

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ КРИТЕРИЙ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ В РАЗВИТИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Друккер Н.А.¹, Селютина С.Н.¹, Каушанская Л.В.¹, Ганиковская Ю.В.¹

¹«Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии), Ростов-на-Дону, e-mail: edu.center@rniiap.ru

Проведено определение диагностических маркеров формирования акушерской патологии. Изучен в сыворотке крови беременных количественный критерий клеточного биорегулятора контрактильной активности матки – фактора некроза опухоли (ФНО) в развитии преждевременных родов в определенные сроки беременности. В работе изучена одна из функций указанного цитокина при рассмотрении ранних преждевременных родов (РПР) в 28-32 недели и 6 дней и преждевременных родов (ПР) в 34-36 недель и 6 дней. При этом определяли содержание мембранного белка аннексина-V (АН-V) - известного сосудистого антикоагулянта, а следовательно - биохимического маркера доклинической стадии заболеваний эндотелиальных сосудов. Под наблюдением находились 134 соматически здоровые беременные женщины. Пациенток стратифицировали на три группы: с РПР - 45 женщин (I группа), с ПР - 42 женщины (II группа) и со своевременными родами (СР) – 47 женщин (III группа). Материалом служила сыворотка крови, полученная методом венепункции в I периоде родов. Количество ФНО и аннексина определяли с применением твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2000 и Statistica 6.0. Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что в определенные сроки беременности количественный критерий ФНО играет существенную роль в развитии преждевременных родов и может быть использован в условиях сложной клинической ситуации акушерами для диагностики ПР. Так, низкий уровень ФНО (38,95 пг/мл) лежит в основе РПР (28-32 недели и 6 дней), а высокий (77,75 пг/мл) – при ПР в 34-36 недель и 6 дней.

Ключевые слова: преждевременные роды, ранние преждевременные роды, фактор некроза опухоли, аннексин (липокортин), сыворотка крови.

CHANGES IN TUMOR NECROSIS FACTOR IN PRETERM BIRTH

Drukker N.A.¹, Selyutina S.N.¹, Kaushanskaya L.V.¹, Ganikovskaya Y.V.¹

¹«Rostov State Medical University» of the Russian Ministry of Health (Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics), Rostov-on-Don, e-mail: edu.center@rniiap.ru

The determination of diagnostic markers for the formation of obstetric pathology. The quantitative criterion of the cellular bioregulator of contractile activity of the uterus – tumor necrosis factor (TNF) in the development of preterm birth at certain stages of pregnancy was studied in the blood serum of pregnant women. This paper examines one of the functions of this cytokine when considering early preterm birth (RPR) at 28-32 weeks and 6 days and preterm birth (PR) at 34-36 weeks and 6 days. The content of the membrane protein annexin-5 (an-5), a well-known vascular anticoagulant, and therefore a biochemical marker of the preclinical stage of endothelial vascular diseases, was determined. The prospective study included 134 somatically healthy pregnant women. Patients were stratified into three groups: with early preterm birth (RPR, 45 women - group I, with preterm birth (PR), 42 women - group II, with timely delivery, 47 (SR) - control group III. The material was blood serum obtained by venipuncture in the first period of labor. The amount of TNF and annexin was determined using solid-phase enzyme immunoassay using test systems "Red& systems" (USA). Statistical data processing was performed using the licensed software package Statistica (version 5.1. of Stat. Soft. Inc). Conclusion. The data obtained indicate that at certain stages of pregnancy, the quantitative criterion of TNF plays a significant role in the development of preterm birth and can be used in a complex clinical situation by obstetricians to diagnose PR. Thus, a low level of TNF (38.95 PG/ml) is the basis of RPR (28-32 weeks and 6 days), and a high level (77.75 PG/ml) – in the development of PR at 34-36 weeks and 6 days.

Keywords: preterm birth, early preterm birth, tumor necrosis factor, annexin-5, blood serum.

Высокая частота перинатальной и младенческой смертности в значительной степени обусловлена преждевременными родами (ПР). Для уточнения некоторых звеньев патогенеза

Пр необходимы отсутствующие пока сравнительные исследования сыворотки крови рожениц в зависимости от срока гестации [1-3]. Активность клеточной функции наступает в ответ на изменения концентрации ионов кальция в цитозоле покоящейся клетки, которая в 10 000 раз ниже, чем его концентрация во внеклеточной среде. При закрытии Ca^{2+} каналов плазматической мембраны ионы кальция выходят из цитозоля, предотвращая избыточное попадание их в клетку. Поступление в клетку Ca^{2+} приводит к увеличению его концентрации до определенного уровня и тем самым к запуску сокращения миометрия [4].

Обнаружение в крови беременной женщины фактора некроза опухоли (ФНО) свидетельствует о каких-либо воспалительных процессах, обусловленных бактериальными компонентами [5; 6]. Определенная роль здесь принадлежит модификации уровня ФНО, способствующей изменению физиологического состояния внеклеточного и внутриклеточного кальция. При этом высокое содержание ФНО вызывает открытие Ca^{2+} каналов мембраны, а низкий уровень его задерживает выход ионов кальция из клетки [7]. Особенности функции ФНО в регуляции Ca^{2+} в клетках обусловили его исследование в сыворотке крови рожениц с ранними преждевременными родами – 28-32 недели и 6 дней (РПР) и преждевременными родами – 34-36 недель и 6 дней [8].

В настоящей работе продолжено изучение функции ФНО при различных сроках названной патологии и определение содержания мембранного белка аннексина-V (АН-V), который относится к эндотелиальным факторам, представленным в основном в эндотелии клеток и плаценте [9; 10]. Повышение уровня аннексина будет способствовать ингибированию прокоагулянтной и провоспалительной активности клеток и, следовательно, эндотелия. Увеличение в крови концентрации аннексина-V обуславливает изменение эндотелия путем активации апоптоза, что приводит к нарушению микроциркуляции. Доказано, что при физиологической беременности этот белок предотвращает тромбообразование на поверхности трофобласта, в результате чего обеспечивается необходимое кровоснабжение плода. Существенной функцией аннексина является участие его в процессе связывания фосфолипидов, образуя «щит» вокруг определенных фосфолипидов, блокируя их вступление в реакцию коагуляции. При этом большое количество молекул, расположенных на клеточных мембранах, ускоряет реакцию коагуляции. Это приводит к необычному свертыванию крови, развивается антифосфолипидный синдром. Наряду с этим именно аннексин необходим для качественной передачи сигналов между клетками. У человека этот мембранный белок находится внутри клетки, в то же время он обнаруживается и вне её, в частности в крови. Основной функцией аннексина-V является его мощная антикоагулянтная способность.

Обнаружение в крови беременных антител к аннексину свидетельствует о развитии в организме нарушений процесса свертывания её и повышении риска формирования тромбов в кровеносных сосудах, что требует необходимого контроля накопления их уровня [11].

У женщин с привычным невынашиванием беременности возникает необходимость определения аннексина в практике для обследования беременных. Растворимая форма аннексина-V рассматривается как маркер апоптоза клеток плаценты, что индуцирует развитие процесса важнейшего осложнения беременности - фетоплацентарной недостаточности (ФПН) при гестации. В связи с вышеизложенными фактами о функции аннексина нам представлялось целесообразным выяснение особенностей наличия АН-V в сыворотке крови женщин при различных сроках преждевременных родов.

Цель исследования. Изучение роли количественного критерия ФНО и аннексина-V в разные сроки преждевременных родов (ПР).

Материал и методы исследования. Научное исследование выполнялось по основной специальности «Акушерство и гинекология» – 040101 и финансировалось как плановое государственное задание по теме НИР № 056 00144-18-00 от 26.12.2017 г.

Из поступивших в родильное отделение НИИАП беременных были выделены в проспективное исследование 134 соматически здоровые женщины с преждевременными и своевременными родами. Критерием включения был характер родов. Пациенток стратифицировали на три группы: с ранними преждевременными родами (РПР) 28-32 недели и 6 дней и преждевременными родами в 34-36 недель и 6 дней, а также - своевременными родами (СР), что отражено в таблице 1. Критериями исключения из имеющейся выборки являлись: возраст рожениц старше 40 лет, многоплодная беременность, острая фаза и обострение хронических инфекционных заболеваний.

Всем беременным женщинам выполнялось стандартное обследование. До начала эксперимента получили информированное согласие пациенток включиться в исследование с использованием их биопроб.

Таблица 1

Схематическое описание исследования

| №№ п/п | Группы рожениц | Срок родов (недели) | Кол-во женщин (n) |
|--------|---|---------------------|-------------------|
| I | Ранние преждевременные роды | 28–32 | 45 |
| II | Преждевременные роды | 34–36 | 42 |
| III | Контрольная группа - своевременные роды | 38–40 | 47 |

Возрастной состав 47 пациенток контрольной группы был в пределах 24-28 лет. Массо-ростовые показатели новорожденных были в норме, и состояние их по шкале Апгар соответствовало 8-9 баллам. У 27 (60%) женщин послеродовый период протекал без осложнений, первобеременные составили 61,7% (29), повторнобеременные – 38,3% (18). Все женщины данной группы оказались первородящими. Оперативное родоразрешение было значительно реже (в двух случаях), чем у женщин I-II групп. Во II группе 20 первобеременных и 22 повторнобеременные составили 48,0% и 52,3% соответственно. В этой группе было 24 (57,1%) повторнородящих женщины. Оперативно были родоразрешены 16 (38,0%) беременных. Контрольная группа представлена 27 женщинами в возрасте 30-39 лет. В группе первобеременные составили 61,70% (29), а повторнобеременные - 38,3% (18). 24 женщины (57,1%) с ПР (I-II группы) были повторнородящими, остальные - первородящими. Сопоставление характера родов показало, что чаще оперативное родоразрешение было у женщин этих групп.

У женщин I и II групп с ПР масса тела младенцев была в пределах 2000-2500 г. Характеристика массо-ростовых показателей у новорожденных этих групп в 31,1% (32) свидетельствовала о наличии низкой массы тела, а у 9,2% (8) - экстремально низкой массы тела. Состояние 12 (13,8%) новорожденных по шкале Апгар в I и II группах было оценено ниже 5 баллов. Было установлено, что анамнестические данные, относительно акушерской патологии, свидетельствуют о наличии неразвивающейся беременности, самопроизвольных аборт, преждевременных родов - встречались чаще, чем в контрольной группе. Были установлены хронические воспалительные заболевания, перенесенные женщинами до наступления данной беременности.

У рожениц I и II клинических групп инфекционный статус нижнего генитального тракта характеризовался дисбиозом цервикального канала, кольпитом, ИППП, эндоцервицитом, превышая таковой процент у пациенток контрольной группы. 32 (71,1%) беременных I группы страдали эндоцервицитом, дисбиозом цервикального канала - 29 (64,4%), кольпитом - 16 (44,4%). Эти показатели наблюдались чаще в 3,3 и в 6,4 раза, чем у рожениц III (контрольной) группы. Что касается II клинической группы, то частота ИППП выявлена в 23,8% (10), дисбиоз цервикального канала в 59,5% (25), эндоцервицит – у 24 беременных (57,1%).

Особого внимания заслуживает характер экстрагенитальных заболеваний наблюдаемых беременных. В I группе имели место сердечно-сосудистые заболевания в 11,1% (5) и во II группе – в 9,5% (4), заболевания желудочно-кишечного тракта в I группе – 11,1 (5), во II – 7,1% (3). У пациенток I и II групп обнаружены хронический цистит и пиелонефрит у 42,9% и 44,4% соответственно. Осложнения в период данной беременности установлены в

виде угрозы ее прерывания у женщин I группы в 73,3% (33) и во II группе – в 57,1% (24). У 32 (71,1%) беременных диагностирована ФПН, во II группе у 18 (42,9%), умеренная преэклампсия у 40,0% женщин I группы, что в 3 раза чаще, чем у пациенток II группы. В I группе беременных отмечена анемия в 68,9% случаев, многоводие у 24,4% (11), ЗРП в 8,9% (4). Во II группе пациенток многоводие выявлено в 21,4% (9), ЗРП имела место у 8 человек и составила 19,0%.

Первая группа состояла из 45 (100%) первородящих беременных. Во вторую группу включены 18 (42,9%) первородящих и 24 (57,1%) повторнородящие женщины. В процессе родов в обеих группах пациенток оперативное родоразрешение проведено чаще по сравнению с контролем. В I группе 37,8% (17) новорождённых имели очень низкую массу тела и низкую массу тела - 31,1% (14), экстремально низкую - 8,9% (4), состояние с оценкой по шкале Апгар меньше 5 баллов в 27,6% (12) случаев. У 90,1% (38) новорождённых II группы масса тела была в пределах от 2000 до 2500 г, и оценка состояния по шкале Апгар в 21,5% (9) случаев достигала 9 баллов.

При анализе анамнестических данных выявлено, что у пациенток I и II групп неразвивающиеся беременности (30%), самопроизвольные аборты (41%), преждевременные роды встречались чаще (57%), чем в контрольной группе. Преждевременные роды (ПР) в анамнезе имели место как у женщин I группы – 11,11% (5), так и во II клинической группе – 16,6% (7). Данный анамнестический факт повышал риск развития ранних преждевременных родов (РПР) в 1,74 раза (95%), а преждевременных родов (ПР) в 2 раза (95%). Структура перенесенных гинекологических заболеваний женщин позволила установить, что хронические воспалительные заболевания органов малого таза в I и II группах регистрировались чаще, чем в контрольной группе. Наряду с этим проведен анализ инфекционного статуса нижнего генитального тракта рожениц всех клинических групп. Дисбиоз цервикального канала, кольпит, ИППП, эндоцервицит присутствовали приблизительно в одинаковом процентном случае у женщин I и II групп, превышая таковой процент встречаемости у пациенток контрольной группы. Так, эндоцервицит у рожениц I клинической группы встречался в 71,1% случаев (32), что повышало риск развития ранних преждевременных родов в 3,7 раза (95% ДИ 2,238-5,984). Дисбиоз цервикального канала у пациенток I клинической группы отмечен в 64,4% случаев (29), кольпит обнаружен в 44,4% (16), что в 3,3 и 6,4 раза соответственно чаще, чем у рожениц третьей группы. Что касается пациенток II клинической группы, то частота встречаемости дисбиоза, кольпита, эндоцервицита, ИППП также превышала частоту их присутствия у рожениц контрольной группы: дисбиоз цервикального канала выявлен в 59,5% (25), ИППП – в 23,8% (10), эндоцервицит – в 57,1% случаев (24).

Экстрагенитальные заболевания выявлены у ряда обследованных женщин всех групп. Заболевания сердечно-сосудистой системы имели место у беременных I группы - 11,1% (5) и во II группе – в 9,5% (4), а по заболеваниям желудочно-кишечного тракта в I группе – 11,1% (5), во второй группе – 7,1% (3). Хронический пиелонефрит и цистит были выявлены у женщин I и II групп – 44,4%; 42,9%. Характер течения беременности свидетельствовал о наличии угрозы её прерывания у женщин I группы в 73,3% (33) и во II группе – 57,1% (24). Также диагностирована ФПН у 71,1% (32) обследованных в I группе, у 18 (42,9%) – во II группе, умеренная преэклампсия у 40% I группы, что в 3 раза чаще, чем у женщин II группы. При этом многоводие зарегистрировано у беременных I группы в 24,4% (11), во II группе - в 21,4% (9); задержка роста плода (ЗРП) у первых диагностирована в 8,9% (4), во II группе – в 19,0% (9); анемия имела место у пациенток I группы в 68,9% (31), а во II группе – в 19,1% (8). Количественный показатель выявленных осложнений беременности у женщин I группы был в 2 раза выше, чем во II группе. В период родов у рожениц наблюдался преждевременный разрыв плодных оболочек: в I группе в 37,8% (17), во второй – 57,1% (24). Острый дистресс плода встречался в I группе в 26,0% случаев (12), во II группе - в 7,14% (3), что почти в 4 раза чаще. У 13,3% женщин I группы имела место отслойка нормально расположенной плаценты. Выявленная частота осложнений беременности у женщин обеих групп была практически одинаковой.

Уровень ФНО у беременных женщин определяли в сыворотке крови, полученной методом венепункции в I периоде родов. Женщины с РПП находились в латентной или активной фазе раскрытия шейки матки. Пациентки со срочными родами (СР) были в активной фазе родов. Применяли твердофазный иммуноферментный анализ с использованием тест-систем Red&systems (USA) и многофункционального счётчика для иммуноферментных методов с программным обеспечением (Victor «Finland»). Определение аннексина проводили иммуноферментным методом наборами фирмы Cytimmune systems (USA). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ Statistica 5.1 (StatSoft, США). Для оценки статистической значимости использовали критерий Стьюдента (t-критерий) и непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Полученные нами данные демонстрируют разнонаправленные изменения продукции ФНО в случаях преждевременных родов. Уровень ФНО в сыворотке крови женщин с РПП был снижен в 1,35 раза ($p < 0,001$) относительно данных у беременных контрольной группы (№ 3), а аннексина – повышен в 1,18 раза ($p < 0,001$) (табл. 2). При этом у рожениц с ПР в 34-36 недель и 6 дней выявлен повышенный в 2,25 раза ($p_2 < 0,001$) уровень ФНО.

Модификация продукции ФНО способствует изменению содержания внутриклеточного и внеклеточного кальция. Известно, что функция ФНО состоит в контроле кальциевых каналов плазматической мембраны. При высоком уровне ФНО у беременных с ПР 34-36 недель и 6 дней этот цитокин осуществляет их открытие. Это способствует избыточному поступлению ионов кальция в клетки миометрия [12-14]. Таким образом, при ПР повышение уровня ФНО в сыворотке крови обуславливает сокращение миометрия, происходящее в результате нарастания содержания внутриклеточного кальция.

ФНО в условиях РПР при низком количественном его содержании (38,95 пкг/мл) относительно своевременных родов (ФНО) обуславливает накопление Ca^{2+} в клетках миометрия, за счет снижения его выхода из клетки. При высоком содержании ФНО (77,75 пкг/мл) у женщин с ПР в 34-36 недель и 6 дней происходит открытие кальциевых каналов, вследствие чего наблюдается значительное поступление Ca^{2+} в клетки. Данный эффект нарастания Ca^{2+} , также реализуется в активации сокращения миометрия.

Таблица 2

Содержание клеточных биорегуляторов в сыворотке крови женщин с преждевременными и своевременными родами

| № п/ п | Показатели клеточных биорегуляторов | Преждевременные роды (клинические группы) | | Своевремен ные роды СР (контрольна я группа) (n=47) | p ₁ | p ₂ |
|--------------|---|--|------------------------------------|--|----------------|----------------|
| | | РПР | ПР | | | |
| | | 28-33 недели и 6 дней (n=45) | 34-36 недель и 6 дней (n=42) | | | |
| | | I группа | II группа | III группа | | |
| 1 | ФНО (пкг/мл) | 38,95* (36,9; 40-35) | 77,75** (75,6; 81,7) | 52,70 (50,9; 53,8) | <0,001 | <0,001 |
| 2 | Аннексин-V (пкг/мл) | 0,78 * (0,69; 0,88) | 0,75** (0,65;0,90) | 0,66 (0,59;0,77) | 0,000 | 0,001 |

Примечание: * – достоверность различий (p₁ -РПР и p₂-ПР) относительно группы сравнения.

У беременных при РПР (28-33 недели и 6 дней) был выявлен сниженный уровень ФНО. Это свидетельствует о наличии другой метаболической ситуации, когда в большей степени имело место нарушение процесса элиминации Ca^{2+} из клеток. Уровень аннексина-V у обследуемых женщин оказался достоверно выше контрольных величин (p<0,001) в обеих группах: при РПР в 1,18 раза и при ПР - в 1,14 раза, что свидетельствовало об улучшении эндотелиальной функции. Это заключение обусловлено тем, что в случае снижения содержания аннексина-V в сыворотке крови при ПР, на поверхности ворсинок развиваются тромбозы и инфаркты плаценты. В нашем исследовании при ПР в обеих группах обнаружен

повышенный уровень аннексина-V в крови. С учетом его метаболических особенностей у наблюдаемых пациенток тромбообразования не происходило. Очевидно, что повышение уровня аннексина-V препятствовало свертыванию крови (антикоагулянтный эффект), связываясь с фосфолипидами клеточных мембран плаценты, улучшая её кровоснабжение.

Выводы. Низкий уровень ФНО (38,95 пкг/мл) и повышенное содержание аннексина-V (0,78 пг/мл) лежат в основе ранних преждевременных родов (28-32 недели и 6 дней), а высокие значения ФНО (77,75 пкг/мл) и аннексина-V (0,75 пкг/мл) являются факторами развития преждевременных родов (34-36 недель и 6 дней). Сделали заключение, что количественный критерий ФНО играет существенную роль в развитии преждевременных родов в определенные сроки беременности и может быть использован акушерами в условиях сложной клинической ситуации для диагностики данной патологии.

Список литературы

1. Горина К.А., Ходжаева З.С., Белоусов Д.М., Баранов И.И., Гохберг Я.А., Пашенко А.А. Преждевременные роды: прошлые ограничения и новые возможности // Акушерство и гинекология. 2020. № 1. С. 12-19. DOI: 10.18565/aig.2020.1.12-119.
2. Друккер Н.А., Селютина С.Н., Ермолова Н.В., Чикин А.Л., Палиева Н.В. Значение оксида азота и кахектина в патогенезе преждевременных родов // Акушерство и гинекология. 2020. № 3. С. 72-78. DOI: 10.18565/aig. 2020.3.72-78.
3. Курочка М.П., Волокитина Е.И., Бабаева М.Л., Волдохина Э.М., Маркина В.В. Сравнительная характеристика преждевременных родов // Акушерство и гинекология. 2019. № 12. С. 76-82. DOI: 10.18565/aig.2019.12.76-82.
4. Искендеров Б.Г. Артериальная гипертензия и метаболизм кальция: монография. Пенза, 2010. 225 с.
5. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2018. 88с. (Серия «Национальное руководство»).
6. Друккер Н.А., Погорелова Т.Н., Авруцкая В.В., Васильченко С.Г., Дурницына О.А. Способ диагностики плацентарной недостаточности инфекционно-воспалительного генеза в сроке 34-36 недель беременности // Патент РФ № 2699666 Патентообладатель ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет». 2019. Бюл. № 25.
7. Падруль М.М. Преждевременные роды: монография. Пермь: ГБОУ ВПО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера, 2015. 132 с.

8. Друккер Н.А., Дурницына О.А., Никашина А.А., Селютина С.Н. Диагностическая значимость А-1-микροглобулина в развитии преждевременных родов // *Акушерство и гинекология*. 2019. № 1. С. 81-85.
9. Друккер Н.А., Погорелова Т.Н., Авруцкая В.В., Васильченко С.Г., Дурницына О.А. Способ диагностики плацентарной недостаточности инфекционно-воспалительного генеза в сроке 34-36 недель беременности // Патент РФ № 2699666 Патентообладатель ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет». 2019. Бюл. № 25.
10. Никашина А.А., Григорьянц А.А., Смолянинов Г.В., Дегтярева А.С., Селютина С.Н., Ерджанян Л.Л. Роль тиоловых соединений и релаксантов сыворотки крови, амниотической жидкости в развитии преждевременных родов // *Обмен веществ при адаптации и повреждении. Дни молекулярной медицины на Дону: материалы XVII Российской научно-практической конференции с международным участием (г. Ростов-на-Дону, 25 мая 2018 г.)*. Ростов н/Д: Издательство РостГМУ, 2018. С. 46-48.
11. Эмануэль В.Л., Мнускина М.М., Смирнов А.В., Панина И.Ю., Румянцев А.Ш., Васина Е.Ю., Васина Л.Б. Аннексин-5 – биохимический маркер ранних сосудистых нарушений при хронической болезни почек // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013. № 4. С. 9-10.
12. Боташева Т.Л., Радзинский В.Е., Хлопони́на А.В., Васильева В.В., Заводнов О.П., Железнякова Е.В., Саргсян О.Д. Пол плода в экспрессии ангиогенных факторов и поддержании цитокинового баланса в материнском организме при физиологической беременности и плацентарной недостаточности // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019. Т. 14. № 2. С. 325-329.
13. Тамразян А.А., Макаров О.В., Керчелаева С.Б., Бурденко М.В. Прогностическая значимость антител к аннексину-5 в развитии осложнений беременности и родов // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*, 2011. С. 366-372.
14. Падруль М.М., Олина А.А., Кляусова Е.Г., Садыкова Г.К. Профилактика преждевременных родов в первом триместре беременности // *Акушерство и гинекология*. 2015. № 10. С. 107-111.