

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 618.39-021.3:612.63

Баринов¹ С.В., Шамина¹ И.В., Островская¹ О.В., Фрикель² Е.А., Тирская¹ Ю.И.,
Лазарева¹ О.В., Дудкова² Г.В., Клементьева³ Л.Л., Атаманенко² О.Ю., Кадцына¹ Т.В.

**РОЛЬ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОГО БЕТА-1-ГЛИКОПРОТЕИНА И ПЛАЦЕНТАРНОГО
ФАКТОРА РОСТА В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН
ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ**

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»
Министерства России, Омск, Россия

²Перинатальный центр БУЗОО «Областная клиническая больница», Омск, Россия,

³ООО «Альфа-ЭмБио», 644043, Омск, Россия

Цель исследования: усовершенствование тактики ведения беременности после ВРТ на основе определения концентрации трофобластического бета-1-гликопротеина и плацентарного фактора роста у беременных.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 55 беременных, которые были разделены на две группы: основную группу (А, n=26) составили беременные, которым была проведена процедура экстракорпорального оплодотворения (ЭКО); группу контроля (В, n=29) составили здоровые беременные с самостоятельно возникшей беременностью. Всем пациенткам определяли концентрации трофобластического бета-1-гликопротеина (ТБГ) и плацентарного фактора роста (PIGF) в сыворотке крови методом ИФА при сроках гестации 12-14 и 23-24 недели.

Результаты. Анализ осложнений течения беременности выявил значимые различия по возникновению угрозы прерывания беременности в группах (73,1% (19/26) и 17,2% (5/29) – в основной и группе контроля соответственно, ($\chi^2=5,693$, $p=0,017$)). В 31,0% случаях (8/26) у беременных с явлениями угрозы беременности показатель ТБГ в сроке 12-14 недель был ниже референтных значений и составил 6685 нг/мл и сочетался с укорочением шейки матки в пределах 25-30 мм и болевым синдромом, что потребовало применения прогестерона и введение акушерского пессария доктор Арабин. Не выявлено корреляционной взаимосвязи между показателями PIGF и проведением процедуры ЭКО в группе исследования. Низкий показатель PIGF в сроке 12-14 недель является прогностически значимым в развитии умеренной преэклампсии, ($p=0,0072$).

Заключение. Снижение значений ТБГ в группе беременных после ВРТ на 36,5% по сравнению с группой контроля свидетельствует об угрозе прерывания беременности ($p=0,049$). Не выявлено взаимосвязи между показателем плацентарного фактора роста и проведением процедуры ЭКО. Снижение концентрации PIGF (ниже 19 нг/мл) в сроке 12-14 недель может быть использовано как прогностический критерий развития преэклампсии. Комплексный подход к ведению беременных после ВРТ позволяет пролонгировать беременность до доношенного срока.

Ключевые слова: беременность, экстракорпоральное оплодотворение, трофобластический бета-1-гликопротеин, плацентарный фактор роста.

Barinov¹ S.V., Shamina¹ I.V., Ostrovskaya¹ O.V., Frikel² E.A., Tirskaya¹ Yu.I., Lazareva¹ O.V.,
Dudkova² G.V., Klementeva³ L.L., Atamanenko² O. Yu., Kadtsyna¹ T.V.

**ROLE TROPHOBLASTIC BETA 1 – A GLYCOPROTEIN AND A PLACENTA GROWTH FACTOR OF
BODY HEIGHT IN DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS OF PREGNANCY IN WOMEN AFTER
IN VITRO FERTILIZATION**

¹ Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia

² Perinatal center, Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

³ OOO "Alpha-EmBio", Omsk, Russia

Objective: to improve the management of pregnancy after ART based on determining the concentration of trophoblastic beta-1-glycoprotein and placental growth factor in this group of pregnant women.

Material and methods. The study included 55 pregnant women, who were divided into two groups: the main group (A, n=26) consisted of pregnant women who underwent an in vitro fertilization procedure (IVF); the control group (B, n=29) consisted of healthy pregnant women with self-induced pregnancy. All patients were

determined to determine the concentration of trophoblastic beta-1-glycoprotein (TBG) and placental growth factor (PIGF) in the serum by ELISA for periods 12-14 and 23-24 weeks.

Results. An analysis of the complications of the course of pregnancy revealed significant differences in the occurrence of threatened abortion in the groups (73.1% (19/26) and 17.2% (5/29) in the main and control groups, respectively, ($\chi^2=5.693$, $p=0.017$)). In 31.0% of cases (8/26) in pregnant women with signs of threatened pregnancy, the TBG indicator in the period of 12-14 weeks was lower than the reference values and amounted to 6685 ng/ml. At the same time, in these patients this was combined with shortening of the cervix in 25-30 mm and pain syndrome, which required the use of progesterone and the introduction of obstetric pessary doctor Arabin: No correlation was found between the indicators of PIGF and the IVF procedure in the study group. Low PIGF (19 pg/ml) in the period of 12-14 weeks is prognostically significant in the development of moderate pre-eclampsia ($p = 0.0072$).

Conclusion The decrease in TBG values in the group of pregnant women after ART by 36.5% compared with the control group indicates the threat of abortion, ($p=0.049$). No correlation was found between the index of placental growth factor and the extracorporeal fertilization procedure in the study group. A decrease in the concentration of PIGF in the period of 12-14 weeks can be used as a prognostic criterion for the development of preeclampsia. An integrated approach to the management of pregnant women after ART allows the pregnancy to be prolonged until the full-term.

Key words: pregnant women, self-induced pregnancy, beta-1-glycoprotein, placental growth factor.

Частота бесплодия в нашей стране составляет 17-20%. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, бесплодие является одной из главных причин ухудшения социально-демографической ситуации в России, его частота достигает 17-20% [1, 2, 3, 4].

Основными причинами женского бесплодия считаются воспалительные и спаечные процессы в маточных трубах и теле матки, сексуально-трансмиссивные заболевания, врожденные аномалии органов репродуктивной системы, эндометриоз, нарушения в эндокринной системе, вредные привычки (в частности, курение) и работа с вредными факторами труда. В связи с огромной медико-социальной значимостью данной проблемы, на протяжении многих лет проводятся разработки различных способов консервативного и хирургического лечения бесплодия, среди которых особую актуальность приобрело применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). ВРТ включают в себя интраплазматическую инъекцию сперматозоидов в яйцеклетку (ИКСИ), суррогатное материнство, предимплантационную генетическую диагностику, репродуктивное донорство, криоконсервацию с замораживанием эмбрионов и половых клеток, а также экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) [5]. ЭКО является одной из самых эффективных и востребованных процедур, однако у женщин, беременность которых наступила в результате ЭКО, повышен риск осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов [6, 7, 8, 9].

Ранняя диагностика осложнений беременности и возможность их прогнозирования являются необходимыми для выбора тактики ведения беременности и родов у пациенток с ВРТ. Среди маркеров осложнений в настоящее время большую роль отводят трофобластическому бета-1-гликопротеину (ТБГ) и плацентарному фактору роста (PIGF), отражающим функцию плаценты.

Цель исследования: усовершенствование тактики ведения беременности после ВРТ на основе определения концентрации трофобластического бета-1-гликопротеина и плацентарного фактора роста в данной группе беременных.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе Омского перинатального центра БУЗОО «Областная клиническая больница» и клиники ООО «Альфа-ЭмБио». Проведено проспективное двуцентровое нерандомизированное исследование методом параллельных групп. Под наблюдением находилось 55 беременных, которые были разделены на две группы: основную группу (А, $n=26$) составили беременные, которым была проведена процедура экстракорпорального оплодотворения (ЭКО); группу контроля (В, $n=29$) составили здоровые беременные с самостоятельно возникшей беременностью. Всем пациенткам проводилось определение концентрации трофобластического бета-1-гликопротеина (ТБГ) и плацентарного фактора роста (PIGF) в сыворотке крови методом ИФА на сроках 12-14 и 23-24 недели. Определение концентрации ТБГ и PIGF в сыворотке крови осуществляли методом

ИФА с использованием тест-системы ТБГ - ИФА – БЕСТ (АО «Вектор – бест, Россия), PLGF ELISA («IBL», Германия) и планшетного фотометра «iMark», («BIORAD», США) на сроках 12-14 и 23-24 недели.

Группы были сопоставимы по возрасту, анамнезу, паритету и соматической заболеваемости. В сравнительном аспекте проанализированы данные анамнеза, результаты клинического осмотра, лабораторного исследования, ультразвукового исследования (УЗИ). УЗИ выполнялось на аппарате «VolusonTME8/E8 Expert», при этом оценивалось состояние шейки матки, проводилась цервикометрия, оценивалось состояние плода. Ведение беременности пациенток основной группы осуществлялось в соответствии с приказом № 107-н от 30.08.2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», пациенток контрольной группы - в соответствии с приказом № 572 МЗ РФ от 01.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».

В основной группе исследования пациентки получали микронизированный прогестерон вагинально: с 5 по 8 неделю гестации по 600 мг/сутки, с 8 по 12 неделю по 400мг/сутки, далее в суточной дозе 200 мг/сутки до 32 недели беременности. При явлениях угрозы беременности (болевого синдром, снижение ТБГ и прогестерона в сыворотке крови, укорочении шейки при цервикометрии менее 30 мм), беременным основной группы вводили перфорированный силиконовый пессарий доктора Арабин, проводилась коррекция дозы прогестерона. Перед введением акушерского пессария обязательным условием являлась оценка биоценоза влагалища беременной. От всех пациенток было получено информированное согласие на проводимое исследование.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы «STATISTICA 10.0». Учитывая небольшой объем выборки и отличие распределения от нормального, для оценки различий между независимыми выборками применяли непараметрический критерий Манна-Уитни, между зависимыми – критерий Вилкоксона. Для категориальных переменных использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Данные представлены как медиана (нижний квартиль; верхний квартиль). Корреляционный анализ проводили с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена (R) и Гамма (G). Критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05.

Результаты. Все пациентки имели одноплодную беременность, находились в репродуктивном периоде, в среднем возраст составлял 32 года (34; 28 в группах А и В соответственно), (p=0,65). Большинство пациенток были первородящими -80,8% (21/26) в основной группе и 86,7% (25/29) в контрольной. Показаниями для проведения процедуры ЭКО в основной группе были следующие факторы: трубное бесплодие - 19,2% (5/26), эндокринные нарушения – 76,8% (20/26), в том числе синдром поликистозных яичников (СПКЯ) - 42,3% (11/26), эндометриоз – 11,5 % (3/26), хронический эндометрит – 3,9% (1/26). Сочетанный фактор бесплодия наблюдался в 30,8% (8/26).

Анализ течения беременности выявил значимые различия по таким осложнениям, как угроза прерывания беременности: у 73,1% (19/26) пациенток основной группы и 17,2% (5/29) - в группе сравнения, ($\chi^2=5,693$, p=0,017). В основной группе исследования беременность осложнилась предлежанием плаценты в 42,3% (11/26) случаях, в группе контроля в 17,8% (5/28) ($\chi^2=1,357$, p=0,244); умеренной преэклампсией в 46,1% (12/26) и 21,4% (6/28) соответственно ($\chi^2=1,289$, p=0,286).

Концентрацию трофобластического бета-1-гликопротеина определяли в сроках 12-14 и 23-24 недели. Трофобластический бета-1-гликопротеин входит в состав семейства гликопротеинов беременности (pregnancy specific glycoprotein; PSG) и представляет собой сложный белок, который образуется синцитиальным слоем трофобласта и клетками плаценты во время беременности, а затем поступает в материнский кровоток, где его концентрация нарастает прямо пропорционально срокам гестации [10]. В нашем исследовании установлено, что в 12-14 недель его уровень находился в пределах от 1287 до 130530 нг/мл, составляя в среднем 63451 (41503; 96457 в группах А и В соответственно) нг/мл, при этом у пациенток со

стимулированной беременностью уровень трофобластического бета-1-гликопротеина был на 44,5% выше ($p=0,031$), что подтверждается данными корреляционного анализа ($G=0,44$, $p=0,0092$). По нашему мнению, высокие значения ТБГ в основной группе связаны с приемом вагинального прогестерона пациентками данной группы. По нашим данным, в основной группе исследования показатель ТБГ в сроке 12-14 недель был ниже референтных значений у беременных с явлениями угрозы беременности в 31,0% случаях (8/26) и составил 6685 нг/мл. При этом при проведении цервикометрии было зарегистрировано укорочение шейки матки в пределах 25-30 мм. Таким пациенткам вводили акушерский пессарий доктора Арабин (в сроке 14-16 недель). Наиболее низкий показатель трофобластического бета-1-гликопротеина в обеих группах исследования отмечался у пациенток с эндометриозом в анамнезе (5/55): в 8,5 раз ($p=0,033$) ниже по сравнению с пациентками без эндометриоза, что подтверждалось и данными корреляционного анализа: выявлена обратная сильная корреляционная взаимосвязь между уровнем трофобластического бета-1-гликопротеина и наличием эндометриоза ($G=-0,76$, $p=0,010$).

Концентрация трофобластического бета-1-гликопротеина в сроке 23-24 недели находилась в пределах от 63398 до 135784 нг/мл, составляя в среднем 97058,5 (86601; 117838,5 в группах А и В соответственно) нг/мл, что соответствует референтным нормативам. Таким образом, в основной группе концентрация ТБГ увеличивалась на 47,9% ($p=0,017$), а в группе контроля – на 58,9% ($p=0,0023$) (рисунок 1). Около половины пациенток (56,5%) группы беременных после ВРТ имели пониженную концентрацию ТБГ, тогда как в группе пациенток со спонтанной беременностью, низкая концентрация ТБГ отмечена в 1 случае (3,4%). У 50% (14/28) беременных группы контроля и 43,5% (11/26) основной группы концентрация трофобластического бета-1-гликопротеина была выше нормы.

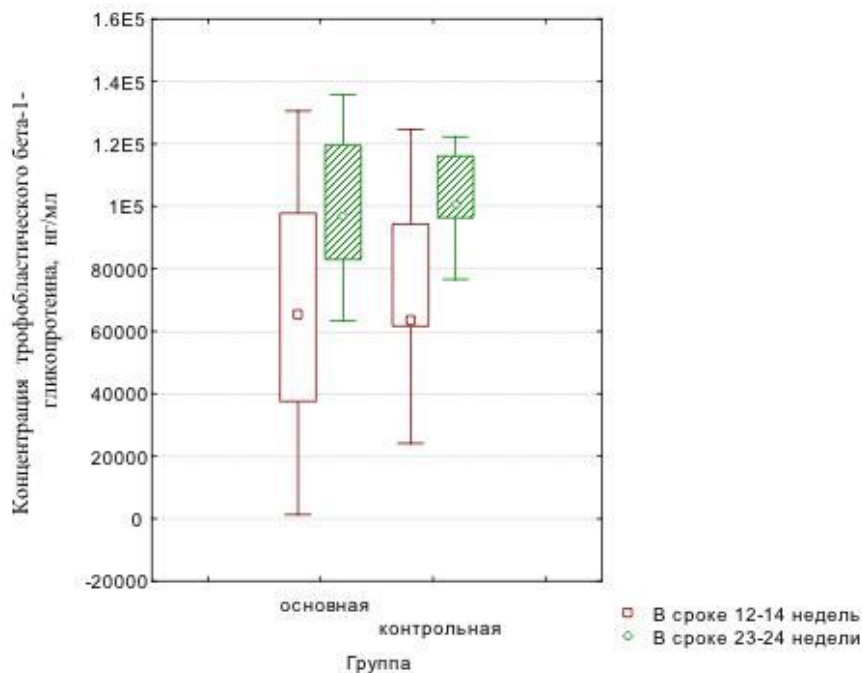


Рис. 1. Концентрация трофобластического бета-1-гликопротеина у беременных после экстракорпорального оплодотворения и самопроизвольно наступившей беременности.

Согласно приведенным выше данным, у пациенток с угрозой прерывания в первой половине беременности показатель трофобластического бета-1-гликопротеина в 12-14 недель был ниже на 36,5% ($p=0,049$) по сравнению с беременными без данного осложнения, а к сроку гестации 23-24 недели после нивелирования угрозы прерывания его концентрация резко возрастала: в 5,1 раза ($p=0,0012$), в то время как у беременных без данного осложнения значительно ниже, в 1,5 раза ($p=0,037$). Таким образом, в 23-24 недели гестации уровень

трофобластического бета-1-гликопротеина у пациенток с угрозой прерывания в первой половине беременности был на 27,9% выше ($p=0,0497$), что подтверждается данными корреляционного анализа ($G=0,85$, $p=0,019$).

Установлена корреляционная связь средней силы ($r=0,55$, $p=0,0034$) между концентрацией трофобластического бета-1-гликопротеина в 12-14 и в 23-24 недели и клиническими симптомами прерывания беременности (рисунок 2).

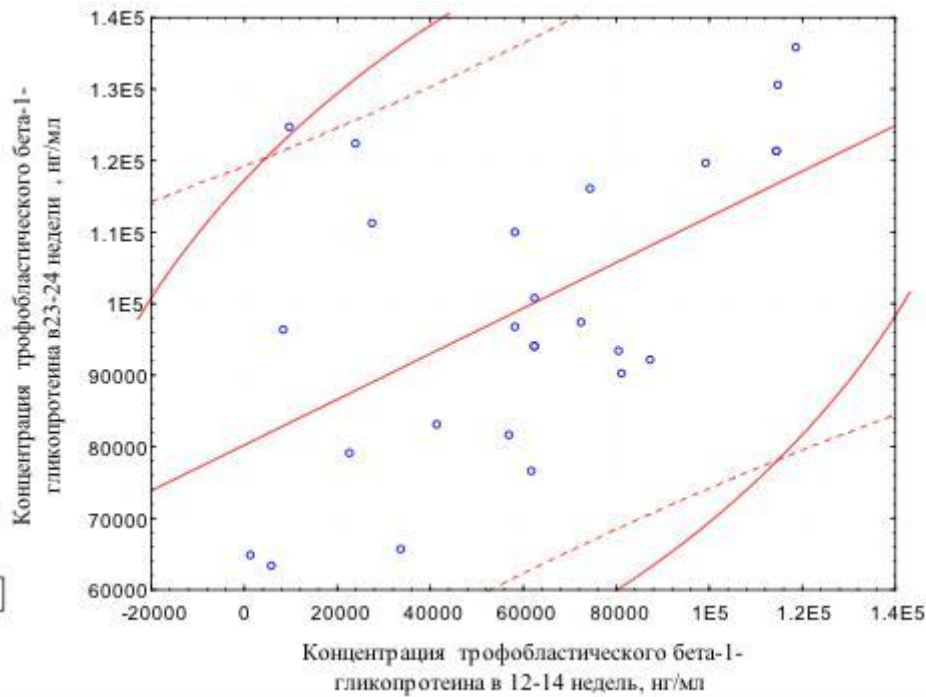


Рис. 2. Взаимосвязь уровня трофобластического бета-1-гликопротеина у беременных в разные сроки исследования.

Концентрацию плацентарного фактора роста также определяли в сроках 12-14 и 23-24 недели беременности. Плацентарный фактор роста (Placental growth factor, ПФР, PGF) является сложным белком, фактором роста эндотелия сосудов и представляет собой ключевую молекулу в процессе образования вневорсинчатого трофобласта и сосудов плаценты [11]. Установлено, что в 12-14 недель концентрация плацентарного фактора роста находилась в пределах от 3,51 до 83,7 пг/мл, составляя в среднем 26,6 (19,2; 41,2) пг/мл (рисунок 3). Таким образом, у большинства беременных (94,3%) показатель плацентарного фактора роста был ниже нормы, что можно расценивать как фактор риска по развитию плацентарной недостаточности. В основной группе концентрация PlGF была на 12,5% ниже по сравнению с группой контроля, однако эти различия не являлись значимыми ($p=0,37$).

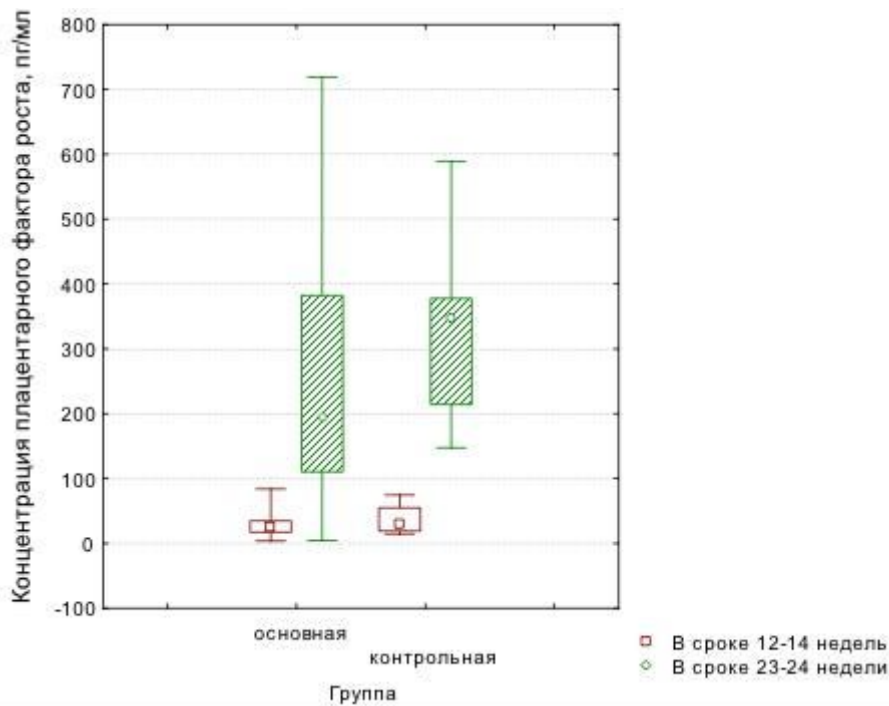


Рис. 3. Концентрация плацентарного фактора роста у беременных после экстракорпорального оплодотворения и самопроизвольно наступившей беременности

К 23-24 неделям беременности концентрация PIGF возрасла в основной группе в 7,5 раза ($p=0,001$), в группе контроля – в 11,8 раза ($p=0,0002$) и была в 1,8 раза выше показателя в основной группе ($p=0,27$). Таким образом, у половины пациенток основной группы - 53,8% (14/26) концентрация плацентарного фактора роста была ниже нормы, а у половины пациенток группы контроля - 50% (14/28) и у 46,2% (12/26) пациенток основной группы – выше нормы. В целом установлено, что беременность в группе после ВРТ развивалась на фоне сниженной концентрации PIGF (19,2 пг/мл и 144 пг/мл в сроках 12-14 и 23-24 недель соответственно), что в 10,7 раза ниже референтных значений в первом триместре и в 1,4 раза ниже в сроке 23-24 недели (норма PIGF в сроке до 27 недель - 207 пг/мл), при этом беременности закончились в срок. В группе контроля к сроку 23-24 недели концентрация PIGF в среднем составила 486,1 пг/мл, что соответствовало нормативным значениям.

При корреляционном анализе нами не выявлено взаимосвязи между уровнем плацентарного фактора роста (PIGF) и лечением бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения в группе исследования в сроках 12-14 и 23-24 недели гестации. Низкая концентрация PIGF (19,2 пг/мл) зарегистрирована нами в группе пациенток с умеренной преэклампсией, что на 98,7% ниже по сравнению с беременными без данных осложнений ($p=0,0072$), и не противоречит сведениям других авторов [12]. Эти данные подтверждаются и результатами корреляционного анализа о наличии связи высокой силы между концентрацией PIGF и развитием умеренной преэклампсии ($G=-0,78$, $p=0,000008$). У пациенток с преэклампсией отмечалось снижение концентрации PIGF обратно пропорционально степени тяжести осложнения, что, на наш взгляд, может свидетельствовать об их причастности к нарушениям механизмов ангиогенеза в растущей плаценте.

Беременность закончилась срочными родами у 98,2% (54/55) пациенток, у одной пациентки группы контроля произошел самопроизвольный выкидыш в сроке 11 недель гестации. Большинство беременных (100% основной группы и 96,4% группы контроля) родоразрешились в срок. Операция кесарева сечения выполнена 76,9% (20/26) беременным основной группы и у 14,3% (4/28) – группы контроля ($\chi^2=7,110$, $p=0,008$).

Вес новорожденных находился в пределах от 2250 до 4610 грамм, в среднем составляя 3300 (3020; 3597) грамм и статистически значимо не различаясь в исследуемых группах

($p=0,70$). Врожденные пороки развития плода диагностированы в 2 случаях (7,7%) основной группы, большинство детей при рождении (76,5% в основной группе и 83,3% в группе контроля) были оценены при рождении по шкале Апгар на 8 баллов.

Заключение.

1. Снижение значений ТБГ в группе беременных после ВРТ на 36,5% по сравнению с группой контроля свидетельствует об угрозе прерывания беременности ($p=0,049$), после нивелирования симптомов которого на фоне применения вагинального микронизированного прогестерона наблюдается резкий прирост уровня данного гликопротеина беременности.
2. Снижение концентрации PlGF ниже 19 пг/мл в сроке гестации 12-14 недель является прогностическим критерием развития умеренной преэклампсии ($p=0,0072$) в данной группе пациенток.
3. Комплексный подход к ведению беременных после ВРТ с применением акушерского песария доктора Арабин в сочетании с вагинальным микронизированным прогестероном способствует пролонгированию беременности и родоразрешению в доношенном сроке гестации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература:

- Гонтарева А.В., Каленова М.Ю., Кнышова Л.П. Бесплодие как медико-демографическая и социальная проблема. В сборнике: Научные исследования и разработки Материалы XIX Международной научно-практической конференции. 2017. 376-377.
- Закусова Е.В., Лебедева Т.Б., Плакидин В.Г. Бесплодие – актуальная проблема современного общества. В сборнике: Управление социально-экономическими процессами региона сборник научных трудов VII Межрегиональной научно-практической конференции. 2014. 21-23.
- Сосновская Т.С. Бесплодие как социально-демографическая проблема России. В книге: Научное сообщество студентов. Междисциплинарные исследования. Электронный сборник статей по материалам XXXII студенческой международной научно-практической конференции. 2017. 34-37.
- McLaren J.F. Infertility evaluation. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012. 39. 453-463.
- Исламова З.Ф. Виды вспомогательных репродуктивных технологий, применяемых в целях реализации репродуктивных прав. В сборнике: Инновации в современной науке. Материалы Международной научно-практической конференции. 2014. 191-195.
- Янгуразова У.Р. Востребованность репродуктивных технологий. *Вестник БГПУ им. М. Акмуллы.* 2015. 4. 145-148.
- Тихомирова К.Г., Максимов Р.А. Экстракорпоральное оплодотворение – основной вид вспомогательных репродуктивных технологий. *Молодой ученый.* 2017. 14-2. 50-53.
- Cheung N.K. Natural fertility, infertility and the role of medically assisted reproduction: The knowledge amongst women of reproductive age in North Queensland. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2018. 16. 86-91.
- Woo I. Perinatal outcomes after natural conception versus in vitro fertilization (IVF) in gestational surrogates: a model to evaluate IVF treatment versus maternal effects. *Fertil Steril.* 2017. 108. 993-998.
- Moore T., Dveksler G.S. Pregnancy-specific glycoproteins: complex gene families regulating maternal-fetal interactions *Int J Dev Biol.* 2014. 58(2-4). 273-80.
- Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Джохадзе Л.С. Роль про- и антиангиогенных факторов роста в определении степени тяжести преэклампсии. *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2013. 3 (18). 50-53.
- Баринов С.В., Рогова Е.В., Кадцына Т.В., Шамина И.В. Прогнозирование плацентарной недостаточности при многоплодной беременности на основании определения фактора роста плаценты. *Акушерство и гинекология.* 2015. 7. 43-47.

References:

1. Gontareva A.V., Kalenova M.Yu., Knyshova of L.P. Infertility as medico-demographic and social problem. In the collection: Research and development Materials XIX of the International scientific and practical conference. 2017. 376-377.
2. Zakusova E.V., Lebedeva T.B., Plakidin V.G. infertility– a current problem of modern society. In the collection: Management of social and economic processes of the region collection of scientific works of the VII Interregional scientific and practical conference. 2014. 21-23.
3. Sosnovskaya T.S. . Infertility as socially and demographic problem of Russia. In the book: Scientific community of students. Cross-disciplinary researches the Electron collection of articles on materials XXXII of a student's international scientific and practical conference. 2017. 34-37.
4. McLaren J.F. Infertility evaluation. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012. 39. 453-463.
5. Islamova Z.F. Types of the assisted reproductive techniques applied for realization of the general rights. In the collection: Innovations in modern science Materials of the International scientific and practical conference. 2014. 191-195.
6. Yangurazova U.R. Demand of reproductive techniques. *The BGPU bulletin of M. Aknulla.* 2015. 4. 145-148.
7. Tikhomirova K.G., Maximov R.A. An in vitro fertilization – a main type of assisted reproductive techniques. *Young scientist.* 2017. 14-2. 50-53.
8. Cheung N.K. Natural fertility, infertility and the role of medically assisted reproduction: The knowledge amongst women of reproductive age in North Queensland. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2018. 16. 86-91.
9. Woo I. Perinatal outcomes after natural conception versus in vitro fertilization (IVF) in gestational surrogates: a model to evaluate IVF treatment versus maternal effects. *Fertil Steril.* 2017. 108. 993-998.
10. Moore T., Dveksler G.S. Pregnancy-specific glycoproteins: complex gene families regulating maternal-fetal interactions *Intro Jю Devю Biol.* 2014. 58(2-4). 273-80.
11. Volkova E.V., Lysyuk E.Yu., Dzhokhadze L.S. Role about- and antiangiogenic growth factors at determination of severity of a preeclampsia. *Bulletin of the Ivanovo medical academy.* 2013. 3 (18). 50-53.
12. Barinov S.V., Rogova E.V., Kadtsyna T.V., Shamina I.V. Prediction of placental insufficiency in multiple pregnancy based on the determination of placental growth factor. *Obstetrics and gynecology.* 2015. 7. 43-47.