



29. Chrysoula Dosiou and Linda C. Giudice. Natural Killer Cells in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Loss: Endocrine and Immunologic Perspectives // *Endocrine Reviews*.-2005. - Vol.26.- № 1.- P.44-62.
30. Сидельникова В.М. , Кирющенко П.А. Гемостаз и беременность. - М.: Трида-Х, 2004.
31. Demir R. ,Kayisli U.A., Seval Y. Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: differences between placental vasculogenesis and angiogenesis // *Placenta*. - 2004. - Vol. 25, N 6. - P. 560-572.
32. Aschkenazi S. Differential regulation and function of the Fas/Fas ligand system in human trophoblast cells // *Biol. Reprod.* - 2002.- V. 66, N 6. - P. 1853-1861.
33. Ярилин А.А. , Донецкова Ф.Д. Регуляторные Т-клетки, зависящие от фактора FOXP3, и перспективы их изучения при беременности // *Иммунология*. - 2005.- Т.9. - С.149-152.
34. Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Кудряшова А.В. Иммунологическая загадка беременности. - Иваново, 2005. - С. 130-132.
35. Rizzo R., Vercammen M., van de Velde H., Horn P.A., Rebmann V. The importance of HLA-G expression in embryos, trophoblast cells, and embryonic stem cells// *Cell Mol Life Sci.*- 2011.- №68(3).- P. 341-52.
36. Andalib A., Rezaie A., Oreizi F., Baluchi S. The Assessment of NK Cytotoxicity and CD56+/CD16+ Phenotype by Flow cytometry in PBL Isolated from Women with Recurrent Spontaneous Abortion // *Int.J.Immunol.*-2005.- Vol.2. - P.213-218.
37. Божедомов, В.А., Гузов И.И., Теодорович О.В. Иммунологические причины бездетного брака (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. - 2004. - № 6. - С. 57-62.
38. Joan S. H., Margaret G. P. HLA-G and immune tolerance in pregnancy // *The FASEB Journal* .-2005.- Vol.19.- №. 7. - P. 681-693.
39. Schust D., Andelin C. Immunology of Isolated and Recurrent Spontaneous Pregnancy Loss // *Glob. libr. women's med.*-2008.- №. 10.- P. 38-43

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 618.3-06

**Е.И. Саркисова, А.В. Орлов**

## **СПОСОБЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ**

*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии  
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43*

Преэклампсия остается одним из сложных разделов в акушерстве и представляет собой одну из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. В обзоре обобщены данные последних лет относительно возможности прогнозирования этого осложнения. Рассмотрены факторы риска развития и некоторые аспекты патогенеза преэклампсии. Рекомендованы возможные способы прогнозирования данной патологии в I триместре беременности.

Ключевые слова: преэклампсия, патогенез, способы прогнозирования.

**E.I. Sarkisova, A.V. Orlov**

## **METHODS TO PREDICT SEVERE FORMS OF PREECLAMPSIA DURING EARLY PREGNANCY**

*Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics  
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia*

Due to the fact that preeclampsia remains one of the difficult issues in obstetrics and is one of the main reasons of maternal and perinatal morbidity and mortality all over the world, the data of late years about the possibility to predict this complication is summarized in the review. The authors consider the risk factors of preeclampsia development and some aspects of its pathogenesis. Possible methods to predict the given pathology in the first trimester of pregnancy are recommended.

Key words: preeclampsia, pathogenesis, prediction methods.



## Введение

Частота возникновения преэклампсии колеблется от 2,3 до 28,5% случаев от общего числа беременных в разных странах мира. За последние 10 лет этот показатель не имеет тенденции к снижению. При высоком уровне медицинских технологий в мире ежегодно умирает около 50 тыс. женщин от причин, связанных с беременностью и родами. К сожалению, несмотря на современные успехи в профилактике, диагностике и лечении, перинатальная смертность при преэклампсии в 3-4 раза превышает популяционную и составляет от 18 до 30% [1].

По данным Министерства здравоохранения РФ структура причин материнской смертности в целом по РФ за последние 5 лет практически не изменилась. Преэклампсия занимает второе место по частоте встречаемости, уступая только кровотечениям. По данным В.И.Кулакова, снижение частоты преэклампсии не происходит, она составляет до 21,6%. Если 10-15 лет назад частота развития преэклампсии составляла 8-10%, то с 2004 г. и позже — 17-24% от общего количества беременных и рожениц [1].

Как отмечается в Бюллетене ВОЗ, проблема преэклампсии является одинаково актуальной как для развитых, так и для развивающихся стран. В Великобритании преэклампсия диагностируется у каждой 10-й женщины, а у каждой 50-й это состояние прогрессирует до эклампсии.

Приведенные факты делают прогнозирование тяжелых форм преэклампсии совершенно необходимым, причем приоритет должен отдаваться определению развития данного осложнения в I триместре беременности. Известно, что клинические признаки преэклампсии проявляются не ранее 20-недельного срока гестации. При диагностировании в таком сроке беременности даже активный лечебный процесс не может гарантировать пролонгирование беременности до необходимого срока родоразрешения. При раннем выявлении преэклампсии прогноз более благоприятный. Обычно правильно подобранное лечение позволяет избежать развития эклампсии.

#### Этиологические и патогенетические аспекты преэклампсии

Преэклампсия — осложнение, возникающее у беременных во II-III триместрах, а также в родах; сохраняется в первые 2-3 суток послеродового периода. Преэклампсия характеризуется триадой типичных клинических симптомов: артериальной гипертензией, протеинурией, отеками, а также глубокими расстройствами функции сосудистой системы, гемостаза, иммунитета, гемодинамики и микроциркуляции, фетоплацентарной недостаточностью, нарушением функции почек, печени, легких. По сути при тяжелых формах преэклампсии развивается полиорганная недостаточность и эндогенная интоксикация, что позволило долгое время это осложнение именовать «поздним токсикозом беременных» [1].

В настоящее время существует несколько теорий развития преэклампсии, одной из которых является иммунная, основанная на таких феноменах, как обра-

зование циркулирующих иммунных комплексов, активация комплемента; выявление депозитов, содержащих комплемент и иммунные комплексы в спиральные артерии, плаценте, печени, почках, коже; повышение концентрации провоспалительных цитокинов [2]. Выявлена патогенетическая роль аутоантител и иммунных комплексов в повреждении эндотелия сосудов и развитии чрезмерного противовоспалительного ответа на беременность при преэклампсии (иммунного эндотелиоза). При иммунологическом взаимодействии между матерью и плодом в популяции обнаружены необычные типы распределения антигенов системы HLA у супругов [3]. Рецессивные гены, тесно сцепленные с локусом HLA, могут быть причиной специфической иммунной реакции материнского организма, создающей предрасположенность к возникновению тяжелых форм преэклампсии.

Важно отметить, что при развитии преэклампсии в патологический процесс вовлекаются гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, имеющие сходное гистологическое строение. В одном из исследований определялся уровень нейроспецифических белков мозга плода — нейроспецифической енолазы (NSE) в плаценте и сыворотке крови у беременных с преэклампсией [4]. Авторы выявили, что у данных пациенток обнаружено достоверное повышение содержания NSE в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести осложнения, что позволило оценить степень тяжести преэклампсии.

Интересна точка зрения ряда авторов, которые считают, что при беременности механизм развития системной сосудистой адаптации связан с функционированием предшественников эндотелиальных клеток (ПЭК), происходящих из популяции циркулирующих мононуклеарных гематопозитических клеток и обладающих способностью активно участвовать в ангиогенезе [5]. Их количество в периферической крови уменьшается при риске развития сердечно-сосудистой патологии и эндотелиальной дисфункции. Попадая в кровоток, ПЭК дифференцируются в выстилающие просвет кровеносных сосудов эндотелиальные клетки и выделяют ростовые факторы, которые путем паракринной регуляции поддерживают эндотелий, являясь клеточным резервуаром для замещения дисфункционального или более старого эндотелия.

Фенотипические свойства ПЭК обусловлены экспрессией на поверхности стволовых гематопозитических клеток и эндотелиальных клеточных антигенов, а их функциональная роль *in vivo* связана с потенциальной способностью дифференцироваться в зрелые эндотелиальные клетки, вступать в контакты с ангиогенными и ангиогенными факторами в общем кровотоке и мигрировать из однослойного эпителия в область сосудистых повреждений.

В последние годы уделяется большое внимание изучению метилированных аналогов L-аргинина-асимметричного диметиларгинина (ADMA) и монометиларгинина (L-NMMA), которые являются эндогенными ингибиторами эндотелиальной окиси азота (e-NOS) [6]. Установлено, что концентрации ADMA в материнской плазме гораздо выше у женщин с преэклампсией, а повышенные концентрации ADMA являются одним из предикторов преэклампсии. Проведен-



ными ранее исследованиями доказано, что L-аргинин на ADMA-подобной модели индуцированной N-нитро-L-аргинин-метиловым эфиром (L-NAME) эндотелиальной дисфункции эффективно повышает активность эндотелиальной NO-синтазы и продукцию оксида азота. Эффективными на данной модели оказались активатор e-NOS-резвератрол, антиоксиданты, потенцированные поликлональные антитела к e-NOS и др. Определенное развитие получили исследования эндотелиопротективной активности на других ADMA-e-NOS-ассоциированных экспериментальных моделях метаболического X-синдрома, гомоцистеин-, гипостроген-, сепсисиндуцированной эндотелиальной дисфункции и эндотелиальной дисфункции при реактивном поствакцинальном васкулите.

Некоторые исследователи считают, что преэклампсия не является только функциональным заболеванием, целиком обусловленным беременностью, а имеет наследственную предрасположенность. Генетическая концепция преэклампсии предполагает аутосомно-рецессивный путь наследования заболевания. Выраженная связь риска развития преэклампсии с семейным анамнезом выявлена давно, при этом в 90% случаев наследование идет, преимущественно, по материнской линии. Установлено, что среди дочерей женщин с преэклампсией частота заболевания в восемь раз выше, чем в нормальной популяции. Другие исследователи проводили обследование беременных на носительство гена гликопротеина церулоплазмينا — 3 (СРП3) и установили высокую генетическую детерминацию преэклампсии при совпадении генотипов матери и плода [7]. При различных генотипах матери и плода вероятность преэклампсии резко снижалась.

Если взять во внимание теорию о генетической детерминированности заболевания, то ряд исследований показал, что преэклампсия чаще развивается у женщин с лейденской мутацией гена V фактора свертывания крови [8]. При преэклампсии часто наблюдаются нарушения в своевременной активации генов белков, участвующих в развитии беременности, а также изменения в темпах их синтеза. Установлено, что при данной патологии значительно снижена экспрессия гена синцитина-2, который наравне с синцитином-1 активно участвует в стимуляции миграции клеток цитотрофобласта при развитии плаценты. В связи с этим хочется подчеркнуть, что некоторые исследователи считают, что выявление многих маркеров эндотелиальной дисфункции является трудоемким и дорогостоящим, однако проведение некоторых исследований, в частности определение количества десквамированных эндотелиоцитов и фактора Виллебранда, вполне доступно большинству стационаров.

Особый интерес вызывают публикации и признаки медицинской общественностью в США и странах Европы результатов исследований, в ходе которых появилась возможность достоверно прогнозировать преэклампсию за 5 недель до развития ее клинических проявлений. Беременные были обследованы в отношении определения содержания общего уровня растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), концентрации свободного фактора роста плаценты (ФРП) и свободного сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР)[9].

Как известно, sFlt-1 является эндогенным антиангиогенным белком, который вырабатывается в плаценте и нейтрализует проангиогенные белки СЭФР и ФРП [10]. Повышение содержания сывороточной sFlt-1 (с одновременным снижением уровня свободных фракций ФРП и СЭФР) обнаружено при преэклампсии и предшествует ее развитию. Эти изменения начинаются за 5 недель до манифестации симптомов заболевания, содержание sFlt-1 в 4 раза выше, чем при нормальной беременности. Обратные тенденции имеют место по уровню сывороточной концентрации ФРП, которая у пациенток с последующим развитием преэклампсии снижается по сравнению с контролем уже с 13-16 недели беременности. Крайне важным элементом в прогнозировании исходов беременности при преэклампсии являются показатели кровотока при доплерометрии маточных артерий, особенно при одновременной оценке ангиогенного профиля. При диагностировании на 22-26-й неделе беременности признаков двусторонних нарушений кровотока в маточных артериях (по наличию диастолической выемки на доплерограмме) и одновременного снижения концентрации ФРП с высокой точностью была показана возможность прогнозирования умеренной и тяжелой формы преэклампсии. В литературных источниках имеются сообщения о морфологических особенностях маточно-плацентарного кровотока при преэклампсии. Так, в одном из исследований оценивали состояние эндотелия и маточно-плацентарного кровотока у пациенток с преэклампсией [11]. Установлено, что при легком и среднетяжелом течении преэклампсии изменения в эндотелиоцитах капилляров плаценты на ультраструктурном уровне носят характер срочной адаптации. Длительная адаптация в виде полнокровия наблюдается при преэклампсии любой степени тяжести.

Вышеуказанные факторы (ADMA, СЭФР, ФРП, sFlt-1) являются известными и давно изученными, поэтому выявление новых маркеров, позволяющих указывать на развитие преэклампсии по ходу пролонгирования беременности является необходимой задачей в работе акушера-гинеколога.

В настоящее время наиболее приоритетной теорией развития преэклампсии считается роль дисфункции эндотелия [12]. Плацентарный оксидативный стресс является ключевым элементом в развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии. Этому способствуют активация апоптоза, поступление в материнский кровоток противовоспалительных цитокинов, апоптотических частиц (некротических элементов, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-1 $\beta$ ). Дисфункция эндотелия, в свою очередь, приводит к нарушению имплантации [13]. Время максимальной восприимчивости, период, во время которого подготовленный эндо- и паракринными воздействиями эндометрий полностью готов к имплантации эмбриона, называется «имплантационным окном». Успешная имплантация эмбриона в полость матки зависит от трех компонентов — качества и восприимчивости эндометрия, качества эмбриона и успешного «сигнального» взаимодействия эмбриона и эндометрия. Дифференцировка трофобласта является интегральным компонентом имплантации и инвазии цитотрофобласта (ЦТФ) (его внутреннего слоя) в матку. Через 2-3 дня после оплодотворения



плодное яйцо попадает в полость матки, а через неделю начинается его взаимодействие с материнскими клетками. Отмечается, что при нормальном течении беременности специфические антигены, продуцируемые ЦТБ, способствуют проникновению его в соответствующие сегменты миометрия и обеспечивают экстенсивное моделирование спиральных артерий, а их реканализация устанавливается к 9-12-й неделе беременности, когда увеличивается оксигенация плаценты и начинается ее рост и дифференцировка. В последнее время внимание исследователей приковано к ранним стадиям развития плодного яйца — строению ЦТФ, его дифференцировке, транскрипции и экспрессии белковых субстанций, обладающих ангиогенными и антиангиогенными свойствами [14].

Один из факторов, который участвует в дифференцировке ЦТБ, - фактор ингибирования лейкемии (ЛИФ). ЛИФ является плеiotропным цитокином, который продуцируется как эмбрионом на стадии бластоцисты, так и материнским эндометрием, в который эмбрион имплантируется, экспрессия которого отмечается в различных тканях по всему организму человека, в частности, в эндометрии [15]. В дальнейшем ЛИФ регулирует дифференцировку трофобласта, ограничивая инвазивность клеток ЦТБ. Рецептор к ЛИФ экспрессируется в нем в течение всего менструального цикла, равно как и на поверхности бластоцист. Экспрессия как самого ЛИФ, так и рецептора к нему может модулироваться лептином и интерлейкином-1.

Среди многих других давно изучаемых антиангиогенных факторов, необходимо отметить растворимый эндоглин (sEng). Прогностически было установлено, что за 3 месяца до развития преэклампсии у беременных в крови отмечается повышение уровня этого белка [16]. Растворимый эндоглин, скорее всего, вырабатывается плацентой в ответ на повышенную продукцию его клеточной поверхностью эндоглин продуцирующих клеток материнской иммунной системы, хотя имеет также вероятность продукции sEng материнским эндотелием.

Одну из ведущих ролей в генезе развития преэклампсии отводят недостаточной выработке плацентой белка PP 13. Первичная структура данного плацентарного протеина высоко гомологична членам галактозидно-связующих семейств S-типа лектинов (галектин), белок получил определение галектин 13 [17]. При помощи моделирования была построена трехмерная структура PP 13 в виде «рулета с вареньем». Данная модель была депонирована в Банке данных белка г. Брукхавена. При

окрашивании синцитиотрофобластов было выявлено на поверхности клеток галектин-подобное облачение. Были попытки исследовать PP 13 у пациенток, впоследствии у которых развивалась преэклампсия. Уровни плацентарного белка 13 в группе с преэклампсией были значительно ниже, чем у группы с физиологическим течением беременности. Эти результаты показывают, что PP 13 связан с патогенезом развития преэклампсии. Проводились различного рода исследования в этом направлении. Были обнаружены внеклеточные агрегаты PP13 вокруг децидуальной вены, это позволяет предположить, что PP 13 выделяется в межклеточное пространство, затем, проникая через базальную децидуальную вену, участвует в создании некой зоны, которая облегчает вторжение трофобласта и преобразование материнской спиральной артериолы [18]. Рассматривался уровень PP 13 в крови беременных, у которых впоследствии развивалась преэклампсия и у женщин с внеплодной беременностью [19]. Было установлено, что уровень PP 13 в первом случае значительно более низкий (в 3 раза ниже, чем у женщин с внеплодной беременностью). Был проведен анализ PP 13 в крови у беременных с генетическими отклонениями, у женщин с анэмбрионией [20]. Доказано, что уровни PP 13 в этих группах беременных и при нормальной беременности имеют лишь незначительное отличие. Это подтверждает, что PP 13 является высокочувствительным и специфичным маркером беременных с преэклампсией. Также проводили исследования уровня PP 13 в различных сроках беременности и было выявлено, что наиболее достоверно определять уровень PP 13 в I триместре, а именно ближе к 8 неделе гестации, когда происходит первая «волна» инвазии ЦТФ. Во II триместре беременности уровень PP 13 уже не имеет такой значительной разницы в показателях и выравнивается к III триместру беременности [21].

### Заключение

Согласно ретроспективному анализу наших данных и результатам литературного обзора в последние 10 лет показатель частоты развития преэклампсии не имеет тенденции к снижению. Поэтому стратегия выявления маркеров, указывающих в дальнейшем на возможность развития преэклампсии, должна стать основополагающей в работе акушера-гинеколога. Раннее выявление беременных группы высокого риска позволит предупредить формирование основных форм акушерской патологии и снизить перинатальные потери.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству: учеб. пособие для слушателей послевуз. образования. - М.: Медицина, 2006. - С. 333-431.
2. Сотникова Н.Ю. Иммуные аспекты беременности // Материалы конференции «Иммунология репродукции»: тезисы докл. - Иваново, 2005. - С. 79-84.
3. Gebhardt S., Hillermann R. Journal of Reproductive Immunology // Ref. Libr. 2009. Vol. 82. № 2. P. 166-173.
4. Пенжоян Г.А. Поздний гестоз современные аспекты диагностики и лечения / Г.А. Пенжоян, Г.В. Гудков, Ф.П. Тен // Актуальные проблемы охраны здоровья матери и ребенка: материалы науч. практ. конф. - Краснодар, 2003. - С. 54-58.
5. Schaefer F.J., Nassar N., Khambalia A.Z., Tasevski V., Ashton A.W., Morris J.M. and Roberts C.L. First trimester screening of maternal placental protein 13 for predicting preeclampsia and small for gestational age: in-house study and systematic review // Placenta. 2012. Vol. 33. № 9. P. 735-740.
6. Абакумов М.М. Оксид азота и свертывающая система в клинике / М.М.Абакумов, П.П. Голиков // Вестник РАМН. - 2005. - № 10. - С. 53-56.



7. Мачарашвили Э.Т., Радзинский В.Е., Иткес А.В. Прогнозирование задержки роста плода и недонашивания по генотипам матери и плода // *Материалы VI Российского форума «Мать и Дитя»: тезисы докл.* - Москва, 2004. - С. 129.
8. Sibai B., Dekker G., Kupfermine M. Pre – eclampsia // *Lancet*. 2005. Vol.365. P. 785-799.
9. Powers R.W., Roberts J.M., Cooper K.M. Maternal serum soluble fms – like tyrosine kinase 1 concentrations are not increased in early pregnancy and decrease more slowly postpartum in woman who develop preeclampsia // *Am J Obstet Gynecol*. 2005. Vol. 193. P. 185-191.
10. Gilbert J.S., Babcock S.A., Granger J.P. Hypertension produced by reduced uterine perfusion pressure in pregnant rats is associated with increased soluble sFlt – 1 expression // *Hypertension*. 2007. Vol. 50. P. 1142-1147.
11. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов основной регулятор местного кровотока / З.А.Лупинская // *Вестник Кыргызско — Российского Славянского университета*. - 2003. - № 7. - С. 18-21.
12. Орлов А.В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: дис. д-ра мед.наук. - Ростов-на-Дону, 2006. — С. 276.
13. Illera M.J., Lorenzo P.L., Gui Y.-T. A role for  $\alpha\beta 3$  integrin during implantation in the rabbit model // *Biol. Reprod*. 2003. Vol. 68. № 3. P. 766-771.
14. Fisher, S.J. The placental problem: linking adnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia // *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2004. Vol. 2. P. 53.
15. Gonzales R.R., Rueda B.R., Ramos M.P. Leptin – induced increase in leukemia inhibitory factor and its receptor by human endometrium is partially mediated by interleukin 1 receptor signaling // *Endocrinology*. 2004. Vol. 145. № 8. P. 3850-3857.
16. Jerkis M., Rivas-Elena J.V., Prieto M., Carron R., Sanz-Rodriguez F., Perez-Barriocanal F., Rodriguez-Barbero A., Bernabeu C., Lopez-Novoa J.M. // *FASEB J*. 2004. Vol. 18. P. 609-611.
17. Than N.G., Pick E., Bellyei S., Szigeti A., Burger O., Berente Z., Janaky T., Boronkai A., Kliman H., Meiri H., Bohn H., Than G.N., Sumegi B. // *Eur.J.Biochem*. 2004. Vol. 271. № 6. P. 1065-1078.
18. Kliman H.J., Sammar M., Grimpel Y.I., Линчевать S.K., Milano K.M., Указку Е., Bejar J., Arad A., Lee J.J., Meiri H., Gonen R. // *Reprod Sci*. 2012. Vol. 19. № 1.
19. Chafetz I., Kuhnreich I., Sammar M., Tal Y., Gibor Y., Meiri H., Cuckle H. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007. Vol. 197. № 1. P. 35.1 – 35.7.
20. Akolekar R., Perez Penco J.M., Skyfta E., Rodriguez Calvo J., Nicolaides K.H. // *Fetal.Diagn.Ther*. 2010. Vol. 27. № 2.
21. Boucoiran I., Rey E., Delvin E. and Audibert F. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012. Vol. 206. № 1. P. S337. Гусева Е.В., Филиппов О.С. Особенности материнской смертности женщин старшего репродуктивного возраста в Российской Федерации // *Проблемы репродукции. Специальный выпуск*. - 2009. - С. 12-15.
22. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. - М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011.-88с.
23. Merki-Feld GS. Contraception in perimenopause. *The Umsch* 2000; 57 (10): 613–6.
24. Taneepanichskul S, Dusitsin N. Contraception in perimenopause. *J Med Assoc Thai* 2003; 86 (2): S140–4.
25. Simchen M.J. et al., Pregnancy outcome after age 50 // *Obstet. Gynecol.* – 2006.- Vol.108, N5.-P.1084-1088.
26. Grawford B.S., Davis J., Harrigill K. Uterin artery atherosclerotic disease. Histologic features and clinical correlation. *Obstetrics and Gynecology* 1997; 90: 210-5.
27. Сичинава Л.Г., Панина О.Б. и др. Течение беременности и родов у женщин различных возрастных групп // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2009.-т. 8, №5.- С. 40-44.
28. Зенкина В.Г., Каредина В.С., Солодкова О.А., Михайлов А.О. Оценка овариального резерва у женщин в позднем репродуктивном периоде // *Успехи современного естествознания*. – 2010.-№4.-С.85-86.
29. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии/ В.М. Сидельникова.-М.: МЕДпрессинформ, 2007.-352с.
30. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 536 с.
31. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности.- М.:Триада X, 2005.- 303 с.
32. Сидельникова В.М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2006. – 447 с.
33. Nikas G. Endometrial receptivity: change in cell-surface morphology // *Sem. Reproductive Med*. – 2000. – Vol. 18(3). – P.343-349.
34. Kierszenbaum A.L. Decidualization and implantation: embryotrophic bioinformatics at work // *Med. Reprod. Devel*. – 2001. Vol. 59(2).- P.159-167.
35. Поморцев А.В., Астафьева О.В., Кривоносова Н.В. Ультразвуковые маркеры невынашивания в первом триместре беременности // *Охрана здоровья матери и ребенка: материалы 5-го Российского научного форума 2003 (Москва, ЦДХ, 20-23 мая 2003года)*.-М., 2003.-С.231-232.
36. Аржанова О.Н., Павлова Н.Г., Зайнулина М.С., А.В. Колобов. Плацентарная недостаточность: Учебно-методическое пособие / Под ред. Э. К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2008. - 32 с.
37. Аржанова О.Н. и соавт. Экспрессия биогенных аминов при плацентарной недостаточности // *Журнал акушерства и женских болезней*.- 2006. - №1. –С.44-49.
38. Аржанова О.Н. и соавт. Влияние артериальной гипертензии на фетоплацентарный комплекс // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. – 2007. – Вып.2. –С.116-118.
39. Diczfalusy E. Endocrine function of the human fetus and placenta // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1974. – Vol.119. – P.419-433.
40. Karalis K., Goodwin G., Majzoub J.A. Cortizol blockade of progesterone: a possible molecular mechanism involved in the initiation of human labor // *Nat. Med.*-1996.- Vol.2.- P.556-560.
41. Patel F.A., Clifton V.L., Chwalisz K., Challis J.R. Steroid regulation of prostaglandin dehydrogenase activity and expression in human term placenta and choriondecidua in relation to labor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 1999.- Vol.84. –P.291-299.
42. Вчерашнюк С.П., Каде А.Х. Динамика уровня некоторых гормонов при использовании ТЭС-терапии в комплексном лечении гестоза // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2011.-№2.-С. 21-23.
43. Jones S. A., Challis J.R.G. Steroid, corticotrophin-releasing hormone, ACTH and prostaglandin interactions in amnion and placenta of early pregnancy in man // *J. Endocrinol.* – 1990. – Vol.125. –P. 153-159.
44. Hobel C. J., Dunkel - Schetter C.S., Roesch S.C. et al. Maternal plasma corticotropin-releasing hormone associated with stress at 20 weeks , gestation in pregnancies ending in preterm delivery // *Am. J. Obstet. Gynecol.* -1999.- Vol. 180. – P.257-263.
45. Challis J.R.G. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm // *Endocrinol. Rev.* – 2000.- Vol.21 (5). – P.514-550.
46. Айламазян Э. К. Акушерство: Учебник для мед. вузов. - СПб.: изд-во «Спец. лит-ра», 1998. -С. 75.
47. Мозговая Е. В. Медикаментозная терапия и профилактика гестоза: Метод. реком./Е. В. Мозговая, О. Н. Аржанова; ред. Э. К. Айламазян. -СПб.: изд-во Н-Л, 2008. -С. 5-6.
48. Белокрыницкая Т. Е. и соав. Роль вазоактивных веществ в формировании фетоплацентарной системы у пациенток с гестозами // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. -2006. -Т. 5. № 1. -С. 56-60.