



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

4 (66) 2024

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

4 (66)

2024

апрель

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

Received: 20.03.2024, Accepted: 10.04.2024, Published: 15.04.2024

УДК 618.333.5

ОЦЕНКА РОЛИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ФАКТОРОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ГЕНА F3 В РАЗВИТИИ ТРОМБОФИЛИИ У ЖЕНЩИН С НЕУДАЧНЫМИ ИСХОДАМИ ПОСЛЕ ЭКО

Хафизова Д.Б. Email: KhafizovaD@mail.ru
Ихтиярова Г.А.

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан,
г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ **Резюме**

В статье представлены результаты молекулярно-генетических исследований гена гемостаза G/T гена F3 у женщин с неудачным ЭКО имеющие тромбофилией в узбекской популяции, проживающие. Анализ молекулярно-генетических исследований частоты распределения аллелей полиморфизма G/T гена F3 в выборке женщин основной группы показало, что функциональный аллель G определялся в 72,7%, а в группе контрольных лиц без тромбофилии – в 100% соответственно. ($\chi^2=10.65$; $p < 0.001$; OR=0.04; 95%CI 0.00 – 0.73). Тогда как мутантный аллель «Т» в основной группе выявлялся в 49 хромосомах (49/180), что составило 37,4% случаев. ($\chi^2=10.65$; $p < 0.001$; OR=22.96; 95%CI 1.38 – 382.75).

Ключевые слова: тромбофилия, генетика, полиморфизм G/T гена F3

ТРОМБОФИЛИЯ РИВОЖЛАНИШИДА ГЕМОСТАЗ ТИЗИМИДАГИ F3 ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНИНИНГ ЎЗБЕК АЁЛЛАРИДА РИВОЖЛАНИШИНИ БАҲОЛАШ

Хафизова Д.Б., Ихтиярова Г.А.

Абу али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти Ўзбекистон, Бухоро ш.,
А.Навоий кўчаси. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ **Резюме**

Мақолада ўзбек аёлларида тромбофилия билан касалланган, Экстракорпорал уруғланиш муваффақиятли бўлмаган аёлларда F3гени G/T гемостаз генини молекуляр генетик тадқиқотлар натижалари келтирилган. Асосий гуруҳдаги аёллар F3 генининг G/T полиморфизми аллеларининг тарқалиш частотасининг молекуляр генетик тадқиқотлари таҳлили шуни кўрсатдики, функционал аллел G 72,7% ва назорат гуруҳида аниқланган. Тромбофилия бўлмаган аёлларда мос равишда 100% ҳолатда ($\chi^2=10.65$; $p < 0.001$; OR=0.04; 95%CI 0.00 – 0.73). Асосий гуруҳдаги мутант аллели “Т” 49 та хромосомада (49/180) аниқланган бўлса, бу ҳолатларнинг 37,4% ни ташкил қилади. ($\chi^2=10.65$; $p < 0.001$; OR=22.96; 95%CI 1.38 – 382.75).

Калит сўзлар: тромбофилия, генетика, F3 генининг G/T полиморфизми

ASSESSMENT OF THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM OF FACTORS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM OF THE F3 GENE IN THE DEVELOPMENT OF THROMBOPHILIA IN WOMEN OF THE UZBEK POPULATION

Khafizova D.B., Ikhtiyarova G.A.

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina, Uzbekistan, Bukhara, st. A. Navoi.
1 Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ *Resume*

The article presents the results of molecular genetic studies of the G/T hemostasis gene of the F3 gene in women with unsuccessful IVF who have thrombophilia in the Uzbek population, living. An analysis of molecular genetic studies of the frequency of distribution of alleles of the G/T polymorphism of the F3 gene in a sample of women from the main group showed that the functional allele G was determined in 72.7%, and in the group of control individuals without thrombophilia - in 100%, respectively. ($\chi^2=10.65$; $p<0.001$; $OR=0.04$; 95%CI 0.00 – 0.73). While the mutant allele "T" in the main group was detected in 49 chromosomes (49/180), which accounted for 37.4% of cases. ($\chi^2=10.65$; $p<0.001$; $OR=22.96$; 95%CI 1.38 – 382.75).

Keywords: thrombophilia, genetics, G/T polymorphism of the F3 gene

Актуальность

Проблема тромбофилии в акушерской практике является одной из важнейших проблем здравоохранения всего мира, в том числе в Узбекистан. Следует сказать, что тромбофилия ассоциируется не только с развитием венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), но и с целыми проблемами акушерских осложнений - так называемые большие акушерские синдромы (Great Obstetrical Syndromes). [1-4; 9,10, 14]

Термин «тромбофилия» впервые был введен в 1995 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Международным обществом по тромбозу и гемостазу (ISTH). Процесс тромбофилии характеризуется состоянием склонностью к образованию тромбоза, дебют которого начинается в раннем возрасте у лиц с отягощенным семейным анамнезом, т.е. врожденные виды тромбофилии, связанные с глубоким наследственным дефицитом антитромбина III, мутацией фактора V Лейден, мутацией протромбина (620210Д), снижением уровней протеинов С и Б. [9,10-14]

Приобретенной формой тромбофилии характеризовалось носительством антифосфолипидных антител (АФА) при антифосфолипидном синдроме (АФС), ассоциированных с артериальными и венозными тромбозами, с синдромом потери плода. [3,5,16]. При этом морфологическим субстратом большинства артериальных катастроф является поврежденная (нестабильная) атеросклеротическая бляшка с тромбозом просвета артерии.

В исследованиях установлено значимость тромбообразования у беременных и синдромом потери плода, что является одной из ведущих причин смерти во время вынашивания плода и при родоразрешении. С другой стороны, женщины с тромботическим анамнезом имеют повышенный риск преэклампсии, так же как выкидыша и рождения мертвого ребенка из-за образования тромбов в плаценте, пуповине или в сосудах у плода.

В связи с выше изложенным, нам было интересным оценить состояние гемостаза – мультигенного происхождения тромбофилии у женщин с неудачным ЭКО узбекской популяции с учетом оценки генов плазменного звена - F3 и F7.

Целью наших исследований явилось исследование оценка выявляемости аллельных вариантов и генотипов полиморфизма ген, а F3 (G/T) в развитии тромбофилии у женщин с неудачным ЭКО узбекской популяции.

Материалы и методы исследования

Нами обследованы 105 женщин в возрасте от 20 до 39 лет. У всех беременных проводили общеклинические, инструментальные, функциональные (УЗИ, доплер), ИФА исследования. Беременные были консультированы смежными специалистами. (терапевт, невропатолог, инфекционист, дерматолог, эндокринолог и др.) Среди 105 пациенток основную группу составили 90 женщин с установленным диагнозом тромбофилии и 15 – женщин составили контрольную группу соответствующего возраста. Молекулярно-генетическое обследование биоматериалов (ДНК) выполняли на базе клинической лаборатории ООО «Генотехнологии». Выделение ДНК из всех биологических образцов крови проводили с помощью набора «Рибо-преп» (Интерлабсервис, Россия).

Для выявления полиморфизма генотипа, состоящего из аллелей G> T гена F3, из образцов ДНК были отобраны аллели-специфические праймеры от производителя. Для генотипирования образцов ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) были проведены исследования 200 образцов ДНК. Для этого 96-ячеечный автоматизированный усилитель «Applied Biosystems

Veriti» был оптимизирован по следующей программе: начальная денатурация однократно при 180 сек 94°C, 94°C - 10 сек, 64°C - 10 сек, 72°C - 20 секунд в программе мы проделали эти указанные действия 40 раз, чтобы произошла полимеразная цепная реакция. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

Результаты исследования. По информированному согласию у пациенток проводили молекулярно-генетические исследования на встречаемость аллельных вариантов и ассоциации полиморфизма генотипов гена F3 методом ПЦР. (таблица 1.)

Таблица 1

Частота распределения аллельных вариантов и полиморфизма гена F3 (G/T) с неудачным ЭКО у женщин с тромбофилией и контрольной здоровой группы

№ №	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		T		G/G		G/T		T/T	
		N	%	n	%	N	%	N	%	n	%
1	Основная группа n=90(180)	83	79,8	21	20,2	48	53,3*	35	38,8	7	7,7
2	Контр. группа n=15 (30)	30	100			15	100,0				

N –число обследованных пациентов; *n - число исследованных аллели; * - показатель достоверности по отношению к контрольной группы (P<0,05)

Как следует из таблицы, частота распределения аллелей полиморфизма G/T гена F3 в выборке женщин основной группы показало, что функциональный аллель G определялся в 72,7% (133/180), а в группе контрольных лиц без тромбофилии – в 100% (30/30) соответственно. ($\chi^2=10.65$; $p < 0.001$; OR=0.04; 95% CI 0.00 – 0.73). Тогда как мутантный аллель «Т» в основной группе выявлялся в 49 хромосомах (49/180), что составило 37,4% случаев. А в группе контрольных лиц в наших случаях не выявлялся. ($\chi^2=10.65$; $p < 0.001$; OR=22.96; 95% CI 1.38 – 382.75); Полученные данные имели статистически достоверный характер ($p < 0.001$) с высоким значением отношения шансов (OR=22.96), указывают на высокую связь ассоциации между мутантным аллелем «Т» полиморфизма гена F3 при тромбофилии у женщин узбекской популяции.

Полученные данные свидетельствует о достоверной ассоциации аллельной частоты мутантного аллеля Т гена F3 изучаемого полиморфизма с тромбофилии у женщин с неудачным ЭКО.

Анализ частоты распределения генотипических вариантов полиморфизма G/T гена F3 показал выявляемость благоприятных гомозиготных вариантов G/G - в 53,3% случаев (48/90), тогда как в группе контрольных лиц данный генотип составил – 100% (15/15) соответственно. ($\chi^2=11.67$; $p < 0.003$; OR=0.04; 95% CI 0.00 – 0.63) (Табл. 1). (P <0,001)

Следует отметить, что гетерозиготные генотипы G/T гена F3 выявлялись только в основной группе и составили 53,3% случаев (48/90). ($\chi^2=11.67$; $p < 0.003$; OR=19.83; 95% CI 1.15 – 341.95) и мутантные гомозиготные генотипы T/T - у 7 пациенток, что составило 7,7% соответственно. ($\chi^2=11.67$; $p < 0.003$; OR=2.78; 95% CI 0.15 – 51.30). Причем в контрольной группе гетеро- и гомозиготные генотипы с мутантными аллельными вариантами не выявлялись. Полученные данные имели статистически достоверный характер. (P <0.003).

Таким образом, данные нашего исследования показали связь неблагоприятного вариантного аллеля «Т» полиморфизма гена F3, приводящего к замене Gln на Tim аминокислотной последовательности, с развитием риска не развивающиеся беременности (НБ) при тромбофилии у женщин с неудачным ЭКО в узбекской популяции. Нами было установлено, что риск развития данной НБ в случае наличия в геноме вариантного аллеля Т полиморфизма увеличен в 22,9 раза (OR=19, 83).

Важным этапом при исследовании полиморфных генов, потенциально ассоциированных с развитием и патогенезом заболеваний, является анализ ожидаемой и наблюдаемой частоты

генотипов изучаемых полиморфизмов и соответствия распределения частот *равновесию Харди-Вайнберга (ХВ)*, что способствует оценки популяционного риска генетически обусловленных заболеваний.

Из расчета уравнением ХВ, в основной группе теоретически ожидаемая частота благоприятного гомозиготного генотипа G/G полиморфизма G/T гена F3 составила 53,01%, а наблюдаемого генотипа – 53,3% соответственно, что в 0,9 ниже по сравнению с наблюдаемого. Тогда как ожидаемая частота гетерозиготного генотипа G/T составил – 39,6, а наблюдаемого – 38,8%, что в 1,02 раза превышало показателей (P <0,05). Следует отметить, что в вариантах неблагоприятных генотипов T/T ожидаемая частота составил – 7,4%, а наблюдаемая – 7,8%, что находились в не достоверных показателях, т.е. почти не отличались между собой.

Таблица 2

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма G/T гена F3 в основной и контрольной группах

Аллели и генотипы	Частота встречаемости аллелей и генотипов		Статистическое различие
	Основная группа	Контроль	
Аллель G	131	30	$\chi^2=10.65$; p<0.001; OR=22.96; 95% CI 1.38 – 382.75
Аллель T	49		
Генотип G/G	48	15	$\chi^2=11.67$; p<0.003; OR=0.04; 95% CI 0.00 – 0.63
Генотип G/T	35	0	$\chi^2=11.67$; p<0.003; OR=19.83; 95% CI 1.15 – 341.95
Генотип T/T	7	0	$\chi^2=11.67$; p<0.003; OR=2.78; 95% CI 0.15 – 51.30

Таблица 3

Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма G/T гена F3 в основной группе с неудачным ЭКО у женщин с тромбофилией

Генотипы	частота генотипов		χ^2	P
	Наблюдаемая	Ожидаемая		
G/G	53,3	53,01	0.530	0,9
G/T	38,8	39,6	0.396	
T/T	7,8	7,4	0.074	
Всего	100,00	100,00	0,01	

Таблица 4

Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма G/T гена F3 в контрольной группе женщин без тромбофилией

Генотипы	частота генотипов		χ^2	P
	Наблюдаемая	Ожидаемая		
G/G	100,0	60,5	1.0	1
G/T	0	34,5	0	
T/T	0	4,9	0	
Всего	100,00	100,00	0	

Тогда как в группе контроля из расчета уравнением ХВ теоретически ожидаемая частота благоприятного гомозиготного генотипа G/G полиморфизма гена F3 составила- 60,5%, а наблюдаемого генотипа отмечалось – 100,0% соответственно, что в 1,6 ниже показателей наблюдаемых. Частота ожидаемого гетерозиготного варианта G/A составил – 34,5% и гомозиготного генотипа T/T – 4,9% случаев, а наблюдаемых – 0%, что в 34,5 и 4,9 раза превышало показателей (P <0,05).

Анализ полученных результатов показывает, что распределение всех генотипов полиморфизма G/T гена F3 в основной группе женщин и контроля соответствует РХВ, свидетельствующие об отсутствии влияния систематических или случайных факторов, способных изменить генетическую структуру популяций. Изучение генетической структуры данного маркера, выявило высокий уровень ожидаемой гетерозиготности в основной и контрольной группе пациенток (39,6% и 34,5% соответственно).

Анализ сопутствующей патологии у пациенток с неудачным ЭКО с тромбофилией показало, что у пациенток с благоприятными генотипами G/G вариантами гена F3 в 12,2% случаев выявляли – инфекции мочевого тракта (ИМТ), 10,4% - заболевание крови (анемию различной степени выраженности), эндокринопатия (заболевание щитовидной железы) - 8,7%, соответственно. Тогда как у пациенток с гетерозиготными генотипами G/T наиболее часто выявляли ИМТ – 47,7%, эндокринопатию – 34,4%, заболевание ЛОР органов (хронический тонзиллит) – 34,4%, что в 3,9 и 3,4 раза превышали показатели пациенток с благоприятными генотипами гена F2. (P < 0,05). На наш взгляд полученные данные имеют важное значение в клиническом течении беременности у пациенток с тромбофилией, что требует дальнейших исследований.

Таким образом, клиничко- молекулярно- генетические исследования свидетельствуют о том, что у пациенток с выявленными нефункциональными генотипами G/T гена F3 отмечается риск развития тромбофилии, что составило 38,8% случаев. ($\chi^2=11.67$; p<0.003; OR=19.83; 95% CI 1.15 – 341.95). Варианты полиморфизмов гетеро- G/T и гомозиготных генотипов T/T гена F3 являются значимыми прогностическими критериями риска развития неразвивающейся беременности у женщин с тромбофилией среди женщин узбекской популяции.

Заключение

1. Анализ молекулярно-генетических исследований частоты распределения аллелей полиморфизма G/T гена F3 в выборке женщин основной группы показало, что функциональный аллель G определялся в 72,7% (133/180), а в группе контроля без тромбофилии – в 100% (30/30) соответственно. ($\chi^2=10.65$; p < 0.001; OR=0.04; 95% CI 0.00 – 0.73). Тогда как мутантный аллель «Т» в основной группе выявлялся в 49 пациенток (49/180), что составило 37,4% случаев. А в группе контроля в наших случаях не выявлялся. ($\chi^2=10.65$; p < 0.001; OR=22.96; 95% CI 1.38 – 382.75)
2. Клиничко- молекулярно- генетические исследования свидетельствуют о том, что у пациенток с выявленными нефункциональными генотипами G/T гена F3 отмечается риск развития тромбофилии, что составило 38,8% случаев. ($\chi^2=11.67$; p<0.003; OR=19.83; 95% CI 1.15 – 341.95). Варианты полиморфизмов гетеро- G/T и гомозиготных генотипов T/T гена F3 являются значимыми прогностическими критериями риска развития неразвивающейся беременности при ЭКО у женщин с тромбофилией среди женщин узбекской популяции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРА:

1. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. - СПб.: Спецлит, 2007; 400.
2. Акушерство: национальное руководство [Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013; 1200.
3. Александрова Н.В., Донников А.Е., Баев О.Р., Сухих Г.Т. Генетические факторы риска акушерских осложнений при самопроизвольной беременности и беременности после вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2012; 2: 16-23.
4. Hafizova D. B. Evaluation of the significance of the g/a polymorphism of the f7 gene in the development of an unfavorable ivf outcome in women with thrombophilia //British Medical Journal. – 2023; 2.
5. Ахмед-заде В.А. Беременность и роды при антифосфолипидном синдроме: течение, перинатальные исходы //Медицинские новости. – 2011; 81-85.
6. Ашурова Н. Г. Характеристика гемокоагуляционной системы при внутриутробной гибели плода. // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2014; 52-54.

7. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В., Казакова Л.А. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. *Практическая медицина*, 2012; 22-29.
8. Будыкина Т.С., Сидоркина М.И., Прокопенко Е.И., Никольская И.Г. Эффективность применения бемипарина у беременных с хронической болезнью почек разных стадий. *Эффективная фармакотерапия*, 2016; 4-11.
9. Лахно И.В. Состояние плода под влиянием антикоагулянтной терапии у беременных с преэклампсией. *Акушерство и гинекология*, 2014; 27-32.
10. Bakhadurovna N. D., Akmalovna I. G. The role of multigenic thrombophilia in women with unfavorable outcomes after extracorporeal fertilization // *ResearchJet Journal of Analysis and Inventions*. – 2022; 44-50.
11. Любич Н.И., Бобоев К.Т. Изучение роли полиморфизма генов свёртывающей системы в возникновении преждевременных родов у женщин узбекской популяции. // *Медицинская генетика* – 2015; 37-41.
12. Лыдина И.В. Опыт использования бемипарина натрия для повышения результативности экстракорпорального оплодотворения. *Тромбоз, гемостаз и реология*, 2012; 41-44.
13. Мавлянова Н.Н. Молекулярно–генетические и аутоиммунные механизмы развития синдрома ограничения роста плода. // Докт. Диссертация на соискание 2022; 206.
14. Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний. *Медицинский вестник Юга России*, 2016; 33-40. DOI:10.21886/2219-8075-2016-1-33-40.
15. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Синдром воспалительного ответа в акушерстве. / М.: МИА, 2006.
16. Матюшкин А.И., Нуреев М.В., Ройтман Е.В., Андрианова М.Ю. Применение бемипарина в хирургии (обзор литературы). *Consilium Medicum. Хирургия*, 2013; 5-8.
17. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*, 2015; 36-48.
18. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*, 2011; 193-201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009.
19. Cruz M, Fernández-Alonso AM, Rodríguez I, Garrigosa L, Caño A, Carretero P et al. Postcesarean thromboprophylaxis with two different regimens of bemiparin. *Obstet Gynecol Int*, 2011, 2011: 548327.

Поступила 20.03.2024