

Біохімічні маркери росту плаценти при багатоплідній вагітності та їхнє прогностичне значення

А.В. Ткаченко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: оцінювання прогностичної значущості визначення рівня фактора росту плаценти (PIGF) та його ймовірної ролі у виникненні найбільш поширених гестаційних ускладнень при багатоплідній вагітності.

Матеріали та методи. Проведено вивчення інформативності показника фактора росту плаценти (PIGF) у сироватці крові 64 вагітних з багатоплідністю (у 16–22 тиж вагітності) як прогностичного маркера розвитку гестаційних ускладнень при багатоплідній вагітності. У контрольну групу увійшли 20 пацієнток з неускладненим перебігом одноплідної вагітності.

Результати. Доведено, що рівень PIGF у сироватці крові у жінок з двійнями істотно нижче ($p < 0,01$) порівняно з таким при одноплідній вагітності у випадках розвитку передчасних пологів, плацентарної дисфункції та прееклампсії ($\leq 154,23 \pm 16,2$; $\leq 252,14 \pm 23,4$; $\leq 315,56 \pm 25,2$ пг/мл відповідно порівняно з $434,3 \pm 14,2$ пг/мл), що може слугувати прогностично несприятливим біохімічним критерієм ризику розвитку гестаційних ускладнень і негативних перинатальних наслідків.

Заключення. Раннє і поетапне проведення патогенетично обґрунтованої медикаментозної корекції, що включає низькомолекулярні гепарини, низькі дози ацетилсаліцилової кислоти, ангіопротектори, а також санацію і лікування запальних захворювань статевих шляхів, дозволило знизити частоту і ступінь вираженості ускладнень вагітності і сприяло пролонгуванню гестації і поліпшенню перинатальних наслідків у жінок з двійнями.

Ключові слова: багатоплідна вагітність, фактор росту плаценти, профілактика передчасних пологів, прееклампсія, плацентарна дисфункція.

Убільшості клінічних досліджень, проведених як у нашій країні, так і в провідних країнах світу, встановлено, що багатоплідна вагітність (БВ) супроводжується високим рівнем перинатальних втрат [1, 5, 7]. Незважаючи на велику кількість наукових публікацій, численні керівництва і настанови присвячені оптимізації антенатального догляду і обранню раціональної тактики розродження жінок з БВ, перинатальна смертність (ПС) при багатоплідності залишається значно вищою, ніж при вагітності одним плодом. У структурі ПС при багатоплідності переважає мертвонароджуваність та рання неонатальна летальність внаслідок передчасних пологів та специфічних ускладнень, властивих лише БВ. Вірогідність антенатальної загибелі плода при двійні у 12 разів вища, ніж при одноплідній вагітності (ОВ) [7].

Перебіг вагітності при багатоплідності багато в чому залежить від особливостей імплантації, типу плацентації і процесів адаптації материнського організму до вагітності (серцево-судинної, ендокринної, імунної систем зокрема). Так, однією з найбільш досліджених, проте найменш зрозумілих проблем формування адекватної адаптаційної реакції організму жінки на виникнення вагітності та розвиток внутрішньоутробного плода є роль імунної системи у забезпеченні процесів імплантації заплідненої яйцеклітини, розвитку хоріона, формуванні повноцінної плаценти, нормальному перебігу вагіт-

ності та своєчасному розвитку пологової діяльності, а також з'ясування патогенетичних механізмів, що призводять до відхилень у фізіологічному процесі, яким є гестація [4, 5, 8].

Останнім часом посилюється зацікавленість дослідників щодо вивчення ролі біохімічних факторів плацентарного генезу у регуляції гестаційних процесів [4, 10, 13]. Ураховуючи, що для забезпечення нормального перебігу вагітності і пологової діяльності потрібне адекватне функціонування фетоплацентарної системи [1, 2, 6], роль чинників росту плаценти стає очевидною [3].

Беручи участь у процесах регуляції на етапі формування плаценти, вони забезпечують повноцінне існування системи мати–плацента–плід і є свого роду модераторами її інтегральної цілісності. Відомо, що порушення ангиогенезу на ранніх стадіях розвитку вагітності супроводжуються недостатністю першої і другої хвилі міграції й інвазії цитотрофобласта та призводять до формування тяжких форм первинної плацентарної недостатності, внутрішньоутробної загибелі ембріона/плода, передчасним пологам, розвитку гестозу та ін. [12].

Плацентарний фактор росту (Placental growth factor – PIGF або PLGF) – білок, що сприяє розвитку і зростанню ендотелію судин, є ключовою молекулою у процесі ангиогенезу. PIGF, що під час вагітності синтезується плацентою, циркулює у крові у високій концентрації за нормального перебігу вагітності та вважається високочутливим специфічним прогностичним маркером розвитку прееклампсії. Також встановлена експресія PIGF у серці, легенях, щитоподібній залозі, жировій тканині (ендотеліальними клітинами, гладком'язовими клітинами судин, клітинами запалення, клітинами кісткового мозку, нейронами). PIGF є представником сімейства судинних ендотеліальних факторів росту і чинником зростання фібробластів. На сьогодні PIGF, що за своєю структурою є глікозильованим гомодимером, вивчений досить добре [6, 12]. Доведено його виражений ангиогенний потенціал, зокрема під час ембріогенезу [3, 15].

Біологічний ефект PIGF реалізується за допомогою активації рецепторів у судинній стінці, внаслідок чого відбувається стимуляція процесів васкуло- й ангиогенезу. Зниження концентрації PIGF у тканині трофобласта неминує призводить до порушень формування ворсин хоріона, отже, знижується доставка кисню і поживних речовин до ембріона/плода, який розвивається. Згодом закладаються умови для затримки його внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) [9, 13]. До системного материнського кровотоку PIGF надходить шляхом активного транспорту з цитотрофобласта разом з численними пептидами і гормонами, що секретуються також синцитіотрофобластом [8]. Однак найбільша цінність цього маркера васкуло- й ангиогенезу полягає у можливості виявлення патогенетично обґрунтованих закономірностей при синдромі плацентарної дисфункції (ПД), зокрема, наявність низького рівня експресії PIGF добре корелює з процесами анатомічного формування та функціонального «дозрівання» плаценти.

Порушення процесів ангиогенезу у плаценті у свою чергу зумовлює неповноцінність її компенсаторних можливостей. Зі збільшенням терміну гестації порушення функції плаценти ста-

ють більш вираженими, оскільки збільшується функціональне навантаження на неї, зокрема потреба в отриманні необхідних нутрієнтів і кисню плодом. Продемонстровано, що при ПД гіпоксія може регулювати експресію PlGF у плацентарній тканині, збільшуючи продукцію деяких рецепторів і, таким чином, ще більше посилювати дисбаланс у бік антиангіогенного стану.

Було доведено, що у жінок, вагітність у яких ускладнилась ЗВУР 3-го ступеня, рівень PlGF у крові достовірно нижче порівняно з вагітними, у яких діагностовано ЗВУР 2-го і 1-го ступенів [9, 15]. У свою чергу, зниження рівня PlGF у крові у пацієнок з ПД зумовлено зменшенням обсягу нормально функціонуючої плацентарної тканини. Це відображається у результатах плацентографії та доплерометрії, а згодом підтверджується результатами патгістологічного дослідження під час якого у великому відсотку подібних випадків діагностують гіпоплазію плаценти [9, 10].

Мета дослідження: оцінювання прогностичної значущості визначення рівня PlGF та його ймовірної ролі у виникненні найбільш поширених гестаційних ускладнень при багатоплідній вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження і проспективне спостереження 64 вагітних із багатоплідністю, які увійшли до основної групи. Серед них 30 жінок з монохоріальним діамніотичним типом плацентації (МХДА), 34 жінки – з дихоріальним діамніотичним типом (ДХДА). У контрольну групу увійшли 20 здорових вагітних з одноплідною вагітністю (ОВ).

Усі жінки були включені у дослідження одразу після встановлення факту настання вагітності та верифікації маткової вагітності під час трансвагінального УЗД (що у середньому становило 5 тиж ± 6 днів).

За віком, репродуктивним анамнезом, соматичною захворюваністю, клініко-лабораторними показниками на початку вагітності суттєвих розбіжностей між групами жінок виявлено не було.

Рівень PlGF у сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів моноклональних антитіл і реактивів фірми «R&D systems» (США) у терміні вагітності від 16 до 22 тиж. Оцінювання стану фетоплацентарного комплексу стандартно включало проведення динамічної фетобіометрії, плацентометрії, визначення кількості навколоплідної рідини тощо.

Доплерометрію кровотоку проводили у маткових артеріях, судинах пуповини, середньомозковій артерії плода (iv) з оцінюванням наступних параметрів: максимальної швидкості кровотоку під час систоли, ранньої шлуночкової діастолі, середньої швидкості кровотоку протягом усього серцевого циклу, індексу резистентності, пульсаційного індексу і систоло-діастолічного відношення. Загальноприйнятими лабораторними методами досліджували показники системи гемостазу (судинно-тромбоцитарної і плазмово-коагуляційної ланки).

Статистичне оброблення даних проводили із застосуванням інтегральної системи для комплексного статистичного аналізу і оброблення даних Statistica 6.0 і Microsoft Excel. Критичний рівень значущості під час перевірки статистичних гіпотез приймали рівним 0,05. Для розрахунку достовірності відмінностей у групах застосовували непараметричні критерії (Манна-Уїтні, Вілкоксона, ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В усіх жінок, яких було включено до даного дослідження, вагітність настала спонтанно. При цьому лише 21 (32,8%) жінка з основної групи і 6 (30,0%) – з контрольної планували вагітність завчасно і проходили відповідне обстеження напередодні (у тому числі на наявність запальних захворювань репродуктивної системи, інфекцій, що можуть передаватися статевим шляхом, тощо).

У даному дослідженні було підтверджено, що у розвитку гестаційних ускладнень (у тому числі при БВ) має значення не лише наявність хронічних запальних захворювань статевої системи в анамнезі, але й загострення інфекції та/або первинне інфікування у I триместрі вагітності. Тобто, саме у ті терміни, коли відбуваються імплантація, інвазія трофобласта, диференціювання ворсин хоріона та подальше формування плаценти. Тільки у 18 (28,1%) вагітних основної групи реєстрували неускладнений перебіг I триместра вагітності.

Переривання вагітності до 12 тиж відбулося у 7 (10,9%) пацієнок з багатоплідністю, а редукція (зупинка розвитку, анембріонія, елімінація) 2-го плідного яйця спостерігалася у 5 (7,8%) вагітних. Перебіг БВ у 28 (43,8%) випадках супроводжувався симптомами рецидивної загрози переривання у I і на початку II триместрів. Такі пацієнтки частіше перебували на стаціонарному лікуванні у терміни з 8-го до 28-го тиж вагітності – 22 (34,4%) вагітні. У контрольній групі випадків мимовільного переривання вагітності у I і II триместрах не зафіксовано.

У основній групі у 16 (25,0%) пацієнок під час первинного обстеження були виявлені поєднані ознаки запального процесу у піхві та каналі шийки матки, що здебільшого мало характер бактеріально-вірусних асоціацій (герпесвірусна інфекція і патогенний стафілокок, носійство цитомегаловірусної інфекції та *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma hominis* і грибові ураження та їхні комбінації). Під час додаткового дослідження показників системи гемостазу у вагітних з багатоплідністю вже у II триместрі були зафіксовані характерні зміни у судинно-тромбоцитарній ланці: підвищення агрегації тромбоцитів у 1,2 разу у 32 (56,1%) вагітних основної групи порівняно з контрольною групою; зменшення загальної кількості тромбоцитів у периферійній крові, що у середньому становило $168,2 \pm 22,8 \times 10^9$ /л у вагітних з БВ, а у контрольній групі – $238,2 \pm 27,8 \times 10^9$ /л, та ін. У плазмово-коагуляційній ланці гемостазу відзначено підвищення концентрації фібриногену – $5,6 \pm 0,2$ г/л (у контрольній групі – $2,99 \pm 0,8$ г/л); збільшення розчинних комплексів фібринмономери до $14,0 \pm 1,2$ мг/100 мл плазми в основній групі ($4,0 \pm 0,4$ мг/100 мл плазми – у контрольній), скорочення активованого часткового тромбопластинового часу – до $24,4 \pm 1,4$ с (у контрольній – $32,4 \pm 2,6$ с).

Отже, підвищення активності коагуляційної і судинно-тромбоцитарної ланок гемостазу вже на початку вагітності може бути одним з патогенетичних механізмів розвитку плацентарної дисфункції (ПД) та прееклампсії (ПЕ) у подальшому. Ускладнення, уповільнення та, як наслідок, зменшення відтоку крові з міжворсинчастого простору є ще одним чинником ризику розвитку порушень матково-плацентарного кровообігу. Як свідчать результати проведених досліджень, на тлі істотного уповільнення циркуляції крові у міжворсинчастому просторі і подальшого підвищення тиску у матково-плацентарному колі до рівня, що перевищує системний артеріальний тиск, виникають гемодинамічні умови, які перешкоджають нормальному притоку крові по спіральних артеріях та її адекватній циркуляції з материнського боку, що, у свою чергу, є передумовою виникнення ішемії плаценти.

Під час проведення доплерометрії у 27–28 і 32–34 тиж вагітності в основній групі у 18 (31,6%) вагітних (14 з 52 жінок з прогресуючою БВ та 4 з 5 – з елімінацією одного з ембріонів у I триместрі) виявлені різного ступеня вираженості порушення кровообігу у матково-плацентарному та/або плодово-плацентарному басейнах. Антенатальна загибель одного з плодів зафіксована у 4 випадках (2 – у вагітних з МХДА двійнями, 1 – з ДХДА двійнею, та 1 – з ОВ, що утворилась внаслідок зупинки розвитку одного з плідних яєць на початку вагітності), чого не спостерігалось у контрольній групі. У результаті дослідження виявлено, що гемодинамічні порушення при багатоплідності переважно супроводжувались ЗВУР одного (10 (17,5%) вагітних) або обох плодів (4 (7,0%) вагітні).

Порушення матково-плацентарного кровообігу, основою яких є морфофункціональні зміни у басейні спіральних арте-

рій і міжворсинчастому просторі на тлі підвищення прокоагулянтного потенціалу материнської крові, призвели (передусім при монохоріальному типі плацентації) до передчасних пологів у 36 (63,2%) випадках, розвитку ПЕ середнього та важкого ступеня – у 12 (21,1%) жінок. У контрольній групі лише 2 (10,0%) вагітності закінчилися раніше 37 тиж, у 3 (15%) жінок спостерігались ознаки легкої ПЕ. Випадків внутрішньоутробної загибелі плода, ПЕ середнього та важкого ступеня, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти серед вагітних контрольної групи не зафіксовано.

Вивчення біохімічних маркерів, що можуть бути використані для прогнозування ускладнень при БВ, зокрема її дострокового переривання, базувалося на відомій ролі ендотеліального фактора росту плаценти (PIGF) у регуляції процесів інвазії трофобласта. Під час аналізу рівня PIGF у сироватці крові вагітних основної групи у термінах гестації 16–22 тиж встановлено його достовірне зниження у пацієток з передчасними пологами (154,23±16,2 пг/мл), плацентарною дисфункцією (252,14±23,4 пг/мл) і ПЕ (315,56±25,2 пг/мл) порівняно з аналогічним показником у контрольній групі (434,3±14,2 пг/мл; $p < 0,01$). Отже, цілком можливо, що порушення процесів формування плаценти і регуляції плацентарного кровообігу у поєднанні зі змінами реологічних і коагуляційних властивостей крові на тлі БВ зумовлює зрештою високу частоту невиношування вагітності, ПД, ПЕ, ЗВУР, передчасних пологів тощо.

Водночас, визначення рівня PIGF у сироватці крові вагітних дозволило у певному відсотку випадків почати ранню профілактику найбільш поширених гестаційних ускладнень при БВ та корекцію виявлених розладів у термінах 16–22, 26–28 і 32–34 тиж вагітності. До запропонованої схеми профілактики і лікування зокрема входили препарати дезагрегантної дії та антикоагулянти (низькомолекулярні гепарини та низькі дози ацетилсаліцилової кислоти). Відповідно до виявлених чинників ризику з обов'язковим динамічним моніторингом показників згортальної системи крові метаболічна терапія (ангіопр-

тектори) спрямована на поліпшення мікроциркуляції, санацію та лікування запальних процесів у статевих шляхах. Подібний підхід дав можливість знизити частоту та ступінь тяжкості таких поширених при БВ ускладнень, як ПД, ПЕ, ЗВУР одного або обох плодів та пролонгувати вагітність у середньому на 3 тиж (при МХДА двійнях – до 36,4±1,4 тиж, а у випадках з дихоріальним типом плацентації – до 37,3±1,2 тиж).

Отже, як свідчать отримані попередні результати, визначення рівня плацентарного чинника росту (PIGF) у вагітних з багатоплідністю можна розглядати як ранній критерій прогнозування несприятливого результату вагітності. Використання зниження вмісту PIGF у сироватці крові вагітних для своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів у вагітних з БВ дозволяє пролонгувати вагітність і поліпшити перинатальні результати.

ВИСНОВКИ

1. Вагітні з багатоплідністю становлять групу високого ризику розвитку передчасних пологів (63,2%), плацентарної дисфункції (31,6%), преєклампсії (21,1%).
2. Виявлення вже на початку II триместра вагітності підвищеної прокоагуляційної активності у судинно-тромбоцитарній і плазмовій ланках системи гемостазу є одним з факторів ризику і патогенетичних механізмів передчасних пологів.
3. Низький рівень PIGF у сироватці крові вагітних з багатоплідністю у випадках розвитку передчасних пологів, плацентарної дисфункції і преєклампсії ($\leq 154,23 \pm 16,2$; $\leq 252,14 \pm 23,4$; $\leq 315,56 \pm 25,2$ пг/мл відповідно) порівняно з таким при одноплідній вагітності (434,3±14,2 пг/мл) є прогностично несприятливим для розвитку та подальшого прогресування цих ускладнень і негативного завершення вагітності, що підтверджується статистично ($p < 0,01$).
4. Раннє і поетапне проведення патогенетично зумовленої медикаментозної корекції при низькому рівні PIGF у жінок із багатоплідною вагітністю дозволяє у низці випадків пролонгувати вагітність та поліпшити перинатальні результати.

Биохимические маркеры роста плаценты при многоплодной беременности и их прогностическое значение А.В. Ткаченко

Цель исследования: оценивание прогностической значимости определения уровня фактора роста плаценты (PIGF) и его возможной роли в возникновении наиболее распространенных гестационных осложнений при многоплодной беременности.

Материалы и методы. Проведено изучение информативности показателя фактора роста плаценты (PIGF) в сыворотке крови 64 беременных с многоплодием (в 16–22 нед беременности) как прогностического маркера развития гестационных осложнений при многоплодной беременности. В контрольную группу вошли 20 пациенток с неосложненным течением одноплодной беременности.

Результаты. Доказано, что уровень PIGF в сыворотке крови у женщин с многоплодием существенно ниже ($p < 0,01$) по сравнению с таковым при одноплодной беременности в случаях развития преждевременных родов, плацентарной дисфункции и преєклампсии ($\leq 154,23 \pm 16,2$; $\leq 252,14 \pm 23,4$; $\leq 315,56 \pm 25,2$ пг/мл соответственно по сравнению с 434,3±14,2 пг/мл), что может служить прогностически неблагоприятным биохимическим критерием в отношении риска развития гестационных осложнений и негативных перинатальных исходов.

Заключение. Раннее и поэтапное проведение патогенетически обоснованной медикаментозной коррекции, включающей низкомолекулярные гепарини, низкие дозы ацетилсаліцилової кислоти, ангиопротекторы, а также санацію и лечение воспалительных заболеваний половых путей, позволило снизить частоту и степень выраженности осложнений беременности и способствовало пролонгированию гестации и улучшению перинатальных исходов у женщин с многоплодием.

Ключевые слова: многоплодная беременность, фактор роста плаценты, профилактика преждевременных родов, преєклампсия, плацентарная дисфункция.

Biochemical markers of placenta growth in multiple pregnancy and its predictive value A. V. Tkachenko

The objective: estimation of the predictive value of determining the level of growth factor of the placenta (PIGF) and its probable role in the occurrence of the most common gestational complications in multiple pregnancy.

Materials and methods. Level of serum placental growth factor (PIGF) was studied in 64 pregnant women with multiple pregnancy between 16 to 22 weeks of gestation to estimate the predictive significance of this indicator for the development of gestational complications. A control group consisted of 20 pregnant women with uncomplicated singleton pregnancy.

Results. The serum PIGF level in pregnant women with twins in cases of premature birth, placental insufficiency, and preeclampsia was significantly lower, compared to that in women with singleton pregnancy ($\leq 154,23 \pm 16,2$; $\leq 252,14 \pm 23,4$ and $\leq 315,56 \pm 25,2$ pg/ml, respectively versus 434,3±14,2 pg/ml), so was confirmed as unfavorable biochemical marker for the further development of gestational complications in such group of patients.

Conclusion. The early and stepwise prescription of pharmacotherapeutic correction, which includes low molecular weight heparins, low doses acetylsalicylic acid and angioprotectors, jointly with sanitation and treatment of the genital tract inflammation, could prolong pregnancy, decrease the frequency and severity of most common complications and improve the perinatal outcomes in twins.

Key words: multiple pregnancy, placental growth factor, prevention of preterm delivery, preeclampsia, placental insufficiency.

Сведения об авторе

Ткаченко Андрей Владимирович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 721-96-19. E-mail: perinatolog@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрамченко В.В., Киселев А.Г., Орлова О.О. Ведение беременности и родов высокого риска. М: МИА 2004; 400.
2. Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Тютюник В.Л. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности. Пробл репрод. 1999; 6: 7–12.
3. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение // Укр. кардіол. журн. – 2011. – № 4. – С. 87–95.
4. Кудинова Е.И., Боташева Т.Л., Орлов А.В., Фролов А.А., Гимбут В.С. Особенности функционирования синцитиотрофобласта и системы сосудисто-эндотелиальных факторов роста при задержке роста плода в первом и во втором триместрах беременности // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4.
5. Кулаков В.И., Мурашко Л.М. Преждевременные роды. – М: Медицина 2002; 176.
6. Радзинский В.Е., Столько П.Я. Биохимия плацентарной недостаточности. – М: РУДН 2001; 273.
7. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М: Триада-Х 2002; 304.
8. Степанова О.И., Фураева И.П., Соколов Д.И. Влияние факторов, секретируемых тканью плаценты, на пролиферативную активность эндотелиальных клеток линии EA.hy926 // Журнал акушерства и женских болезней. Т. – 2012. LXI. Вып. 5. С. 80–85.
9. Щербина Н.А. Клинико-морфологические аспекты развития синдрома задержки роста плода / Н.А. Щербина, М.В. Макаренко // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2014. – № 3. – С. 143–147.
10. Эльжорукаева Ж.А., Линде В.А., Лысенко А.А., Кудинова Е.И., Мартыненко Е.А., Григорянц А.А. Новый взгляд на проблему развития плацентарной недостаточности // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1.
11. Eatman D., Layas M.F., Bayorh M.A. Eplerenon suppresses salt* induced vascular endothelial growth factor expression in kidney // Kidney Blood Press. Res. – 2010. – Vol. 33. – P. 167–173.
12. Louise C. Kenny, Michael A. Black, Lucilla Poston, Early Pregnancy Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women, Combining Clinical Risk and Biomarkers The Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) International Cohort Study // Hypertension. – 2014. – P. 644–652.
13. Santiago Garcia-Tizon Larroca, Ahmet Tayyar, Leona C. Poon, Competing risks model in screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers at 30–33 weeks' gestation // Fetal Diagn. & Ther. – 2014. – P. 36
14. Vivienne C. Ho and Guo-Hua Fong. Vasculogenesis and angiogenesis in VEGF Receptor-1 Deficient Mice // Methods Mol Biol. – 2015. – P. 161–176.
15. Willibald Hochholzer, Tobias Reichlin, Claudia Stelzig. Impact of soluble frns-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor serum levels for risk stratification and early diagnosis in patients with suspected acute myocardial infarction // European Heart Journal. – 2011. – P. 326–335.

Статья поступила в редакцию 08.02.2018