

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ
ПРООКСИДАНТОВ И АНТИОКСИДАНТОВ В РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ**

С.Г. ЦАХИЛОВА, А.В. АКУЛЕНКО, Н.Ю. САКВАРЕЛИДЗЕ, З.В. МУГАДОВА, Д.Р. ХАДЖИМБА,
А.А. МОРГОЕВА, А.С. ЗЫКОВА

*ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А. И. ЕВДОКИМОВА» Минздрава России, ул. Десятская, стр.20/1, Москва, 127473, Россия*

Аннотация. В основе синдрома преэклампсии лежит генерализованная эндотелиальная дисфункция, ведущая к расстройству общего кровообращения во время беременности. В мире преэклампсия осложняет течение беременности в 2-8% случаев и является одной из главных причин заболеваемости и смертности матери и плода. В течение нескольких лет было предложено значительное количество клинических, биохимических и биофизических скрининг-тестов для доклинической детекции преэклампсии, однако они не являются оптимальными в виду их низкой чувствительности и специфичности. Цель настоящего исследования посвящена поиску полиморфных вариантов генов прооксидантов в структуре наследственной предрасположенности к преэклампсии. В работе приняли участие 97 беременных возраст которых варьировал от 18 до 40 лет. Показано возможное участие аллеля *G* полиморфного варианта *rs 2332* гена миелопероксидазы (*-G463A substitution*) в наследственной предрасположенности к развитию преэклампсии. В данной работе представлен современный алгоритм диагностики заболевания на основе анамнестических, фенотипических и генетических маркеров, основанный на проведении многофакторного анализа, что позволит в практике амбулаторного звена акушерско-гинекологической службы оценить степени риска развития преэклампсии на этапе планирования беременности или в ее ранних сроках.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, генетические маркеры, полиморфизм генов

**PROGNOSTIC VALUE OF DETERMINING POLYMORFISM OF GENES OF PROOXIDANTS
AND ANTIOXIDANTS IN THE DEVELOPMENT OF PREECLAMPSIA**

S.G. TSAKHILOVA, L.V. AKULENKO, N.U. SAKVARELIDZE, Z.V. MUGADOVA., D.R. HADJIMBA,
A.A. MORGEOVA, A.S. ZYKOVA

*Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I.EVDOKIMOV,
Delegatskaya Str., 20/1, Moscow, 127473, Russia*

Abstract. The preeclampsia (PE) syndrome is based on generalized endothelial dysfunction, leading to impaired general circulation during pregnancy. In the world, PE complicates the course of pregnancy in 2-8% of cases and it is one of the main causes of morbidity and mortality of the mother and fetus. For several years, a significant amount of clinical, biochemical, and biophysical screening tests have been proposed for the preclinical detection of preeclampsia, but they are not optimal due to their low sensitivity and specificity. The article presents the data of foreign and domestic literature on the theory and pathogenesis of the occurrence of preeclampsia. This paper describes a modern algorithm for the diagnosis of preeclampsia based on anamnestic, phenotypic and genetic markers, as well as on a multivariate analysis that will allow in the practice of ambulatory obstetric-gynecological service to assess the risk of developing PE at the planning stage of pregnancy or in its early stages.

Keywords: pregnancy, preeclampsia, genetic markers, gene polymorphism

Преэклампсия (ПЭ) – представляет собой синдром мультисистемной дисфункции, обусловленный невозможностью адаптационных систем матери обеспечить потребности растущего плода [11, 12, 26]. ПЭ приводит к различным акушерским проблемам: плацентарная недостаточность, задержка роста плода, преждевременные роды, кровотечения в родах и послеродовом периоде [19, 20]. Данное осложнение беременности занимает одну из лидирующих позиций среди проблем современного акушерства и является достаточно значимой в медицинском и социальном плане [16-18, 21]. В структуре материнской смертности в мире ПЭ составляет до 15%, в развивающихся странах более 30 %, в России – до 23 % [6, 7].

Обобщенные данные мировой литературы постулируют, что ПЭ является следствием недостаточной адаптации организма беременной женщины к возрастающим нагрузкам («болезнь адаптации»), иммунологической несостоятельности, поражения эндотелия сосудов с повышением агрегации клеток крови и склонности к внутрисосудистому свертыванию крови, дисбаланса в продукции тромбосана *A2* и простаглицлина, избыточного образования в организме матери и плода биологически активных веществ

(медиаторов, цитокинов, интерферонов, активных форм кислорода), истощения функциональных резервов антиоксидантной системы и накопления продуктов перекисного окисления липидов [10, 22, 24, 25].

В патогенезе ПЭ оксидативный стресс плаценты считают одним из ключевых факторов [11]. Нарушение равновесия между гипопероксидацией и антиокислительной активностью приводит к гиперпродукции активных форм кислорода с последующим развитием эндотелиоза, который, в свою очередь, является ведущим фактором в патогенезе не только ПЭ, но и плацентарной недостаточности, гипоксии плода [4, 5, 8, 9, 13, 14, 23]. Ферменты *антиоксидантной системы* (АОС) различаются индивидуально для каждого человека, ввиду наличия в структуре их генов неравноценных полиморфных аллелей [1-3].

Главную роль в активности АОС играют природные антиоксиданты, снижая уровень свободных радикалов или подавляя их действие. *Супероксиддисмутаза* (СОД, КФ 1.15.1.1) представляют собой семейство антиоксидантных ферментов, необходимых для каталитического превращения супероксидного радикала в перекись водорода и кислород. Ключевым ферментом антиоксидантной системы является *митохондриальная супероксиддисмутаза* (СОД2), осуществляющая превращение *супероксид-аниона в кислород (O₂) и перекись водорода (H₂O₂)*.

Таким образом, контролируемый антиоксидантами уровень интенсивности перекисного окисления липидов, является основным биохимическим процессом, определяющим барьерную, структурную и матричную функции клеточных мембран, их обновление и целостность [12, 15].

Цель исследования – поиск полиморфных вариантов генов прооксидантов: *никотинамид динуклеотид фосфата* (НАДФ / *NADH oxidase (CYBA) C242T, 640A G substitution in the p22phox*), *миелопероксидазы* (МПО) (*-G463A substitution*) и гена антиоксиданта СОД2 (*A16V*) в структуре наследственной предрасположенности к ПЭ.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 97 беременных возраст которых варьировал от 18 до 40 лет. Среди них 49 пациенток были с тяжелой ПЭ (исследуемая выборка) и 48 с физиологическим течением беременности (контрольная выборка), обратившихся в филиал ГБУ ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ «Родильный дом № 8» в период с 2010 по 2013 год, давшие письменное информированное согласие на проведение данного исследования.

Критериями включения пациенток в исследуемую выборку являлись: верифицированный диагноз ПЭ, возраст 18-40 лет, письменное согласие женщины на участие в исследовании.

Критериями включения пациенток в контрольную выборку являлись: физиологическое течение гестационного периода, возраст 18-40 лет, письменное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критериями исключения беременных из обеих выборок являлись: отказ беременной от участия в исследовании, пороки развития плода, многоплодная беременность, тяжелая экстрагенитальная патология.

Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории молекулярно-генетической диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Изучение полиморфных вариантов генов СОД2, МПО и *CYBA* выполнено методом полимеразной цепной реакции.

Основные характеристики полиморфных маркеров исследуемых генов приведены в табл.

Таблица

Основные характеристики полиморфных маркеров исследуемых генов

Ген	Локализация	Нуклеотидные последовательности праймеров	Длина амплифицированного фрагмента	Мутация
СОД2	rs4880	5'GCTGTGCTTCTCGTCTTCAG 3'	Аллель "C"=267 bp аллель "T"=183+84 bp	V16A
		5'TGGTACTTCTCCTCGGTGACG3'		
МПО	rs2333227	>МПО-F <i>gtataggcacacaatgggtgag</i>	аллель "g"= 60+168+121bp аллель "a"= 60+289bp	G-463A
		>МПО-R <i>caatggtcaagcgattcttc</i>		
<i>NAD(P)H oxidase 22(phox) subunit (CYBA)</i>	rs4673	5'-TGCTTGTGGGTAACCAAGGCCGGTG-3'	аллель "c"= 348bp аллель "t"= 160+188bp	C242T
		5'-ACACTGAGGTAAGTGGGGTGGCTCCTGT-3'		
<i>NAD(P)H oxidase 22(phox) subunit (CYBA)</i>	rs1049255	5'-AGCAGTGGACGCCCATCGAGCCCAA-3'	аллель "g"= 258 аллель "a"= 227+31bp	A640G
		5'-CGCTGCGTTTATTGCAGGTGGGTGC-3'		

Статистический анализ полученных результатов проводили при сравнении частоты полиморфных вариантов исследуемых генов в обеих выборках при использовании критерия Стьюдента, указывающего достоверность различий сравниваемых признаков в форме вероятности (P). Различия стали достоверными при $p < 0,05$. При многофакторном анализе использовалась Байесовская процедура (пошаговый дискриминантный анализ). Сравнение групп наблюдения друг с другом производили с помощью непараметрических критериев достоверности различий (χ^2 -квадрат, точный критерий Фишера). Доверительные интервалы вычислялись с помощью биномиального распределения по методу Бонферрони (учет «многократных сравнений»).

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты сравнительного анализа распространенности полиморфных вариантов генов НАДФ/*NADH oxidase (CYBA) C242T*, *640A G substitution in the p22phox*), МПО (*G463A substitution*) и СОД2 (*A16V*). Данные, представлены на рис. 1 свидетельствуют, что у обследуемых беременных с ПЭ частота аллеля *C* в гомозиготном состоянии (*CC*) достоверно выше по сравнению с беременными при физиологически протекающем гестационном периоде ($p < 0,05$). А в гетерозиготном состоянии гена (*CT*) СОД2 *rs4880 (V16A)* показатели недостоверны.

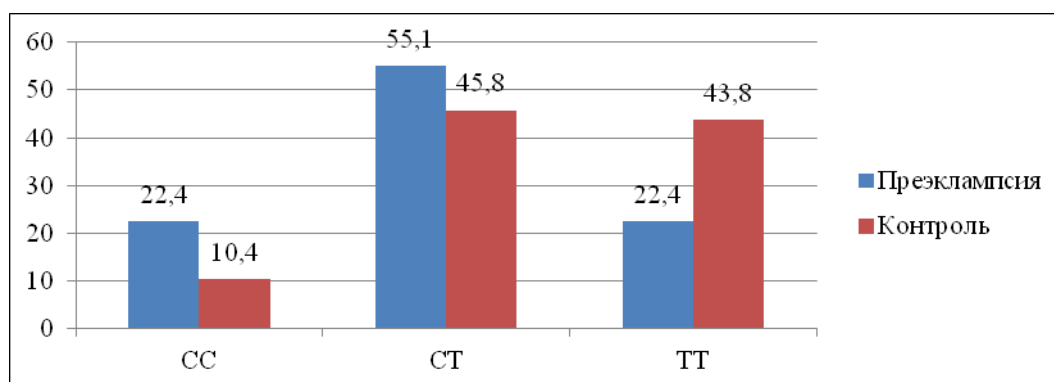


Рис. 1. Распространенность генотипов гена СОД2 *rs4880 (V16A)* в сравниваемых группах, %

При дальнейшем исследовании выявлено, что частота аллеля *T* при гомозиготном состоянии (*TT*) достоверно ниже у беременных с ПЭ, по сравнению с контрольной ($p < 0,05$). Это указывает, возможно, о протективной роли аллеля *T* при осложненном течении гестационного срока.

Как можно видеть на рис. 2, при изучении полиморфных вариантов генов прооксидантов у беременных с ПЭ отмечено, что частота аллеля *G* полиморфного варианта гена *rs 2332* гена МПО (*-G463A substitution*) в гетерозиготном состоянии (*AG*) достоверно выше в исследуемой группе, чем с контрольной (40,8% против 22,9%, соответственно при $p < 0,05$). В связи с этим аллель *G* может являться маркером наследственной предрасположенности к ПЭ. При изучении частоты распространенности аллеля *A* полиморфного варианта *rs 2332* гена МПО (*-G463A substitution*) в гомозиготном состоянии (*AA*) выявлено достоверное снижение в исследуемой выборке по сравнению с контрольной ($p < 0,05$), что указывает о защитной роли аллеля *A* при развитии ПЭ. Частота гомозигот (*GG*) в обследованных выборках достоверно не отличается ($p > 0,05$).

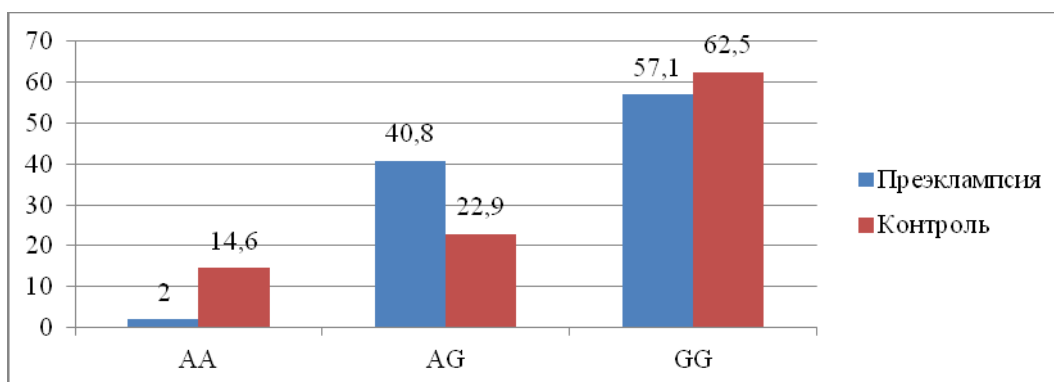


Рис. 2. Распространенность генотипов гена МПО *rs2332 (G463A)* в сравниваемых группах, %

Показатели генотипирования беременных с ПЭ тяжелой и контрольной выборкой показали, что аллель *A* как в гомозиготном (*AA*) так и в гетерозиготном (*AG*) состоянии распространяется одинаково в обследованных группах. Как показано на рис. 3 ($p>0,05$).

По распространенности гомозиготы (*GG*) у женщин сравниваемых групп также достоверных различий не выявлено ($p>0,05$).

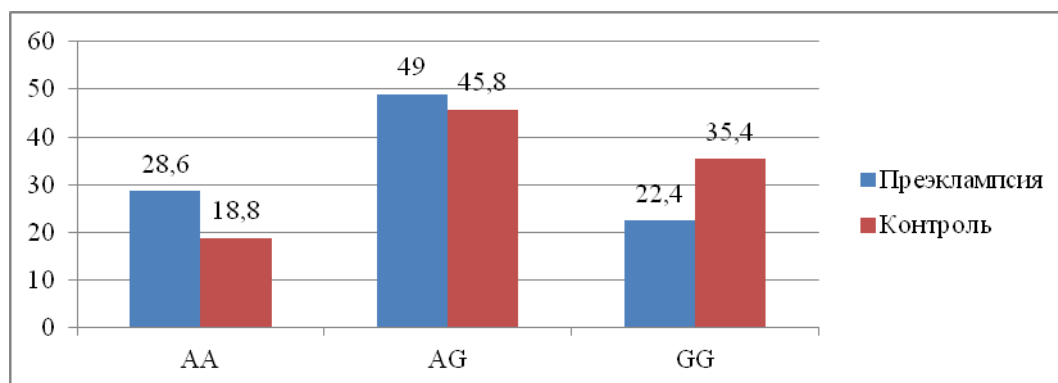


Рис. 3. Распространенность генотипов гена *CYBA* rs10492 (*A640G*) в сравниваемых группах, %

Сравнительный анализ распространенности генотипов *CC*, *CT*, *TT* полиморфного варианта *rs4673* (*C242T*) гена *CYBA* у беременных с ПЭ и контрольной группой, статистически достоверных различий не показал (рис. 4).

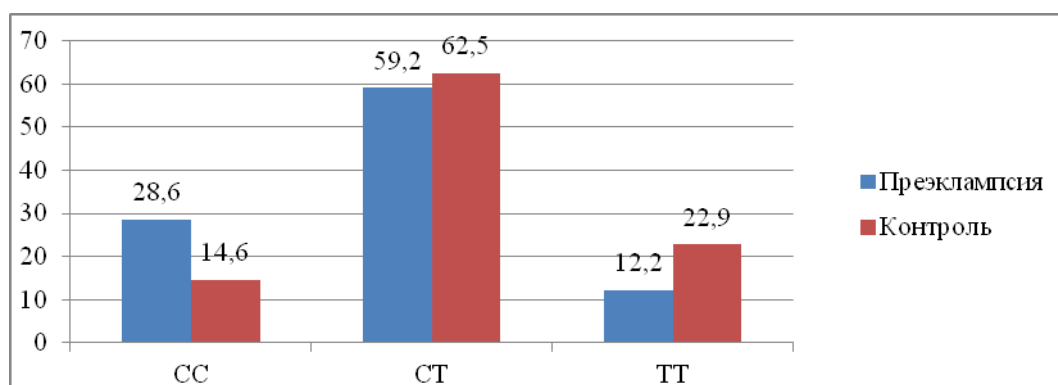


Рис. 4. Распространенность генотипов гена *CYBA* rs4673 (*C242T*) в сравниваемых группах, %

Резюмируя вышеизложенное можно предположить, что при генотипировании основной группы выявлены маркеры наследственной предрасположенности к ПЭ: аллель *C* полиморфного варианта гена *СOD2* (*A16V*) в гомозиготном (*CC*) и гетерозиготном (*CT*) состоянии, а также аллель *G* полиморфного варианта гена *МПО* (*-G463A substitution*) в гомозиготном (*GG*) и гетерозиготном (*AG*) состоянии.

Полиморфные варианты *rs 104* и *rs 467* гена (*НАДФ/NADH oxidase (CYBA) C242T, 640AG substitution in the p22phox*) не являются факторами риска развития ПЭ.

Заключение. Показано возможное участие аллеля *G* полиморфного варианта *rs 2332* гена *МПО* (*-G463A substitution*) в наследственной предрасположенности к развитию ПЭ. Установлено участие аллеля *A* полиморфного варианта *rs 2332* гена *МПО* (*-G463A substitution*) и аллеля *T* полиморфного варианта *rs 48* гена *СOD2* (*A16V*), в протективном эффекте при развитии ПЭ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Литература

1. Айламазян Э.К., М.А.Репина. Комментарии к клиническому протоколу «Гипертензия во время беременности, преэклампсия, эклампсия» // Журнал акушерства и женских болезней. 2012. Т. LXI, № 5. С. 3–9.
2. Баранов В.С. Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Н-Л, 2009. 528 с.
3. Беспалова О.Н. Генетика невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Т. LVI (1). С. 81–95.

4. Ванько Л.В., Сафронова В.Г., Матвеева Н.К. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 264 с.
5. Воробьева Н.В. NADPH-оксидаза нейтрофилов и заболевания, связанные с ее дисфункцией // Иммунология. Медицина. 2013. Т.34, № 4. С. 227–232.
6. Волков В.Г. Гранатович Н.Н., Сурвилло Е.В., Черепенко О.В. Ретроспективный анализ материнской смертности от преэклампсии и эклампсии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т.17, №. 3. С. 4–8.
7. Ержан З.Е., Раева Г.Н., Мошкала Р.Н. Тяжелая преэклампсия – актуальная проблема современного акушерства // Вестник КазНМУ. 2013. №4(1). С. 33–35.
8. Игнатко И.В., Рыбин М.В., Дуболазов В.Д. Профилактика плацентарной недостаточности у беременных группы высокого риска // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006. Т.1, № 5. С. 11–20.
9. Ломова Н.А., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В. Синдром системного воспалительного ответа и беременность // Акушерство и гинекология. 2012. №1. С. 23–27.
10. Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э. Эндотелиальная дисфункция при гестозе: патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Новосибирск, 2004. С. 110–136.
11. Макаров О.В., Ткачева О.Н., Волкова Е.В. Преэклампсия и хроническая гипертензия. Клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 512 с.
12. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов // Успехи соврем. Биологии. 1993. Т.113, № 4. С. 442.
13. Паньшина М.В., Силаева Е.Б., Раннева Л.К. Возможности диагностики и совместного применения немедикаментозных способов профилактики и реабилитации преэклампсии (научный обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2013. № 1. Публикация 2-139. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4557.pdf> (дата обращения 15.10.2013).
14. Паньшина М.В. Прогнозирование и немедикаментозная профилактика преэклампсии: дисс... к.м.н. Москва, 2013.
15. Савельева Г.М. Эклампсия в современном акушерстве // Акушерство и гинекология. 2010. № 6. С. 4–9.
16. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Баранов И.И. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2011. 784 с.
17. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Гестоз или преэклампсия // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. № 41. С. 67–73.
18. Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е., Ванько Л.В. Преэклампсия, руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 576 с.
19. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Баранов И.И. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2011. 784 с.
20. Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патофизиологии и клиническая практика // Акушерство и гинекология. 2013. № 10. С. 4–11.
21. Brindle N. P., Saharinen P., Alitalo K. Signaling and functions of angiopoietin-1 in vascular protection // Circ Res. 2006. № 98. P. 1014–1023.
22. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free radicals in biology and medicine // Oxford University Press. 2007. P. 225.
23. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy // Thromb. Res. 2009. №123. P. 16–21.
24. Redman C.W., Sargent I.L. Latest advances in understanding preeclampsia // Science. 2005. №308(5728). P. 1592–1594.
25. Sibai B.M. Diagnosis and management of chronic hypertension in pregnancy // Obstet. Gynecol. 1991. №78. P. 451–461.
26. Staff A.C. Circulating predictive biomarkers in preeclampsia // Pregnancy Hypertensio. An International Journal of Womens Cardiovascular Health. 2011. №1(1) P. 28–42.

References

1. Aylamazyan EK, Repina MA. Kommentarii k klinicheskomu protokolu «Gipertenziya vo vremya beremennosti, preeklampsiya, eklampsiya» [Comments on the clinical protocol "Hypertension during pregnancy, pre-eclampsia, eclampsia]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2012;LXI(5):3-9. Russian.
2. Baranov VS. Geneticheskiy pasport - osnova individual'noy i prediktivnoy meditsiny [Genetic passport is the basis of individual and predictive medicine]. Saint Petersburg; 2009. Russian.
3. Bepalova ON. Genetika nevnashivaniya beremennosti [Genetics of miscarriage]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2007;LVI(1): 81-95. Russian.

4. Van'ko LV, Safronova VG, Matveyeva NK. Oksidativnyy stress v geneze akusherskikh oslozhneniy [Oxidative stress in the genesis of obstetric complications]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. Russian.
5. Vorob'yeva NV. NADPH-oksidaža neytrofilov i zabolevaniya, svyazannyye s yeye disfunktsiyey [Neutrophil NADPH oxidase and diseases associated with its dysfunction]. Immunology. Medicina. 2013;34 (4):227-32. Russian.
6. Volkov VG, Granatovich NN, Survillo EV, Cherepenko OV. Retrospektivnyi analiz materinskoi smertnosti ot preeklampsii i eklampsii. [Retrospective analysis of maternal mortality in preeclampsia and eclampsia] Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2017;17 (2):4-90. Russian.
7. Yerzhan ZY, Rayeva GN, Moshkala RN. Tyazhelaya preeklampsiya – aktual'naya problema sovremennogo akusherstva [Severe pre-eclampsia is an actual problem of modern obstetrics]. Vestnik KazNMU. 2013;4(1):33-5. Russian.
8. Ignatko IV, Rybin MV, Dubolazov VD. Profilaktika platsentarnoy nedostatochnosti u beremennykh gruppy vysokogo riska [Prevention of placental insufficiency in pregnant women at high risk]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2006;1(5):11-20. Russian.
9. Lomova NA. Sindrom sistemnogo vospalitel'nogo otveta i beremennost' [Systemic inflammatory response syndrome and pregnancy]. Akusherstvo i ginekologiya. 2012;1:23. Russian.
10. Mozgovaya YV, Malysheva OV, Ivashchenko TE. Endotelial'naya disfunktsiya pri gestoze: patogenez, geneticheskaya predispozitsionnost', diagnostika i profilaktika [Endothelial dysfunction in preeclampsia: pathogenesis, genetic predisposition, diagnosis and prevention]. Molekulyarno-biologicheskiye tekhnologii v meditsinskoj praktike. Novosibirsk, 2004. Russian.
11. Makarov OV, Tkacheva ON, Volkova YV. Preeklampsiya i khronicheskaya gipertenziya [Preeclampsia and chronic hypertension]. Klinicheskiye aspekty. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. Russian.
12. Men'shchikova YB, Zenkov NK. Antioksidanty i inhibitory radikal'nykh okislitel'nykh protsessov [Antioxidants and inhibitors of radical oxidative processes]. Uspekhi sovrem. Biologii. 1993;113(4):442. Russian.
13. Savel'yeva GM. Eklampsiya v sovremennom akusherstve [Eclampsia in modern obstetrics]. Akusherstvo i ginekologiya. 2010;6:4-9. Russian.
14. Serov VN. Neotlozhnyye sostoyaniya v akusherstve: Rukovodstvo dlya vrachey [Emergency conditions in obstetrics: the Management for doctors]. Moscow: GEOTAR - Media; 2011. Russian.
15. Sidorova IS, Nikitina NA. Gestoz ili preeklampsiya [Gestosis or preeclampsia]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2013;41:67-73. Russian.
16. Sukhikh GT, Murashko LY, Van'ko LV. Preeklampsiya, rukovodstvo [Pre-eclampsia, guidance]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. Russian.
17. Serov VN. Neotlozhnyye sostoyaniya v akusherstve: rukovodstvo dlya vrachey [Emergency conditions in obstetrics: the Management for doctors]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. Russian.
18. Khodzhayeva ZS, Kholin AM, Vikhlyayeva YM. Rannyyaya i pozdnyaya preeklampsiya: paradigmy patobiologii i klinicheskaya praktika [Early and late preeclampsia: paradigms of pathobiology and clinical practice]. Akusherstvo i ginekologiya. 2013;10: 4-11. Russian.
19. Brindle NP, Saharinen P, Alitalo K. Signaling and functions of angiopoietin-1 in vascular protection. Circ Res. 2006;98:1014-23.
20. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. Oxford University Press; 2007.
21. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. Thromb. Res. 2009;123:16-21.
22. Redman CW., Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. Science. 2005;308(5728): 1592-4.
23. Sibai BM. Diagnosis and management of chronic hipertension in pregnancy. Obstet. Gynecol. 1991;78:451-61.
24. Staff AC. Circulating predictive biomarkers in preeclampsia. Pregnancy Hypertensio. An International Journal of Womens Cardiovascular Health., 2011;1(1):28-42.

Библиографическая ссылка:

Цахилова С.Г., Акуленко А.В., Сакварелидзе Н.Ю., Мугадова З.В., Хаджимба Д.Р., Моргоева А.А., Зыкова А.С. Прогностическое значение определения полиморфизма генов прооксидантов и антиоксидантов в развитии преэклампсии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 1-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-9.pdf> (дата обращения: 07.06.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16426. *

Bibliographic reference:

Tsakhilova SG, Akulenko LV, Sakvarelidze NU, Mugađova ZV, Hadjimba DR, Morgoeva AA, Zykova AS. Prognosticheskoe znachenie opredeleniya polimorfizma genov prooksidantov i antioksidantov v razvitii prejek-lampsii [Prognostic value of determining polymorfism of genes of prooxidants and antioxidants in the development of preeclampsia]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 2019 June 07];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-9.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16426.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>