

УДК:618.396-06

Анохова Л.И., Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Смоляков Ю.Н.

КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ
ПРЕЭКЛАМПСИИ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования Читинская государственная медицинская академия
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

Цель исследования. Методом бинарной логистической регрессии определить предикторы преэклампсии (ПЭ).

Материалы и методы. В 1-ю группу сравнения включены 206 женщин без преэклампсии, во 2-ю группу сравнения вошли 70 пациенток с преэклампсией.

Результаты. У пациенток с преэклампсией выявлены изменения коагуляционного потенциала: сокращение АЧТВ ($p < 0,107$) и снижение показателя МНО ($p = 0,020$), характерные для синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Переменные «заболевания глаз», «аборт в анамнезе», «обострение хронических заболеваний», «тромбофилия PAI-1:675 5G>4G», «2 ген HLA-II DRB1», вошли в уравнение логистической регрессии для зависимой переменной «преэклампсия» с наибольшими стандартизованными показателями (SE). Независимые переменные, в значениях которых определены статистически значимые различия, могут быть рекомендованы для использования в практике врача-акушера в качестве предикторов.

Заключение. Признаки, в значениях которых обнаружены статистически значимые различия, могут быть использованы в качестве потенциальных прогностических факторов (предикторов), а именно: показатель «МНО», «заболевания глаз», «аборт в анамнезе», «обострение хронических заболеваний» и полиморфизм гена «тромбофилии PAI-1:675 5G>4G», «2 ген HLA-II DRB1». Обнаруженные и выделенные клинические и молекулярно-генетические предикторы преэклампсии открывают новый подход в прогнозировании развития преэклампсии у пациенток с преждевременными родами.

Ключевые слова: предикторы клинические, предикторы молекулярно-генетические, преэклампсия, недоношенная беременность.

Anokhova L.I., Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Smolyakov Y.N.

CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC PREDICTORS OF PREECLAMPSIA
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Summary.

The aim of the research. By the method of binary logistic regression, predicates of pre-eclampsia (PE).

Materials and methods. The 1st comparison group included 206 women without pre-eclampsia, the second comparison group included 70 patients with preeclampsia.

Results. In patients with pre-eclampsia, changes in the coagulation potential were detected: a reduction in APTT ($p < 0.107$) and a decrease in the INR index ($p = 0.020$), specific for the syndrome of disseminated intravascular coagulation. The variables "eye diseases", "abortion in anamnesis", "exacerbation of chronic diseases", "thrombophilia PAI-1: 675 5G> 4G", "2 gene HLA-II DRB1", entered the logistic regression equation for the dependent variable "pre-eclampsia" with the highest standardized indicators (SE). Independent variables, in which values of which significant differences were found, can be recommended for use in the practice of obstetrician as predictors.

Conclusion. The features in the values of which are detected statistically significant differences can be used as a potential prognostic factors (predictors), namely indicator "INR", "eye disease", "abortion history", "exacerbation of chronic diseases" and "polymorphism thrombophilia gene PAI-1: 675 5G> 4G", "2nd gene HLA-II DRB1". Detected clinical and molecular genetic predictors of pre-eclampsia open a new approach in predicting of pre-eclampsia in patients with preterm labor.

Key words: clinical predictors, molecular genetic predictors, pre-eclampsia, preterm pregnancy.

Введение. В структуре причин преждевременных родов (ПР) на долю преэклампсии приходится до 10% случаев во всем мире [1] и около 17% беременностей в России [2]. Преэклампсия (ПЭ) занимает ведущие позиции среди причин материнской (29-35%), перина-

тальной смертности (230-400%) и лежит в основе развития отдаленных заболеваний матери и новорожденного [3].

Проблема преэклампсии в современном акушерстве остается актуальной и нерешенной. Особый интерес представляет возможность определения предикторов ПЭ на основании данных о наличии полиморфизмов в генотипе женщины [4]. Предполагается, что в развитии ПЭ участвует большое число разнообразных факторов. Поэтому поиск предикторов, позволяющих определить риск развития ПЭ, по-прежнему, остается важной задачей [5, 6].

Целью исследования явилось определение клинических и молекулярно-генетических предикторов развития преэклампсии.

Материалы и методы. Когортным, проспективным и ретроспективным исследованием выполнен анализ информационного материала из индивидуальных карт беременных, историй родов и развития новорожденных в период с 2011 по 2015 гг. Стандартные гемостазиологические тесты проведены в лаборатории ГБУЗ «ЗКПЦ» (главный врач З.Х. Томашова). Для реализации поставленной цели в 1-ю группу сравнения включены 206 женщин без преэклампсии, во 2-ю группу сравнения вошли 70 пациенток с преэклампсией. Группы сопоставимы по паритету, возрасту, сроку преждевременных родов. Критерии включения пациенток в исследование: преждевременные роды, наличие вредной привычки (курение), плацентарных нарушений с гипоксией плода и риском антенатального инфицирования, патология околоплодной среды (многоводие). Критерии исключения: пороки развития женских половых органов, многоплодие, предлежание плаценты, острые вирусные и инфекционные заболевания.

Все пациентки заполнили информированное согласие на исследование. Локальный этический комитет ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ (протокол №44 от 09.11.2012 г.) одобрил выполнение данной работы.

Статистический анализ выполнен с помощью языка R (<http://cran.r-project.org>) версии 3.3.0. В работе применяли анализ таблиц сопряженности, где значение статистики оценивали с помощью критерия Вальда χ^2 , достигнутый уровень значимости (p) считался $< 0,05$. Также учитывали значения безразмерных стандартизованных коэффициентов регрессии (коэффициент β), процент конкордантности и коэффициент Somer's D [7]. Анализ выполнен с помощью линейной пошаговой регрессии.

Результаты исследования и обсуждение. На массиве с данными статистической совокупности первоначально была построена матрица коэффициентов непараметрической корреляции. Исследование матрицы выявило достаточно существенную связь между исследуемыми факторными показателями и результативным порядковым признаком – «преэклампсия» у женщин в сроки недоношенной беременности (табл.1). Вторым этапом прогнозировали развитие преэклампсии методом бинарной логистической модели [7]. Многомерные методы статистики в той или иной мере ориентированы на решение задач редукции признакового пространства – уменьшения числа признаков путем перехода к новым показателям, имеющим более высокую плотность полезной информации.

Сравнивались коэффициенты взаимосвязи с зависимой переменной «преэклампсия» для шести предикторов, вошедших в уравнение. Чем больше значение градации (по модулю), тем сильнее взаимосвязь между зависимой переменной и предикторными переменными. Для оценки правильности предсказания ориентировались на значение процента конкордантности. В первом столбце приведены признаки, отобранные алгоритмом в уравнение. В 3-м столбце (табл. 1) представлены коэффициенты уравнения, а в последнем – значения стандартизованного коэффициента (SE). «Пошаговое» действие математического анализа потенциальных предикторов позволило исключить незначимые предикторы из уравнения.

Риск развития преэклампсии имеется практически у каждой беременной, но вероятность его реализации связана с сочетанием ряда факторов у одной пациентки [8]. Среди факторов риска развития преэклампсии, определяемых при взятии на учет по беременности, многие авторы выделяют следующие: отсутствие родов в анамнезе, перерыв между родами более 10 лет, наличие преэклампсии в анамнезе у матери, гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях, возраст старше 35 лет, увеличенный индекс массы тела (>25

кг/м²), диастолическое АД при взятии на учет выше 80 мм рт ст, многоплодие, инсулинзависимый сахарный диабет, заболевания почек, гипертоническая болезнь, тромбофилия в анамнезе и аутоиммунные болезни, АФС [8, 9, 10].

Далеко не последнюю роль в патогенезе преэклампсии играет и система гемостаза. Так, даже у здоровых родильниц после срочных родов обнаружено усиление постоянного внутрисосудистого свертывания крови, о чем свидетельствует сокращение времени свертывания крови и рекальцификации плазмы, каолинового времени и АЧТВ, увеличение уровня фибриногена и концентрации ПДФ, а также снижение уровня антитромбина-III [11].

В логистическом уравнении для зависимой переменной «преэклампсия» после «пошагового» исключения сохранены независимые переменные: отягощенный акушерский анамнез абортми, выкидышами, наличием вредной привычки (курение), способствующих реализации плацентарных нарушений с гипоксией плода, риском антенатального инфицирования, патология околоплодной среды и молекулярно-генетический предикторы «тромбофилия PAI-1:675 5G>4G», «2 ген HLA-II DRB1». Независимые переменные «курение», «аборт в анамнезе», «патология околоплодной среды» (многоводие), вошедшие в уравнение, – показатели, отражающие формирование плацентарных нарушений, риска антенатального инфицирования и гипоксии плода имеют большой, статистически значимый вклад (критерий Вальда $\chi^2=5,648$, $p\chi^2=0,017$; $\chi^2=4,495$ $p\chi^2=0,034$; $\chi^2=7,578$ $p\chi^2=0,006$; $\chi^2=4,897$ $p\chi^2=0,027$; $\chi^2=25,277$ $p\chi^2<0,0001$) соответственно. Обнаружены наибольшие значения модулей стандартизованных коэффициентов (SE) у предикторов: МНО (SE=-0,200), АЧТВ (SE=-0,141), обострение хронических заболеваний почек, полости рта, сосудов (SE -0,280) и полиморфизм гена тромбофилии PAI-1:675 5G>4G, 2-ой ген HLA-II DRB1 при показателе SE= -0,281 и -0,295 соответственно. К воспалительным заболеваниям иммунологически привилегированных органов относятся заболевания глаз [12], среди которых в уравнение были включены миопия, конъюнктивит, отслойка сетчатки, халазион, блефарит и др. В здоровой конъюнктиве поверхностные клетки эпителия слабо экспрессируют эотаксин CCL11, а клетки периваскулярной области несут CCL2, -5, -7 и -8. При весеннем конъюнктивите экспрессия этих хемокинов усиливается, обеспечивая миграцию лейкоцитов, в большинстве своем CD68 моноцитов/Мф [13]. У предиктора «заболевания глаз» также обнаружены наибольшие значения модуля стандартизованного коэффициента (SE=-0,189). Заболевания почек достаточно часто являются «фоном» для инициации преэклампсии, параллельно или несколько позже присоединяется системный воспалительный ответ (SIRS), главными клиническими компонентами которого являются лихорадка или гипотермия, тахипноэ, тахикардия и лейкоцитоз. Патология SIRS характеризуется прогрессирующей дисфункцией эндотелия и повышением проницаемости микрососудов, повышением вязкости тромбоцитов, активацией системы свертывания и вовлечением каскада ингибиции СРБ, глубокой вазодилатацией, экссудацией жидкости и нарушением кровотока, вплоть до развития шока [12]. Поскольку в нашу работу включены случаи течения преэклампсии средней и тяжелой степени тяжести в сроках преждевременных родов, то, зачастую, по совокупности показаний, родоразрешение проходило в плановом и/или экстренном порядке операцией кесарева сечения. Оперативное родоразрешение всегда сопровождается стрессом, наркозом, травмой и кровопотерей. Воспалению в асептической ране предшествует кровотечение - источник форменных элементов крови и факторов свертывания. Повреждение сосудов активирует систему тромбоцитов и свертывания крови, а сама операционная травма действует на полиморфоядерные нейтрофилы (ПМН). Далее лейкоциты активируются цитокинами и другими молекулами типа PAF и NO. Синтез острофазных белков 1-го типа индуцируется цитокинами TNF- α и IL-1 β . Первым активируется каскад комплемента, стимулирующий лейкоциты и клетки эпителия. Комплемент положительно регулирует CD18 на ПМН и P-селектин – на эндотелии [14]. IL-6 индуцирует синтез острофазных белков II типа (фибриноген, гаптоглобин, α -1антитрипсин и α -1 антихимотрипсин). ПМН в очаге появляются первыми и являются источниками многочисленных медиаторов воспаления [12]. Комплекс сгустка крови с фибриногеном формирует временный матрикс, который обеспечивает миграцию клеток в рану, чему способствуют различные хемоаттрактанты очага

(фибрин, фибронектин плазмы, С3 и С5, факторы роста, цитокины, серотонин и др.) для ПМН, моноцитов и фибробластов, а также повышают проницаемость сосудов. В дальнейшем миграция различных клеток в рану будет сопровождать весь период ее заживления.

Полиморфизм гена PAI-1:675 5G>4G, как предиктор преэклампсии, имел наибольшее значение модуля (таблица 1). Следует отметить, что ген PAI-1:675 5G>4G совместно со 2-м геном HLA-II DRB1 оказывали большее, статистически значимое влияние на формирование зависимой переменной «Преэклампсия» (критерий Вальда $\chi^2=6,159$; $p\chi^2=0,013$).

По данным последних лет, генетическая компонента, влияющая на развитие преэклампсии, может составлять до 50% всех факторов риска, причем патология может наследоваться как по мужской, так и по женской линии [15]. Отмечено, что вероятность преэклампсии в семье достоверно выше, если оба супруга родились в результате осложненной данной патологией беременности.

Достижения генетики, молекулярной биологии позволяют сегодня с принципиально новых позиций оценивать причины осложнений беременности. Преэклампсия является мультифакториальным осложнением беременности, генная сеть которого включает различные гены, ответственные за иммунный статус, кодирующие факторы коагуляции и тромбоцитарные рецепторы, участвующие в обмене гомоцистеина, определяющие физиологию сосудистой стенки, межклеточных взаимодействий и другие [16]. Особенность многих вариантов генов в том, что они могут долгое время никак себя не проявлять. Патологические симптомы возникают только при неблагоприятных условиях или при беременности [17].

Роль генетического полиморфизма PAI-1:675 5G>4G в формировании плацентарных нарушений и задержки роста плода, зачастую, сопровождающих течение преэклампсии противоречива. В ранее выполненных исследованиях Л.И. Аноховой и соавторов [18] получены сведения, позволившие заключить, что генетические полиморфизмы PAI-1:675 5G>4G ассоциированы с плацентарными нарушениями и задержкой роста плода (OR=2,5). Выявлена прямая средней силы корреляционная связь между генетическими полиморфизмами PAI-1: 5G/675/4G и асимметричной формой задержки роста плода (R=0,43). Мутантный генотип PAI-1: 4G/4G значительно чаще обнаруживался у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом (DF=6; $\chi^2=8,08$; Cramer V=0,138) и родивших младенцев с ЗРП в состоянии асфиксии (DF=1; $\chi^2=4,04$; Cramer V=0,159). Носительство мутантного генотипа PAI-1: 4G/675/4G увеличивало риск развития плацентарных нарушений и ЗРП (OR=2,5). Гетерозиготный генотип PAI-1: 5G/675/4G был ассоциирован с отслойкой плаценты и случаями антенатальной гибели плода (OR=2,3). Гомозиготный вариант 4G полиморфизма 675 4G/5G является значимым фактором риска тромбообразования во время беременности и, соответственно, повышает риск нарушения функции плаценты. Мутация, предрасполагающая к развитию артериального тромбоза, может являться фактором риска развития преэклампсии, полученные нами данные совпадают с результатами научных исследований Л.И. Мальцевой и соавторов [19]. Вошедший в уравнение 2 ген HLA-II DRB1 подтверждает роль наследственной предрасположенности к данной акушерской патологии [20].

Таблица 1

Параметры уравнений логистического регрессионного анализа для зависимой переменной «Преэклампсия»

Переменные	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	Критерий Вальда χ^2	p (χ^2)	SE
КОНСТАНТА	2,800	2,168			
Курение	-1,184	0,498	5,648	0,017	-0,100
Аборт в анамнезе	0,944	0,445	4,495	0,034	0,075
Патология околоплодной среды	0,878	0,319	7,578	0,006	0,113
Риск антенатального инфицирования	-1,131	0,511	4,897	0,027	-0,091
Гипоксия плода	2,809	0,559	25,277	<0,0001	0,241
Тромбофилия PAI-1:675 5G>4G	-2,287	1,021	5,013	0,025	-0,281

2 ген HLAII DRB1	-0,459	0,179	6,613	0,010	-0,295
Тромбофилия PAI-1:675 5G>4G совместно с 2 ген HLAII DRB1	0,203	0,082	6,159	0,013	0,401

Примечание:

Процент конкордантности = 84,8

Коэффициент Somers' D = 0,70

SE – стандартизованный коэффициент

С учетом значения процента конкордантности, можно утверждать, что в 80% случаев уравнение, состоящее из отобранных восьми независимых переменных, правильно предсказывает развитие преэклампсии, при сочетании параметров уравнений логистического регрессионного анализа для зависимой переменной.

Заключение. Методом логистического регрессионного анализа установлены значимые клинико-лабораторные предикторы зависимой переменной «преэклампсия» и открывают перспективы использования предикторов в клинической практике для прогнозирования грозного акушерского осложнения «преэклампсии». Внедрение клинических и молекулярно-генетических предикторов реализации преэклампсии в практическую деятельность позволит выполнить углубленную прекоцепционную подготовку и будет способствовать удачному завершению беременности с благоприятным исходом.

Литература:

1. Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии. ВОЗ, 2014. 48 с.
2. Российский статистический ежегодник. М.: Росстат; 2013. 717 с. Доступно по: http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_13/main.htm
3. Say L., Chou D., Gemmill A., Tuncalp O., Moller A.B., Daniels J. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. The Lancet Global Health. 2014. 2(6). 323-333.
4. Кан Н.Е., Беднягин Л.А., Тютюник В.Л., Ховхаева П.А., Донников А.Е., Долгушина Н.В. Значимость полиморфизма генов системы детоксикации при преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2016. 2. 8-13.
5. Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е. Преэклампсия: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 576 с.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. Obstetrics and gynecology. 2012. 119(6). 1308.
7. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. М.: Практическая медицина. 2011. 480 с.
8. Курочка М.П. Анализ факторов риска преэклампсии и эклампсии в случаях материнских смертей. Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. 9(2). 230-234.
9. Giguere Y., Charland V., Bujold E. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. Clinical chemistry. 2010. 56(3). 361-375
10. Mulla Z.D., Nuwayhid B.S., Garcia K.M. Risk factors for a prolonged length of stay in women hospitalized for preeclampsia in Texas. Hypertension in pregnancy. 2010. 29(1). 54-68.
11. Анохова Л.И., Загородняя Э.Д., Патеюк А.В., Кузник Б.И. Сравнительное влияние тималина и тимогена на иммунитет, гемостаз и течение послеоперационного эндометрита. Медицинская иммунология. 2011. 13(2-3). С. 279-284.
12. Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. М.: БИНОМ. 2008. 240 с.
13. Abu El-Asrar A.M., Struyf S., Al-Kharashi S.A., Missoten L., van Damme J., Geboes K. Chemokines in the limbal form of vernal keratoconjunctivitis. British journal of ophthalmology. 2000. 84(12). 1360-1366.
14. Chakraborti T., Mondal A., Mondal M., Das S & Chakraborti S. Complement activation in heart diseases: role of oxidants. Cellular signaling. 2000. 12(9). 607-617.
15. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. Антитела к фосфолипидам, генетиче-

ские формы тромбофилии и гестозы. Тез. докл. 36 международного конгресса по изучению патофизиологии беременности организации гестоза. М. 2004. 130-131.

16. Демин Г.С. Генетические аспекты предрасположенности к гестозу. Журнал акушерства и женских болезней. 2007. 4. 74-86.
17. Макацария А.Д., Киселева-Романова Е.А., Кролл Ж.Б., Бухаева Я.Ш. Тромбофилические состояния в акушерской и гинекологической практике. Новые технологии в акушерстве и гинекологии. М. 1999.
18. Анохова Л.И., Белокриницкая Т.Е., Страмбовская Н.Н., Тарбаева Д.А., Фролова Н.И. Генетический полиморфизм PAI-1: 5G/675/4G и задержка роста плода. XV Всероссийский научный форум «Мать и Дитя». М. 2014. 10-11.
19. Мальцева Л.И., Павлова Т.В. Генетические аспекты гестоза. Практическая медицина. 2011. 6 (54). 7-11.
20. Хорошкеева О.В., Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Бурменская О.В., Трофимов Д.Ю. Полная гистосовместимость матери и плода как один из факторов преждевременных родов и плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2015. 10. 103-106.

References:

1. WHO Guidelines for the prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. WHO. 2014. 48 p.
2. Russian Statistical Yearbook. Moscow: Rosstat; 2013. 717p. Available at: http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_13/Main.htm. in Russian.
3. Say L., Chou D., Gemmill A., Tuncalp O., Moller A.B., Daniels J. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. The Lancet Global Health. 2014. 2(6). 323-333.
4. Kan N.E., Bednyagin L.A., Tyutyunik V.L., Khovhaeva P.A., Donnikov A.E., Dolgushina N.V. Importance of polymorphism of the genes of the detoxification system in preeclampsia. Акушерство i гинекология. 2016. 2. 8-13. in Russian.
5. Sukhikh GT, Murashko LE Pre-eclampsia: A Guide. Moscow: GEOTAR-Media. 2010. 576 p. in Russian.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. Obstetrics and gynecology. 2012. 119(6). 1308.
7. Lang T.A., Sesik M. How to describe statistics in medicine. M.: Prakticheskaja medicina. 2011. 480 p. in Russian.
8. Kurochka M.P. Analysis of risk factors for preeclampsia and eclampsia in cases of maternal death. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2013. 9 (2). 230-234. in Russian.
9. Giguere Y., Charland V., Bujold E. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. Clinical chemistry. 2010. 56(3). 361-375
10. Mulla Z.D., Nuwayhid B.S., Garcia K.M. Risk factors for a prolonged length of stay in women hospitalized for preeclampsia in Texas. . Hypertension in pregnancy. 2010. 29(1). 54-68.
11. Anokhova LI, Zagorodnyaya ED, Pateuk AV, Kuznik BI The comparative effect of thymalin and thymogen on immunity, hemostasis and the course of postoperative endometritis. Medicinskaja immunologija. 2011. 13 (2-3). 279-284. in Russian.
12. Belotsky S.M., Avtalion R.R. Inflammation. Cell mobilization and clinical effects. M.: BINOM. 2008. 240 p. in Russian.
13. Abu El-Asrar A.M., Struyf S., Al-Kharashi S.A., Missoten L., van Damme J., Geboes K. Chemokines in the limbal form of vernal keratoconjunctivitis. British journal of ophthalmology. 2000. 84(12). 1360-1366.
14. Chakraborti T., Mondal A., Mondal M., Das S & Chakraborti S. Complement activation in heart diseases: role of oxidants. Cellular signaling. 2000. 12(9). 607-617.
15. Makatsariya AD, Bitsadze VO, Baymuradova SM Antibodies to phospholipids, genetic forms of thrombophilia and gestosis. Abstracts of the 36th International Congress on the Study of the Pathophysiology of Pregnancy Organization of Gestosis. M. 2004. 130-131. in Russian.
16. Demin G.S. Genetic aspects of predisposition to gestosis. Zhurnal akusherstva i zhenskih

boleznej. 2007. 4. 74-86. in Russian.

17. Makatsariya AD, Kiseleva-Romanova EA, Kroll Zh.B., Bukhayeva Ya.Sh. Thrombophilic conditions in obstetric and gynecological practice. *Novye tehnologii v akusherstve i ginekologii*. M. 1999. in Russian.
18. Anokhova LI, Belokrinskaya TE, Strambovskaya NN, Tarbaeva DA, Frolova NI Genetic polymorphism PAI-1: 5G / 675 / 4G and delayed fetal growth. *XV All-Russian Scientific Forum Mother and Child*. M. 2014. 10-11. in Russian.
19. Maltseva LI, Pavlova T.V. Genetic aspects of gestosis. *Prakticheskaja medicina*. 2011. 6(54). 7-11. in Russian.
20. Khoroshkeeva OV, Tetrushvili NK, Agadzhanova AA, Burmenskaya OV, Trofimov D.Yu. Complete histocompatibility of the mother and fetus as one of the factors of premature birth and placental insufficiency. *Akusherstvo i ginekologija*. 2015. 10. 103-106.