

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ КОМБИНАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА В ФОРМИРОВАНИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Верзилина И.Н.², Тверская А.В.¹

¹ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия, 308015, ул. Победы, 85, e-mail: info@bsu.edu.ru

²МБУЗ "Городская поликлиника №2"

В настоящем исследовании представлены результаты изучения роли комбинаций полиморфных вариантов генов фолатного цикла с развитием преэклампсии. Выполнено клинико-лабораторное обследование женщин (основной 315 беременных с диагнозом преэклампсия) и контрольной группы (179 женщин с нормальным течением беременности). Нами установлены генетические варианты ферментов фолатного цикла, ассоциированные с развитием ПЭ. Установлено, что комбинация генетических вариантов ферментов фолатного цикла TYMSIVS6-68TT – тимидилат-синтетаза (OR=3,65) и MTHFR +1298CC и MTHFR +677T – метилентетрагидрофолатредуктаза (OR=6,47) повышают риск развития преэклампсии. Было установлено протективное значение для шести различных комбинаций шести генетических вариантов ферментов фолатного цикла MTHFR +1298A – метилентетрагидрофолатредуктаза, SHMT1 +1420C – серин-гидроксиметил-трансфераза, MTR +2756A – метионин-синтаза и для TYMS -1053C, TYMSIVS6 -68C, TYMS -1122A – тимидилат-синтетаза (OR=0,49-0,54).

Ключевые слова: преэклампсия, беременность, гены фолатного обмена

STUDIES OF THE ROLE OF COMBINATIONS OF POLYMORPHIC GENE VARIANTS OF FOLATE METABOLISM IN THE FORMATION OF PRE-ECLAMPSIA

Verzilina I.N., Tverskaya A.V.¹

¹FGAOU VPO "Belgorod State University", Belgorod, Russia, 308015, st. Victory, 85, e-mail: info@bsu.edu.ru

²MBUZ "Polyclinic №2"

The scientific research shows the results of studying the role of polymorphic folate cycle genes combinations with the development of preeclampsia. The laboratory examination of women (main group of 315 pregnant women with a preeclampsia) and control group (179 women with normal pregnancy) was performed. Genetic variants of folate cycle enzymes associated with the development of PE were obtained. It was found that a combination of genetic variants of folate cycle enzymes TYMSIVS6-68TT (OR = 3,65) and MTHFR + 1298CC i MTHFR + 677T (OR = 6,47) increases the risk of pre-eclampsia. Protective data were found for six different combinations of the six genetic variants of folate cycle enzymes MTHFR + 1298A, SHMT1 + 1420C, MTR + 2756A, TYMS -1053C, TYMSIVS6-68C, TYMS -1122A (OR = 0,49-0,54).

Keywords: preeclampsia, pregnancy, folate metabolism genes;

По данным статистики, частота гестоза у беременных женщин в среднем по стране за последние годы выросла и колеблется от 7 до 21%. Гестоз в России занимает третье место среди причин материнской смертности. Высокая частота материнской и перинатальной смертности связана с отсутствием точных сведений о патогенезе гестоза, достоверных и эффективных лабораторных методов ранней диагностики, что в свою очередь влияет на профилактику и лечение данного осложнения беременности [3].

Преэклампсия — осложнение беременности, в основе которого лежат расстройства общего кровообращения с развитием полиорганной недостаточности. Гестоз является мультифакториальным осложнением беременности. По данным последних лет, генетическая компонента, влияющая на развитие гестоза, может составлять до 50% всех факторов риска. Достижения генетики, молекулярной биологии позволяют сегодня с принципиально новых позиций оценивать причины осложнений беременности. Преэклампсия не является

самостоятельным заболеванием, это синдром, обусловленный невозможностью адаптационных систем матери обеспечить потребности растущего плода, что проявляется перфузионно-диффузионной недостаточностью плаценты, выраженной в различной степени. На современном этапе развития науки становится очевидным, что ПЭ является мультифакторным заболеванием, в генезе которого важная роль принадлежит также и генетическому компоненту наравне с другими неблагоприятными факторами, провоцирующими гестоз [4]. Изучение генетической предрасположенности и определение генотипов «риска» позволит заблаговременно выявить пациенток с повышенным риском развития ПЭ, что делает возможным проведение профилактических мер по предупреждению развития тяжелых форм гестоза [1, 2].

Цель исследования – провести анализ роли комбинаций генетических вариантов ферментов фолатного цикла в формировании преэклампсии.

Материалы и методы

Клинико-лабораторное обследование женщин (основной 315 беременных с диагнозом преэклампсия) и контрольной группы (179 женщин с нормальным течением беременности) проводилось на сроке родоразрешения на базе Перинатального центра Белгородской областной клинической больницы им. Святителя Иоасафа. В настоящее исследование вошли лица русской национальности, не имеющие между собой родства, являющиеся уроженками Центрально-Черноземного региона России. Средний возраст женщин с ПЭ составил $27,19 \pm 6,4$ лет (варьировал от 18 до 44 лет).

В контрольную группу вошли беременные без диагноза преэклампсия в возрасте от 19 до 41 года (средний возраст женщин составил - $26,71 \pm 6,36$ лет) ($p > 0,05$). Таким образом, контрольная группа беременных не отличалась от основной группы по полу, месту рождения, возрасту и национальности.

Материалом для исследования послужила венозная кровь, полученная в объеме 8-9 мл из локтевой вены пробанда. Забор венозной крови производили в пробирки с консервантом, содержащим 0,5М раствор ЭДТА (рН=8.0). Выделение геномной ДНК из периферической крови проведено методом фенольно-хлороформной экстракции. Анализ локусов *MTHFR* +677C>T, *MTHFR* +1298A>C, *TYMS* -1053C>T, *TYMS* IVS6-68C>T, *TYMS* -1122A>G, *SHMT1* +1420C>T, *MTR*+1166A>G, *MTRR* +66A>G генов фолатного обмена осуществлялся с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

В результате проведенного комплексного анализа носительства сочетаний аллелей и генотипов исследуемых локусов генов фолатного обмена выявлены различия между фактором развития ПЭ ($p=0,003$, $p_{perm}=0,04$, $OR=0,53$, $95\%CI$ 0,34-0,83) (таблица).

Таблица

Распространенность сочетаний некоторых аллелей/генотипов генов фолатного цикла у беременных с преэклампсией и в контрольной группе

Полиморфизмы	Сочетание (аллели/генотипы)	Контрольная группа (n=179)		Беременные с ПЭ (n=322)		P (P _{perm})	OR (95% CI)
		n/N	%	n/N	%		
<i>SHMT1 +1420C>T</i> , <i>MTHFR+1298A>C</i> , <i>TYMS -1053C>T</i>	<i>SHMT1 +1420C</i> , <i>MTHFR +1298A</i> , <i>TYMS -1053C</i>	121/159	76,10	163/267	61,05	0,0009 (0,009)	0,49 (0,32-0,76)
<i>SHMT1+1420 C>T</i> , <i>MTHFR+1298A>C</i> , <i>TYMS IVS6-68C>T</i>	<i>SHMT1+1420C</i> , <i>MTHFR +1298A</i> , <i>TYMS IVS6-68C</i>	116/153	75,82	154/250	61,60	0,002 (0,01)	0,51 (0,33-0,80)
<i>MTHFR+1298A>C</i> , <i>MTHFR +677C>T</i>	<i>MTHFR +1298CC</i> , <i>MTHFR +677T</i>	2/169	1,18	20/278	7,19	0,002 (0,02)	6,47 (1,49-28,05)
<i>SHMT1+1420 C>T</i> , <i>MTHFR+1298A>C</i> , <i>MTR +2756A>G</i>	<i>SHMT1+1420C</i> , <i>MTHFR +1298A</i> , <i>MTR +2756A</i>	118/154	76,62	167/263	63,50	0,003 (0,04)	0,53 (0,34-0,83)
<i>MTHFR+1298A>C</i> , <i>TYMS IVS6-68C>T</i> , <i>TYMS -1122A>G</i> , <i>MTR +2756A>G</i>	<i>MTHFR +1298A</i> , <i>TYMS IVS6-68C</i> , <i>TYMS -1122A</i> , <i>MTR +2756A</i>	118/145	81,38	165/241	68,46	0,003 (0,04)	0,50 (0,30-0,82)
<i>MTHFR+1298A>C</i> , <i>TYMS IVS6-68C>T</i> , <i>MTR +2756 A>G</i>	<i>MTHFR +1298A</i> , <i>TYMS IVS6-68C</i> , <i>MTR +2756A</i>	122/149	81,88	176/253	69,56	0,004 (0,04)	0,50 (0,31-0,83)
<i>SHMT1+1420C>T</i> , <i>MTHFR +1298A>C</i>	<i>SHMT1+1420C</i> , <i>MTHFR +1298A</i>	130/164	79,27	186/276	67,39	0,005 (0,04)	0,54 (0,34-0,85)

Распространенность сочетаний некоторых аллелей/генотипов генов фолатного цикла у *MTHFR +1298A*, *TYMS IVS6-68C*, *TYMS -1122A*, *MTR +2756A* среди беременных с преэклампсией встречается в 68,46% тогда как в контроле этот показатель равен 81,38% (p=0,003, p_{perm}=0,04, OR=0,50, 95%CI 0,30-0,82). Распространенность сочетания аллелей *MTHFR +1298A*, *TYMS IVS6-68C*, *MTR +2756A* в группе беременных с физиологическим течением гестации составляет 69,56% по сравнению с 81,88% у беременных с ПЭ (p=0,004, p_{perm}=0,04, OR=0,50, 95%CI 0,31-0,83). Комбинация аллелей *SHMT1+1420C*, *MTHFR +1298A* среди пациенток с преэклампсией составила 67,39%, тогда как в контрольной группе этот показатель равен 79,27% (p=0,005, p_{perm}=0,04, OR=0,54, 95%CI 0,34-0,85).

Исследование особенностей генетической "конституции" беременных с преэклампсией различной степени тяжести выявило следующее. У беременных с преэклампсией 1-ой степени тяжести в сравнении с беременными без преэклампсии отмечается снижение частот генотипов *MTHFR +1298AC* (23,58% и 41,52%, соответственно, $\chi^2= 9,48$; OR=0,44; 95%CI 0,25-0,75; p=0,003; p_{bonf}=0,009); *MTR +2756AG* (15,32% и 37,95%, соответственно, $\chi^2= 16,82$; OR=0,30; 95%CI 0,16-0,55; p=0,01; p_{bonf}=0,03); *TYMS -1053CT*

(23,33% и 42,77%, соответственно, $\chi^2=10,96$; OR=0,41; 95% CI 0,23-0,71; $p=0,001$; $p_{\text{bonf}}=0,003$). Наоборот, среди беременных с преэклампсией 1-ой степени тяжести в сравнении с контрольной группой зарегистрирована наибольшая распространенность генетических вариантов *MTR +2756A* (85,89% и 78,61%, соответственно, $\chi^2= 4,55$; OR=1,66; 95% CI 1,04-2,64; $p=0,03$); *MTR +2756AA* (78,23% и 59,64%, соответственно, $\chi^2= 10,36$; OR=2,43; 95% CI 1,39-4,27; $p=0,002$, $p_{\text{bonf}}=0,006$); *MTRR +66G* (54,33% и 43,86%, соответственно, $\chi^2=5,27$; OR=1,52; 95% CI 1,06-2,19; $p=0,02$); *TYMS -1053C* (80,83% и 72,83%, соответственно, $\chi^2=4,56$; OR=1,57; 95% CI 1,04-2,39; $p=0,03$); *TYMS -1053CC* (69,17% и 51,45%, соответственно, $\chi^2=8,46$; OR=2,12; 95% CI 1,26-3,56; $p=0,004$, $p_{\text{bonf}}=0,012$); *TYMS -1122A* (89,77% и 84,01%, соответственно, $\chi^2=3,77$; OR=1,67; 95% CI 0,01-2,81; $p=0,05$). Выявленные различия в частотах полиморфизмов *MTHFR +1298AA* (57,72% и 45,03%, соответственно, $\chi^2= 4,12$; OR=1,67; 95% CI 1,02-2,74; $p=0,04$; $p_{\text{bonf}}=0,12$); *TYMS -1122AA* (81,82% и 70,35%, соответственно, $\chi^2=4,69$; OR=1,90; 95% CI 1,06-3,42; $p=0,03$; $p_{\text{bonf}}=0,09$); *TYMS -1122AG* (15,91% и 27,33%, соответственно, $\chi^2=4,97$; OR=0,50; 95% CI 0,27-0,93; $p=0,03$; $p_{\text{bonf}}=0,09$); *MTHFR +677CT* (33,06% и 45,76%, соответственно, $\chi^2=4,30$; OR=0,59; 95% CI 0,35-0,97; $p=0,04$; $p_{\text{bonf}}=0,12$) между беременными с ПЭ 1-ой степени и женщинами контрольной группы при введении поправки Бонферрони были статистически не достоверными.

У беременных с преэклампсией 2-ой степени тяжести установлена более высокая распространенность аллеля *MTRR +66G* (56,38%) и генотипа *MTRR +66GG* (38,30%), чем среди беременных с физиологическим течением гестации (43,86%, $\chi^2=7,13$, $p=0,008$, OR=4,66, 95% CI 0,14-2,41 и 19,88%, $\chi^2=9,66$, $p=0,003$, $p_{\text{bonf}}=0,009$, OR=2,50, 95% CI 1,38-4,55, соответственно).

Отличительной особенностью беременных с преэклампсией 3-ей степени тяжести является наибольшая частота в сравнении с контрольной группой аллеля *MTRR +66G* (58,49% и 43,86%, $\chi^2=6,37$, $p=0,01$, OR=1,80, 95% CI 1,13-2,87).

Следует отметить, что с увеличением степени тяжести ПЭ концентрация генетического варианта *MTRR +66G* возрастает с 43,86% у беременных контрольной группы, 54,33% у беременных с ПЭ 1-ой степени тяжести, 56,38% у индивидуумов с преэклампсией 2-ей степени тяжести и 58,49% у беременных с преэклампсией 3-ей степени тяжести.

Установлена ассоциация сочетания генотипа *MTR +2756GG* и аллеля *MTHFR +1298C* с формированием преэклампсии 1-ой степени тяжести. У 4,14% беременных с ПЭ встречается это сочетание, тогда как в контрольной группе данный показатель являлся 0% ($p=0,01$, $p_{\text{perm}}=0,04$, OR=8,49, 95% CI 1,69-42,7). Аналогично, более высокая распространенность среди беременных с ПЭ 1-ой степени тяжести по сравнению с контролем зарегистрирована и по комбинации *TYMS IVS6-68TT* и аллеля *TYMS -1122A*

(7,80% и 1,87% соответственно, $p=0,01$, $p_{perm}=0,05$, $OR=4,43$, 95% CI 1,21-16,21). Сочетание генетических маркеров *MTRR* +66AA, *MTR* +2756AG, которое наблюдалось у 2,76% беременных с ПЭ и у 11,39% контрольной группы, является протективным фактором в отношении риска развития преэклампсии ($p=0,003$, $p_{perm}=0,01$, $OR=0,22$, 95% CI 0,07-0,67). Комбинация аллелей *SHMT1* +1420C, *TYMS* -1053C, *MTR* +2756A зарегистрированная у 71,63% беременных с ПЭ 1-ой степени тяжести и у 84,08% беременных контрольной группы также является протективным фактором развития преэклампсии ($p=0,007$, $p_{perm}=0,02$, $OR=0,48$, 95% CI 0,27-0,84). Частота комбинации аллелей *SHMT* +1420C и *TYMS* -1053C среди беременных с преэклампсией 1-ой степени тяжести составила 76,03%, тогда как в контрольной группе этот показатель равнялся 86,83% ($p=0,01$, $p_{perm}=0,04$, $OR=0,48$, 95% CI 0,27-0,87). Распространенность сочетания аллелей *SHMT* +1420C, *MTR* +2756A в группе беременных с ПЭ составляет 78,08%, что меньше, чем у беременных контрольной группы (88,12%, $p=0,01$, $p_{perm}=0,05$, $OR=0,48$, 95% CI 0,26-0,89). Комбинация аллелей *MTHFR* +677C, *MTR* +2756G и генотипа *MTRR* +66AA среди пациенток с ПЭ равна 3,60%, тогда как в контрольной группе этот показатель составляет 10,90% ($p=0,01$, $p_{perm}=0,05$, $OR=0,30$, 95% CI 0,11-0,85). Распространенность сочетания аллелей *TYMS* IVS6-68C, *MTR* +2756A в группе беременных с ПЭ (85,00%) достоверно меньше по сравнению с беременными контрольной группы (93,51%, $p=0,01$, $p_{perm}=0,05$, $OR=0,39$, 95% CI 0,18-0,87).

Выявлен ряд протективных комбинаций изучаемых генетических вариантов фолатного цикла, ассоциированных с преэклампсией средней и тяжелой степеней. Установлено, что сочетание аллелей *MTHFR* +1298A, *TYMS* IVS6-68C, *TYMS* -1122A, *MTR* +2756A среди беременных с ПЭ средней и тяжелой степеней встречается в 64,60%, а у индивидуумов с физиологическим течением гестации этот показатель составляет 81,38% ($p=0,002$, $p_{perm}=0,01$, $OR=0,42$, 95% CI 0,24-0,74). Распространенность сочетания полиморфных вариантов *SHMT* +1420C, *MTHFR* +1298A, *TYMS* IVS6-68C, *TYMS* -1122A в группе пациенток с ПЭ 2-3 степеней тяжести составляет 58,41%, тогда как у беременных контрольной группы - 75,00% ($p=0,003$, $p_{perm}=0,02$, $OR=0,47$, 95% CI 0,28-0,79). Аналогичной направленности различия в распространенности выявлены и для сочетания генетических вариантов *SHMT* +1420C, *MTHFR* +1298A, *TYMS* -1053C, которое встречается у 60,94% индивидуумов с преэклампсией средней и тяжелой степеней и 76,10% беременных контрольной группы ($p=0,004$, $p_{perm}=0,02$, $OR=0,49$, 95% CI 0,29-0,81). Комбинация аллелей *SHMT* +1420C, *MTHFR* +1298A, *MTR* +2756A среди беременных с ПЭ 2-3 степеней тяжести наблюдается в 61,29%, тогда как у пациенток с физиологическим течением гестации - 76,62% ($p=0,004$, $p_{perm}=0,02$, $OR=0,48$, 95% CI 0,29-0,81). Распространенность сочетания аллелей *SHMT* +1420C, *MTHFR* +1298A, *TYMS* IVS6-68C в группе беременных с ПЭ средней и тяжелой степени составляет 69,17%, что ниже по сравнению с беременными контрольной

группы (75,82%, $p=0,004$, $p_{perm}=0,02$, $OR=0,48$, 95% CI 0,28-0,81). Комбинация генетических вариантов *MTHFR* +1298A, *MTRR* +66A, *MTR* +2756A среди беременных с ПЭ 2-3 степеней тяжести составляет 44,09%, что достоверно ниже по сравнению с пациентками контрольной группы (60,53%, $p=0,004$, $p_{perm}=0,02$, $OR=0,51$, 95% CI 0,32-0,83). Сочетание аллелей *MTHFR* +1298A, *TYMS* IVS6-68C, *MTR* +2756A среди индивидуумов, беременность которых осложнилась преэклампсией средней и тяжелой степеней, встречается в 67,23%, тогда как, у лиц контрольной группы это сочетание наблюдается у 81,88% ($p=0,004$, $p_{perm}=0,02$, $OR=0,45$, 95% CI 0,26-0,80). Выявлено, что комбинация генетических вариантов *MTHFR* +1298A, *MTR* +2756A среди пациенток с ПЭ 2-3 степеней тяжести составляет 72,52%, а в группе беременных без ПЭ этот показатель равен 85,00% ($p=0,007$, $p_{perm}=0,03$, $OR=0,46$, 95% CI 0,26-0,83). Сочетание аллелей *MTHFR* +1298A, *TYMS* IVS6-68C, *TYMS* -1122A, зарегистрированное у лиц с преэклампсией средней и тяжелой степеней тяжести в 69,75%, в контрольной группе женщин встречается у 83,12% ($p=0,007$, $p_{perm}=0,04$, $OR=0,47$, 95% CI 0,26-0,83). Установлено, что комбинация аллельных вариантов *MTHFR* +1298A, *MTRR* +66A, *TYMS* -1122A, *TYMS* -1053C среди пациенток, беременность которых осложнилась развитием ПЭ средней и тяжелой степеней наблюдается достоверно реже (41,46%) по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности (56,58%, $p=0,009$, $p_{perm}=0,04$, $OR=0,54$, 95% CI 0,33-0,88). Распространенность сочетания генотипов *SHMT* +1420C, +1298A в группе беременных с ПЭ 2-3 степеней тяжести составляет 66,41%, тогда как, у беременных контрольной группы - 79,27% ($p=0,009$, $p_{perm}=0,04$, $OR=0,52$, 95% CI 0,31-0,87). Кроме того, протективным фактором развития преэклампсии средней и тяжелой степени является комбинация аллелей *MTHFR* +1298A, *MTHFR* +677T, *MTRR* +66G ($p=0,01$, $p_{perm}=0,05$, $OR=0,55$, 95% CI 0,34-0,89).

Следует отметить, что сочетание аллелей *SHMT* +1420C, *MTHFR* +1298A, *TYMS* IVS6-68C, а также комбинация генетических вариантов *SHMT* +1420C, *MTHFR* +1298A, *TYMS* -1053C встречается значительно реже как среди беременных с ПЭ 1-ой степени тяжести ($OR=0,49$ и $0,53$, соответственно), так и среди беременных с ПЭ 2-3-ей степени тяжести ($OR=0,49$ и $0,48$, соответственно) по сравнению с контрольной группой и поэтому эти сочетания полиморфных вариантов не могут являться специфическими как для ПЭ 1-ой степени тяжести, так и для ПЭ 2-3-степеней тяжести.

Выводы

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что комбинация генетических вариантов ферментов фолатного цикла *TYMS* IVS6-68TT ($OR=3,65$) и *MTHFR* +1298CC и *MTHFR*+677T ($OR=6,47$) повышают риск развития преэклампсии. Протективное значение установлено для шести различных комбинаций шести генетических

вариантов ферментов фолатного цикла *MTHFR +1298A*, *SHMT1 +1420C*, *MTR +2756A*, *TYMS -1053C*, *TYMS IVS6-68C*, *TYMS -1122A* (OR=0,49-0,54).

С развитием ПЭ 1-ой степени тяжести ассоциированы генетические варианты *MTR +2756A* (OR=1,66), *MTR +2756AA* (OR=2,43), *MTRR +66G* (OR=1,52), *TYMS -1053C* (OR=1,57), *TYMS -1053CC* (OR=2,12), *TYMS -1122A* (OR=1,67), *MTR +2756AG* (OR=0,30), *MTHFR +1298AC* (OR=0,44), *TYMS -1053CT* (OR=0,41) и восемь комбинаций генетических полиморфизмов *MTHFR +1298A>C*, *MTRR +66A>G*, *MTR +2756A>G*, *SHMT1 +1420C>T*, *TYMS -1053C>T*, *TYMS IVS6-68C>T*, *TYMS -1122A>G*. Причем две комбинации генетических вариантов *TYMS IVS6-68TT*, *TYMS -1122A* (OR=4,43) и *MTHFR +1298C*, *MTR +2756GG*, (OR=8,49) являются факторами риска развития ПЭ 1-ой степени тяжести, а шесть комбинаций оказывают протективное действие на формирование ПЭ 1-ой степени тяжести. Подверженность к развитию ПЭ тяжелой степени связана с десятью комбинациями семи из восьми изученных полиморфных маркеров (*MTHFR +1298A>C*, *MTRR +66A>G*, *MTR +2756A>G*, *TYMS -1053C>T*, *TYMS -1122A>G*, *TYMS IVS6-68TT*, *SHMT1 +1420C>T*). Все эти комбинации имеют протективную направленность при развитии ПЭ 2-3-ей степеней тяжести.

Список литературы

1. Баранов В.С. Молекулярная медицина — новое направление в диагностике, профилактике и лечении наследственных и мультифакторных болезней. /В.С. Баранов, Э.К. Айламазян - Мед акад. журн.-2001.- № 3.- С. 33—43
2. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины [Текст] /В.С. Баранов – СПб.: Издательство Н-Л, Санкт-Петербург, 2009.
3. Радзинский В. Е. Проблемы гестоза и подходы к их решению / В.Е. Радзинский, Т. В. Галина - // Казанский медицинский журнал. - 2007, т. 88, № 2.- С. 114–117.
4. Сидорова И.С. Молекулярно-генетические маркеры в оценке степени тяжести гестоза /И.С. Сидорова, О.И. Гурина и др.//Акушерство и гинекология.- 2008.- №4.-С. 6-11.
5. Серов В.Н. Гестоз – современная лечебная тактика/В.Н.Серов//РМЖ. – 2005. – Т.13, №1 (225). – С. 2-7.

Рецензенты:

Чурносов М.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин, медицинский факультет ФGAOY ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), г. Белгород;

Сорокина И.Н., д.м.н., доцент, профессор кафедры медико-биологических дисциплин, медицинский факультет ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), г. Белгород.