women. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova.* 2014;2:91–93. (in Russian)
7. Kovalenko M.S., Efremova M.G., Okorochkova Yu.V. Features of the course of pregnancy and delivery in first-time critical age groups. *Nauka molodyh.* 2014;1:94–99. (in Russian)
8. Nosenko E.N., Zhuk. S.I., Rutinskaya A.V. Problematic issues of major obstetric syndromes. *Zhenskij doctor.* 2017;2(70):28–35. (in Russian)
9. Di Renzo G.C. The great obstetrical syndromes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2009;22(8):633–635.
10. Skripnichenko Yu.P., Baranov I.I., Vysokikh M.Yu. et al. Redox reactions in pregnant women are the key to predicting complications of gestation. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2017;2(16):31–36. (in Russian)
11. Volkova E.V., Lysyuk E.Yu., Vinokurova I.N. et al. Optimization of management tactics for pregnant women with preeclampsia. *Problemy reprodukcii.* 2012;6:63–67. (in Russian)
12. Pavlov K.A., Dubova E.A., Shchegolev A.I. Fetoplacental angiogenesis during normal pregnancy: the role of placental growth factor and angiopoietins. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2010;6:10–15. (in Russian)
13. Sidorova I.S., Unanyan A.L., Nikitina N.A., McDonnell V.A., Ageev M.B. Modern possibilities of prediction and early diagnosis of preeclampsia. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa.* 2021;21(6):32–43. doi.org/10.17116/rosakush20212106132
14. Trivedi D.K., Hollywood K.A., Goodacre R. Metabolomics for the masses: The future of metabolomics in a personalized world. *New Horiz Transl Med.* 2017;3(6):294–305.

15. Metabolomics: a global biochemical approach to drug response and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48:653–683. doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094715
16. Nicholson J.K. Metabolomics. *Nature.* 2008;455(7216):1054–1056. doi: 10.1038/4551054a
17. Spratlin J.L., Serkova N.J., Eckhardt S.G. Clinical Applications of Metabolomics in Oncology: A Review. *J Clin Cancer Res.* 2009;15:431–440. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1059
18. Nicholson J.K., Connelly J., Lindon J.C., Holmes E. Metabolomics: A platform for studying drug toxicity and gene function. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1:153–161. doi: 10.1038/nrd728.
19. Zeisel S.H., Waterland R.A., Ordovás J.M., Muoio D.M., Jia W., Fodor A. Highlights of the 2012 Research Workshop: Using Nutrigenomics and Metabolomics in Clinical Nutrition Research. *J Parent Ent Nutr.* 2013;37:190–200. doi: 10.1177/0148607112462401
20. Madsen R., Lundstedt T., Trygg J. Chemometrics in metabolomics – A review in human disease diagnosis. *Anal Chim Act.* 2010;659:23–33. doi: 10.1016/j.jaca.2009.11.042
21. Naumov A.V., Doroshenko E.M. Determination of homocysteine by HPLC with pre-column derivatization in microvolumes of biological fluids. *Sbornik tezisev dokladov Respublikanskoj nauchnoj konferencii po analiticheskoj himii s mezhdunarodnym uchastiem «Analitika RB – 2010»*, Minsk, 138. (in Russian)
22. Braekke K., Ueland P.M., Harsem N.K., Staff A.C. Asymmetric dimethylarginine in the maternal and fetal circulation in preeclampsia. *Pediatr Res.* 2009;66(4):411–415. doi.org/10.1203/pdr.0b013e3181b33392.
23. Savvidou M.D., Hingorani A.D., Tsikas D., Frölich J.C., Vallance P., Nicolaides K.H. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet.* 2003;361(9368):1511–1517. doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13177-7/
24. Okonenko T.I., Kartysheva K.Yu., Antropova G.A., Novikova A.P. Physiological mechanisms of nonessential proteinogenic amino acids and their significance for neurology. *Vestnik NovGU. Ser.: Medicinskie nauki.* 2022;4(129):61–65. doi: https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.4(129).61-65. (in Russian)