

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ ТРОМБИН-АКТИВИРУЕМОГО ИНГИБИТОРА ФИБРИНОЛИЗА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

¹Соколова Н.В., ¹Занин С.А., ¹Цымбалов О.В.

¹ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар,
e-mail: gematolog23@yandex.ru

Цель работы: оценка динамики уровня тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза и показателей гемостаза при физиологической беременности и при беременности, индуцированной экстракорпоральным оплодотворением. В исследование включены 42 женщины, сопоставимых по возрасту (средний возраст 26,5±8,65 года), разделенных на 2 группы. В 1-ю группу вошли 21 женщина с беременностью, наступившей естественным путем, во 2-ю группу – 21 женщина с беременностью, наступившей в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение в цикле индукции овуляции). На 6–7-й, 16–18-й и 35–36-й неделях беременности в обеих группах проведена оценка показателей гемостаза в плазме крови: коагулологического состояния плазменного звена гемостаза (фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, протромбиновый индекс) и системы фибринолиза (D-димер, плазминоген, антиплазмин, ингибитор активатора плазминогена, урокиназный и тканевой активаторы плазминогена). Зафиксированы статистически значимо повышенные уровни тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза на сроках 6–7 и 16–18 недель гестации во 2-й группе, однако на 35–36-й неделях межгрупповые различия были не достоверны (p=0,163). При беременности, индуцированной ЭКО, на сроках 6–7, 16–18 и 35–36 недель выявлены статистически значимые повышения уровня D-димера (p=0,001; p=0,001; p=0,001 соответственно), ингибитора активатора плазминогена (p=0,001; p=0,001; p=0,003 соответственно), плазминогена, тканевого и урокиназного активатора плазминогена. При беременности, наступившей после экстракорпорального оплодотворения, выявлена высокая активность тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза в первом и втором триместрах и показателей гемостаза во всех триместрах.

Ключевые слова: тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза, система фибринолиза, беременность, экстракорпоральное оплодотворение.

DYNAMICS OF THROMBIN-ACTIVATED FIBRINOLYSIS INHIBITOR CONCENTRATION AND HEMOSTASIS PARAMETERS DURING PREGNANCY

Sokolova N.V., Zarin S.A., Tsymbalov O.V.

*Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar,
e-mail: gematolog23@yandex.ru*

The aim of the work. Assessment of the dynamics of the level of thrombin-activated fibrinolysis inhibitor and hemostasis parameters in physiological pregnancy and in pregnancy induced by in vitro fertilization. The study included 42 women of comparable age (average 26.5±8.5 years), divided into 2 groups. Group 1 included 21 women with a natural pregnancy and 21 women with a pregnancy resulting from the use of assisted reproductive technologies (in vitro fertilization in the ovulation induction cycle). At 6–7, 16–18, and 35–36 weeks of pregnancy, blood plasma hemostasis parameters were evaluated in both groups: the coagulological state of the plasma hemostasis link (fibrinogen, activated partial thromboplastin time, prothrombin time, prothrombin index) and the fibrinolysis system (D-dimer, plasminogen, antiplasmin, plasminogen activator inhibitor, urokinase and tissue plasminogen activators). Results. Statistically significantly elevated levels of thrombin-activated fibrinolysis inhibitor were recorded at 6-7 and 16-18 weeks of gestation in group 2, however, at 35-36 weeks the intergroup differences were not significant (p=0.163). During IVF-induced pregnancy, statistically significant increases in D-dimer levels (p=0.001; p=0.001; p=0.001, respectively), plasminogen activator inhibitor (p=0.001; p=0.001; p=0.003, respectively), plasminogen, tissue and urokinase levels were detected at 6–7, 16–18 and 35–36 weeks. plasminogen activator. High activity of thrombin-activated fibrinolysis inhibitor in the first and second trimesters and hemostasis indicators in all trimesters were revealed, during pregnancy after in vitro fertilization.

Keywords: thrombin-activated fibrinolysis inhibitor, fibrinolysis system, pregnancy, in vitro fertilization.

Введение

Бесплодие определяется как неспособность достичь клинической беременности после 12 месяцев или более регулярных незащищенных половых контактов [1]. Бесплодием могут страдать около 186 миллионов человек во всем мире, что составляет примерно 8–12% среди пар репродуктивного возраста [2, 3].

Отсрочка рождения детей, новые методы лечения серьезных заболеваний и растущая потребность сохранения фертильности у женщин способствуют постоянному росту спроса на вспомогательные репродуктивные технологии. Сообщается, что экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) удваивает риск тромбоэмболии во время беременности, но считается, что абсолютный риск невелик [4]. В литературе мало данных об истинной частоте тромбоэмболии при ЭКО и нет общепринятого мнения о тромбопрофилактике при ЭКО.

Система гемостаза, переходящая в гиперкоагуляционное состояние у женщин во время беременности, изначально была средством защиты, но может обусловить развитие у матери таких осложнений, как преэклампсия, отслойка плаценты и повторные потери беременности, у плода – задержка роста плода [5].

Гемостаз – это важнейшая система, обеспечивающая проходимость сосудов и окружающих тканей и требующая тонкого баланса между образованием (коагуляцией) и растворением (фибринолизом) тромбов. При повреждении сосудов запускается коагуляционная реакция, которая в итоге приводит к выбросу тромбина, играющего ключевую роль в образовании и стабилизации фибринового сгустка, а также в защите этого сгустка от разрушения посредством активации ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином (ТАФИ) [5]. Для предотвращения гиперфибринолиза действие плазмина отрицательно модулируется на разных уровнях: во-первых, на уровне активации плазминогена ингибитором активатора плазминогена-1 (РАИ-1), который является основным физиологическим ингибитором tPA и активатора плазминогена урокиназного типа (uPA) [6], во-вторых, на уровне плазмина с помощью α_2 -антиплазмина [7], в-третьих, на уровне кровяного сгустка активируется ТАФИ – цинк-зависимая металлокарбоксипептидаза, которая удаляет С-концевые лизины из частично разрушенного фибринового сгустка и тем самым устраняет функцию фибринового кофактора в активации плазминогена [8]. Поскольку ТАФИ активируется тромбином – ключевым компонентом системы свертывания крови – и ослабляет фибринолитическую реакцию, данная молекула обеспечивает важную связь между свертыванием крови и фибринолизом.

Целью исследования было оценить динамику уровня тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза и показателей гемостаза при физиологической беременности и при беременности, индуцированной экстракорпоральным оплодотворением.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 21 женщина с физиологически протекающей беременностью, наступившей естественным путем (группа 1), и 21 женщина с беременностью, наступившей в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий: экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) в цикле индукции овуляции (группа 2). Возраст женщин составил 18–35 лет. Медиана возраста в группе 1 составила 28 (23; 32) лет, в группе 2 – 29 (24; 34) лет.

Из исследования исключались женщины: 1) с вирусом иммунодефицита человека; 2) с вирусными гепатитами; 3) с туберкулезом; 4) с онкологическими заболеваниями; 5) с ВТЭО в анамнезе; 6) с аутоиммунными заболеваниями; 7) с геморрагическими диатезами; 8) с многоплодной беременностью и 9) принимающие антикоагулянты.

На 6–7-й, 16–18-й и 35–36-й неделях беременности в плазме крови определяли показатели гемостаза: 1) коагулологические – состояние плазменного звена гемостаза (фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ)) и 2) системы фибринолиза (D-димер, плазминоген, антиплазмин, ингибитор активатора плазминогена (РАI1), uPA, tPA, TAFI).

Полученные в ходе исследования данные были обработаны с использованием пакета программ Statistica 10.0, StatSoft, USA. Количественные переменные определяли в виде медианы (Me), а также 25-го и 75-го квартилей (25Q и 75Q). Для проверки статистических гипотез при сравнении 2 независимых групп использовали критерий Манна–Уитни. При сравнении исследуемого показателя в группах статистически значимыми признавали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На 6–7-й неделях беременности у женщин с беременностью, наступившей в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий, выявлены существенно повышенные уровни D-димера ($p < 0,001$), РАI1 ($p < 0,001$), плазминогена ($p < 0,001$), антиплазмина ($p = 0,007$), uPA ($p = 0,038$), tPA ($p = 0,031$) и TAFI ($p = 0,004$) по сравнению с женщинами с физиологической беременностью (табл. 1). Также на 5–8-й неделях беременности у 10 (47,6%) женщин с ЭКО зарегистрированы осложнения: кровотечения без рецидивирующих ретрохориальных гематом (РХГ) – у 3 человек (14,3%), РХГ без кровотечения – у 3 женщин (14,3%), РХГ с кровотечением – у 4 пациенток (19,05%). У женщин с физиологической беременностью осложнений беременности в данном периоде выявлено не было.

Таблица 1

Показатели гемостаза в исследованных группах на 6–7-й неделях беременности, Ме
(Q25;Q75)

Показатель	Физиологическая беременность (n=21)	ЭКО (n=21)	p
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, сек	31,9 (29,5; 33,3)	28,5 (28; 30,9)	0,063
ПТВ – протромбиновое время, сек	11,7 (11,4; 12,4)	11,5 (11,1; 11,7)	0,678
ПТИ – протромбиновый индекс, %	102 (96; 104)	103 (102;107)	0,853
Фибриноген, г/л	4,0 (3,6; 4,4)	4,2 (3,8; 4,7)	0,513
Д-димер, нг/мл	248 (135; 295)	1900 (1700; 2650)	<0,001
РАИ – ингибитор активатора плазминогена, ед/мл	6,7 (5,6; 8,7)	42,5 (38,8; 48,5)	<0,001
Плазминоген, %	111 (102; 156)	157 (145; 176)	<0,001
Антиплазмин, %	108 (101; 120)	137 (112; 170)	0,007
uPA – урокиназный активатор плазминогена, нг/мг	1,8 (1,53; 1,98)	2,54 (2,32; 3,02)	0,038
tPA – тканевой активатор плазминогена, нг/мл	7,13 (6,1; 8,98)	10,3 (8,9; 14,5)	0,031
ТАФИ – ингибитор фибринолиза, активируемого тромбином, %	117 (98; 134,5)	148,2 (138,9;160,4)	0,004

Примечание: статистически значимыми признавали различия при $p < 0,05$.

На 16–18-й неделях беременности у женщин с беременностью, наступившей в результате ЭКО, сохранялись значимо повышенные уровни Д-димера ($p < 0,001$), РАИ ($p < 0,001$), плазминогена ($p = 0,027$), uPA ($p = 0,04$), tPA ($p = 0,036$) и ТАФИ ($p = 0,039$) по сравнению с женщинами с физиологической беременностью (табл. 2). Осложнений беременности на данном сроке в группах наблюдения выявлено не было.

Таблица 2

Показатели гемостаза в исследованных группах на 16–18-й неделях беременности, Ме
(Q25;Q75)

Показатель	Физиологическая беременность (n=21)	ЭКО (n=21)	p
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, сек	29,6 (28,9; 31,8)	27,4 (24,9; 28,0)	0,115

ПТВ – протромбиновое время, сек	11,8 (11,0; 12,1)	11,1 (10,8; 11,5)	0,265
ПТИ – протромбиновый индекс, %	102 (99; 109)	107 (103; 110)	0,149
Фибриноген, г/л	4,1 (3,7; 4,6)	4,9 (4,4; 5,2)	0,061
Д-димер, нг/мл	290 (189; 340)	1250 (1100; 1400)	<0,001
РАИ – ингибитор активатора плазминогена, ед/мл	6,7 (5,6; 8,7)	35,4 (31,2; 39)	<0,001
Плазминоген, %	154 (143; 186)	189 (156; 204)	0,027
Антиплазмин, %	108 (101; 120)	108 (89; 147)	0,861
uPA – урокиназный активатор плазминогена, нг/мл	2,1 (1,56; 2,37)	2,97 (2,45; 3,45)	0,04
tPA – тканевой активатор плазминогена, нг/мл	9,56 (7,11; 11,0)	14,3 (11,4; 16,7)	0,036
ТАФИ – ингибитор фибринолиза, активируемого тромбином, %	148 (135,5; 160,0)	161,5 (154; 169,5)	0,039

Примечание: статистически значимыми признавали различия при $p < 0,05$.

На 35–36-й неделях беременности у женщин с беременностью, наступившей в результате ЭКО, продолжали сохраняться значимо повышенные уровни Д-димера ($p < 0,001$), РАИ ($p = 0,003$), плазминогена ($p = 0,034$), антиплазмина ($p = 0,03$), uPA ($p = 0,042$) и tPA ($p = 0,033$) по сравнению с женщинами с физиологической беременностью (табл. 3). При этом уровни ТАФИ на 35–36-й неделях беременности существенно не различались. Осложнений беременности на данном сроке в группах наблюдения выявлено не было.

Таблица 3

Показатели гемостаза в исследованных группах в на 35–36-й неделях беременности, Ме
(Q25;Q75)

Показатель	Физиологическая беременность (n=21)	ЭКО (n=21)	p
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, сек	28,7 (27,6; 29,8)	26,9 (24,9; 28,1)	0,135
ПТВ – протромбиновое время, сек	11,4 (10,8; 11,8)	10,8 (10,4; 11,2)	0,316
ПТИ – протромбиновый индекс, %	104 (101; 110)	107 (106; 111)	0,453
Фибриноген, г/л	4,8 (4,3; 5,0)	5,4 (4,9; 6,0)	0,057

Д-димер, нг/мл	455 (410; 560)	1500 (1350; 1670)	<0,001
РАІІ – ингибитор активатора плазминогена, ед/мл	19,4 (17,6; 23,4)	36,7 (35,4; 39,0)	0,003
Плазминоген, %	175 (156; 189)	198 (169; 217)	0,034
Антиплазмин, %	76 (64; 79)	97 (77; 118)	0,03
uРА – урокиназный активатор плазминогена, нг/мг	2,35 (2,0; 2,95)	2,92 (2,63; 3,46)	0,042
tРА – тканевой активатор плазминогена, нг/мл	11,23 (9,75; 12,32)	17,1 (15,1; 22,3)	0,033
ТАFІ – ингибитор фибринолиза, активируемого тромбином, %	158,5 (143,6; 168)	165 (159; 171,3)	0,163

Примечание: статистически значимыми признавали различия при $p < 0,05$.

Тромботические нарушения часто вызваны повышенной коагуляцией или нарушением фибринолитической реакции. Из-за антифибринолитической активности ТАFІ ожидается, что повышенный уровень данного белка приведет к гипофибринолитическому состоянию и станет потенциальным фактором риска для различных заболеваний, ассоциированных с тромбообразованием.

Несколько исследований выявили связь между однонуклеотидными полиморфизмами гена ТАFІ, ассоциированными с повышенным уровнем белка, и тромбозом церебральных вен, венозной тромбоэмболической болезнью [9, 10]. Также имеются данные о взаимосвязи ТАFІ с инфарктом миокарда и ишемической болезнью сердца [11, 12].

В работе авторов выявлены значимо повышенные уровни Д-димера, РАІІ, плазминогена, uРА и tРА у женщин после ЭКО на всех сроках беременности. Однако уровень ТАFІ значимо повышен на сроках 6–7 и 16–18 недель, но на 35–36-й неделях существенно не различается при физиологической беременности и при беременности после ЭКО. Высокая активность ТАFІ на первом и втором триместрах беременности, наступившей после ЭКО, может свидетельствовать о развитии гипофибринолитического состояния и повышенного риска развития тромбозов.

ЭКО является хорошо известным фактором риска тромбоэмболических осложнений [13]. Системы свертывания крови и фибринолитические системы были исследованы при назначении контролируемой стимуляции яичников в протоколах стимуляции агонистами. Однако использование протоколов с антагонистами с дифференцированным запуском в зависимости от риска синдрома гиперстимуляции яичников в настоящее время является устоявшейся практикой. При этом до сих пор отсутствуют данные о системах свертывания

крови и фибринолиза в протоколах приема антагонистов и в зависимости от способа запуска. Более того, механизмы увеличения частоты тромбозных осложнений, связанные с вспомогательными репродуктивными технологиями, остаются недостаточно изученными. Высокие уровни эстрогена, связанные со стимуляцией яичников, могут вызывать прокоагулянтный эффект за счет повышения уровней факторов свертывания крови. Данные о точном характере влияния эстрадиола на свертываемость крови во время контролируемой стимуляции яичников немногочисленны. Авторы (Chan W.S. and Dixon M.E.) опубликовали обзорную статью о вспомогательных репродуктивных технологиях и тромбозных осложнениях, а также обобщили результаты исследований, изучающих изменения в системе гемостаза при ЭКО. Исследователи предполагают, что в процессе стимуляции яичников может наблюдаться протромботическое состояние.

В 2012 году авторы исследования сообщили о гиперкоагуляционных изменениях у 31 женщины, принимавших протокол с агонистами. Они описали очень значительное повышение риска тромбообразования, сопровождающееся повышением уровня эстрадиола с момента подавления (т.е. снижения уровня эстрадиола) до момента запуска овуляции (т.е. когда уровень эстрадиола превышает физиологический максимум) [14]. В 2014 году авторы в исследовании, включающем 27 женщин, получавших протокол с применением агонистов, показали статистически значимое повышение тромбообразования на протяжении всего цикла стимуляции яичников. К сожалению, они измеряли показатели гемостаза только перед стимуляцией, и все женщины до начала лечения принимали комбинированные гормональные контрацептивы [15]. А в 2018 году при исследовании было обнаружено, что у 26 женщин в 4 циклах ЭКО (тип протокола не указан) уровень тромбообразования повышался между фазами снижения и повышения уровня гормонов и оставался стабильным во время стимуляции, несмотря на повышение уровня эстрадиола [16].

Биологические причины повышенного риска гиперкоагуляционных состояний при ЭКО могут заключаться в нормальных физиологических изменениях во время беременности, которые приводят к повышенному риску венозных тромбозов. Повышенный уровень эстрогена способен влиять на состояние гиперкоагуляции [17]. Исследования, проводимые во время стимуляции яичников, до и после индукции овуляции, показывают активизацию свертывающей системы [14].

Согласно данным, которые авторы статьи получили в проведенном исследовании, риск венозных тромбозов в первом и втором триместрах беременности после ЭКО выше по сравнению с физиологической беременностью, что может быть обусловлено повышенной активностью TAFI и развитием гипофибринолитического состояния.

Заключение

При беременности, индуцированной ЭКО, наблюдаются гипофибринолитическое и гиперкоагуляционное состояние и повышенной риск развития тромбозов в 6–7 недель и в 16–18 недель беременности. В третьем триместре беременности гиперкоагуляционное состояние сохраняется, но риск развития тромботических осложнений снижается в связи с нормализацией работы системы фибринолиза.

Список литературы

1. Wasilewski T., Łukaszewicz-Zajac M., Wasilewska J., Mroczko B. Biochemistry of infertility // *Clin. Chim. Acta*. 2020. Vol. 508. P. 185-190. DOI: 10.1016/j.cca.2020.05.039.
2. Inhorn M.C., Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century // *Hum. Reprod. Update*. 2015. Vol. 21(4). P. 411-426. DOI: 10.1093/humupd/dmv016.
3. Ombelet W., Cooke I., Dyer S., Serour G., Devroey P. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries // *Hum Reprod Update*. 2008. Vol. 14(6). P. 605-621. DOI: 10.1093/humupd/dmn042.
4. Rova K., Passmark H., Lindqvist P.G. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles // *Fertil Steril*. 2012. Vol. 97(1). P. 95-100. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.038.
5. Al-Amer O.M. The role of thrombin in haemostasis // *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2022. Vol. 33(3). P. 145-148. DOI: 10.1097/MBC.0000000000001130.
6. Sillen M., Declerck P.J. Targeting PAI-1 in Cardiovascular Disease: Structural Insights Into PAI-1 Functionality and Inhibition // *Front Cardiovasc Med*. 2020. Vol. 7. P. 622473. DOI: 10.3389/fcvm.2020.622473.
7. Singh S., Saleem S., Reed G.L. Alpha2-Antiplasmin: The Devil You Don't Know in Cerebrovascular and Cardiovascular Disease // *Front Cardiovasc Med*. 2020. Vol. 7. P. 608899. DOI: 10.3389/fcvm.2020.608899.
8. Vercauteren E., Gils A., Declerck P.J. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: a putative target to enhance fibrinolysis // *Semin. Thromb. Hemost.* 2013. Vol. 39(4). P. 365-372. DOI: 10.1055/s-0033-1334488.
9. Oriakaza C.M., Morelli V.M., Matos M.F., Lourenço D.M. Haplotypes of TAFI gene and the risk of cerebral venous thrombosis--a case-control study // *Thromb Res*. 2014. Vol. 133. P. 120–124. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.10.040.

10. Wang X., Smith P.L., Hsu M.Y., Tamasi J.A., Bird E., Schumacher W.A. Deficiency in thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) protected mice from ferric chloride-induced vena cava thrombosis // *J. Thromb. Thrombolysis*. 2007. Vol. 23. P. 41–49.
DOI: 10.1007/s11239-006-9009-4. -21.
11. Isordia-Salas I., Martínez-Marino M., Alberti-Minutti P., Ricardo-Moreno M.T., Castro-Calvo R., Santiago-Germán D., Alvarado-Moreno J.A., Calleja-Carreño C., Hernández-Juárez J., Leños-Miranda A. Genetic Polymorphisms Associated with Thrombotic Disease Comparison of Two Territories: Myocardial Infarction and Ischemic Stroke // *Dis Mark*. 2019. Vol. 2019. P. 3745735.
DOI: 10.1155/2019/3745735.
12. Rattanawan C., Komanasin N., Settasatian N., Settasatian C., Kukongviriyapan U., Intharapetch P., Senthong V. Association of TAFI gene polymorphisms with severity of coronary stenosis in stable coronary artery disease // *Thromb. Res*. 2018. Vol. 171. P. 171–176.
DOI: 10.1016/j.thromres.2018.10.00.
13. Sennström M., Rova K., Hellgren M., Hjertberg R., Nord E., Thurn L., Lindqvist P.G. Thromboembolism and in vitro fertilization - a systematic review // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2017. Vol. 96(9). P. 1045-1052. DOI: 10.1111/aogs.13147.
14. Westerlund E., Henriksson P., Wallén H., Hovatta O., Wallberg K.R., Antovic A. Detection of a procoagulable state during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis // *Thromb Res*. 2012. Vol. 130(4). P. 649-653.
DOI: 10.1016/j.thromres.2011.11.024.
15. Romagnuolo I., Sticchi E., Fedi S., Cellai A.P., Lami D., Alessandrello L.A., Rogolino A., Cioni G., Noci I., Abbate R., Fatini C. Is tissue factor pathway inhibitor a marker of procoagulable status in healthy infertile women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction? // *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014. Vol. 25(3). P. 254-258. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000044.
16. Bremme K., Soutari N., Antovic J.P., Wramsby M., Chaireti R. Increasing thrombin generation during IVF treatment is correlated to hormonal changes, but not to TFPI // *Thromb Res*. 2018. Vol. 172. P. 51-53. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.10.012.
17. Момот А.П., Молчанова И.В., Цыпкина Л.П. Изменения системы гемостаза в цикле ЭКО и их влияние на эффективность процедуры // *Бюллетень медицинской науки*. 2017. Т. 4(8). С. 77–81. DOI: 10.31684/2541-8475.2017.4(8).77-81.