

Материал поступил в редакцию: 08-11-2014

Материал принят к печати: 24-12-2014

УДК 618;615.15;615.38

The role of fetal inherited thrombophilia in development of various forms of fetal growth restriction syndrome

¹ SCHERBINA NA., ² MAKARENKO MV., ³ KUZMINA I Y.

^{1,3} № 1 Kharkov national medical university, Kharkov, Ukraine

² Municipal specialized maternity hospital Kyiv, Kyiv, Ukraine

The aim: study significance of fetal thrombophilias (FT) in development of different forms of fetal growth restriction syndrome (FGRS).

Methods. The method of polymerase chain reactions was conducted to analyze blood from umbilical cord for FT of 77 new-born children with symmetric form (25 newborns - 1st group), and asymmetric form (52 - 2nd group) of SGIF and at 30 healthy new-borns (control group). Analysis of inherited fetal thrombophilia included: polymorphism of factor of V Leiden, determination of mutation of gene of folate dependent enzyme of methylene-tetra-hydrofolate reductase MTHFR C677T, polymorphism «4 G/5G» in the gene of inhibitor of activator of plasminogen I type of PAI - I, polymorphism of «I/D» in the gene of tissue activator of plasminogen, polymorphism in the gene of Hageman's factor FHag «46C/T », polymorphism of «- 455G/A» in the gene of Fibrinogenum, and also mutation in the gene of prothrombin of G20210A and multigene form of thrombophilias.

Results. The fetal inherited thrombophilias identified in the different forms of SGIF. Frequency of their discovery of the symmetric form of SGIF substantially higher in comparison to the asymmetric form of FGRS. Combination of a few mutations predominates among the studied forms of FGRS. Fetal thrombophilias are important differentially-diagnostic signs of development of various forms of FGRS.

Conclusion. Research of fetal thrombophilias allows to use them as markers of development of one or another form of FGRS and confirm genetic nature of development of symmetric form of FGRS.

Keywords: fetal thrombophilias, Fetal Growth Restriction Syndrome

J Clin Med Kaz 2014; 4(34): 49-53

Автора для корреспонденции: Кузьмина Ирина Юрьевна, Харьковский национальный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии №1. Украина, г.Харьков, ул. Академика Вернадского 1, Тел.:+38 067 797 82 87, E-mail: I_U_Kuzmina@mail.ru

ҰРЫҚ ДАУЫНЫҢ ТЕЖЕЛУІНІҢ ӘР ТҮРЛІ ФОРМАЛАРЫНДАҒЫ ФЕТАЛЬДЫ ТҰҚЫМ ҚУАЛАЙТЫН ТРОМБОФИЛИЯНЫҢ РӨЛІ

¹Щербина Н.А., ²Макаренко М.В., ³Кузьмина И.Ю.

^{1,3}№1 Харьков ұлттық медициналық университеті, Харьков, Украина

² Киев қалалық мамандандырылған перзентханасы, Киев, Украина

Мақсаты: ұрық дауының тежелуінің әр түрлі формаларындағы фетальды тұқым қуалайтын тромбофилияның патогенетикалық маңызын зерттеу.

Әдісі. Полимеразды шынжырлы реакция әдісімен ұрық дауының тежелуінің симметриялық (25- 1-ші топ) және асимметриялық (52- 2-ші топ) түрлері бар 77 нәрестенің кіндік қанының анализі жасалды. Бақылау тобында 30 дені сау нәресте болды. Тұқым қуалайтын феталды тромбофилияның анализі мыналардан тұрды: V Leiden факторының полиморфизмі, метилентетрагидрофолатредуктаза MTHFR C677T фолатқа тәуелді ферментінің генінің мутациясын анықтау, PAI-I типті плазминогенін белсендендіргішті ингибиторы генінің «I/D» полиморфизмі, Хагеман FHag «46C/T» факторының генінің полиморфизмі, фибриноген геніндегі «-455G/A» полиморфизмі, сонымен қатар, G20210A протромбин геніндегі мутация мен тромбофилияның мультигенді түрі.

Нәтижесі. Феталды тұқым қуалайтын тромбофилия ұрық дауының тежелуі синдромының әр түрлі формаларында дамиды. Оларды даму жиілігі осы аурудың асимметриялық түріне карағанда симметриялық түрінде жиі кездеседі. ҰДТС зерттеліп отырған формаларында бірнеше мутацияның қосарласуы байқалады. Феталды тромбофилиялар ҰДТС әр түрлі формаларының маңызды ажыратпалы-диагностикалық белгісі болып табылады.

Қорытынды. Феталды тромбофилияны зерттеу оны ҰДТС әр түрлі формаларының даму маркері ретінде қолдануға мүмкіндік береді. Сонымен қатар, феталды тромбофилия ҰДТС симметриялық түрінің дауының генетикалық жолын дәлелдейді.

Маңызды сөздер: феталды тромбофилиялар, ұрық дауының тежелуі синдромы

РОЛЬ ФЕТАЛЬНЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЙ В РАЗВИТИИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

¹Щербина Н.А., ²Макаренко М.В., ³Кузьмина И.Ю.

^{1,3}№1 Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

² Городской специализированный родильный дом г. Киева, Киев, Украина

Цель исследования: изучение патогенетической значимости фетальных тромбофилий в развитии различных форм синдрома задержки роста плода.

Методы. Методом полимеразной цепной реакции проведен анализ фетальных тромбофилий в пуповинной крови у 77 новорожденных детей с симметричной (25 – 1 группа), асимметричной (52 – 2 группа) формами СЗРП и у 30 здоровых новорожденных (контрольная группа). Анализ наследственных фетальных тромбофилий включал: полиморфизм фактора V Leiden, определение мутации гена фолатзависимого фермента метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T, полиморфизм «4G/5G» в гене ингибитора активатора плазминогена I типа PAI-I, полиморфизм «I/D» в гене тканевого активатора плазминогена, полиморфизм в гене фактора Хагемана FНаg «46C/T», полиморфизм «-455G/A» в гене фибриногена, а также мутация в гене протромбина G20210A и мультигенная форма тромбофилий.

Результаты. Фетальные наследственные тромбофилии выявляются при различных формах синдрома задержки роста плода. Частота их обнаружения симметричной форме синдрома задержки роста плода существенно выше по сравнению асимметричной формой. При изучаемых формах синдрома задержки роста плода превалирует сочетание нескольких мутаций. Фетальные тромбофилии являются важным дифференциально-диагностическим признаком развития различных форм синдрома задержки роста плода.

Выводы. Исследование фетальных тромбофилий позволяет использовать их в качестве маркеров развития той или иной формы синдрома задержки роста плода и подтвердить генетическую природу развития симметричной формы синдрома задержки роста плода.

Ключевые слова: фетальные тромбофилии, синдром задержки роста плода.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром задержки роста плода (СЗРП) является частым осложнением беременности и оказывает отрицательное влияние на последующие развитие ребенка [1,2]. Существуют две формы СЗРП: симметричная и асимметричная. Симметричная форма СЗРП чаще развивается на фоне генетических факторов, вредных привычек и считается связанной с недоразвитием клеточных элементов плода [3]. Асимметричная форма СЗРП возникает в результате нарушения маточно-плацентарного кровотока, приводящего к гипоксии и нарушению обменных процессов в фето-плацентарном комплексе [4].

Наследственные тромбофилии (НТ) представляют определенный риск развития тромбозов и тромбоэмболий у матери и плода [5].

Наследственные тромбофилии могут быть как материнские, так и фетальные, при этом эффекты феталь-

ной тромбофилии (ФТ) могут приводить к развитию осложнений беременности, нарушениям состояния и развития плода. При обнаружении нарушений плацентарного кровотока, СЗРП с высокой степенью вероятности можно предположить наличие ФТ [6].

Последнее время интерес к изучению ФТ значительно возрос, однако клинико-патогенетическая взаимосвязь между НТ фетального происхождения и СЗРП остается малоизученной [7]. Исходя из этого, является необходимым дальнейшее исследование состояния системы гемостаза при различных формах СЗРП с целью выяснения патогенеза данной патологии, медикаментозной коррекции и профилактики возможных нарушений.

Цель исследования: изучение патогенетической значимости ФТ в развитии различных форм СЗРП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью определения НТ нами было проведено исследование образцов пуповинной крови у 77 новорожденных детей с СЗРП, из которых у 25 была диагностирована симметричная форма СЗРП (1 группа) и у 52 - асимметричная форма СЗРП (2 группа). Контрольную группу составили 30 здоровых новорожденных.

У всех новорожденных наблюдалась СЗРП I степени, в 52,0% (40 детей) родоразрешение произошло на сроках с 34 до 37 недель. Остальные 48,0% (37 детей) - родились в срок. Масса детей составила $1940 \pm 230,0$ г, с индивидуальными колебаниями от 910 до 2880 г. Рост составил $47,2 \pm 1,7$ см, с индивидуальными колебаниями от 36 до 50 см. Средняя оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни - $7,08 \pm 0,3$, на 5 минуте - $7,67 \pm 0,21$ баллов.

Забор крови производился сухой стерильной иглой из вены пуповины в пластиковую пробирку в соотношении с антикоагулянтом 9:1. В качестве антикоагулянта использовали 3,8% раствор трехзамещенного цитрата натрия. Необходимая обработка и выполнение срочных тестов проводились в течение 2 часов после взятия крови. Кровь центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 минут.

Анализ НТ включал: полиморфизм фактора V Leiden, определение мутации гена фолатзависимого фермента метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T, полиморфизм «4G/5G» в гене ингибитора активатора плазминогена I типа PAI-I, полиморфизм «I/D» в

гене тканевого активатора плазминогена, полиморфизм в гене фактора Хагемана FНаg «46C/T», полиморфизм «-455G/A» в гене фибриногена, а также мутация в гене протромбина G20210A и мультигенная форма тромбофилий.

Молекулярный анализ генетических дефектов гемостаза FV Leiden /1691G-A/ метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T, а также мутация в гене PtG20210A выполнялся постановкой полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Основные этапы выявления генетических дефектов гемостаза включали:

- выделение ДНК;
- амплификацию (методом ПЦР);
- рестрикцию.

Принцип ПЦР заключается в циклической денатурации с образованием матричных цепей, гибридизации олигонуклеотидов, комплементарных синтезируемой ДНК. Уровни PAI-I определялись методом синтетических хромогенных субстратов Stago, Франция на спектрофотометре с длиной волны 405 нм на приборе ST 88 Diagnostica Stago.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента, корреляционного анализа. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У новорожденных с симметричной формой СЗРП наиболее часто встречалась мутация С677Т в гене метилентетрагидрофолатредуктазы -49,1%, из них, в гетерозиготной форме в 10,8% и в 38,3% - в гомозиготной форме. При асимметричной форме СЗРП мутация МТНFR С677Т встречалась только в гетерозиготной форме в 5,5%. В контрольной группе здоровых новорожденных частота выявления данной мутации составила 2,6 %.

Полиморфизм «675 4G\5G» в гене ингибитора активатора плазминогена I типа PAI-I выявлен у новорожденных при обеих формах СЗРП. В 8,5% данный полиморфизм встречается при асимметричной форме СЗРП степени и только в гетерозиготном состоянии. При симметричной форме СЗРП частота полиморфизма «675 4G\5G» в гене PAI-I достоверно выше, чем при асимметричной форме СЗРП и достигает 39,3%. Так же, важно отметить, что в 32,1% этот полиморфизм выявлен в гомозиготной форме. Частота данного наследственного дефекта в гетерозиготной форме соответственно составляет 7,2%. В контрольной группе новорожденных исследуемые наследственные ФТ не выявлены.

Так, полиморфизм «46С/Т» в гене фактора Хагемана (FНag) и полиморфизм «-455G/A» в гене фибриногена обнаружены только в гетерозиготной форме при сим-

метричной форме СЗРП (9,4% и 36,6% соответственно). При асимметричной форме СЗРП и в контрольной группе новорожденных полиморфизм «46С/Т» в гене фактора Хагемана и полиморфизм «-455G/A» в гене фибриногена не выявлены.

Мутация в гене протромбина G20210А у новорожденных выявлена только при симметричной форме СЗРП и встречалась в 22,8% и только в гетерозиготной форме. В то время как при асимметричной форме СЗРП, частота мутации протромбина составляет 30,3% и только в гомозиготном состоянии. В контрольной группе наблюдений данная мутация отсутствовала.

Следует отметить, что в проведенном нами исследовании ни в одном наблюдении не была выявлена мутация фактора V Leiden.

Обращает внимание, что сочетание нескольких наследственных фетальных тромбофилий, в отличие от контрольной группы, встречается только при СЗРП. При этом при СЗРП асимметричной форме выявлено сочетание двух и реже трех, а при симметричной форме СЗРП - сочетание двух, трех и четырех вариантов тромбофилий.

В таблице 1 представлена частота наследственных фетальных тромбофилий при СЗРП различной степени тяжести.

Таблица 1. Частота встречаемости генетических форм тромбофилий у новорожденных с асимметричной и симметричной формой синдрома задержки роста плода

Вид генетических форм тромбофилий	Клинические группы		
	Симметричная форма СЗРП 1 группа, n=25	Асимметричная форма СЗРП 2 группа, n=52	Контрольная группа, n=30
Генетические формы (всего)	65,4%	6,9%*	3,1%**
Мутация МТНFR С 677Т, из них	49,1%	5,5%*	2,6%**
- гомозиготная	38,3%	-	-
- гетерозиготная	10,8%	5,5%	2,6%**
Полиморфизм гена 675 4G\5G активатора плазминогена PAI -1, из них	39,3%	8,5%	-
- гомозиготный 4G/4G	32,1%	-	-
- гетерозиготный 4G/5G	7,2%	8,5%	-
Полиморфизм FНag	9,4%	-	-
- гомозиготный 46 С/С	-	-	-
- гетерозиготный 46 С/Т	9,4%	-	-
Полиморфизм «-455G/A» в гене фибриногена	36,6%	-	-
- гомозиготный	-	-	-
- гетерозиготный	36,6%	-	-
Мутация в гене протромбина G20210А	22,8%	-	-
- гомозиготная	-	-	-
- гетерозиготная	22,8%	-	-
Мультигенная форма тромбофилий	52,2%	18,6%	-
сочетание 2 мутаций	40%	66,7%	-
сочетание 3 мутаций	40%	22,3%	-
сочетание 4 мутаций	20%	-	-

*-достоверность $P < 0,01$; ** - достоверность $P < 0,001$

СЗРП – синдром задержки роста плода.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование фетальных тромбофилий является новым и актуальным направлением в акушерстве. При СЗРП фетальные тромбофилии могут быть маркерами развития возможных васкулярных плацентарных осложнений, приводящих к фето-плацентарной недостаточности [8].

Как показали наши исследования, фетальные тромбофилии являются важным дифференциально-диагностическим признаком развития различных форм СЗРП.

MTHFR участвует в процессах трансдукции 5,10-метилентетрагидрофолата в фолиевую кислоту, из-за недостатка которой, нарушаются процессы перевода гомоцистеина в метионин и развивается гипергомоцистеинемия [9,10].

Гипергомоцистеинемия приводит к повреждению внутренней поверхности кровеносных сосудов, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции и повышая риск развития тромбозов [11].

При симметричной форме СЗРП происходит мутация MTHFR в 49,1%, причем, в 38,3% случаях в гомозиготной форме, что свидетельствует о генетической природе патогенеза развития симметричной формы СЗРП и высоком риске развития васкулярных нарушений у плода при данной патологии.

Следующим по частоте, после мутации в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, в нашем исследовании встречался полиморфизм «675 4G\5G» в гене ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-I).

При симметричной форме СЗРП степени данный полиморфизм выявлен в 39,3%, как в гомозиготном (32,1%), так и в гетерозиготном состоянии (7,2%). В то время, как при асимметричной форме СЗРП степени данный генный дефект встречался в 8,5% и только в гетерозиготной форме.

По данным некоторых авторов, избыточное отложение фибрина происходит в результате повышения активности плазминогена I типа (PAI-1). В результате чего, спиральные артерии плацентарного ложа, сосуды плаценты и плода уменьшают свой диаметр, вследствие избыточного отложения фибрина и способствуют нарушению гемодинамики в фетоплацентарном комплексе [12, 13].

В контрольной группе при исследовании ФТ частота полиморфизма «675 4G\5G» в гене ингибитора активатора плазминогена I типа отсутствовала. Эти данные согласуются с мнением некоторых исследователей, изучающих ФТ у здоровых новорожденных [2].

При СЗРП, по сравнению с физиологической беременностью, из-за нарушения фибринолитических процессов, наблюдается лимитирование компенсаторно-приспособительных возможностей плацентарных

структур, приводящих к расстройству гемодинамики и нарушению проницаемости плацентарного барьера в системе мать-плацента-плод. Эти изменения приводят к инволютивным процессам в плаценте и преждевременным родам, что подтверждается как нашими, так и данными некоторых зарубежных авторов [13]. Причем, более выраженные изменения наблюдаются при симметричной форме СЗРП.

Полиморфизм «46C/T» в гене фактора Хагемана (F Hag) и мутация в гене протромбина G20210A, как и выше упомянутые наследственные ФТ, встречались только при симметричной форме СЗРП в гетерозиготном состоянии (9,4% и 22,8% соответственно). Данные факторы свидетельствуют о нарушениях процессов имплантации эмбриона, поверхностной инвазии трофобласта, неполноценной плацентации и эндотелиопатии [14]. Эти процессы, в свою очередь, приводят к снижению функции плаценты, вазоспазму, повышенной проницаемости стенок сосудов и нарушению свертывающей системы крови. На фоне этих изменений происходит развитие дисфункции плаценты и СЗРП. Наши данные согласуются с мнением ряда ученых, которые исследовали роль ингибиторов фибринолиза у женщин с невынашиванием беременности на фоне антифосфолипидного синдрома [14]. Данные процессы приводят к изменению гемодинамики в системе мать-плацента плод и развитию хронической гипоксии и гипотрофии плода.

Среди новорожденных контрольной группы полиморфизм «46C/T» в гене фактора Хагемана (F Hag) и мутация в гене протромбина G20210A не выявлялись. Обращает внимание, что сочетание нескольких наследственных материнских тромбофилий встречается только при СЗРП. При этом при асимметричной форме СЗРП выявлено сочетание от двух до трех, а при симметричной форме СЗРП от двух до четырех сочетаний наследственных тромбофилий. Наличие сочетаний нескольких мутаций и полиморфизмов ведет к развитию суб- и декомпенсированных форм плацентарной недостаточности и СЗРП. Прогностически наиболее важным представляется мультифакторный генез наследственных форм ФТ.

Проведенное исследование показало, что фетальные наследственные тромбофилии выявляются при различных формах СЗРП. Частота их обнаружения симметричной форме СЗРП существенно выше по сравнению асимметричной формой СЗРП. При изучаемых формах СЗРП превалирует сочетание нескольких мутаций. Таким образом, влияние наследственных дефектов гемостаза реализуется уже на самых ранних этапах развития плодного яйца, в дальнейшем приводя к развитию плацентарной недостаточности и, как к ее проявлению, СЗРП.

ВЫВОДЫ

Определение ФТ в пуповинной крови новорожденных может быть использовано в качестве маркера СЗРП и подтвердить генетическую природу развития симметричной формы данного осложнения, т.к. частота их обнаружения в группе с симметричной формой СЗРП существенно выше, по сравне-

нию с асимметричной формой.

Полученные результаты исследования позволяют разработать адаптированные и специфичные методы предупреждения данной патологии и ослабить риск возможных рецидивов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Strizhakov A.N., Timohina E.V. Sindrom zaderzhki rosta ploda: sovremennye predstavlenija o patogeneze i akusherskoj taktike (Fetal growth retardation: current concepts of pathogenesis and obstetric tactics), Materialy V Ezhegodnogo kongressa specialistov perinatal'noj mediciny "Sovremennaja perinatologija: organizacija, tehnologija i kachestvo", Moskva, Rossija, 2010, pp.78-80.
2. Kuz'mina I.Ju. Vlijanie povrezhdajushhijh perinatal'nyh faktorov na sostojanie novorozhdennyh pri sindrome vnutriutrobnog zaderzhki rosta ploda (Damaging influence of perinatal factors on newborns with the syndrome of intrauterine growth retardation), Vestnik Har'kovskogo nacional'nogo universiteta imeni V.N. Karazina, 2000, No.12 (720), pp.56-58.
3. Timohina E.V. Patogeneticheskie mehanizmy razvitija sindroma zaderzhki rosta ploda i problemy lechenija (Pathogenetic mechanisms of fetal growth retardation and problems of treatment), Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii, 2012, No.2(11), pp.17-20
4. Salomon O., Seligsohn U., Steinberg D.M. et al. The common prothrombotic factors in nulliparous women do not compromise blood flow in the fetomaternal circulation and are not associated with preeclampsia or intrauterine growth restriction, American Journal Obstetric and gynecology, 2005, No. 6(193), pp.2180-2181.
5. Pjurbeeva E. N. Kliniko-patogeneticheskaja znachimost' vrozhdennoj trombofilii v razvitii zaderzhki vnutriutrobnogo razvitija ploda (Clinico-pathogenetic significance of congenital thrombophilia in the development of intrauterine growth retardation): avtoref. diss. kand. med. nauk, S-Pb, 2008, 23 p.
6. Hoffman R., Brenner B. Thrombophilia related issues in women and children, Semin. Thromb. Hemost, 2005, No.1(31), pp.97-103.
7. Serov V.N., Pasman N.M., Sturov V.G., Drobinskaja A.N. Trombofilii v praktike vracha akushera-ginekologa (Klinicheskoe znachenie, diagnostika, taktika, metody terapii) (Thrombophilia in practice obstetrician-gynecologist (clinical significance, diagnosis, tactics, methods of therapy)). Metodicheskie rekomendacii, Novosibirsk, ID Sova, 2007, 88p.
8. Kvarachelija E.E. Klinicheskoe znachenie vyjavlenija geneticheskoi i priobretennoj trombofilii pri vedenii beremennyh s gipertenzivnym sindromom (The clinical significance of detection of genetic and acquired thrombophilia in the management of pregnant women with hypertensive syndrome): avtoref. diss. kand. med. nauk, Moskva, Rossija, 2007, 23 p.
9. Bajmuradova S. M. Patogenez, principy diagnostiki i terapii sindroma poteri ploda, obuslovlennogo priobretennymi i geneticheskimi defektami gemostaza (Pathogenesis, principles of diagnosis and therapy of fetal loss syndrome caused by genetic defects and acquired hemostatic): avtoref. diss. dokt. med. nauk, Moskva, Rossija, 2007, 46 p.
10. Makacarija A.D., Bicadze V.O., Akin'shina S.V. Trombozy i tromboembolii v akushersko-ginekologicheskoi klinike. Molekuljarno-geneticheskie mehanizmy i strategija profilaktiki tromboembolicheskijh oslozhnenij (Thrombosis and thromboembolism in obstetric clinic. Molecular genetic mechanisms and strategies for prevention of thromboembolic complications), Rukovodstvo dlja vrachej, M.: MIA, 2007, 1064 p.
11. Erez O., Romero R., Espinoza J. [et al.]. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age, J Matern Fetal Neonatal Med, 2008, No.21(5), pp. 279-287.
12. Kutteh W.H., Triplett D.A. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss, Semin Reprod Med, 2006, No.1(24), pp.54-66.
13. Martinez Zamora M. A. et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and clot lysis time in pregnant patients with antiphospholipid syndrome: relationship with pregnancy outcome and thrombosis, American Journal of Reproductive Immunology, 2009, T. 62, No. 6, pp. 381-389.
14. Martínez-Zamora, M., et al. "Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and clot lysis time in women with recurrent miscarriage associated with the antiphospholipid syndrome, Fertility and sterility, (2010): T.94, No.6, pp.2437-2440.