

Ранні маркери преєклампсії: сучасний стан, аналіз та перспективи застосування

Г. І. Іщенко^{ORCID}

Державна установа «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України», м. Київ

Преєклампсія ускладнює від 2 % до 8 % вагітностей і є однією з головних причин перинатальної материнської і дитячої смертності у світі. Виявлення високого ризику на ранніх строках вагітності сприяє зменшенню ускладнень і вчасному впровадженню профілактичних заходів.

Мета роботи – оцінити сучасний стан досліджень ранніх біомаркерів преєклампсії, проаналізувати їхню прогностичну цінність і визначити перспективи впровадження у клінічну практику.

Матеріали і методи. Проаналізовано сучасний стан досліджень щодо таких біомаркерів, як плацентарні білки, судинні фактори росту та їхні співвідношення, а також потенційні молекулярні маркери. Здійснили систематичний огляд з елементами метааналізу публікацій за період з 2000 року до 30.06.2024 року. Пошук здійснено в наукометричних базах PubMed / MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science та Cochrane Library; додатково переглянуто Google Scholar (перші 200 результатів), ClinicalTrials.gov та ProQuest Dissertations & Theses. Використано MeSH/Emtree та вільні ключові слова: preeclampsia, biomarker, placental growth factor, PIGF, sFlt-1, sFlt-1/PIGF, PP-13, PAPP-A, microRNA, first trimester, prediction, screening. До огляду включали статті, де наведено результати досліджень за участю людей (проспективні, ретроспективні когорти, випадок-контроль), систематичні огляди і метааналізи, під час яких досліджували біомаркери у I–II триместрах. Не аналізували випадки, роботи без первинних даних і дослідження з кількістю учасників менше ніж 10. Згідно з наведеними даними, обґрунтовано роль комбінацій біомаркерів для підвищення точності ранньої діагностики, визначено перспективи їх впровадження у клінічну практику.

Результати. Узагальнення свідчить про послідовне раннє зниження PIGF і підвищення sFlt-1 у вагітних, що пізніше спричинило преєклампсію. Співвідношення sFlt-1/PIGF мало найвищу прогностичну точність. Орієнтовні показники: PIGF – чутливість ~78 %, специфічність ~85 %; sFlt-1 – чутливість ~82 %, специфічність ~80 %; sFlt-1/PIGF – чутливість ~85 %, специфічність ~88 %. Обмеження включають передусім гетерогенність популяцій, відмінності лабораторних методик і відсутність уніфікованих порогових значень.

Висновки. PIGF, sFlt-1 та їхнє співвідношення – перспективні ранні маркери преєклампсії. Для клінічного впровадження потрібні стандартизація методик, визначення клінічно значущих порогів і розроблення доступних швидких тестів, доцільним є здійснення великих мультицентрових валідаційних досліджень, а інтеграція біомаркерів із клінічними факторами підвищить ефективність скринінгу і превенції.

Ключові слова: преєклампсія, біомаркери, діагностика, ускладнення вагітності.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 2(155). С. 181-184

Early markers of preeclampsia: a current state, analysis, and clinical implementation prospects

G. I. Ishchenko

Preeclampsia (PE) complicates 2 % to 8 % of pregnancies and remains the leading cause of perinatal maternal and neonatal mortality worldwide. Early identification of high-risk pregnancies allows for the reduction of complications and the implementation of preventive measures.

Aim. To assess the current state of research on early biomarkers of PE, analyze their prognostic value, and determine the prospects for implementation in clinical practice.

Materials and methods. The article analyzes the current state of research regarding early biomarkers of PE, analyze their diagnostic accuracy, and determine the prospects for their integration into routine clinical practice. A systematic review (incorporating meta-analysis elements) of publications was conducted covering the period from 2000 to 30.06.2024. Databases searched included PubMed / MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science and Cochrane Library; additionally, Google Scholar (first 200 results), ClinicalTrials.gov and ProQuest Dissertations & Theses. MeSH / Emtree and free keywords were used: preeclampsia, biomarker, placental growth factor, PIGF, sFlt-1, sFlt-1/PIGF, PP-13, PAPP-A, microRNA, first trimester, prediction, screening. Human studies (prospective / retrospective cohorts, case-control), systematic reviews and meta-analyses that evaluated biomarkers in the I–II trimesters were included; cases, works without primary data and studies with $n < 10$ were excluded. The presented data substantiate the role of biomarker combinations in increasing the accuracy of early diagnosis, and the prospects for their implementation in clinical practice are discussed.

Results. The synthesis of data confirms a consistent early decrease in PIGF and an increase in sFlt-1 in pregnant women who subsequently develop PE. The sFlt-1/PIGF ratio emerged as the most robust predictor. Pooled diagnostic performance indices were: PIGF – sensitivity ~78 %, specificity ~85 %; sFlt-1 – sensitivity ~82 %, specificity ~80 %; sFlt-1/PIGF – sensitivity ~85 %, specificity ~88 %. The main limitations include population heterogeneity, differences in laboratory methods, and the absence of universally standardized cutoff values for different gestational ages.

Conclusions. PIGF, sFlt-1 and their ratios are promising early markers for PE screening. To facilitate clinical implementation, there is an urgent need for standardization of laboratory methods, identification of clinically validated thresholds, development of affordable rapid tests, and large multicenter validation studies. Integrating these biomarkers with clinical risk factors remains the most effective strategy for early-onset PE prediction.

Keywords: preeclampsia, biomarkers, diagnosis, pregnancy complications.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(2):181-184

Преєклампсія (ПЕ) є однією з найактуальніших проблем сучасної акушерської практики. За статистикою, її виявляють у 2–8 % вагітних, вона є причиною до 15 % випадків материнської смертності [1,2]. Етіологію та патофізіологію преєклампсії досі остаточно не з'ясовано [3]. В аспекті клініки вона характеризується постійною гіпертензією, набряками та протеїнурією, що зазвичай виникають після 20 тижня вагітності [4,5]. Разом із тим, їх розвиток можна заздалегідь прогнозувати завдяки виявленню біомаркерів, що змінюються ще в ранні терміни вагітності [6,7].

За останнє десятиліття збільшилася частота виникнення ПЕ. На думку дослідників, це пов'язано зі збільшенням поширеності таких факторів ризику, як вік матері, хронічна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння до вагітності та множинні вагітності [2,8,9].

Згідно з сучасними гіпотезами, порушена імунна відповідь, що спричиняє аномальну плацентацию і зменшення перфузії плаценти на ранніх етапах вагітності, призводить до ішемії синцитіотрофобласта та його відшарування [10,11]. Надмірне відшарування синцитіотрофобласта зумовлює тяжкі пошкодження судинного ендотелію [12]. Це спричиняє експоненційне продукування численних цитокінів і факторів росту, що виявляють за клінічними симптомами ПЕ [13,14]. Механізм активації імунної відповіді, який запускає цей каскад, досі залишається невідомим, проте припускають, що він працює разом із додатковими факторами ризику, зокрема материнськими факторами та чинниками довкілля [2].

Діагностика ПЕ складна, оскільки ґрунтується на неспецифічних ознаках захворювання. Останні дослідження спрямовані на ідентифікацію біомолекул, що потенційно можуть бути використані у діагностичних процедурах. Біомаркери ПЕ належать до різних категорій, і до цього переліку активно додають нові молекули. Поєднання молекулярних досліджень і клінічних даних сприяє створенню точних прогнозних моделей [6,15]. Втім, проблемною залишається низка аспектів патології, що пов'язано з гетерогенністю досліджень, відсутністю стандартизації та складністю біологічних механізмів.

Рання діагностика ПЕ дає змогу запобігти розвитку ускладнень, вчасно вжити превентивних заходів і застосувати більш індивідуалізований підхід. Тому пошук і валідація біомаркерів є пріоритетом сучасних досліджень.

Мета роботи

Оцінити сучасний стан досліджень ранніх біомаркерів преєклампсії, проаналізувати їхню прогностичну цінність і визначити перспективи впровадження у клінічну практику.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили систематичний огляд з елементами метааналізу літератури за період з 2000 року до червня 2024 року. Пошук здійснили в електронних базах PubMed / MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science та Cochrane Library. Для виявлення «сірої» літератури переглянуто ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP, ProQuest Dissertations & Theses та Google Scholar (перші 200

релевантних результатів). Додатково застосовано reference chaining (перегляд бібліографій включених робіт) і forward citation tracking у Web of Science. Використали такі ключові слова та комбінації (Boolean): preeclampsia, early markers, biomarkers, PIGF, sFlt-1, sFlt-1/PIGF, PP-13, PAPP-A, prediction, first trimester, second trimester.

Статті для огляду відбирали за такими критеріями: дослідження здійснене за участю людей, наведено результати оцінювання рівнів біомаркерів у I–II триместрах; до аналізу включали оригінальні проспективні та ретроспективні (зокрема когортні та «випадок – контроль») дослідження, а також систематичні огляди й метааналізи. Виключали повідомлення про поодинокі випадки, огляди без первинних даних, роботи з малими вибірками ($n < 10$) та очевидними методологічними похибками. Якість досліджень оцінено за QUADAS-2.

Результати

Механізми розвитку преєклампсії та можливі біомаркери. ПЕ визначають як мультифакторне захворювання, що виникає внаслідок порушення плацентарної функції, судинної дисфункції та імунологічних порушень [6,7,10,16]. Це спричиняє порушення судинного тону, ендотеліальної функції та підвищення рівня судинних факторів.

Основні механізми ПЕ включають порушення розвитку плацентарних судин, дисбаланс судинних факторів (збільшення sFlt-1, зниження PIGF) [5,8,23], запальні процеси й оксидативний стрес. Враховуючи ці механізми, об'єктами досліджень є молекули, що залучені до цих порушень.

Здійснили систематичний огляд і метааналіз досліджень, під час яких оцінювали ефективність біомаркерів (табл. 1) у прогнозуванні ПЕ на ранніх термінах (першому та другому триместрах) вагітності [4,5,10,17]. Встановлено, що найчастіше досліджували PIGF (фактор росту плаценти), PAPP-A (плазмовий білок, асоційований із вагітністю), sFlt-1 (сироватковий фактор росту ендотелію судин), PP-13 (плацентарний білок 13).

Як біомаркери для раннього прогнозування ПЕ визначено плацентарні білки PIGF і sFlt-1, співвідношення sFlt-1/PIGF, а також окремі інші молекули і судинні фактори, генетичні та епігенетичні маркери (табл. 2).

Одним із найбільш досліджених є фактор росту плаценти (PIGF) та його антагоніст – сироватковий фактор росту ендотелію судин (sFlt-1) [6,8]. Вони беруть участь у регуляції ангіогенезу, а їхній дисбаланс характерний для розвитку ПЕ. Встановлено, що PIGF зазвичай знижується за кілька тижнів до виникнення клінічних ознак ПЕ, і тому він є перспективним маркером для раннього скринінгу. sFlt-1 підвищується за кілька тижнів до появи симптомів, а отже також дає змогу прогнозувати ускладнення. Комбінація рівнів цих білків у формі співвідношення має високу чутливість і специфічність для прогнозування преєклампсії.

Підтверджено, що співвідношення sFlt-1/PIGF є точнішим маркером, ніж окреме оцінювання рівнів цих білків. Високі значення співвідношення фіксують ще до виникнення гіпертензії та білкової дегазації [18,19].

Таблиця 1. Потенційні біомаркери для раннього виявлення преєклампсії

Категорія	Назва біомаркера	Молекулярна функція	Основне значення при ПЕ	Спостереження
Проангіогенні	VEGF, PlGF	Стимулюють розвиток судин	Зниження у ПЕ	Знижені рівні у вагітних із ПЕ
Анти-ангіогенні	sFlt-1, sEng	Інгібують VEGF і TGF- β	Зростають у ПЕ	Підвищуються за 5 тижнів до симптомів
Імунологічні	Автоантитіла до AT1	Активують вазоконстрикцію	Виявлені у ПЕ	Можуть бути ранніми маркерами
Система ренін-ангіотензин	Анти-AT1 автоантитіла	Сприяють гіпертензії	Виявлені у ПЕ	Потенційно прогностичний маркер
Біомаркери плаценти	PP-13, PAPP-A	Імуномодують і регулюють вагітність	Знижуються при високому ризику	Важливі для ранньої діагностики
Метаболічні	Вісфатин	Регулює глюкозний обмін	Залежно від дослідження, змінюється	Потребує додаткових досліджень

Таблиця 2. Основні біомаркери та їхні характеристики у прогнозуванні ПЕ

Біомаркер	Зміни при ПЕ	Чутливість, %	Специфічність, %
PlGF	Знижений	78	85
sFlt-1	Підвищений	82	80
sFlt-1/PlGF ratio	Вищий при ПЕ	85	88
PP-13	Знижений	70	75

До інших потенційних маркерів належать такі вірусні та цитокінові маркери, як IL-6 і TNF- α , маркери оксидативного стресу, молекули, що регулюють функцію ендотелію (VCAM-1, ICAM-1), плацентарні білки (PP-13), які знижуються при ризику розвитку ускладнень [11,15,16,20].

Щодо генетичних та епігенетичних маркерів, нині досліджують гени, які регулюють судинний розвиток і функцію плаценти, а також мікроРНК [13,16,21].

Валідація біомаркерів у клінічних дослідженнях. За результатами різноманітних досліджень підтверджено, що рівень PlGF і sFlt-1 у крові вагітних можна визначати вже на строку 11–13 тижнів [7,8]. Встановлено, що у вагітних із високим ризиком ПЕ ці рівні мають характерні зміни ще до появи клінічних проявів.

Підтверджено, що використання комбінацій біомаркерів у поєднанні з клінічними даними істотно підвищує точність прогнозу [14,22,23].

Для широкого застосування біомаркерів під час прогнозування та діагностики ПЕ доцільними є такі заходи: стандартизація методів визначення, встановлення порогових значень для різних груп ризику; розроблення доступних і швидких тест-систем; здійснення мультицентрових досліджень для підтвердження ефективності [18,24,25].

Застосування таких тестів сприятиме ефективному впровадженню індивідуалізованого підходу до ведення вагітних. Це дасть змогу поліпшити профілактичні заходи і запобігти розвитку ускладнень [26,27].

Висновки

1. Ранні біомаркери, зокрема рівні PlGF, sFlt-1 та їх співвідношення, мають високий потенціал для прогнозування преєклампсії ще до появи клінічних ознак.

2. Впровадження цих біомаркерів у клінічну практику сприятиме підвищенню ефективності профілактики преєклампсії та оптимізації ведення вагітності.

3. Пошук і впровадження ефективних ранніх маркерів преєклампсії має потенціал для значного поліпшення перинатального здоров'я та зменшення рівня ускладнень, а це є актуальним завданням сучасної акушерської науки і медицини загалом.

Перспективи подальших досліджень передбачають здійснення масштабних проспективних когортних до-

сліджень для валідації та стандартизації знайдених біомаркерів, а також на розроблення інтегрованих діагностичних платформ, що можуть забезпечити високий рівень чутливості та специфічності. Особливу увагу слід приділити вивченню патогенетичних механізмів, що спричиняють зміни рівнів біомаркерів. Це сприятиме не лише удосконаленню методів ранньої діагностики ПЕ, але й розробці цілеспрямованих терапевтичних підходів. Крім того, доцільним є розроблення швидких тест-систем, стандартизацію методів і широке мультицентрове дослідження.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 24.10.2025

Після доопрацювання / Revised: 03.12.2025

Схвалено до друку / Accepted: 22.12.2025

Відомості про автора:

Іщенко Г. І., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві, Державна установа «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0003-0700-4517

Information about the author:

Ishchenko G. I., MD, PhD, Senior Researcher at the Department of Prevention and Treatment of Purulent-Inflammatory Diseases in Obstetrics, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.



Ганна Іщенко (Ganna Ishchenko)
annaishchenko15@gmail.com

References

1. Akbari R, Hantoushadeh S, Panahi Z, Bahonar S, Ghaemi M. A bibliometric review of 35 years of studies about preeclampsia. *Front Physiol.* 2023;14:1110399. doi: 10.3389/fphys.2023.1110399

2. Valdés G. Focus on today's evidence while keeping an eye on the future: lessons derived from hypertension in women. *J Hum Hypertens*. 2022;36(10):882-6. doi: [10.1038/s41371-021-00652-y](https://doi.org/10.1038/s41371-021-00652-y)
3. Liu M, Niu Y, Ma K, Leung P, Chen ZJ, Wei D, et al. Identification of novel first-trimester serum biomarkers for early prediction of preeclampsia. *J Transl Med*. 2023;21(1):634. doi: [10.1186/s12967-023-04472-1](https://doi.org/10.1186/s12967-023-04472-1)
4. Shahid R, Bari MF, Hussain M. Serum biomarkers for the prediction and diagnosis of preeclampsia: A meta-analysis. *J Taibah Univ Med Sci*. 2021;17(1):14-27. doi: [10.1016/j.jtumed.2021.07.003](https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2021.07.003)
5. Xu L, Wang X, Wang C, Li W, Liu H. L-arginine supplementation improved neonatal outcomes in pregnancies with hypertensive disorder or intrauterine growth restriction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2022;41(7):1512-22. doi: [10.1016/j.clnu.2022.05.014](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.05.014)
6. Tong S, Kaitu'u-Lino TJ, Hastie R, Brownfoot F, Cluver C, Hannan N. Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new horizons for the prevention or treatment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1157-70. doi: [10.1016/j.ajog.2020.09.014](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.014)
7. Freimane KZ, Kerrigan L, Eastwood KA, Watson CJ. Pre-Eclampsia Biomarkers for Women With Type 1 Diabetes Mellitus: A Comprehensive Review of Recent Literature. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:809528. doi: [10.3389/fbioe.2022.809528](https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.809528)
8. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita AT, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(14):1690-02. doi: [10.1016/j.jacc.2020.08.014](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.014)
9. Magee LA, Nicolaidis KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2022;386(19):1817-32. doi: [10.1056/NEJMra2109523](https://doi.org/10.1056/NEJMra2109523)
10. Whigham CA, Hastie R, Hannan NJ, Brownfoot F, Pritchard N, Cannon P, Nguyen TV, Kandel M, Masci J, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Placental growth factor is negatively regulated by epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling. *Placenta*. 2021;114:22-28. doi: [10.1016/j.placenta.2021.08.002](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.08.002)
11. Reddy M, Rolnik DL, Poon L, Han A, Bujold E, Belizán M, et al. Preventing pre-eclampsia and its complications. In: Hanson C, Vousden N, editors. *Glob Libr Women S Med*. London, UK: 2022. Available from: <http://doi.org/10.3843/GLOWM.416343>
12. Sande AK, Dalen I, Torkildsen EA, Sande RK, Morken NH. Pregestational maternal risk factors for preterm and term preeclampsia: A population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;102(11):1549-57. doi: [10.1111/aogs.14642](https://doi.org/10.1111/aogs.14642)
13. Beniuk VO, Komar VM, Kovalyuk TV, Lastovetska LD, Shcherba OA, Shapovalyuk OV. [Anamnestic predictors of preeclampsia risk: a modern view on the problem]. *Reproductive health of woman*. 2025;(3):104-12. Ukrainian. doi: [10.30841/2708-8731.3.2025.331554](https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2025.331554)
14. Yip KC, Luo Z, Huang X, Lee W, Li L, Dai C, et al. The role of aspirin dose and initiation time in the prevention of preeclampsia and corresponding complications: a meta-analysis of RCTs. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;305(6):1465-79. doi: [10.1007/s00404-021-06349-4](https://doi.org/10.1007/s00404-021-06349-4)
15. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lo pez N, Chaemsaitong P, Jaovisidha A, et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):844-66. doi: [10.1016/j.ajog.2021.11.1356](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.1356)
16. Sutton EF, Rogan SC, Lopa S, Sharbaugh D, Muldoon MF, Catov JM. Early Pregnancy Blood Pressure Elevations and Risk for Maternal and Neonatal Morbidity. *Obstet Gynecol*. 2020;136(1):129-39. doi: [10.1097/AOG.0000000000003885](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003885)
17. Chaemsaitong P, Gil MM, Chaityasit N, Cuenca-Gomez D, Plasencia W, Rolle V, et al. Accuracy of placental growth factor alone or in combination with soluble fms-like tyrosine kinase-1 or maternal factors in detecting preeclampsia in asymptomatic women in the second and third trimesters: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;229(3):222-47. doi: [10.1016/j.ajog.2023.03.032](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.03.032)
18. Townsend R, Khalil A, Premakumar Y, Allotey J, Snell K, Chan C, Chappell LC, et al. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(1):16-27. doi: [10.1002/uog.20117](https://doi.org/10.1002/uog.20117)
19. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237-60. doi: [10.1097/AOG.0000000000003891](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891)
20. Phoswa WN, Khaliq OP. The Role of Oxidative Stress in Hypertensive Disorders of Pregnancy (Preeclampsia, Gestational Hypertension) and Metabolic Disorder of Pregnancy (Gestational Diabetes Mellitus). *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:5581570. doi: [10.1155/2021/5581570](https://doi.org/10.1155/2021/5581570)
21. Yang Y, Xu P, Zhu F, Liao J, Wu Y, Hu M, et al. The Potent Antioxidant MitoQ Protects Against Preeclampsia During Late Gestation but Increases the Risk of Preeclampsia When Administered in Early Pregnancy. *Antioxid Redox Signal*. 2021;34(2):118-36. doi: [10.1089/ars.2019.7891](https://doi.org/10.1089/ars.2019.7891)
22. Callbo PN, Junus K, Gabrysch K, Bergman L, Poromaa IS, Lager S, et al. Novel Associations Between Mid-Pregnancy Cardiovascular Biomarkers and Preeclampsia: An Explorative Nested Case-Control Study. *Reprod Sci*. 2024;31(5):1391-00. doi: [10.1007/s43032-023-01445-z](https://doi.org/10.1007/s43032-023-01445-z)
23. Tomkiewicz J, Darmochwal-Kolarz DA. Biomarkers for Early Prediction and Management of Preeclampsia: A Comprehensive Review. *Med Sci Monit*. 2024;30:e944104. doi: [10.12659/MSM.944104](https://doi.org/10.12659/MSM.944104)
24. Sulimenko OM, Romanenko TG. [Markers of angiogenesis and their role in prediction of preeclampsy in multiple pregnancy]. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2022;(3):9-15. Ukrainian. doi: [10.15574/HW.2022.160.9](https://doi.org/10.15574/HW.2022.160.9)
25. Zhao R, Zhou L, Wang S, Xiong G, Hao L. Association between maternal vitamin D levels and risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Food Funct*. 2022;13(1):14-37. doi: [10.1039/d1fo03033g](https://doi.org/10.1039/d1fo03033g)
26. US Preventive Services Task Force; Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, et al. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;326(12):1186-91. doi: [10.1001/jama.2021.14781](https://doi.org/10.1001/jama.2021.14781)
27. Hoffman MK. The great obstetrical syndromes and the placenta. *BJOG*. 2023;130(Suppl 3):8-15. doi: [10.1111/1471-0528.17613](https://doi.org/10.1111/1471-0528.17613)