

DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-4-107-117

УДК 615.32(582.669.2)

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И ПРЕЭКЛАМПСИЯ

*Афанасьева А.А., Смирнова О.В., Ржевская Н.В.,
Мартюшова Е.А.*

Преэклампсия – системное заболевание, связанное с беременностью, характеризующееся артериальной гипертензией, протеинурией, отеками и нарушением функций многих органов. Последнее время патогенез преэклампсии активно изучается. Выявлено, что неотъемлемой частью в развитии преэклампсии является окислительный стресс. Однако до сих пор исследователи не могут прийти к единому мнению о механизмах возникновения данной патологии беременных. Статья посвящена изучению закономерностей пероксидации в условиях преэклампсии в зависимости от механизмов возникновения по данным литературных источников. Статьи взяты из международной базы PubMed. В процессе изучения литературных данных разных авторов было выявлено, что существует 2 уверенных точки зрения на роль оксидативного стресса в патогенезе преэклампсии. Одни авторы считают, что оксидативный стресс, индуцированный в ишемизированной плаценте вызывает выброс цитотоксических факторов в материнское кровообращение, стимулируя воспалительный ответ и активируя материнские эндотелиальные клетки, что в свою очередь может приводить к эндотелиальной дисфункции и, как следствие, к возникновению преэклампсии. Другие же считают, что главным источником активных форм кислорода во время беременности является сама плацента, и их образование увеличивается при преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия; окислительный (оксидативный) стресс; антиоксидантная система; пероксидация.

OXIDATIVE STRESS AND PREECLAMPSIA

*Afanasyev A.A., Smirnova O.V., Rzhevskaya N.V.,
Martyushova E.A.*

Preeclampsia is a systemic disease associated with pregnancy, characterized by hypertension, proteinuria, edema and dysfunction of many organs. Recently,

the pathogenesis of preeclampsia has been actively studied. It is revealed that an integral part in the development of preeclampsia is oxidative stress. However, until now, researchers can not come to a consensus about the mechanisms of this pathology of pregnant women. The article is devoted to the study of the laws of peroxidation in preeclampsia, depending on the mechanisms of occurrence according to the literature. Articles are taken from the international database PubMed.

In the process of studying the literature data of different authors, it was revealed that there are 2 confident points of view on the role of oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. Some authors believe that oxidative stress induced in the ischemic placenta causes a release of cytotoxic factors into the maternal circulation, stimulating the inflammatory response and activating maternal endothelial cells, which in turn can lead to endothelial dysfunction and, as a result, to the occurrence of preeclampsia. Others believe that the main source of reactive oxygen species during pregnancy is the placenta itself, and their formation increases with PE.

Keywords: *preeclampsia; oxidative stress; antioxidant system; peroxidation.*

Преэклампсия (ПЭ) – системное заболевание, связанное с беременностью, характеризующееся артериальной гипертензией, протеинурией, отеками (периферическими, а в некоторых случаях и центральными) и нарушением функций органов, включая тромбоцитопению и нарушение функций печени во второй половине беременности. Международная заболеваемость ПЭ составляет 5–7% от всех беременностей, вызывающих материнскую и/или неонатальную заболеваемость и смертность. К факторам риска заболеваемости ПЭ относятся зрелый возраст, ожирение, сахарный диабет и предшествующая артериальная гипертензия [2].

Патогенез преэклампсии многообразен и не до конца изучен. Основными звеньями патогенеза являются генерализованная вазоконстрикция, гиповолемия, нарушение реологических свойств крови, тромбозендоцелиальная дисфункция, развитие ДВС-синдрома. Важное значение в развитии ПЭ имеет иммуногенетический фактор и иммунологический конфликт между матерью и плодом (гиперреакция организма матери на фетоплацентарный комплекс). В свою очередь иммунные расстройства вызывают нарушение функционального состояния ЦНС, обменных процессов, гормонального статуса [3]. На фоне многих нерешенных вопросов сегодня известны следующие основные положения [2]:

- ПЭ – это острый эндотелиоз, возникающий во второй половине беременности;

- ведущая, инициирующая и поддерживающая роль в развитии ПЭ принадлежит плаценте;
- сосудистые нарушения первоначально возникают в плаценте, а далее происходит генерализация сосудистых повреждений в почках, печени, легких и головном мозге;
- достоверным признаком перенесенной ПЭ патоморфологи считают наличие признаков задержки второй волны сосудистой инвазии цитотрофобласта (16–18 недель гестации).

Существуют работы, посвященные изучению роли оксидативного стресса в патогенезе преэклампсии. Поэтому целью нашего исследования явилось изучение закономерностей перекисидации в условиях преэклампсии в зависимости от механизмов возникновения по данным литературных источников.

Окислительный стресс (ОС) определяется как “дисбаланс между окислителями и антиоксидантами, приводящий к нарушению окислительно-восстановительного баланса и контроля и/или молекулярному повреждению” [7]. В патогенезе окислительного стресса участвуют активные формы кислорода (АФК), наиболее распространенными из которых являются супероксид ($O_2^{\bullet-}$), перекись водорода (H_2O_2) и гидроксильный радикал ($\bullet NO$). Параллельный процесс известен как нитрозативный стресс (НС), который определяется как дисбаланс в соотношении нитрозантов и антиоксидантов. Нитрозативный стресс, в основном, включает в себя активные формы азота (АФА) – оксид азота ($\bullet NO$) и пероксинитрит ($ONOO^-$).

Перекисное окисление липидов и окислительный стресс в большинстве исследований рассматриваются как основные факторы, ответственные за генерацию свободных радикалов плохо перфузируемой плацентой, что приводит к адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к сосудистому эндотелию, вызывая сужение сосудов и увеличение периферического сосудистого сопротивления [7–8]. Кроме того, вазоконстрикция плаценты приводит к снижению маточно-плацентарного кровообращения, что вызывает дальнейшее высвобождение воспалительных цитокинов и антиангиогенных факторов, участвующих в формировании порочного цикла в усугублении окислительного стресса и развитии сосудистой эндотелиальной дисфункции [6, 9]/

Espinosa-Diez C., Miguel V. и другие выявили, что уровни малонового диальдегида в сыворотке крови, которые отражают процесс перекисного окисления липидов, были увеличены при преэклампсии [11]. Также есть исследование, доказывающее, что окисленные липопротеины участвуют в прогрессировании преэклампсии.

Среди отечественных исследователей Кокоева Ф.Б., Торчинов А.М. и другие уделили наибольшее внимание изучению влияния NO-радикала на развитие преэклампсии. Наличие этого радикала в ишемизированной плаценте приводит к усиленному образованию ОНОО-радикалов, что в свою очередь приводит к эндотелиальной дисфункции, а следовательно, к прогрессированию преэклампсии [5].

Однако есть и другое мнение. Charlton F. и Vobek G. считают, что главным источником активных форм кислорода во время беременности является сама плацента. Во время нормальной беременности плацентарный оксидативный стресс присутствует во всех трех триместрах и необходим для нормального функционирования клеток, включая активацию протеинкиназ [8]. Однако обширный оксидативный стресс может приводить к различным заболеваниям, таким как преэклампсия.

В классической двухэтапной модели ПЭ оксидативный стресс, индуцированный в ишемизированной плаценте вызывает выброс цитотоксических факторов в материнское кровообращение, стимулируя воспалительный ответ и активируя материнские эндотелиальные клетки [17]. В результате происходит образование активных форм кислорода, в том числе радикала оксида азота. АФК могут реагировать с окисью азота, что приводит к снижению биодоступности этого радикала. Сочетание супероксида и NO образует ОНОО– (пероксинитрит), молекулу с клеточным деструктивным действием [11]. Это нарушение эндотелиального гомеостаза может приводить к эндотелиальной дисфункции, состоянию, характеризующееся сосудосуживающим, провоспалительным и протромботическим действием.

В физиологических условиях наиболее распространенным радикалом в организме человека является супероксид анион радикал ($O_2^{\cdot-}$). Концентрация супероксида повышается в условиях гипоксии, когда снижается доступность кислорода в качестве конечного акцептора электронов в дыхательной цепи митохондрий, что приводит к накоплению непарных электронов на кислороде [3.] В результате железо (Fe) играет решающую катализирующую роль в производстве АФК через образование гидроксида (OH^{\cdot}) и очень реактивного гидроксильного радикала (HO^{\cdot}), основных продуктов реакций Хабера-Вайса и Фентона [13, 16]. Некоторые исследования предполагают, что повышенная концентрация железа и ферритина связана с более высоким риском развития преэклампсии.

Hassan I., Kumar A.M. и соавторы выявили, что системное воспаление увеличивается с наступлением беременности. Во время родов (состояние, связанное с быстрым лейкоцитозом) была обнаружена положительная кор-

реляция между соотношением нейтрофильных лейкоцитов и концентрацией супероксида, что подтверждает теорию о том, что активированные клетки крови и ишемия-реперфузионное повреждение в месте плаценты приводят к более высоким уровням оксидативного стресса [13].

Поскольку плацентарный окислительный стресс вырабатывается в течение всей беременности, вероятно, что антиоксидантная система действует в ответ на изменения ОС для поддержания нормальной межклеточной целостности и функции в процессах, восприимчивых к ОС во время беременности. Если этот баланс нарушается, то возникают осложнения беременности, такие как самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, задержка внутриутробного развития плода или ПЭ [8, 15].

Окислительный стресс также может быть результатом недостатка антиоксидантов [8]. Существует две категории антиоксидантов: ферментативные и неферментативные. Наиболее распространенные ферментативные антиоксиданты – супероксиддисмутаза (СОД), геммоксигеназа (Хо-1), каталаза (кат), глутатионпероксидазы (GPX), и тиоредоксин (TRX) [11].

Существуют и другие теории. Craige S.M., Kant S., Keaney J.F. предполагают, что окислительный стресс может быть вызван низким парциальным давлением кислорода, гипероксией или чередованием гипоксии и реоксигенации, как это видно из различных высоко васкуляризованных тканей, таких как мозг или глаз [9]. В нормальной плаценте гипоксия является физиологическим состоянием, обнаруживаемым в течение первого триместра, измеряемым методами *in vivo* [6]. Это нормально происходящее явление размывает различие между обычной физиологией и возможными пагубными последствиями гипоксии на определенных стадиях плацентарного развития. Помимо клеток трофобласта, окислительный стресс может возникать в эндотелиальных клетках (ECs), присутствующих в плацентарной ткани, стромальных клетках ворсинок или иммунных клетках (клетках Хофбауэра). Трофобласты как правило подвергаются оксидативному стрессу посредством экспрессии гена. Это достигается за счет плаценты, которая генерирует внеклеточные везикулы, которые высвобождаются в материнское кровообращение и влияют на экспрессию генов как в материнских эндотелиальных, так и иммунных клетках [13]. Эти внеклеточные везикулы экзосомы, размером 30–100 Нм, и микровезикулы, 100–1000 Нм. Плацентой вырабатываются и более крупные клеточные частицы, которые включают ядерные конгломераты и апоптотические тела (20–500 мкм и 1–4 мкм соответственно) [18]. Некоторые исследователи считают, что именно эти реакции вызывают прогрессирование преэклампсии.

В 2018 году были опубликованы результаты исследования окислительного профиля ЛПВП и ЛПНП, выделенных из пуповины от новорожденных (León-Reyes G, Maida-Claros R). Было выявлено, что плацентарный оксидативный стресс напрямую влияет на ребенка. Окислительные модификации, происходящие в ЛПНП и ЛПВП, выделенные из пуповинной крови новорожденных от женщин с преэклампсией, в основном вызваны процессами липопероксидации, связанными с очевидной инактивацией параоксаназы-I [15, 16]. Отсутствие повреждения белка, вероятно, связано с увеличением общей антиоксидантной способности. Таким образом, антиоксидантная поддержка может быть полезной для снижения окислительного стресса в плаценте и в организме новорожденного. Отдаленных результатов окислительного стресса у таких детей пока нет.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что существует две уверенных точки зрения на роль оксидативного стресса в патогенезе преэклампсии. Одни авторы считают, что оксидативный стресс, индуцированный в ишемизированной плаценте вызывает выброс цитотоксических факторов в материнское кровообращение, стимулируя воспалительный ответ и активируя материнские эндотелиальные клетки, что в свою очередь может приводить к эндотелиальной дисфункции и, как следствие, к возникновению преэклампсии. Другие же считают, что главным источником активных форм кислорода во время беременности является сама плацента, и их образование увеличивается при ПЭ. Это объясняет возникновение окислительного стресса. Для того, чтобы выяснить достоверную причину преэклампсии, необходимо дальнейшее исследование данной патологии.

Список литературы

1. Зорина В.Н. Регуляторно-транспортные белки в диагностике и прогнозе преэклампсии / В.Н. Зорина, В.Г. Левченко, Н.А. Зорин // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. Т. 61, №8. С. 470–473.
2. Кан Н.Е. Клинико-anamнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных / Н.Е. Кан, Л.А. Беднягин, Н.В. Долгушина [и др.] // Акушерство и гинекология. 2016. №6. С. 39–44.
3. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. 4-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1024 с.
4. Клинические рекомендации (протокол лечения). Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Москва, 2016. 72 с.

5. Кокоева Ф.Б., Торчинов А.М., Цахилова С.Г. [и др.] / Роль окислительного стресса в патогенезе преэклампсии (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2014. №4. С. 7–10.
6. Холин А.М. Скрининг ранней преэклампсии в I триместре беременности на основе комбинированной оценки материнского сывороточного плацентарного фактора роста и доплерометрии маточных артерий / А.М. Холин, Т.Ю. Иванец, З.С. Ходжаева [и др.] // Акушерство и гинекология. 2015. №5. С. 42–48.
7. Bharadwaj S, Vishnu B, Vickneswaran V, Adhisivam B, Bobby Z, Habeebullah S. Oxidative stress, antioxidant status and neurodevelopmental outcome in neonates born to pre-eclamptic mothers. *Indian J Pediatr.* 2017; 10.
8. Charlton F, Bobek G, Stait-Gardner T, Price W, Mirabito C, Xu B, et al. The protective effect of apolipoprotein in models of trophoblast invasion and preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017;312(1):40–48.
9. Craige S.M., Kant S., Keaney J.F., Jr. Reactive oxygen species in endothelial function-From disease to adaptation. *Circ. J.* 2015;79:1145-1155.
10. Deng Q., Yin N., Chen Y., Shan N., Liu X., Qi H. Downregulated *N*-acetylglucosaminyltransferase iii is involved in attenuating trophoblast migration and invasion under hypoxia-reoxygenation condition. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018;21:1-7.
11. Espinosa-Diez C., Miguel V., Mennerich D., Kietzmann T., Sanchez-Perez P., Cadenas S., Lamas S. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol.* 2015; 6:183-197.
12. Goulopoulou S., Davidge S.T. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia. *Trends Mol. Med.* 2015;21:88-97.
13. Hassan I., Kumar A.M., Park H.R., Lash L.H., Loch-Carusio R. Reactive oxygen stimulation of interleukin-6 release in the human trophoblast cell line HTR-8/SVneo by the trichlorethylene metabolite *s*-(1,2-dichloro)-l-cysteine. *Biol. Reprod.* 2016;95:66.
14. Hod T., Cerdeira A.S., Karumanchi S.A. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2015;5:a023473.
15. León-Reyes G, Maida-Claros R, Urrutia-Medina A, Jorge-Galarza E, Guzmán-Grenfell A, Fuentes-García S, et al. Oxidative profiles of LDL and HDL isolated from women with preeclampsia. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):90.
16. Rao H., Bai Y., Zhang F., Li Q., Zhuang B., Luo X., Qi H. The role of SATB1 in HTR8/SVneo cells and pathological mechanism of preeclampsia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018:1-10.
17. Riwanto M, Landmesser U. High density lipoproteins and endothelial functions: mechanistic insights and alterations in cardiovascular disease. *J Lipid Res.* 2013;54:3227-3243.

18. Tsang J.C.H., Vong J.S.L., Ji L., Poon L.C.Y., Jiang P., Lui K.O., Ni Y.B., To K.F., Cheng Y.K.Y., Chiu R.W.K., et al. Integrative single-cell and cell-free plasma rna transcriptomics elucidates placental cellular dynamics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017;114:E7786–E7795.
19. Verma S., Pillay P., Naicker T., Moodley J., Mackraj I. Placental hypoxia inducible factor-1alpha & chop immuno-histochemical expression relative to maternal circulatory syncytiotrophoblast micro-vesicles in preeclamptic and normotensive pregnancies. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018;220:18-24.
20. Zabul P., Wozniak M., Slominski A.T., Preis K., Gorska M., Korozan M., Wieruszewski J., Zmijewski M.A., Zabul E., Tuckey R., et al. A proposed molecular mechanism of high-dose vitamin d3 supplementation in prevention and treatment of preeclampsia. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16:13043-13064.

References

1. Zorina V.N., Levchenko V.G., Zorin N.A. Regulyatorno-transportnye belki v diagnostike i prognoze preeklampsii [Regulatory transport proteins in the diagnosis and prognosis of pre-eclampsia]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical Laboratory Diagnostics]. 2016. T. 61. №8, pp. 470–473.
2. Kan N.E., Bednyagin L.A., Dolgushina N.V. Kliniko-anamnesticheskie faktory riska razvitiya preeklampsii u beremennyh [Clinical and anamnestic risk factors for the development of pre-eclampsia in pregnant women]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology]. 2016. №6, pp. 39–44.
3. *Klinicheskie rekomendacii. Akusherstvo i ginekologiya* [Clinical guidelines. Obstetrics and gynecology]. ed. V.N. Serov, G.T. Suhh. Moskva: GEOTAR-Media. 2014. 1024 s.
4. *Klinicheskie rekomendacii (protokol lecheniya). Gipertenzivnye rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodah i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya* [Clinical recommendations (treatment protocol). Hypertensive disorders during pregnancy, during childbirth and the postpartum period. Pre-eclampsia. Eclampsia]. Moskva. 2016. 72 p.
5. Kokoeva F.B., Torchinov A.M., Cahilova S.G. [i dr.]. Rol' oksiditel'nogo stressa v patogeneze preeklampsii (obzor literatury) [The role of oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia (literature review)]. *Problemy reprodukcii* [Reproduction Problems]. 2014. №4, pp. 7–10.
6. Holin A.M., Ivanec T.Yu., Hodzhaeva Z.S. Skrining rannej preeklampsii v I trimestre beremennosti na osnove kombinirovannoj ocenki materinskogo syvorotochnogo placentarnogo faktora rosta i dopplerometrii matochnyh arterij [Screening for early preeclampsia in the first trimester of pregnancy based on a combined as-

- essment of maternal serum placental growth factor and Doppler uterine arteries]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology]. 2015. №5, pp. 42–48.
7. Bharadwaj S., Vishnu B., Vickneswaran V., Adhisivam B., Bobby Z., Habeebullah S. Oxidative stress, antioxidant status and neurodevelopmental outcome in neonates born to pre-eclamptic mothers. *Indian J Pediatr.* 2017; 10.
 8. Charlton F., Bobek G., Stait-Gardner T., Price W., Mirabito C., Xu B., et al. The protective effect of apolipoprotein in models of trophoblast invasion and pre-eclampsia. *Am J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2017; 312(1):40–48.
 9. Craige S.M., Kant S., Keaney J.F., Jr. Reactive oxygen species in endothelial function-From disease to adaptation. *Circ. J.* 2015; 79:1145-1155.
 10. Deng Q., Yin N., Chen Y., Shan N., Liu X., Qi H. Downregulated N-acetylglucosaminyltransferase iii is involved in attenuating trophoblast migration and invasion under hypoxia-reoxygenation condition. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018; 21:1-7.
 11. Espinosa-Diez C., Miguel V., Mennerich D., Kietzmann T., Sanchez-Perez P., Cadenas S., Lamas S. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol.* 2015; 6:183-197.
 12. Goulopoulou S., Davidge S.T. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia. *Trends Mol. Med.* 2015; 21:88-97.
 13. Hassan I., Kumar A.M., Park H.R., Lash L.H., Loch-Carusio R. Reactive oxygen stimulation of interleukin-6 release in the human trophoblast cell line HTR-8/SVneo by the trichlorethylene metabolite s-(1,2-dichloro)-l-cysteine. *Biol. Reprod.* 2016;95:66.
 14. Hod T., Cerdeira A.S., Karumanchi S.A. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2015;5:a023473.
 15. León-Reyes G, Maida-Claros R, Urrutia-Medina A, Jorge-Galarza E, Guzmán-Grenfell A, Fuentes-García S, et al. Oxidative profiles of LDL and HDL isolated from women with preeclampsia. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):90.
 16. Rao H., Bai Y., Zhang F., Li Q., Zhuang B., Luo X., Qi H. The role of SATB1 in HTR8/SVneo cells and pathological mechanism of preeclampsia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018:1–10.
 17. Riwanto M, Landmesser U. High density lipoproteins and endothelial functions: mechanistic insights and alterations in cardiovascular disease. *J Lipid Res.* 2013;54:3227–3243.
 18. Tsang J.C.H., Vong J.S.L., Ji L., Poon L.C.Y., Jiang P., Lui K.O., Ni Y.B., To K.F., Cheng Y.K.Y., Chiu R.W.K., et al. Integrative single-cell and cell-free plasma rna transcriptomics elucidates placental cellular dynamics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017;114:E7786–E7795.

19. Verma S., Pillay P., Naicker T., Moodley J., Mackraj I. Placental hypoxia inducible factor-1alpha & chop immuno-histochemical expression relative to maternal circulatory syncytiotrophoblast micro-vesicles in preeclamptic and normotensive pregnancies. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018;220:18–24.
20. Zabul P., Wozniak M., Slominski A.T., Preis K., Gorska M., Korozan M., Wieruszewski J., Zmijewski M.A., Zabul E., Tuckey R., et al. A proposed molecular mechanism of high-dose vitamin d3 supplementation in prevention and treatment of preeclampsia. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16:13043–13064.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Афанасьева Анастасия Андреевна, аспирант, врач-акушер-гинеколог
ХГУ им. Н.Ф. Катанова; ГБУЗ РХ «Республиканский клинический перинатальный центр»
ул. Ленина, 90, г. Абакан, Респ. Хакасия, 655000, Российская Федерация; ул. Крылова, 66, г. Абакан, Респ. Хакасия, 655003, Российская Федерация

Смирнова Ольга Валентиновна, доктор медицинских наук, ВАК-доцент, профессор кафедры «Фундаментальной медицины и гигиены» медико-психолого-социального института ХГУ им. Н.Ф. Катанова, заведующая лабораторией клинической патофизиологии НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН, научный руководитель
ХГУ им. Н.Ф. Катанова; НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН
ул. Ленина, 90, г. Абакан, Респ. Хакасия, 655000, Российская Федерация; ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

Ржевская Наталья Валентиновна, кандидат медицинских наук, главный врач, врач акушер-гинеколог
ГБУЗ РХ «Республиканский клинический перинатальный центр»
ул. Крылова, 66, г. Абакан, Респ. Хакасия, 655003, Российская Федерация

Мартышова Елена Александровна, врач акушер-гинеколог 1 квалификационной категории, заведующий акушерским отделением патологии беременности №1
ГБУЗ РХ «Республиканский клинический перинатальный центр»
ул. Крылова, 66, г. Абакан, Респ. Хакасия, 655003, Российская Федерация

DATA ABOUT THE AUTHORS

Afanasyeva Anastasia Andreevna, postgraduate student, obstetrician-gynecologist

*Khakass State University; Republican Clinical Perinatal Center
90, Lenin Str., Abakan, Khakassia, 655000, Russian Federation; 66,
Krylova Str., Abakan, Khakassia, 655003, Russian Federation*

Smirnova Olga Valentinovna, Doctor of Medical Sciences, VAK-Assistant Professor, Professor of the Department of Fundamental Medicine and Hygiene of the Medical-Psychological and Social Institute, Head laboratory of clinical pathophysiology

*Khakass State University; Research Institute for Medical Problems in the North - Division of Federal Research Center "Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS"
90, Lenin Str., Abakan, Khakassia, 655000, Russian Federation; 3g,
Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation*

Rzhevskaya Nataliya Valentinovna, Candidate of Medical Sciences, Chief Doctor, obstetrician-gynecologist

*Republican Clinical Perinatal Center
66, Krylova Str., Abakan, Khakassia, 655003, Russian Federation*

Martyushova Elena Alexandrovna, obstetrician-gynecologist of the 1st qualification category, head of the obstetric department of pregnancy pathology No. 1

*Republican Clinical Perinatal Center
66, Krylova Str., Abakan, Khakassia, 655003, Russian Federation*