

Статья поступила в редакцию 8.04.2019 г.

Утробин М.В., Юрьев С.Ю.

Сибирский Федеральный Научно-Клинический Центр ФМБА России,
г. Северск, Россия,
Сибирский Государственный Медицинский Университет,
г. Томск, Россия

ФОРМИРОВАНИЕ ГРУППЫ РИСКА ПОТЕРИ И ОСЛОЖНЕНИЙ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ОСНОВАНИИ ВЫЯВЛЕНИЯ КОМБИНАЦИЙ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Цель исследования – разработать и патогенетически обосновать новый диагностический комплекс, включающий комбинации мутаций генов системы гемостаза и фолатного цикла с аутоиммунными нарушениями, которые повышают риск потери и осложнений течения беременности.

Материалы и методы исследования. Проведено двухэтапное исследование женщин репродуктивного возраста. На проспективном этапе в исследовании приняли участие 113 женщин с ретрохориальной гематомой. Женщины были разделены на 2 группы (с угрожающим и несостоявшимся выкидышем). На ретроспективном этапе изучена первичная документация 309 женщин, которых разделили на 3 группы: с привычным и спорадическим выкидышем, нормальной репродукцией. Изучена связь комбинаций мутаций генов системы гемостаза (PAI-1, FII FV), фолатного цикла (MTHFR) и повышенного уровня эмбриотропных антител с потерей и осложнениями течения беременности.

Результаты. Определены ассоциации наличия комбинаций мутаций генов PAI-1, FV, FII, MTHFR и повышения уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина, тироглобулина со спонтанным выкидышем у женщин с ретрохориальной гематомой, привычным выкидышем, истмико-цервикальной недостаточностью, преждевременным разрывом плодных оболочек ($p < 0,05$).

Выводы. Таким образом, выявление комбинаций генетических (мутации генов PAI-1, FV, FII, MTHFR) и иммунологических (повышение уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулина) изменений позволяют на предгравидарном этапе и на ранних сроках беременности сформировать группы повышенного риска по развитию потери и осложнений течения (ИЦН, ПРПО) беременности, начать персонализированную терапию. Своевременная патогенетически обоснованная терапия снижает риск развития осложнений течения беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: потеря беременности; истмико-цервикальная недостаточность; преждевременный разрыв плодных оболочек; аутоантитела; мутации генов системы гемостаза и фолатного цикла.

Utrobini M.V., Yuriev S.Yu.

Siberian Federal Scientific Clinical Center, Seversk, Russia,
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

FORMATION OF THE RISK GROUP OF LOSS AND COMPLICATIONS OF THE CURRENT PREGNANCY BASED ON THE IDENTIFICATION OF COMBINATION OF GENETIC AND IMMUNOLOGICAL FACTORS

The aim of the research – develop and pathogenetically substantiate a new diagnostic complex, including combinations of mutations of the genes of the hemostasis system and the folate cycle with autoimmune disorders, which increase the risk of loss and complications of the course of pregnancy.

Materials and methods. A two-stage study of women of reproductive age. At the prospective stage, 113 women with retrochorial hematoma participated in the study. Women were divided into 2 groups (with threatened and failed miscarriage). At the retrospective stage, primary documentation of 309 women was studied, which were divided into 3 groups: with habitual and sporadic miscarriage, normal reproduction. The association of mutations in the hemostasis system (PAI-1, FII FV), folate cycle (MTHFR) and elevated levels of embryotropic antibodies with the loss and complications of pregnancy was studied.

Results. Associations of the presence of PAI-1, FV, FII, MTHFR gene mutations and increased levels of antibodies to immunoglobulin Fc-fragment, thyroglobulin with spontaneous miscarriage in women with retrochorial hematoma, common miscarriage, cervical insufficiency, premature rupture of fetal membranes ($p < 0.05$).

Conclusion. Thus, the identification of combinations of genetic (mutations of the PAI-1, FV, FII, MTHFR genes) and immunological (increased levels of antibodies to the immunoglobulin Fc-fragment, thyroglobulin) allows changes at the pregravid stage and early pregnancy to form groups of increased risk of developing loss and pregnancy complications, start personalized therapy. Timely pathogenetic therapy will reduce the risk of pregnancy complications.

KEY WORDS: pregnancy loss; cervical insufficiency; premature rupture of fetal membranes; autoantibodies; gene mutations of the hemostasis system and the folate cycle.

Снижение частоты потери и осложнений течения беременности является актуальной проблемой современного здравоохранения. В отечественных и зарубежных публикациях последних лет отражен продолжающийся поиск ранних пре-

дикторов и методов профилактики невынашивания [1-4].

На ранних сроках беременности заслуживает внимания факт формирования ретрохориальной гематомы (РХГ). Кровотечение из половых путей в пер-

вом триместре имеют 25 % женщин, из них у каждой пятой диагностируется РХГ [5]. Частота потери беременности у женщин с РХГ доходит до 40,0 % [6]. Формирование РХГ также ассоциируется с привычным невынашиванием [7], укорочением шейки матки и преждевременными родами [8], наследственными тромбофилиями [9].

Обсуждается концепция «тромботической готовности организма», согласно которой мутации генов системы гемостаза не являются синонимом тромбофилии. Тромботическая готовность формируется при взаимодействии мутаций генов и дополнительных факторов (аутоиммунные процессы). Каскад патологических реакций чаще всего запускает беременность, оперативное лечение, другие внешние факторы [10].

В развитии осложнений беременности важное значение имеет эндокринная, аутоиммунная патология и воспалительные процессы. Женщины с аномальным тиреоидным статусом имеют повышенный риск невынашивания. Потерю беременности связывают с аутоиммунной реактивностью и повышенным уровнем эндометриальных цитокинов [11]. Отслойка хориона и имеющиеся хронические воспалительные процессы способствуют развитию воспалительных поражений плаценты различной степени выраженности. При этом нарушается баланс про- и противовоспалительных цитокинов, что активирует энзимы (протеазы, проколлагеназы), вызывающие деградацию коллагена. Разрушение коллагена определяет неблагоприятные исходы беременности: спонтанные выкидыши, разрыв плодных оболочек, преждевременные роды [12].

Формирование групп высокого риска по осложненному течению беременности оптимально проводить на предгравидарном этапе и ранних сроках беременности, что даёт возможность проведения ранней персонифицированной терапии.

Цель исследования – разработать и патогенетически обосновать новый диагностический комплекс, включающий комбинации мутаций генов системы гемостаза и фолатного цикла с аутоиммунными нарушениями, которые повышают риск потери и осложнений течения беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На проспективном этапе исследования проведено обследование и наблюдение 113 женщин репродуктивного возраста с формированием ретрохориальной гематомы (РХГ) в сроке беременности 6-12 недель по данным эхографии. Женщин разделили на 2 группы. В основную группу включены 84 женщины с угрожающим выкидышем, которым была назначена

патогенетическая терапия, проведен мониторинг течения беременности. В группу сравнения включены 29 женщин с несостоявшимся выкидышем. Женщины группы сравнения до подтверждения неразвивающейся беременности не получали патогенетической терапии.

В дополнение к стандартному обследованию проведена оценка наличия полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла, а также уровня 12 видов эмбриотропных антител. Методом ПЦР определены полиморфные варианты 20210 G->A гена протромбина (FII), мутации Лейден 1691 G->A коагуляционного фактора V (FV), 675 4G/5G (5G->4G) гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), термолабильного варианта A222V (677 C->T) метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Методом ИФА определен уровень аутоантител к хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ), инсулину, тироглобулину, двуспиральной ДНК, бета-2-гликопротеину I, Fc-фрагменту иммуноглобулина, коллагену, белку S100, мембранному антигену сперматозоидов (Spr-06), специфическому антигену клеток почек (KiM-05), антигену эндотелия сосудов (ANCA) и мембран тромбоцитов (TrM-03). С целью исключения хромосомных аномалий в случае неразвивающейся беременности после эвакуации продукта зачатия проведено цитогенетическое исследование абортусов по методике «G bands by trypsin using Giemsa».

На следующем (ретроспективном) этапе изучена первичная документация 309 женщин репродуктивного возраста с различными исходами беременностей. В основную группу включены 82 женщины с привычным выкидышем, в группу сравнения – 136 женщин со спорадическим выкидышем, в контрольную группу – 91 женщина с нормальной репродуктивной функцией. На данном этапе оценивалась связь изучаемых генетических и иммунологических комбинаций с привычным выкидышем.

Анализ результатов проведен с использованием статистической программы IBM SPSS Statistics 17.0. Гипотеза о принадлежности выборки некоторому закону распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения данные исследования оценивали при помощи средней арифметической и стандартного квадратичного отклонения. Для оценки значимости различий двух несвязанных выборок применён параметрический метод (t-критерий Стьюдента). При распределении, не соответствующем нормальному, для оценки показателей применяли медиану, 5-й и 95-й процентиля, непараметрический метод (U-критерий Манна-Уитни). Сравнение связанных выборок проведено с помощью W-критерия Вилкоксона. Качественные показатели выражали в абсолютных и относительных величинах, для расчета статистической значимости различий (p) применен χ^2 Пирсона. Для определения влияния изучаемого фактора на исход произведен расчет относительного риска (RR) с доверительным интервалом (95%CI). Эффективность диагностического метода исследования оценивали с помощью чувствительности (Se) и специфичности

Корреспонденцию адресовать:

ЮРЬЕВ Сергей Юрьевич,
636035, г. Северск Томской области, ул. Мира, д. 4,
ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России.
Тел.: 8 (3823) 54-37-03.
E-mail: sergeiyuriev@gmail.com

(Sp). Значения считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На проспективном этапе исследования выявлено, что среди женщин с формированием РХГ в первом триместре преобладают повторно беременные (73,5 % (83/113)) первородящие (57,5 % (65/113)), анамнез которых с высокой частотой отягощен медицинскими абортми (31,0 % (35/113)) и выкидышами (42,5 % (48/113)).

Мутации генов системы гемостаза и фолатного цикла имеют 92,0 % (104/113) женщин с РХГ. У женщин с угрожающим выкидышем генетические изменения в различных сочетаниях выявлены в 97,6 % (82/84) случаев, у женщин с несостоявшимся выкидышем – в 75,9 % (22/29) ($p = 0,001$).

По всем 12 видам аутоантител имело место отклонение индивидуального уровня иммунитета в виде гиперреактивной или гипореактивной реакции. Наибольшие статистически значимые различия между клиническими группами наблюдались по антителам к Fc-фрагменту иммуноглобулина (маркер воспалительного процесса, ревматоидный фактор) и тироглобулину (маркер тиреоидита). Гипореактивная реакция аутоиммунитета в проведенном исследовании выявлена в единичных случаях, в подавляющем количестве случаев изменение уровня аутоиммунитета представлено гиперреактивной реакцией, поэтому в дальнейшем проведен анализ повышения уровня аутоантител (табл.).

Повышение уровня аутоантител в группе женщин с несостоявшимся выкидышем наблюдалось чаще, чем

в группе с угрожающим, что доказывает значимость аутоиммунных процессов различной локализации в запуске необратимых патологических изменений хориона и эмбриона, приводящих к прекращению развития беременности.

Комбинации мутаций генов системы гемостаза и фолатного цикла с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину выявлены у 35,4 % (40/113) женщин, так же чаще в группе с несостоявшимся выкидышем, чем с угрожающим (соответственно 65,5 % (19/29), 25,0 % (21/84), $p = 0,0001$).

У женщин с РХГ, имеющих изучаемые комбинации генетических и иммунологических изменений, беременность в 2,8 раза чаще завершилась выкидышем в сравнении с женщинами без данных комбинаций (RR 2,808, 95%CI 1,569-5,026, Se 0,606, Sp 0,750). Наибольшее значение имели комбинации мутаций в генах MTHFR и/или FII с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина (соответственно RR 2,089, 95%CI 1,024-4,259, Se 0,121, Sp 0,963; RR 3,500, 95%CI 2,612-4,691, Se 0,030, Sp 1,000).

Найденные изменения позволяют предполагать следующую последовательность взаимодействия различных факторов в качестве механизма формирования гестационных осложнений. Генетически детерминированная патология системы гемостаза и фолатного цикла под воздействием аутоиммунных процессов приводит организм женщины в состояние «тромботической готовности» [10], которая реализуется на фоне беременности в критический период формирования кровообращения (8-16 недель, максимум в 8 недель). Развиваются эндотелиопатия, кровотечение, микротромбозы, что повышает риск выкидыша.

Таблица
Частота повышения уровня эмбриотропных антител у женщин с РХГ
Table

The frequency of increasing the level of embryotropic antibodies in women with RCH

Показатель повышения уровня аутоантител	Женщины с РХГ (n = 113)		Женщины с угрожающим выкидышем (n = 84)		Женщины с несостоявшимся выкидышем (n = 29)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Антитела к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину*	47	41,6	21	25,0	26	89,7
Антитела к Fc-фрагменту иммуноглобулина*	17	15,0	5	6,0	12	41,4
Антитела к тироглобулину*	39	34,5	18	21,4	21	72,4

Примечание: * $p=0,0001$.

Note: * $p = 0.0001$.

Сведения об авторах:

УТРОБИН Максим Владимирович, заведующий отделением медицинской реабилитации пациентов с гинекологическими и урологическими заболеваниями, филиал ТНИИКиФ, ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России, г. Северск, Россия; соискатель, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: umv71@sibmail.com

ЮРЬЕВ Сергей Юрьевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия; начальник, Перинатальный центр, СКБ, ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России, г. Северск, Россия. E-mail: sergeiyuriev@gmail.com

Information about authors:

UTROBIN Maksim Vladimirovich, head of the OMRGU, Branch of TNIIF, Siberian Federal Scientific Clinical Center, Seversk, Tomsk region, Russia. E-mail: umv71@sibmail.com

YURYEV Sergei Yurievich, doctor of medical sciences, professor, department of obstetrics and gynecology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia; head of the Perinatal Center, SKB, Siberian Federal Scientific Clinical Center, Seversk, Tomsk region, Russia. E-mail: sergeiyuriev@gmail.com

Мониторинг течения беременности позволил выявить у женщин с РХГ, сформировавшейся в первом триместре, следующие осложнения: плацентарную недостаточность с внутриутробной задержкой развития плода (27,4 % (23/84)), преэклампсию (22,6 % (19/84)), истмико-цервикальную недостаточность (ИЦН) (11,9 % (10/84)), преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) (16,7 % (14/84)), преждевременные роды (15,5 % (13/84)).

Комбинация мутации в гене PAI-1 с повышением уровня антител к тироглобулину ассоциировалась с ИЦН (RR 5,556, 95%CI 1,926-16,028, Se 0,400, Sp 0,932); комбинации мутаций генов PAI-1 и/или MTHFR с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина – с ПРПО (соответственно RR 5,455, 95%CI 2,480-11,998, Se 0,214, Sp 0,986 и RR 4,500, 95%CI 1,731-11,700, Se 0,143, Sp 0,986). Механизм патогенеза таких комбинаций, вероятно, основан на нарушении регуляции экспрессии белков. Так, белок PAI-1 участвует в протеолитическом каскаде в процессе ремоделирования тканей. Увеличение экспрессии белка физиологично для секреторной фазы менструального цикла, однако чрезмерные его количества ассоциированы с тонким эндометрием и нарушенной имплантацией. Повышенная экспрессия PAI-1 служит для временной и пространственной модуляции иницируемого плазмином перичеселлюлярного протеолиза. Доказано, что регуляцию экспрессии PAI-1 опосредует трансформирующий фактор роста $\beta 2$. Наличие полиморфизма не позволяет контролировать стабильность иммуносупрессии при аутоиммунном воспалительном процессе [13, 14]. Кроме того, аутоантитела напрямую стимулируют выработку провоспалительных цитокинов, которые активируют комплекс энзимов, приводящих к деградации коллагена [12]. В результате повышается риск ПРПО, ИЦН и, как следствие, выкидышей, преждевременных родов.

Для проверки влияния выявленных комбинаций генетических и иммунологических изменений на исход беременности проведено ретроспективное исследование. При анализе первичной документации 309 женщин комбинации выявлены в 34,3 % (106/309) случаев. В группе с привычным выкидышем изучаемые комбинации диагностированы у 50,0 % (41/82) женщин, что чаще, чем в группе со спорадическим выкидышем и нормальной репродукцией (соответственно 27,9 % (38/136), $p = 0,002$ и 29,7 % (27/91), $p = 0,007$). Частота выявления изучаемых комбинаций в группах со спорадическим выкидышем и нормальной репродуктивной функцией не имеет статистически значимых различий ($p = 0,778$).

Изучаемые комбинации генетических и иммунологических изменений чаще встречаются при привычном невынашивании, чем у женщин со спорадическим выкидышем и нормальной репродукцией (соответственно RR 1,759, 95%CI 1,261-2,456, Se 0,500, Sp 0,721; RR 1,544, 95%CI 1,136-2,099, Se 0,500, Sp 0,703). Риск привычного выкидыша относительно спорадического наиболее выражено увеличивая комбинации мутаций в генах MTHFR и/или FII с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина (соответственно RR 1,705, 95%CI 1,069-2,719, Se 0,098, Sp 0,963 и RR 2,679, 95%CI 2,255-3,183, Se 0,012, Sp 1,000). Риск привычного выкидыша относительно нормальной репродукции увеличивают те же комбинации (соответственно RR 1,592, 95%CI 1,068-2,373, Se 0,098, Sp 0,967 и RR 2,123, 95%CI 1,812-2,488, Se 0,012, Sp 1,000) и комбинация мутаций в гене FII с повышением уровня антител к тироглобулину (RR 2,123, 95%CI 1,812-2,488, Se 0,012, Sp 1,000).

Результаты ретроспективного исследования подтверждают, что изучаемые комбинации генетических и иммунологических изменений можно считать высокоспецифичными предикторами осложнений течения беременности. Полученные данные согласуются с имеющимися современными исследованиями, отражающими влияние иммунологической, сосудистой, гемостазиологической дезадаптации на течение и исход беременности [1, 3, 10].

ВЫВОДЫ

Таким образом, выявление комбинаций генетических (мутации генов PAI-1, FV, FII, MTHFR) и иммунологических (повышение уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину) изменений позволяют на предгравидарном этапе и на ранних сроках беременности сформировать группу повышенного риска по развитию потери и осложнений течения (ИЦН, ПРПО) беременности, начать персонализированную терапию. Своевременная патогенетически обоснованная терапия снизит риск развития осложнений течения беременности.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Lipatov IS, Tezиков YuV, Tyutyunnik VL, Kan NE, Protasov AD, Martynova NV et al. Prevention of early pregnancy loss. *Obstetrics and gynecology*. 2017; 1: 24-32. Russian (Липатов И.С., Тезииков Ю.В., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Протасов А.Д., Мартынова Н.В. и др. Профилактика потерь беременности ранних сроков //Акушерство и гинекология. 2017. № 1. С. 24-32.)
2. Radzinsky VE, Ordiantyans IM, Pobedinskaya OS, Zыkov EV. Progesterone and reproductive losses. *Obstetrics and gynecology*. 2017; 8: 109-114. Russian (Радзинский В.Е., Ордиантц И.М., Побединская О.С., Зыков Е.В. Прогестерон и репродуктивные потери //Акушерство и гинекология. 2017. № 8. С. 109-114.)
3. Savel'eva GM, Kurtser MA, Panina OB, Sichinava LG, Alekseyenkova MV, Konoplyannikov AG, Latyshkevich OA. Pregravid preparation in the prevention of preterm labour. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2017; 16(6): 24-29. Russian (Савельева Г.М., Курцер М.А., Панина О.Б., Сичинава Л.Г., Алексеевкова М.В., Конопляников А.Г., Латышкевич О.А. Прегравидарная подготовка в профилактике преждевременных родов //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017. Т. 16, № 6. С. 24-29.)

4. Carp HJ. Progestogens in the prevention of miscarriage. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016 Aug 1; 27(2): 55-62.
5. Sukur YE, Goc G, Kose O, Acmaz G, Ozmen B, Atabekoglu CS et al. The effects of subchorionic hematoma on pregnancy outcome in patients with threatened abortion. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2014. 15(4). 239-242.
6. Biesiada L, Krekora M, Krasomski G. Subchorionic hematoma as a risk factor of pregnancy and delivery in women with threatening abortion. *Ginekol Pol.* 2010 Dec; 81(12): 902-906.
7. Sidelnikova VM, Sukhikh GT. Miscarriage: a guide for practitioners. М.: МИА, 2010. 986 p. Russian (Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. М.: МИА, 2010. 986 с.)
8. Palatnik A, Grobman WA. The relationship between first-trimester subchorionic hematoma, cervical length, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Sep; 213(3): 403.
9. Nikolaeva AE, Kutueva FR, Kayka IA, Papayan LP, Kapustin SI, Namestnikov et al. The clinical significance of retrochorial hematoma in pregnant women with risk factors for the occurrence of reproductive losses. Experience of conducting in the conditions of female consultation. *Obstetrics and gynecology.* 2011; 5: 94-98. Russian (Николаева А.Е., Кутуева Ф.Р., Кайка И.А., Папаян Л.П., Капустин С.И., Наместников Ю.А. и др. Клиническое значение ретрохориальной гематомы у беременных, имеющих факторы риска по возникновению репродуктивных потерь. Опыт ведения в условиях женской консультации // Акушерство и гинекология. 2011. № 5. С. 94-98.)
10. Momoт AP. Evolution of ideas about thrombophilia and its role in human pathology. *Problems of clinical medicine.* 2012; 1: 10-15. Russian (Момот А.П. Эволюция представлений о тромбофилии и её роли в патологии человека // Проблемы клинической медицины. 2012. № 1. С. 10-15.)
11. Twig G, Shina A, Amital H, Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *J Autoimmun.* 2012 May; 38(2-3): J275-J281.
12. Moore RM, Novak JB, Kumar D, Mansour JM, Mercer BM, Moore JJ. Alpha-lipoic acid inhibits tumor necrosis factor-induced remodeling and weakening of human fetal membranes. *Biol Reprod.* 2009 Apr; 80(4): 781-787.
13. Freytag J, Wilkins-Port CE, Higgins CE, Higgins SP, Samarakoon R, Higgins PJ. PAI-1 Mediates the TGF- β 1 by EGF-Induced «Scatter» Response in Transformed Human Keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2010; 130(9): 2179-2190.
14. Krylova YuS, Kvetnoy IM, Aylamazyan EK. Endometrial receptivity: molecular mechanisms of implant regulation. *Journal of Obstetrics and Female Diseases.* 2013; 62(2): 63-74. Russian (Крылова Ю.С., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации // Журнал акушерства и женских болезней. 2013. Т. 62, № 2. С. 63-74.)

* * *