

УДК 618.175/.36-008.64

DOI: 10.12737/article_593610d7e01601.48990640

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН, ИМЕВШИХ НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ В ПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ**Д.С.Лысяк¹, Т.С.Быстрицкая¹, К.Ю.Стокоз¹, О.А.Новолодская²**

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

²Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница», 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

РЕЗЮМЕ

Цель исследования заключалась в раскрытии механизмов развития плацентарной недостаточности у беременных женщин, имевших нарушения менструальной функции в пубертатном периоде. Обследовано 120 женщин, имевших нарушения менструальной функции в пубертатном периоде (основная группа) и 40 беременных с правильным ритмом менструаций (контрольная группа). Исследованы плацентарные гормоны (эстриол, прогестерон), ангиогенные факторы роста (ПФР, СЭФР-Р1). Эхография малого таза проводилась в 11-14, 18-21, 30-34 и 36-40 недель, доплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях, в артерии пуповины и в средней мозговой артерии. Установлено, что при снижении имплантационной способности эндометрия у беременных женщин основной группы снижается экспрессия ПФР по сравнению с контрольной группой (46,42 пг/мл против 81,44 пг/мл; $p < 0,05$), нарушается ангиогенез в сосудах ворсин, снижается концентрация эстриола и прогестерона, происходит преждевременное созревание плаценты, нарушение кровотока в системе мать-плацента-плод и развивается хроническая плацентарная недостаточность.

Ключевые слова: нарушения менструальной функции, беременность, плацентарная недостаточность.

SUMMARY**MECHANISM OF PLACENTAL INSUFFICIENCY IN WOMEN WITH MENSTRUAL DYSFUNCTION IN PUBERTY****D.S.Lysyak¹, T.S.Bystritskaya¹, K.Yu.Stokoz¹, O.A.Novolodskaya²**

¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

The purpose of the study was to reveal the mechanisms of development of placental insufficiency in pregnant women with menstrual dysfunction in puberty. 120 women with menstrual dysfunction in puberty (the study group) and 40 with the correct timing of menstruation (the control group) were examined. Placental hormones (estriol, progesterone), angiogenic growth factors (PLGF, VEGF-R1) were studied. The ultra-

sound investigation was performed in the 11-14th, 18-21st, 30-34th and 36-40th weeks; Doppler study of blood flow in the uterine arteries, the artery in the umbilical cord and in the middle cerebral artery of the fetus was carried out. It was found out that when the ability of endometrial implantation in pregnant women of studied group decreases, the expression of PLGF also gets lower in comparison with the control group (46.42 pg/ml vs. 81.44 pg/ml; $p < 0.05$), villous vascular angiogenesis breaks, the concentration of estriol and progesterone decreases, premature ripening of the placenta and blood flow disturbance occur in the system of mother-placenta-fetus, and chronic placental insufficiency develops.

Key words: menstrual dysfunction, pregnancy, placental insufficiency.

Осложнения беременности у женщин, имевших нарушения менструальной функции в пубертатном периоде, составляют более 70% [7]. Для нормальной имплантации и развития плаценты в процессе гестации необходима готовность эндометрия, которая определяется состоянием эндокринной регуляции гормонами яичников, рецептивностью и апоптозом клеток эндометрия [10], кровотоком на уровне базальных и спиральных артерий матки [8]. Предимплантационная неполноценность эндометрия является причиной нарушения васкулогенеза и ангиогенеза в формировании сосудов в ворсинах хориона [3]. При относительной незрелости плаценты в первом триместре беременности гестационная перестройка спиральных артерий неполная (частичная) и сопровождается снижением внутрисосудистой инвазии цитотрофобласта [1]. Изменение экспрессии сосудисто-эндотелиальных факторов роста приводит к нарушению ремоделирования спиральных сосудов, что проявляется высоким сосудистым сопротивлением и способствует развитию осложнений беременности [11]. Нарушение инвазии трофобласта, снижение маточно-плацентарного кровотока и ишемия плаценты играют ведущую роль в развитии плацентарной недостаточности (ПН) [2] и преэклампсии [6]. Нарушение продукции плацентарного фактора роста (ПФР) и сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) приводит к развитию ПН на фоне преэклампсии [5]. Однако, прогнозирование развития ПН и преэклампсии затруднительно из-за достаточно большого разброса концентрации ПФР, СЭФР и СЭФР-Р1 у беременных женщин [9].

В исследованиях, проведенных нами, было установлено снижение способности эндометрия к имплантации у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе, что обусловлено достоверно низкой концентрацией прогестерона и недостаточной толщиной эндометрия в среднюю стадию фазы секреции, у женщин с поздним возрастом менархе низкой концентрацией эстрадиола в преовуляторный период и недостаточной толщиной эндометрия в среднюю стадию фазы секреции, у женщин с пубертатными кровотечениями успешная имплантация бластоцисты обусловлена увеличением экспрессии СЭФР в 1,5 раза и ангиогенного коэффициента (СЭФР/СЭФР-Р1). У женщин с правильным ритмом менструаций в пубертатном периоде эта закономерность не прослеживалась. Полученные результаты явились основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования заключалась в изучении механизмов развития ПН у беременных женщин с нарушениями менструальной функции в пубертатном периоде.

Материалы и методы исследования

В проспективное исследование включено 160 беременных женщин, в том числе 120 имели нарушения менструальной функции в пубертатном периоде (основная группа) и 40 женщин с правильным ритмом менструаций в пубертатном периоде (контрольная группа). В основной группе выделено 3 подгруппы: с первичной олигоменореей при своевременном общепопуляционном возрасте менархе (1-я подгруппа), поздним возрастом менархе с 15 лет (2-я подгруппа) и обильными менструациями в пубертатном периоде в форме пубертатных кровотечений (3-я подгруппа). В каждой подгруппе было 40 беременных женщин.

Критерии включения в основную группу: беременные женщины репродуктивного возраста, имевшие нарушения менструальной функции в пубертатном периоде, подписание информативного согласия на обследование и лечение.

Критерии исключения из основной группы: ожирение, ранний возраст менархе, врожденные аномалии и хромосомные нарушения у плода, хронические инфекционные болезни и обострения во время беременности.

Базовый спектр обследования проводился в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 №572н.

Для определения гормонов (эстриол, прогестерон), ангиогенных факторов роста (ПФР, СЭФР-Р1) применяли иммуноферментный анализ.

Эхографическое исследование беременных женщин проводилось в сроках 11-14, 18-21, 30-34 и 36-40 недель. Изучали кровоток в маточных артериях, в артериях пуповины и в средней мозговой артерии у плода. Для исследования степени гемодинамических наруше-

ний в артериях функциональной системы мать-плацента-плод использовали классификацию, предложенную А.Н.Стрижаковым [4].

Морфологическое исследование плацент проводилось в патологоанатомическом отделении Амульской областной клинической больницы (заведующий отделением М.Р.Сатуров).

Математическая и статистическая обработка полученных в ходе исследований данных проводилась с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0. Для оценки нормальности распределения данных применялся тест Колмогорова-Смирнова.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст беременных женщин основной группы составил $22,42 \pm 0,21$ года, контрольной – $22,34 \pm 0,31$ года ($p > 0,05$). Частота соматических заболеваний в группах составила 46,6 и 20,0%, соответственно ($p < 0,001$). Болезни эндокринной системы, представленные диффузным (эндемическим) зобом, связанным с йодной недостаточностью, у женщин основной группы были в 4 раза чаще по сравнению с контрольной группой (5,7% против 1,4%). Болезни органов пищеварения, представленные хроническим гастритом, у женщин с поздним возрастом менархе встречались чаще по сравнению с женщинами, имевшими пубертатные кровотечения (11,4% против 1,4%, $p < 0,05$). У каждой пятой беременной женщины 3-й подгруппы был хронический тонзиллит.

Средний индекс массы тела у женщин основной группы составил $20,25 \pm 0,21$ кг/м², контрольной – $21,05 \pm 0,41$ кг/м² ($p > 0,05$). У женщин 2-й подгруппы он был ниже ($19,97 \pm 0,32$ кг/м²) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Продолжительность менструального цикла у женщин основной группы составила $29,23 \pm 0,29$ дня против $28,10 \pm 0,24$ дня контрольной группы ($p < 0,05$), длительность менструации $5,22 \pm 0,08$ дня против $4,86 \pm 0,12$ дня ($p < 0,05$) соответственно. У 10% женщин 3-й подгруппы отмечались обильные менструации.

В основной группе беременных женщин угрожающий выкидыш в 11-14 недель выявлен в 34,2% случаев, в контрольной – в 7,5% ($p < 0,001$), в 1-й, 2-й и 3-й подгруппах, соответственно, в 42,5% ($p < 0,001$), 20,0% ($p > 0,05$) и 40,0% ($p < 0,01$) случаев. Все женщины получали медикаментозное лечение с применением гестагенов, которое было эффективным. Вызванные беременностью отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства в 2,8 раза чаще отмечались в основной группе по сравнению с контрольной (14,2% против 5,0%). Хроническая ПН диагностирована у 59,2% беременных женщин основной группы, в контрольной – у 20,0% ($p < 0,001$). В подгруппах 1, 2 и 3 хроническая ПН диагностирована, соответственно, у 55,0% ($p < 0,01$), 57,5% ($p < 0,01$) и 65,0% ($p < 0,01$) женщин.

В связи с высокой частотой угрожающего выкидыша у беременных женщин, имевших нарушения менструальной функции в пубертатном периоде, мы

исследовали концентрацию плацентарных гормонов в 11-14 недель, которые являются маркерами гормонообразующей функции плаценты (табл. 1). У беременных женщин 3-й подгруппы концентрация прогестерона наиболее низкая по сравнению с 1-й ($p < 0,01$) и 2-й ($p < 0,001$) подгруппами. Уменьшение концентрации неконъюгированного эстриола отмечалось во 2-й под-

группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$), и в 3-й по сравнению с 1-й подгруппой ($p < 0,001$). Достоверно низкая концентрация прогестерона у беременных женщин с пубертатными кровотечениями являлась предиктором дисфункции плаценты и угрожающего выкидыша.

Таблица 1

Концентрация плацентарных гормонов в сыворотке крови у беременных женщин обследуемых групп

Группы		Прогестерон, нмоль/л	Неконъюгированный эстриол, нмоль/л
Контрольная (n=40)		105,83±3,04	2,89±0,15
Основная (n=120)		96,37±3,31	2,27±0,12; $p < 0,01$
Подгруппа	1 (n=40)	98,82±4,91	2,48±0,22
	2 (n=40)	105,94±4,68	2,28±0,17; $p_1 < 0,01$
	3 (n=40)	72,33±7,34; $p_{1,4} < 0,001$; $p_3 < 0,01$	1,82±0,13; $p_1 < 0,001$; $p_3 < 0,05$

Примечание: здесь и далее в таблицах p – степень достоверности различий показателей основной группы и контрольной группы; p_1 – между контрольной группой и подгруппами основной группы; p_3 – между подгруппами 1 и 3, p_4 – между подгруппами 2 и 3.

Концентрация ПФР и его рецептора (СЭФР-Р1) были исследованы в 11-16 недель гестационного срока в период перехода к высокоэффективному гемохориальному обмену между организмами матери и плода (табл. 2). Концентрация ПФР в сыворотке крови у беременных женщин основной группы была ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), наиболее

низкая концентрация диагностирована у беременных 3-й подгруппы ($p < 0,05$). В связи с большим квартильным интервалом концентрации ПФР, достоверные различия у беременных женщин 1-й и 2-й подгрупп по сравнению с контрольной группой не установлены при средних показателях в 1,6 раза ниже контрольной группы.

Таблица 2

Концентрация плацентарного фактора роста и его рецептора в сыворотке крови у беременных женщин обследуемых групп

Группы		ПФР, пг/мл		СЭФР-Р1, пг/мл	
		Медиана	Квартильный интервал [25;75]	Медиана	Квартильный интервал [25;75]
Контрольная (n=30)		81,44	39,00-103,55	1,70	1,50-1,80
Основная (n=90)		46,42; $p < 0,05$	3,30-71,60	2,07	1,00-2,60
Подгруппа	1 (n=30)	49,70	3,20-81,90	1,70	0,80-2,40
	2 (n=30)	51,11	4,50-64,30	2,11	0,90-2,60
	3 (n=30)	38,46; $p_1 < 0,05$	3,15-67,65	2,39	1,30-2,70

Концентрации СЭФР-Р1 в сыворотке крови у беременных женщин основной и контрольной групп достоверно не отличались. При корреляционном анализе между показателями ангиогенного ПФР и антиангиогенного СЭФР-Р1 факторов в контрольной группе выявлена средняя обратная мера зависимости ($r = -0,601$; $p = 0,030$), в подгруппе с поздним возрастом менархе эта закономерность сохранялась ($r = -0,620$; $p = 0,006$), что свидетельствовало о нормальном функционировании системы плацентарного ангиогенеза. В 1-й и 3-й подгруппах данная закономерность не прослеживалась, что указывало на дисбаланс в системе регуляции ангиогенеза и имело значение в формировании функциональной системы мать-плацента-плод. Нарушение процессов ангиогенеза у беременных женщин с пубертатными кровотечениями ассоциировалось с угрожающим выкидышем в 40,0% и угрожающими преждевременными родами в 17,5% случаев.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза в сроке 11-14 недель у 80 (66,7%) беременных женщин основной группы визуализировалось предлежание

плаценты, в контрольной группе у 16 (40%), между подгруппами основной группы различия недостоверные.

У 18 (15,0%) беременных женщин основной группы выявлена дисфункция плаценты, в 1-й, 2-й и 3-й подгруппах, соответственно, у 7 (17,5%), у 4 (10,0%) и у 7 (17,5%) женщин. Согласно полученных результатов, диагностическими критериями дисфункции плаценты явились: снижение концентрации прогестерона, неконъюгированного эстриола, ПФР в сыворотке крови. Эхографическими параметрами были: предлежание плаценты (66,7%), ретрохориальная гематома небольших размеров (5,0%), расширение межворсинчатого пространства (4,2%).

У 31 (25,8%) беременной женщины основной группы в сроке 18-21 недель визуализировалась I степень зрелости плаценты, из них у 18 (58,1%) была диагностирована дисфункция плаценты. В контрольной группе у всех беременных женщин визуализировалась 0 степень зрелости плаценты (табл. 3).

Таблица 3

Ультразвуковая плацентография в сроке 18-21 недель у беременных женщин обследуемых групп

Группы	Расстояние от нижнего края плаценты до внутреннего зева, мм	Толщина плаценты, мм	Степень Зрелости плаценты	Индекс амниотической жидкости, мм
Контрольная (n=40)	43,06±3,21	23,54±0,74	0	133,63±3,80
Основная (n=120)	46,17±1,97	24,07±0,45	0,24±0,06; p<0,05	144,39±3,54
Подгруппа	1 (n=40)	48,20±2,95	0,27±0,09; p ₁ <0,01	151,39±5,23; p ₁ <0,01
	2 (n=40)	41,42±3,15	0,19±0,09; p ₁ <0,05	137,83±5,48
	3 (n=40)	55,78±2,08; p _{1,4} <0,05	22,69±1,08	0,29±0,18; p ₁ <0,01

Индекс амниотической жидкости у беременных женщин обследованных групп и в подгруппах был в пределах нормальных значений для данного гестационного срока.

При доплерометрическом исследовании кровотока в артериях функциональной системы мать-плацента-плод в сроке 30-34 недель нарушение маточно-плацентарного кровотока IA степени регистрировалось в 5 раз чаще у беременных женщин 3-й подгруппы по сравнению с 1-й и 2-й подгруппами (табл. 4). Нарушение плодово-плацентарного кровотока (IB степень)

отмечалось только у одной беременной женщины с первичной олигоменореей в анамнезе. В 36-40 недель нарушение кровотока IA степени в основной группе было у 15 (12,5%), в контрольной – у 2 (5,0%) женщин. Обращало внимание, что у 5 (4,1%) беременных женщин основной группы регистрировалось нарушение плодово-плацентарного кровотока при сохраненном маточно-плацентарном кровотоке, что свидетельствовало о выраженных плацентарных нарушениях и их значении в развитии хронической ПН.

Таблица 4

Степень гемодинамических нарушений в артериях функциональной системы мать-плацента-плод

Группы	Степень нарушения кровотока					
	30-34 недели			36-40 недель		
	IA	IB	II	IA	IB	II
Контрольная (n=40)	-	-	-	2 (5,0%)	-	-
Основная (n=120)	7 (5,8%)	1 (0,8%)	-	15 (12,5%)	5 (4,2%)	1 (0,8%)
Подгруппа	1 (n=40)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	6 (15,0%)	2 (5,0%)	-
	2 (n=40)	1 (2,5%)	-	4 (10,0%)	2 (5,0%)	-
	3 (n=40)	5 (12,5%)	-	-	5 (12,5%)	1 (2,5%)

Хроническая гипоксия плода чаще выявлена у беременных женщин основной группы (47,5%) по сравнению с контрольной группой (17,5%; p<0,001).

Хроническая ПН в сроке 30-34 недели диагностирована у 8 (6,7%) беременных женщин основной группы, в 36-40 недель у 71 (59,2%), в том числе: компенсированная у 65 (91,5%) и субкомпенсированная с задержкой роста плода I степени у 6 (8,5%). В контрольной группе хроническая ПН была у 7 (17,5%) женщин, что ниже в сравнении с основной группой (p<0,001).

При гистологическом исследовании плацент хроническая ПН выявлена у 62,0% женщин, компенсированная в 93,5%, субкомпенсированная в 6,5% случаев. В контрольной группе хроническая компенсированная ПН отмечалась у 18,2% беременных женщин. При хронической компенсированной ПН выявлены выраженные компенсаторно-приспособительные реакции с гиперваскуляризацией ворсин, при субкомпенсированной ПН отмечалось большое количество ишемических инфарктов, склерозированных ворсин и патологическая незрелость ворсин плаценты.

Согласно данных литературы, хроническая компенсированная ПН является начальным этапом патологи-

ческого процесса в плаценте. Состояние плода при этом не нарушено, но имеются изменения лабораторно-инструментальных показателей, которые оцениваются как компенсаторно-приспособительные реакции [4].

Результаты проведенных исследований позволили расширить представление о механизмах развития ПН у беременных женщин с пубертатными кровотечениями (рис.).

В предимплантационный период при нормальной концентрации прогестерона в сыворотке крови и толщине эндометрия установлено высокое значение индекса резистентности (ИР) в базальных артериях матки (0,57 усл. ед.), высокая концентрация СЭФР и высокий ангиогенный коэффициент (СЭФР/СЭФР-Р1), что способствует нарушению имплантации blastocysts и плацентации. Снижается ПФР, отсутствует корреляционная зависимость между ПФР и СЭФР-Р1, снижается синтез эстриола и прогестерона, развивается дисфункция плаценты и угрожающий выкидыш. При нарушении ангиогенеза в сосудах ворсин плаценты происходит преждевременное ее созревание, снижение плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотоков, развивается хроническая ПН.

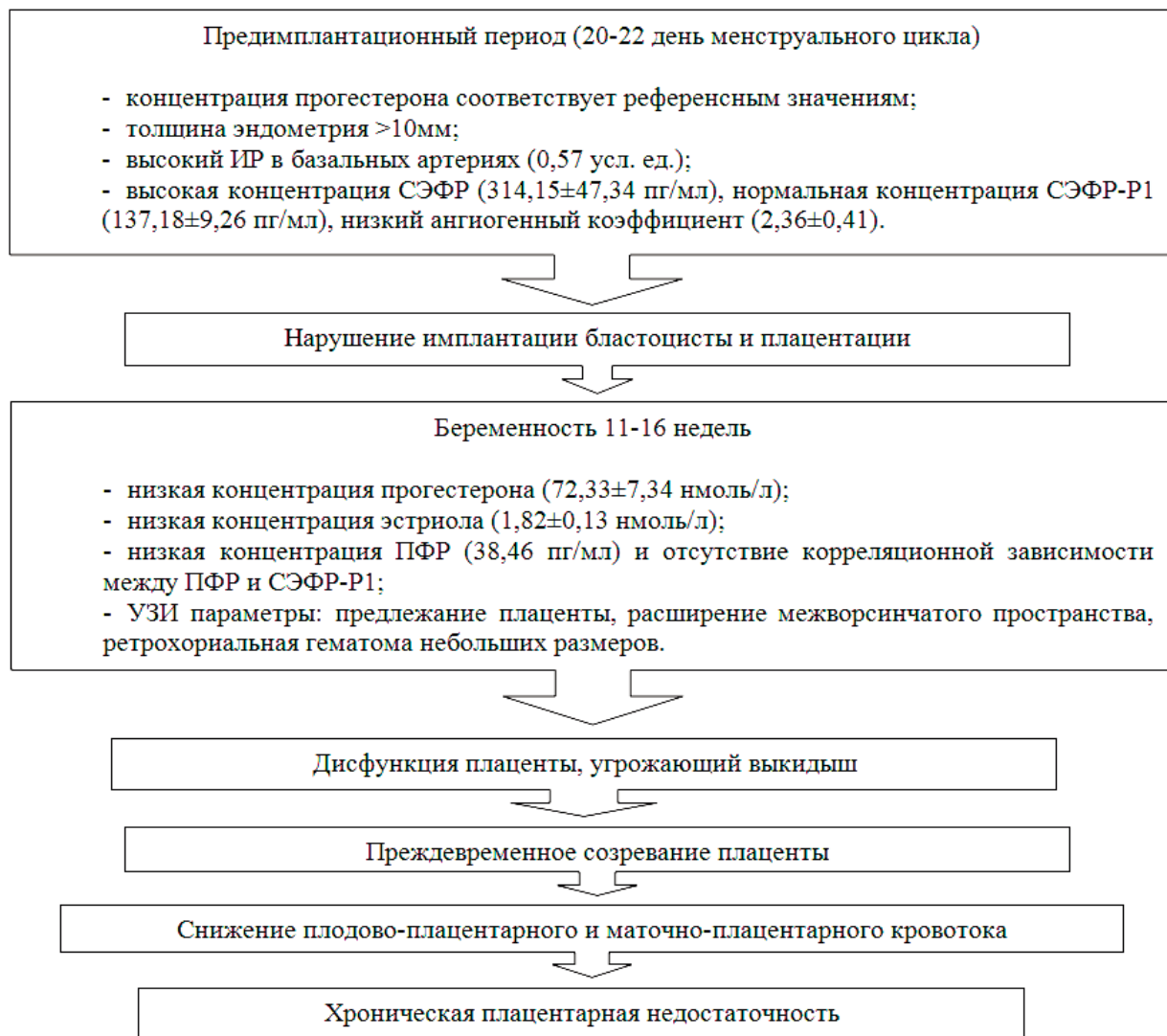


Рис. Механизм развития хронической плацентарной недостаточности у женщин с пубертатными кровотечениями.

Таким образом, установленные достоверные различия в сравниваемых группах беременных женщин по показателям ПФР, эстриола, прогестерона в сыворотке крови, эхографической плацентографии, маточно-плацентарной и плодово-плацентарной гемодинамики, позволили предложить механизмы развития ПН, которые заключаются в нарушении имплантации blastоцисты в эндометрий и плацентации, снижении экспрессии ПФР, нарушении ангиогенеза в сосудах ворсин, их преждевременном созревании и нарушении гемодинамики в функциональной системе мать-плацента-плод.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гриневич В.Н. Морфологические особенности гестационной перестройки спиральных артерий в первом триместре беременности при незрелости плаценты // *Фундаментальные исследования*. 2011. № 5. С.37–42.
 2. Давыдов А.И., Агрба И. Б., Волощук И.Н. Патогенез патологии прикрепления плаценты: роль факторов роста и других иммуногистохимических маркеров // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012. Т.11, №1. С.48–54.

3. Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста // *Акушерство и гинекология*. 2011. №3. С.11–16.
 4. Стрижаков А.Н. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014. Т.13, №3. С.5–12.
 5. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Налбандян С.П. Роль ангиогенных факторов роста в генезе плацентарной недостаточности на фоне гестоза // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011. Т.10, №1. С.5–10.
 6. Сухих Г.Т., Красный А.М., Кан Н.Е., Майорова Т.Д., Тютюнник В.Л., Ховхаева П.А., Сергунина О.А., Тютюнник Н.В., Грачева М.И., Вавина О.В., Озернюк Н.Д., Борис Д.А. Апоптоз и экспрессия ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии // *Акушерство и гинекология*. 2015. №3. С.11–15.
 7. Штель Н.Н., Лысяк Д.С. Беременность, роды и состояние новорожденных у женщин с нарушением становления системы репродукции // *Бюллетень фи-*

зиологии и патологии дыхания. 2011. №41. С.62–65.

8. Abdallah Y., Naji O., Saso S., Pexsters A., Stalder C., Sur S., Raine Fenning N., Timmerman D., Brosens J. J., Bourne T. Ultrasound assessment of the peri-implantation uterus: a review // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012. Vol.39, №6. P.612–619.

9. Kleinrouweler C.E., Wiegerinck M.M., Ris-Stalpers C., Bossuyt P.M., Post J.A., Dadelszen P., Mol B.W., Pajkrt E. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis // *BJOG.* 2012. Vol.119, №7. P.778–787.

10. Lash G.E., Innes B.A., Drury J.A., Robson S.C., Quenby S., Bulmer J.N. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human endometrium throughout the menstrual cycle and in recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 2012. Vol.27, №1. P.183–195.

11. Wallace A.E., Fraser R., Gurung S., Goulwara S.S., Whitley G.S., Johnstone A.P., Cartwright J.E. Increased angiogenic factor secretion by decidual natural killer cells from pregnancies with high uterine artery resistance alters trophoblast function // *Hum. Reprod.* 2014. Vol.29, №4. P.652–660.

REFERENCES

1. Grinevich V.N. Morphological features of gestational remodeling of spiral arteries in the first trimester of pregnancy at immaturity of the placenta. *Fundamental Research* 2011; 5:37–42 (in Russian).

2. Davydov A.I., Agrba I.B., Voloschuk I.N. The pathogenesis of placenta attachment pathology: the role of growth factors and other immunohistochemical markers. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2012; 11(1):48–54 (in Russian).

3. Pavlov K.A., Dubova E.A., Shchegolev A.I. Placental angiogenesis during normal pregnancy: the role of vascular endothelial growth factor. *Akusherstvo i ginekologiya* 2011; 3:11–16 (in Russian).

4. Strizhakov A.N. Standardization of diagnosis and

clinical classification of chronic placental insufficiency. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2014; 13(3):5–12 (in Russian).

5. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Nalbandian S.P. Role of angiogenic growth factors in the genesis of the placental insufficiency on the background of preeclampsia. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2011; 10(1):5–10 (in Russian).

6. Sukhikh G.T., Krasnyi A.M., Kan N.E., Maiorova T.D., Tyutyunnik V.L., Khovkhaeva P.A., Sergunina O.A., Tyutyunnik N.V., Gracheva M.I., Vavina O.V., Ozernyuk N.D., Boris D.A. Placental apoptosis and antioxidant defense enzyme gene expression in preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya* 2015; 3:11–15 (in Russian).

7. Shtel N.N., Lysyak D.S. Pregnancy, delivery and newborns condition in women with disorders of reproduction system formation. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhanii* 2011; 41:62–65 (in Russian).

8. Abdallah Y., Naji O., Saso S., Pexsters A., Stalder C., Sur S., Raine Fenning N., Timmerman D., Brosens J. J., Bourne T. Ultrasound assessment of the peri-implantation uterus: a review. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012; 39(6):612–619.

9. Kleinrouweler C.E., Wiegerinck M.M., Ris-Stalpers C., Bossuyt P.M., Post J.A., Dadelszen P., Mol B.W., Pajkrt E. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012; 119(7):778–787.

10. Lash G.E., Innes B.A., Drury J.A., Robson S.C., Quenby S., Bulmer J.N. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human endometrium throughout the menstrual cycle and in recurrent miscarriage. *Hum. Reprod.* 2012; 27(1):183–195.

11. Wallace A.E., Fraser R., Gurung S., Goulwara S.S., Whitley G.S., Johnstone A.P., Cartwright J.E. Increased angiogenic factor secretion by decidual natural killer cells from pregnancies with high uterine artery resistance alters trophoblast function. *Hum. Reprod.* 2014; 29(4):652–660.

Поступила 05.04.2017

Контактная информация

Денис Сергеевич Лысяк,

кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета,

Амурская государственная медицинская академия,

675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: denis_lysyak@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Denis S. Lysyak,

MD, PhD, Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology,

Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: denis_lysyak@mail.ru