

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 618.3:616.8-009.24

Соотношение ангиогенных и антиангиогенного факторов при преэклампсии

Н. Ю. Яковлева, Е. Л. Хазова,
Е. Ю. Васильева, И. Е. Зазерская

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Яковлева Наталья Юрьевна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-68-54.
E-mail: Natalis.1986@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
08.08.16 и принята к печати 03.09.16.*

Резюме

Актуальность. На сегодняшний день преэклампсия остается одним из наиболее тяжелых осложнений беременности, занимая третье место в структуре материнской и перинатальной смертности. Основой патогенеза преэклампсии является эндотелиальная дисфункция, причины которой продолжают изучаться и широко обсуждаться в научной литературе. **Цель исследования** — определение концентрации сосудистого (VEGF) и плацентарного (PlGF) факторов роста, растворимого рецептора-1 васкулоэндотелиального фактора роста (sVEGF-R1) при беременности, осложненной преэклампсией. **Материалы и методы.** Проведено исследование 105 беременных женщин при сроке гестации 32–34 недели. В основную группу вошли 17 (16,2 %) женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией умеренной степени тяжести. Контрольную группу составили 88 (83,8 %) беременных женщин с неосложненным течением беременности. Уровни VEGF определялись методом иммуноферментного анализа, уровни PlGF и sVEGF-R1 — методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа. **Результаты.** Концентрация PlGF контрольной группы — $942,4 \pm 241,3$ пг/мл, концентрация основной группы — $134,9 \pm 73,18$ пг/мл ($p < 0,01$). Уровень VEGF у беременных контрольной группы был выше по сравнению с уровнем сосудистого фактора роста основной группы: $5,3 \pm 1,3$ и $2,1 \pm 0,8$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Концентрация sVEGF-1 у беременных контрольной группы составила $2068,3 \pm 323,5$ пг/мл, в основной группе — $9314,3 \pm 1381,0$ пг/мл ($p < 0,001$). Для физиологической беременности характерно преобладание ангиогенных факторов над антиангиогенными. При беременности, осложненной преэклампсией, отмечено повышение антиангиогенных факторов и снижение ангиогенных факторов. **Заключение.** В результате проведенного исследования установлены различия между уровнями факторов в сыворотке крови беременных женщин при сроке гестации 32–34 недели. Для физиологической беременности характерно преобладание ангиогенных факторов над антиангиогенными. При беременности, осложненной преэклампсией, установлено повышение антиангиогенных факторов и снижение ангиогенных факторов. Полученные нами данные демонстрируют необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на изучение

биологически активных веществ на ранних сроках беременности, с целью поиска ранних предикторов развития преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, плацентарный фактор роста, сосудистый фактор роста, антиангиогенный фактор роста, ангиогенный фактор роста, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Яковлева Н. Ю., Хазова Е. Л., Васильева Е. Ю., Зазерская И. Е. Соотношение ангиогенных и антиангиогенных факторов при преэклампсии. Артериальная гипертензия. 2016;22(5):488–494. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494.

Ratio of angiogenic and anti-angiogenic factors in preeclampsia

N.Yu. Yakovleva, E. L. Khazova,
E.Yu. Vasil'eva, I. E. Zazerskaya

V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Natal'ya Yu. Yakovleva,
V.A. Almazov Federal North-West
Medical Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: +7(812)702–68–54.
E-mail: Natalis.1986@mail.ru

Received 8 August 2016;
accepted 3 September 2016.

Abstract

Background. Today preeclampsia remains one of the most serious complications of pregnancy, taking third place in the structure of maternal and perinatal mortality. The basis of the pathogenesis of preeclampsia is endothelial dysfunction. The underlying causes are widely discussed in the scientific literature. **Objective.** To evaluate levels of vascular endothelial growth factor, placental growth factor, a soluble receptor-1 of a vascular endothelial growth factor in pregnancy complicated by preeclampsia. **Design and methods.** We enrolled 105 pregnant women at gestation 32–34 weeks. The main group consisted of 17 (16,2%) women with moderate preeclampsia. Control group included 88 (83,8%) pregnant women with uncomplicated pregnancy. VEGF was defined by the enzyme-linked immunosorbent assay, PlGF and sVEGF-R1 — by the electro-chemiluminescence immunoassay. **Results.** PlGF level was $942,4 \pm 241,3$ pg/ml in the control group, and $134,9 \pm 73,18$ pg/ml in the main group ($p < 0,01$). VEGF level was significantly higher in study group compared the control group: $5,3 \pm 1,3$ vs. $2,1 \pm 0,8$ pg/ml, respectively ($p < 0,05$). sVEGF-1 in the control group was $2068,3 \pm 323,5$ pg/ml, in the main group — $9314,3 \pm 1381,0$ pg/ml ($p < 0,001$). Normal pregnancy was characterized by the predominance of angiogenic over antiangiogenic factors. In pregnancy complicated by preeclampsia, there was a significant increase in antiangiogenic factors and decrease in angiogenic factors. **Conclusions.** The serum levels of angiogenic and antiangiogenic factors differ in pregnant women with and without preeclampsia at 32–34 weeks gestation. Predominance of angiogenic over antiangiogenic factors is found in normal pregnancy, while women with preeclampsia demonstrate significant increase in antiangiogenic factors and decrease in angiogenic factors. Further investigation of biologically active substances in early pregnancy is required in order to find an early predictor of preeclampsia.

Key words: eclampsia, placental growth factor, vascular growth factor, antiangiogenic factor, angiogenic growth factors, endothelial dysfunction

For citation: Yakovleva NYu, Khazova EL, Vasil'eva EYu, Zazerskaya IE. Ratio of angiogenic and anti-angiogenic factors in preeclampsia. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(5):488–494. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494.

Введение

На сегодняшний день преэклампсия остается одним из наиболее тяжелых осложнений беременности, занимая третье место в структуре материнской и перинатальной смертности [1]. Частота преэклампсии колеблется от 1,4 до 23,2% среди всех беременных, из них тяжелые формы развиваются у 8–10% пациенток [2]. У большинства женщин с преэклампсией в анамнезе формируется патология почек, часто приводящая к хронической почечной недостаточности, хронической артериальной гипертензии, эндокринным нарушениям [3, 4].

При физиологической беременности в конце третьей недели гестации происходит формирование первых фетальных капилляров путем васкулогенеза, образуется примитивная сосудистая сеть. В дальнейшем происходит образование новых и ремоделирование существующих сосудов, в основном за счет процессов ангиогенеза и апоптоза [3]. Инвазия трофобласта происходит глубоко под материнские спиральные артерии, которые полностью разрушаются. Плацентарный лабиринт представляет собой открытые окончания спиральных артерий, образуется межворсинчатое пространство плаценты, которое обеспечивает полноценное функционирование плаценты на протяжении гестационного периода. Вышеуказанные процессы происходят под контролем биологически активных веществ, синтезируемых клетками трофобласта, плацентарными макрофагами, эндотелиальными клетками. К ним относятся ангиогенные и антиангиогенные факторы, цитокины, хемокины, протеолитические ферменты, которых на сегодняшний день выделено более 50. Наиболее значимыми из ангиогенных факторов являются белки группы сосудисто-эндотелиальных факторов, в частности сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР) — vascular endothelial growth factor (VEGF) и плацентарный фактор роста (ПФР) — placental growth factor (PlGF). Активность ангиогенных факторов регулируется антиангиогенным фактором — растворимым рецептором 1 васкулоэндотелиального фактора роста (sVEGF-R1) [3, 4]. При нарушении продукции биологических факторов происходит неполная инвазия эндотелиального трофобласта в спиральные маточные артерии, что приводит к изменению строения плаценты, воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции, которая определяет патологическую жесткость сосудов и клиническую симптоматику преэклампсии [5–8].

Несвоевременная диагностика, недооценка глубины эндотелиальной дисфункции, несовпадения клинической картины и степени патофизиологических изменений в организме матери и плода

приводят к тому, что частота развития тяжелых форм преэклампсии не имеет тенденции к снижению. Трудность верификации диагноза определяет необходимость исследований в этом направлении с целью поиска общедоступных методов ранней диагностики.

Цель исследования — определение концентрации СЭФР и ПФР, растворимого рецептора 1 васкулоэндотелиального фактора роста при беременности, осложненной преэклампсией.

Материалы и методы

Настоящее исследование выполнено в отделении патологии беременности, родовом отделении ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с 2013 по 2015 годы.

Обследовано 105 беременных женщин при сроке гестации 32–34 недели. Оценивались возраст, акушерско-гинекологический и соматический анамнез, течение настоящей беременности. Беременным осуществлялось комплексное клинко-лабораторное обследование. Проводилась оценка течения родов, послеродового периода, показателей здоровья новорожденного. Диагноз преэклампсия формировался в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра (МКБ-10). Критерии тяжести преэклампсии оценивались согласно Российским рекомендациям «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности Всероссийского общества кардиологов (ВНОК)» 2011 года. В соответствии с данными рекомендациями индекс тяжести преэклампсии: до 11 баллов — преэклампсия умеренной степени, 12 баллов и более — преэклампсия тяжелой степени [9].

Критериями включения в исследование являлись: возраст 20–40 лет, срок гестации 32–34 недели, подписание информированного согласия на участие в исследовании, одобренное Этическим комитетом ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Критериями исключения из исследования являлись: многоплодная беременность, применение следующих лекарственных препаратов: глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных средств, препаратов прогестерона.

На базе центральной клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России проводилось измерение уровней биохимических факторов. Полученные пробы крови из периферической вены центрифугировали со скоростью 2500 об/мин в течение 12 минут. Сепариро-

ванные образцы сыворотки хранили в пластиковых пробирках типа «Эппендорф» до тестирования при температуре -20°C не более 6 месяцев.

Уровни сосудистого фактора роста определялись методом иммуноферментного анализа ручной планшетной методикой с помощью набора Human VEGF (Quantikine® ELISA, R&D Systems®). Уровни плацентарного фактора и растворимого рецептора 1 васкулоэндотелиального фактора роста — методом электрохемилюминисцентного иммуноанализа с помощью наборов PlGF, sFlt-1 (Cobas® RocheDiagnostics) с использованием анализатора Cobas E 411 Roche.

Полученные результаты обрабатывались с использованием программного пакета STATISTICA 10 (StatSoft, Inc.).

В основную группу вошли 17 (16,2%) женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией умеренной степени тяжести (8–11 баллов). Контрольную группу составили 88 (83,8%) беременных женщин с неосложненным течением беременности.

Средний возраст беременных основной группы составил $30,6 \pm 0,2$ года. В группу вошли 10 (58,8%) первобеременных женщин и 7 (41,2%) повторнобеременных повторнородящих женщин, у 1 из которых течение предыдущей беременности осложнилось преэклампсией умеренной степени. Все беременные не отмечали повышения артериального давления (АД) до беременности. В момент настоящей беременности величина систолического АД колебалась от 135 до 150 мм рт. ст., в среднем оно составило $142 \pm 1,5$ мм рт. ст., диастолическое АД от 90 до 109 мм рт. ст., в среднем — $99 \pm 0,7$ мм рт. ст. У 10 (58,8%) женщин впервые зарегистрировано повышение АД при сроке гестации 31 неделя. В 7 случаях (41,2%) первое повышение АД зафиксировано с 35-й недели. Для этой группы характерна неравномерная прибавка массы тела, общая прибавка составила $14,8 \pm 0,9$ кг. Показатели белка в суточной пробе мочи варьировали от 0,3 до 3,5 г/л (в среднем $1,8 \pm 0,9$ г/л). Отеки конечностей, брюшной стенки, лица осложняли течение беременности у 100% женщин. Роды произошли в $37,2 \pm 1,8$ недели. Через естественные родовые пути родоразрешены 12 женщин (70,6%). Путем операции кесарева сечения родоразрешены 5 беременных (29,4%) в связи с первичной слабостью родовой деятельности. Преждевременные роды произошли у 3 (17,6%) женщин. Средняя продолжительность родов составила $12,0 \pm 1,3$ часа, безводный промежуток — $12,4 \pm 2,3$ часа. Кровопотеря в родах составила $321,1 \pm 28,3$ мл. С первых суток послеродового периода у 6 (55%) женщин показатели

систолического АД снизились до $110,2 \pm 7,3$ мм рт. ст., диастолического АД — до $70,2 \pm 3,2$ мм рт. ст. У 7 родильниц в первые четверо суток уровни АД потребовали назначения антигипертензивной терапии. Средняя масса тела новорожденных составила $3126,3 \pm 32,5$ г, длина тела — $50,1 \pm 0,2$ см, оценка по шкале Апгар — $7,5 \pm 0,1$ баллов. У всех детей наблюдалось физиологическое течение периода новорожденности.

В контрольную группу ($n = 85$) вошли беременные женщины, средний возраст которых составил $29,8 \pm 3,9$ года. Из них 54 (61,4%) первобеременные и 34 (38,6%) — повторнобеременные повторнородящие. У повторнородящих женщин при предыдущих родах осложнений не наблюдалось. При анализе течения беременности установлено, что уровень систолического АД составил $115,2 \pm 7,3$ мм рт. ст., диастолического АД — $75,2 \pm 3,1$ мм рт. ст. Общая прибавка массы тела за беременность составила $11,3 \pm 0,4$ кг и носила равномерный характер. Анемия легкой степени наблюдалась у 35 беременных (39,7%), средний уровень гемоглобина $103 \pm 5,2$ г/л. На протяжении беременности у всех женщин показатели биохимического анализа крови, общего анализа мочи были в пределах референсных значений. Роды произошли в срок гестации $39,2 \pm 1,4$ недели, у 85 (96,6%) в головном и у 3 (3,4%) — в тазовом предлежании плода. Родоразрешены через естественные родовые пути 83 женщины (94,3%). Путем операции кесарева сечения родоразрешены 5 беременных (5,7%): в связи с начавшейся гипоксией плода — 3 пациентки, в связи с вторичной слабостью родовой деятельности — 2 пациентки. Средняя продолжительность родов составила $9,1 \pm 2,2$ часа, безводный промежуток — $9,3 \pm 1,3$ часа. Кровопотеря в родах была физиологическая $235,0 \pm 31,3$ мл (до 0,5% массы тела). Послеродовый период протекал без осложнений. Средняя масса тела новорожденных составила $3372,3 \pm 56,5$ г, длина тела — $51,5 \pm 0,3$ см, оценка по шкале Апгар — $7,8 \pm 0,1$ баллов. У всех детей наблюдалось физиологическое течение периода новорожденности.

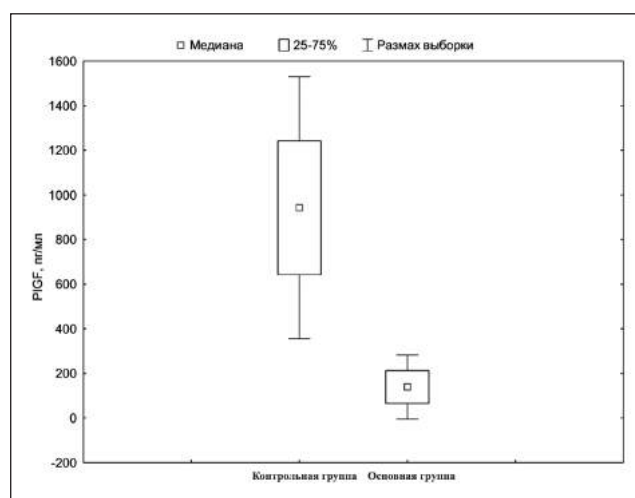
Результаты

При анализе биохимических факторов в группах исследования получены следующие результаты. При оценке уровня плацентарного фактора роста в сыворотке крови обследуемых беременных выявлены значимые отличия между группами. Концентрация PlGF контрольной группы составила $942,4 \pm 241,3$ пг/мл и была выше по сравнению с концентрацией PlGF основной группы, которая была в пределах $134,9 \pm 73,18$ пг/мл ($p < 0,01$)

(рис. 1). Таким образом, значения PlGF у беременных контрольной группы оказались больше основной в 6,9 раза.

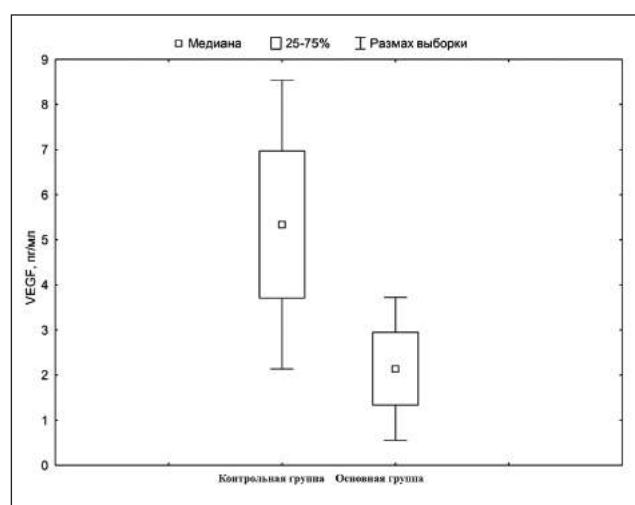
При анализе содержания в сыворотке крови сосудистого фактора роста в группах наблюдения также выявлены существенные различия. Уровень VEGF у беременных контрольной группы был выше по сравнению со средним уровнем сосудистого фактора роста у беременных основной группы: $5,3 \pm 1,3$ и $2,1 \pm 0,8$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2). Концентрация VEGF у беременных контрольной группы была в 2,5 раза выше по сравнению с основной группой.

Рисунок 1. Концентрация плацентарного фактора роста в группах наблюдения ($p < 0,01$)



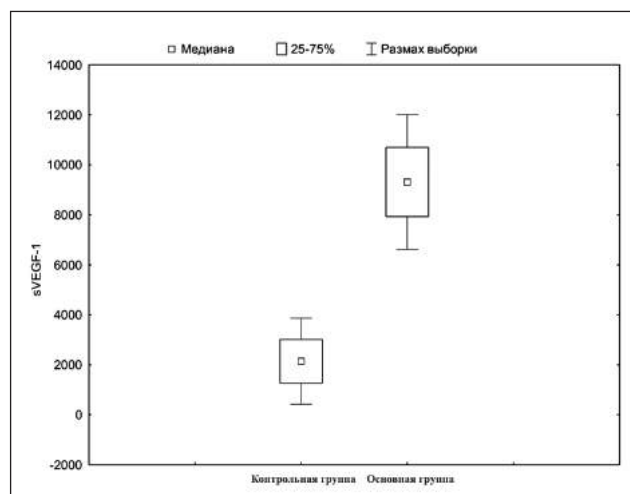
Примечание: PlGF (placental growth factor) — плацентарный фактор роста.

Рисунок 2. Концентрация сосудистого фактора роста в группах наблюдения ($p < 0,05$)



Примечание: VEGF (vascular endothelial growth factor) — сосудисто-эндотелиальный фактор роста.

Рисунок 3. Концентрация растворимого рецептора 1 васкуло-эндотелиального фактора роста в группах наблюдения ($p < 0,001$)



Примечание: sVEGF-R1 (soluble vascular endothelial growth factor receptor 1) — растворимый рецептор 1 васкуло-эндотелиального фактора роста.

При оценке концентрации растворимого рецептора 1 васкулоэндотелиального фактора роста были выявлены значимые различия в обследованных группах. Концентрация sVEGF-1 у беременных контрольной группы составила $2068,3 \pm 323,5$ пг/мл, что существенно отличалось от средних значений в основной группе: $9314,3 \pm 1381,0$ пг/мл ($p < 0,001$) (рис. 3). Таким образом, уровень sVEGF-1 у беременных контрольной группы был в 4,5 раза ниже по сравнению с основной группой.

Обсуждение

Важным элементом развития плаценты является формирование полноценной сосудистой системы, обуславливающее физиологическое течение беременности и развитие плода. Вышеуказанные процессы начинаются с первых недель гестации под контролем биологических факторов сначала путем васкулогенеза, а затем ангиогенеза. После имплантации трофобласт подвергается активному росту, мигрирует в децидуальную оболочку. Проплиферация клеток цитотрофобласта формирует первичные ворсины. На 12–13-е сутки происходит инвазия внезародышевых мезенхимальных клеток в первичные ворсины, что приводит к формированию вторичных ворсин. В мезенхиме вторичных ворсин появляются мезенхимальные макрофаги (клетки Кашенко–Гофбауэра). Последние секретируют ангиогенные факторы роста и их рецепторы, обеспечивая регуляцию васкулогенеза и ангиогенеза [2, 4]. Васкулогенез начинается на 21-е сутки после оплодотворения, в результате которого образуются третичные ворсины хориона [12]. Процесс ангиогенеза

неза начинается с 32 суток после оплодотворения и разделяется на два периода. Первый период начинается с 32-го дня после оплодотворения, включает в себя формирование капиллярных сетей путем разветвляющегося ангиогенеза. Второй этап ангиогенеза начинается с 24-й недели гестации, продолжается до конца беременности. Характеризуется сменой разветвляющегося ангиогенеза на неразветвляющийся, в результате чего формируется и функционирует зрелая сеть из сосудов разного размера [12].

Вышеперечисленные этапы развития сосудистой сети плаценты происходят в результате действия исследуемых нами ростовых факторов, роль которых различна. К основным функциям сосудисто-эндотелиального фактора роста относится участие в пролиферации, дифференцировке, миграции, выживаемости эндотелиальных клеток [13]. Научные данные свидетельствуют о ключевой роли PlGF в регуляции эффектов VEGF, стимуляции роста эндотелиальных клеток [12], расширении кровеносных сосудов и стимуляции коллатерального роста сосудов [13]. Биологическая роль sVEGF-1 заключается в регуляции биодоступности ангиогенных факторов в сыворотке крови путем их связывания [12].

При физиологическом течении гестационного периода ангиогенные и антиангиогенные факторы находятся в состоянии равновесия, что подтверждается данными настоящего исследования, и обеспечивают полноценную имплантацию, плацентацию, «адекватное» функционирование маточно-плацентарного комплекса [10, 11, 12].

Изменение соотношения биологических факторов на начальных этапах гестационного периода может способствовать неполноценной инвазии эндovasкулярного трофобласта в спиральные маточные артерии и привести к нарушению строения плаценты, что в свою очередь обуславливает инволютивно-дистрофические и циркуляторные нарушения в плацентарной ткани, которые клинически проявляются симптомами преэклампсии [13].

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования установлены существенные различия между уровнями факторов в сыворотке крови беременных женщин при сроке гестации 32–34 недели. Для физиологической беременности характерно преобладание ангиогенных факторов над антиангиогенными, что соответствует полноценному функционированию плацентарной ткани. При беременности, осложненной преэклампсией, установлено повышение антиангиогенных факторов и снижение ангиогенных факторов, что свидетельствует

о нарушении компенсаторно-приспособительных функций плаценты и может являться пусковым патологическим звеном в развитии клинической симптоматики преэклампсии.

Данное исследование демонстрирует необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на изучение биологически активных веществ на ранних сроках беременности, с целью поиска ранних предикторов развития преэклампсии.

Финансирование исследования / Financial support

Исследование выполнено в рамках государственного задания 2012–2014 годов — поиск новых терапевтических мишеней для лечения и профилактики преэклампсии. / The study was carried out as a part of the Government programme 2012–2014 “The search of the novel targets for treatment and prevention of preeclampsia”.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Financial support

В исследовании, описанном в данной статье, использовалось финансирование в рамках государственного задания, сторонние фирмы, либо люди, их представляющие, в исследование не привлекались и не могли повлиять на его исход и интерпретацию результатов.

Список литературы / References

1. Айламазян Э. К., Репина М. А. Комментарии к клиническому протоколу «Гипертензия во время беременности, преэклампсия, эклампсия». Журн. акушерства и женских болезней. 2012; XLI(5):3–9. [Aylamazyan EK, Repina MA. Comments to the clinical protocol “Hypertension during pregnancy, preeclampsia, eclampsia”. Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznay = Journal of Obstetrics and Female Diseases. 2012; XLI(5):3–9. In Russian].
2. Айламазян Э. К., Мозговая Е. В. Гестоз: теория и практика. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 272 с. [Aylamazyan EK, Mozgovaya EV. Gestosis: theory and practice. Moscow: Medical press inform, 2008. 272 p. In Russian].
3. Соколов Д. И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты. Журнал акушерства и женских болезней. 2007; 56(3):129–133. [Sokolov DI. Angiogenesis and vasculogenesis in development of the placenta. Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznay = Journal of Obstetrics and Gynecological Diseases. 2007; 56(3):129–133. In Russian].
4. Ходжаева З. С., Мусиенко Е. В., Сухих Г. Т. Особенности секреции про- и антиангиогенных факторов в I триместре беременности у женщин с привычным выкидышем в анамнезе. Проблемы репродукции. 2011; 2:30–34. [Khodjaeva ZS, Musienko EV, Suhikh GT. Features secretion of pro- and antiangiogenic factors in the I trimester of pregnancy in women with recurrent miscarriage history. Problemy Reprodukci = Problems of Reproduction. 2011; 2:30–34. In Russian].

5. Andraweera PH, Dekker GA, Roberts CT. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. *Human Reproduction Update*. 2012;18(4):436–457.

6. Никитина Л. А., Демидова Е. И., Радзинский В. Е., Демидов Б. С., Самоходская Л. М. Роль матричных белков, цитокинов и факторов ангиогенеза маточно-плацентарного комплекса в регуляции имплантации и плацентации. *Акушерство и гинекология*. 2007;3:5–10. [Nikitina LA, Demidova EI, Radzinsky VE, Demidov BS, Samokhodskaya LM. Role of matrix proteins, cytokines and angiogenic factors uteroplacental complex regulation of implantation and placentation. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2007;3:5–10. In Russian].

7. Clark DE, Smith SK, He Y, Day KA, Licence DR, Corps AN et al. A vascular endothelial growth factor antagonist is produced by the human placenta and released into the maternal circulation. *Biol of Reprod*. 1998;59(6):1540–8.

8. Рябokonь Н. Р., Кузнецова Л. В., Зазерская И. Е., Казанцева Т. И., Шелепова Е. С., Яковлева Н. Ю. Особенности артериальной жесткости при беременности и после родов. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(6):614–622. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-6-614-622. [Ryabokon' NR, Kuznetsova LV, Zazerskaya IE, Kazantseva TI, Shelepova ES, Yakovleva NY. Arterial stiffness during pregnancy and after delivery. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(6):614–622. In Russian]. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-6-614-622

9. Клинические протоколы ведения пациентов по специальности «Акушерство и гинекология». Ч. 1 / под ред. И. Е. Зазерской. СПб.: Эко-вектор, 2016. 240 с. [Clinical protocols in obstetrics and gynecology. Part I. Ed. by I. E. Zazerskaya. St Petersburg: Eco-vector, 2016. 240 p. In Russian].

10. Lian IA, Toft JH, Olsen GD, Langaas M, Bjørge L, Eide IP et al. Matrix metalloproteinase 1 in pre-eclampsia and fetal growth restriction: reduced gene expression in decidua and protein expression in extravillous trophoblasts. *Placenta*. 2010;31(7):615–620.

11. Fong GH, Zhang L, Bryce DM, Peng J. Increased hemangioblast commitment, not vascular disorganization, is the primary defect in flt-1 knockout mice. *Development*. 1999;126(13):3015–25.

12. Huppertz B, Peeters LL. Vascular biology in implantation and placentation. *Angiogenesis*. 2005;8(2):157–67.

13. Charnock-Jones DS, Kaufmann P, Mayhew TM. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. Molecular regulation. *Placenta*. 2004;5(2–3):103–13.

Информация об авторах

Яковлева Наталья Юрьевна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории физиологии и патологии беременности и родов ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Хазова Елена Леонидовна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории репродукции и здоровья женщины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васильева Елена Юрьевна — заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зазерская Ирина Евгеньевна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Natal'ya Yu. Yakovleva, MD, Researcher, Research Laboratory of Physiology and Pathology of Pregnancy and Delivery, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Elena L. Khazova, MD, Researcher, Research Laboratory of Reproduction and Women Health, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Elena Yu. Vasil'eva, MD, Head, Central Diagnostic Laboratory, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Irina E. Zazerskaya, MD, PhD, DSc, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre.