

ДИСРЕГУЛЯЦИЯ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ И ПЛАЦЕНТАРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Азизова З.Ш.¹, Ешимбетова Г.З.², Жураева Д.М.¹

¹ Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

² Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Резюме. Статья посвящена изучению ангиогенных и антиангиогенных факторов роста сосудов при плацентарной дисфункции, что имеет большое значение в акушерстве и перинатологии. Изучение факторов роста как предикторов развития плацентарной дисфункции позволяет заблаговременно установить развитие множества акушерских патологий, в числе которых преэклампсия и задержка роста развития плода, что имеет важное практическое значение для проведения диагностических, терапевтических мероприятий. Авторами проведено иммунологическое исследование беременных женщин с плацентарной дисфункцией и беременных женщин с физиологически протекающей беременностью. Целью исследования стало изучение сывороточных факторов роста у женщин с плацентарной дисфункцией.

В рамках работы обследовано 47 беременных женщин, со сроком гестации 26-40 недель, с установленным диагнозом «плацентарная дисфункция», которые находились под наблюдением в акушерском отделении городского родильного комплекса № 3 города Ташкента, Узбекистан. Контрольную группу в рамках исследования составили 35 женщин с нормальной, физиологически протекающей беременностью.

Всем женщинам было проведено иммунологическое исследование крови: изучены показатели клеточного и гуморального иммунитета, цитокины (VEGF-A, PlGF, sFlt-1, sFlt-1/PlGF). Основываясь на полученных результатах, авторы предполагают, что повышенное содержание растворимой sFlt-1 и одновременное понижение уровней VEGF-A и PlGF в плазме у беременных женщин на сроках гестации от 26 до 40 недель может служить предвестником развития таких осложнений беременности, как преэклампсия и задержка роста плода, увеличить риск преждевременного разрешения родов из-за нарушений плацентарного кровотока и дефицита кислорода для плода, привести к ухудшению в микроциркуляторном русле, а недостаточные уровни VEGF-A и PlGF могут способствовать дисфункции эндотелия сосудов, что также может способствовать развитию гестозов и других ослож-

Адрес для переписки:

Азизова Зухра Шухратовна
Институт иммунологии и геномики человека
Академии наук Республики Узбекистан
100060, Республика Узбекистан, г. Ташкент,
ул. Яхёё Гулямова, 74.
Тел.: +998 (93) 585-98-53.
E-mail: zuhra_0203@list.ru

Address for correspondence:

Zuhra Sh. Azizova
Institute of Immunology and Human Genomics,
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
74 Yahyo Gulyamov St
Tashkent
100060 Republic of Uzbekistan
Phone: +998 (93) 585-98-53.
E-mail: zuhra_0203@list.ru

Образец цитирования:

З.Ш. Азизова, Г.З. Ешимбетова, Д.М. Жураева
«Дисрегуляция ростовых факторов и плацентарная
дисфункция» // Российский иммунологический журнал,
2024. Т. 27, № 4. С. 845-852.
doi: 10.46235/1028-7221-16649-GFD

© Азизова З.Ш. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

Z.Sh. Azizova, G.Z. Eshimbetova, D.M. Zhuraeva "Growth
factor dysregulation and placental dysfunction", Russian
Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 4, pp. 845-852.
doi: 10.46235/1028-7221-16649-GFD

© Azizova Z.Sh. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16649-GFD

нений беременности. Изученные ангиогенные и антиангиогенные факторы роста сосудов являются важными показателями и могут служить маркерами для прогнозирования осложнений беременности для активного медицинского вмешательства в поддержании здоровья как матери, так и ребенка.

Ключевые слова: плацентарная дисфункция, цитокины, факторы роста сосудов, ангиогенез, сыворотка, дисбаланс

GROWTH FACTOR DYSREGULATION AND PLACENTAL DYSFUNCTION

Azizova Z.Sh.^a, Eshimbetova G.Z.^b, Zhuraeva D.M.^a

^a Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

^b Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Abstract. The article is devoted to the study of angiogenic and antiangiogenic vascular growth factors in placental dysfunction, which is of great importance in obstetrics and perinatology. The study of growth factors as predictors of the development of placental dysfunction makes it possible to determine in advance the development of many obstetric pathologies, including preeclampsia and fetal growth retardation, which is of great practical importance. The authors conducted an immunological study of pregnant women with placental dysfunction and pregnant women with a physiological pregnancy. Purpose of the study: to study serum growth factors in women with placental dysfunction.

We examined 47 pregnant women with a gestation period of 26-40 weeks, with a diagnosis of placental dysfunction, who were under observation in the obstetric department of the city maternity complex No. 3 of the city of Tashkent. The control group consisted of 35 women with a physiological pregnancy. All women underwent an immunological blood test: cellular and humoral immunity, as well as cytokines (VEGF-A, PlGF, sFlt-1, sFlt-1/PlGF) were studied. Based on the results obtained, the authors suggest that an increased level of soluble sFlt-1 and a simultaneous decrease in the levels of VEGF-A and PlGF in pregnant women at 26-40 weeks of gestation may portend the development of pregnancy complications, including preeclampsia and fetal growth restriction, and increase the risk of premature birth. Delivery due to impaired placental blood flow and oxygen deficiency for the fetus, lead to deterioration of microcirculation, and insufficient levels of VEGF-A and PlGF can contribute to vascular endothelial dysfunction, which can also contribute to the development of preeclampsia. The studied angiogenic and antiangiogenic vascular growth factors are important indicators and can serve as markers for predicting pregnancy complications for active medical intervention in maintaining the health of both mother and child.

Keywords: placenta dysfunction, cytokines, endothelial growth factors, angiogenesis, blood plasma, imbalance

Введение

Изучение плацентарной дисфункции не теряет своей актуальности на протяжении многих лет и продолжает оставаться приоритетным направлением в современном акушерстве и перинатологии.

Плацентарная дисфункция (ПД) представляет собой комплексное состояние, характеризующееся изменениями в структуре и функционировании плаценты, а также нарушением ее способности адаптироваться к изменяющимся условиям в организме матери. Эти изменения могут вызы-

вать разнообразные нарушения в плацентарной функции, включая нарушения в транспорте питательных веществ и кислорода, нарушения трофического обеспечения плода, а также дисбаланс эндокринной и метаболической активности, что может оказать отрицательное воздействие на здоровье и развитие плода и новорожденного [1, 5].

ПД имеет многочисленные причины, включая патологии сердечно-сосудистой системы (например пороки сердца, нарушения кровообращения, артериальная гипертензия и гипотензия), заболевания почек, печени, легких и крови, хрониче-

ские инфекции, нарушения нейроэндокринной системы (например, сахарный диабет, нарушения функции щитовидной железы, патология гипоталамуса и надпочечников), а также акушерско-гинекологические проблемы, социальные и бытовые факторы, а также ряд других патологических состояний [2].

Одним из наиболее значимых патогенетических факторов, приводящих к развитию ПД, является недостаточность инвазии цитотрофобласта. Если к окончанию I триместра беременности не полностью реализуется первая волна инвазии, то это приводит к тому, что уже с ранних сроков беременности имеет место сниженный объем притекающей материнской крови к плаценте. При недостаточности второй волны инвазии цитотрофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий сосуды сохраняют эндотелий, среднюю оболочку и эластические мембраны. Узкий просвет спиральных артерий, их резистентность и чувствительность к сосудодвигательным раздражителям препятствуют нормальному кровотоку, что не обеспечивает адекватного прироста маточно-плацентарного кровообращения и, в конечном итоге, приводит к уменьшению кровоснабжения плаценты и ишемии ворсин. Нарушение кровотока в спиральных артериях сопровождается также геморагическими нарушениями в межворсинчатом пространстве. Патология спиральных артерий может привести как к преждевременной отслойке плаценты, так и к ее острому геморагическому инфаркту [1, 2].

Нарушение формирования ворсинчатого дерева играет важную роль в развитии ПД, что опосредуется нарушением ангиогенеза в ворсинах. От процессов ангиогенеза и васкулогенеза напрямую зависит нормальное развитие плаценты [6]. Оба процесса имеют решающее значение, потому что от них зависит эффективная транспортировка кислорода, питательных веществ и выведение продуктов обмена веществ [1, 4].

Васкулогенез и ангиогенез – это сложные процессы, которые контролируются различными сигнальными молекулами, такими как цитокины и ростовые факторы, а также через взаимодействие эндотелиальных клеток между собой, элементы экстрацеллюлярного матрикса и клетки окружающей среды, такие как макрофаги, гладкие мышечные клетки, фибробласты и адипоциты [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение сывороточных факторов роста у женщин с плацентарной дисфункцией.

Материалы и методы

В рамках настоящего исследования были обследованы 47 беременных женщин, со сроком гестации 26–40 недель, с установленным диагнозом «плацентарная дисфункция», которые находились под наблюдением в акушерском отделении городского родильного комплекса № 3 г. Ташкента. Всем беременным осуществлялось комплексное клиничко-лабораторное обследование. Оценивались возраст, акушерско-гинекологический и соматический анамнез, течение настоящей беременности. Контрольную группу составили 35 женщин с физиологически протекающей беременностью.

Иммунологические исследования проводились в лаборатории Иммунология репродукции Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Определение сывороточного уровня ростовых факторов (VEGF-A и PlGF) и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» (Россия) и ЗАО «БиоХим-Мак» (Россия), в соответствии с рекомендациями производителя. Количественную оценку результатов проводили методом построения калибровочной кривой, отражающей зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена и позволяющих сравнение с ним исследуемых образцов.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась методами вариационной статистики, реализованными стандартным пакетом прикладных программ BioStat LE 7.6.5.

Данные были статистически обработаны с использованием обычных подходов, результаты представлены как выборочное среднее (M) и стандартная ошибка среднего (m); медиана (Me), характеризующая центральную тенденцию, и верхний и нижний квартили, характеризующие разброс значений показателя у 50% респондентов ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$), где $Q_{0,25}$ – 25% перцентиль, Me – 50% перцентиль, $Q_{0,75}$ – 75% перцентиль. Достоверность различий средних величин (p) сравниваемых показателей оценивали по критерию Стьюдента (t).

Результаты и обсуждение

Как известно, ключевыми факторами, регулирующими ангиогенез гестационного периода, являются VEGF и PlGF [9].

ТАБЛИЦА 1. СЫВОРОТОЧНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ФАКТОРОВ РОСТА В ГРУППАХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМИ СРОКАМИ ГЕСТАЦИИ

TABLE 1. SERUM LEVELS OF GROWTH FACTORS IN GROUPS OF PREGNANT WOMEN AT DIFFERENT GESTATIONAL AGES

Показатель Indicator	M±m, пг/мл M±m, pg/mL	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	Min, пг/мл Min, pg/mL	Max, пг/мл Max, pg/mL
Контрольная группа (26-30 недель), n = 17 Control group (26-30 weeks), n = 17				
VEGF A	109,22±3,60	102,8 (96,7-132,5)	93,50	132,51
PIGF	622,13±24,34	610,4 (587,3-691,3)	380,14	819,32
Беременные женщины с ПД (26-30 недель), n = 25 Pregnant women with PD (26-30 weeks), n = 25				
VEGF A	68,06±3,15***	68,0 (63,1-75,2)	32,36	95,03
PIGF	59,47±2,79***	68,6 (44,8-72,1)	39,80	79,42
Контрольная группа (32-40 недель), n = 18 Control group (32-40 weeks), n = 18				
VEGF A	126,56±3,52	128,2 (113,6-132,4)	103,59	162,33
PIGF	362,60±19,00	353,4 (300,0-430,6)	241,21	526,51
Беременные женщины с ПД (32-40 недель), n = 22 Pregnant women with PD (32-40 weeks), n = 22				
VEGF A	75,44±3,78***	77,4 (57,4-91,4)	45,60	97,91
PIGF	41,91±2,43***	44,9 (33,6-50,1)	18,77	61,58

Примечание. * – достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001). Me – медиана, Q_{0,25} (перцентиль) – 25%, Q_{0,75} (перцентиль) – 75%.

Note. *, significant compared to the control group (*, p < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001). Me, median; Q_{0,25} (percentile), 25%; Q_{0,75} (percentile), 75%.

Полученные результаты сывороточных уровней факторов роста приведены в таблице 1.

Семейство VEGF включает несколько групп: А, В, С, D, Е. VEGF повышает выработку NO и PGI₂ (простациклин), вызывая вазодилатацию, анти-тромботический эффект, снижает адгезию лейкоцитов, обладает противовоспалительными свойствами. Эти данные свидетельствуют о защитных функциях сосудистых факторов роста [1, 7].

VEGF влияет на развитие новых кровеносных сосудов и выживание незрелых сосудов (сосуди-

стая поддержка), связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (рецептор-1 VEGF и рецептор-2 VEGF) и активируя их. Эти рецепторы экспрессируются клетками эндотелия стенок кровеносных сосудов. Связывание VEGF с этими рецепторами запускает сигнальный каскад, который в конечном итоге стимулирует рост эндотелиальных клеток сосуда, их выживание и пролиферацию. Эндотелиальные клетки участвуют в таких разнообразных процессах, как вазоконстрикция

и вазодилатация, презентация антигенов, а также служат очень важными элементами всех кровеносных сосудов как капилляров, так и вен или артерий [1, 8].

Согласно результатам, приведенным в таблице 1, анализ сывороточной концентрации VEGF-A в группе беременных женщин с ПД, со сроком гестации 26-30 недель была значительно снижена на 37,6% со средним значением $68,06 \pm 3,15$ пг/мл, тогда как у беременных женщин с физиологически протекающей беременностью, аналогичным сроком гестации данный показатель составил $109,2 \pm 3,60$ пг/мл ($p < 0,001$).

Также было выявлено, что в группе беременных женщин с ПД, со сроком гестации 32-40 недель сывороточное содержание VEGF-A было достоверно снижено на 40,4% и в среднем составило $75,44 \pm 3,78$ пг/мл, а в группе беременных женщин с физиологически протекающей беременностью, аналогичным сроком гестации данный показатель составил $126,56 \pm 3,52$ пг/мл ($p < 0,001$).

Плацентарный фактор роста (PlGF) осуществляет свое воздействие на эндотелий через специфическое связывание с рецептором VEGF-R1. По данным литературы, PlGF воздействует больше на процессы ангиогенеза, чем васкулогенеза, однако также отмечается, что PlGF влияет на мобилизацию мезенхимальных предшественников эндотелиальных клеток, которые участвуют в васкулогенезе [10].

Оценка содержания сывороточного уровня PlGF установила, что в группе беременных жен-

щин с ПД, со сроком гестации 26-30 недель синтез был значительно снижен в 10,4 раза и в среднем составил $622,13 \pm 24,34$ пг/мл, тогда как у беременных женщин с физиологически протекающей беременностью, аналогичным сроком гестации данный показатель составил $622,13 \pm 24,34$ пг/мл ($p < 0,001$) (табл. 1).

Также определено, что в группе беременных женщин с ПД, со сроком гестации 32-40 недель сывороточная концентрация PlGF была достоверно снижена в 8,6 раза, со средним значением $41,91 \pm 2,43$ пг/мл, против значений группы беременных женщин с физиологически протекающей беременностью, аналогичным сроком гестации, который в среднем составил $362,60 \pm 19,00$ пг/мл ($p < 0,001$) (табл. 1).

Ангиогенез, или процесс формирования новых сосудов, регулируется не только ангиогенными факторами, но также и антиангиогенными молекулами. Эти последние играют ключевую роль в поддержании баланса между образованием новых сосудов и их регрессией, предотвращая чрезмерное расширение сосудистой сети. Антиангиогенные факторы выражаются на поверхности эндотелиальных клеток и являются основным механизмом контроля за инвазией клеток и ростом новых сосудов [1, 12].

К антиангиогенным факторам относятся VEGF-R1 (Flt-1), также известный как FMS-подобная тирозинкиназа, VEGF-R2 (Flk-1, KDR), VEGF-R3 (Flt-4) и эндоглин. Растворимые формы этих рецепторов способны связы-

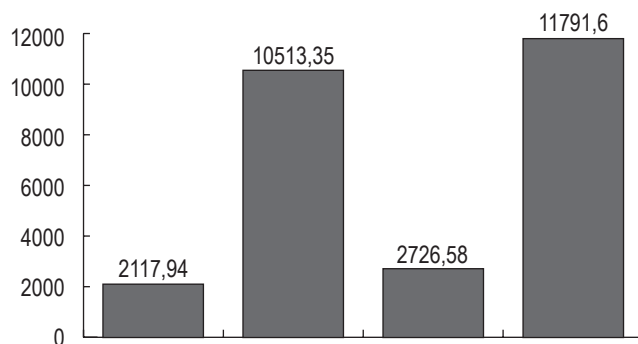


Рисунок 1. Сывороточная концентрация sFlt-1 в группах обследованных беременных женщин с разными сроками гестации (пг/мл)

Примечание. * – достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).

Figure 1. Serum concentration of sFlt-1 in groups of examined pregnant women at different gestational ages (pg/mL)

Note. *, statistically significant compared to the control group data (*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$).

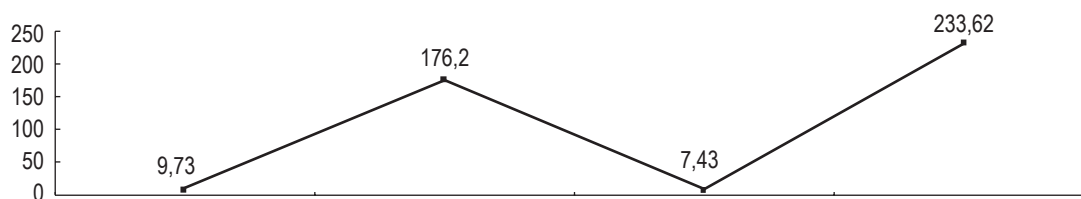


Рисунок 2. Соотношение содержания sFlt-1/PlGF в группах обследованных беременных женщин с разными сроками гестации (пг/мл)

Примечание. * – достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).

Figure 2. Ratio of sFlt-1/PlGF levels in groups of examined pregnant women at different gestational ages (pg/mL)

Note. *, statistically significant compared to the control group data (*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$).

вать сосудистые факторы роста в циркуляции, замедляя или блокируя процессы ангиогенеза [1, 12]. sFlt-1 представляет собой растворимую изоформу Flt-1, которая является трансмембранным рецептором VEGF. Хотя sFlt-1 лишен трансмембранного домена, он содержит лигандсвязывающий участок и способен связывать циркулирующие VEGF и PlGF, предотвращая связывание фактора роста с трансмембранным рецептором. Таким образом, sFlt-1 обладает антиангиогенным эффектом [1, 3, 10].

Изучение сывороточного уровня sFlt-1 выявило достоверно максимальные значения в группе беременных женщин с ПД на сроке гестации 32-40 недель. Так, концентрация sFlt-1 в данной группе беременных женщин была повышена в 4,3 раза со средним показателем $11791,60 \pm 104,90$ пг/мл против значений группы беременных женщин с физиологическим течением беременности, аналогичным сроком гестации, которые в среднем составили $2726,58 \pm 102,57$ пг/мл ($p < 0,001$) (рис. 1).

Анализ полученных результатов содержания sFlt-1 в сыворотке периферической крови установил, что в группе беременных женщин с ПД на сроке 26-30 недель синтез изученного антиангиогенного фактора роста сосудов был повышен в 4,9 раза со средним значением $10513,35 \pm 71,16$ пг/мл, тогда как в группе беременных женщин с физиологическим течением беременности аналогичным сроком гестации в среднем составил $2117,94 \pm 78,57$ пг/мл ($p < 0,001$) (рис. 1).

Соотношение между sFlt-1 и PlGF может служить важным показателем для оценки риска преэклампсии и других осложнений беременности.

Значительное увеличение этого соотношения, особенно при одновременном повышении уровня sFlt-1 и снижении PlGF, может свидетельствовать о повышенном риске преэклампсии. Как правило, уровень sFlt-1 повышается, а PlGF снижается перед началом клинических проявлений преэклампсии, делая это соотношение важным индикатором ранней диагностики и прогнозирования этого осложнения [1, 13].

В настоящем исследовании было изучено соотношение sFlt-1 к PlGF, согласно которым было установлено, что в группе беременных женщин с ПД на сроке 26-30 недель гестации данный показатель составил в среднем до 176,20 раза ($p < 0,001$), а в группе беременных женщин с ПД на сроке гестации 32-40 недель в среднем до 233,62 раза ($p < 0,001$) против показателей контрольных групп женщин с физиологическим течением беременности (26-30 недель – $9,73 \pm 0,51$ пг/мл и 32-40 недель – $7,43 \pm 0,39$ пг/мл) (рис. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышенное содержание растворимой sFlt-1 и одновременное понижение уровней VEGF-A и PlGF у беременных женщин на сроках гестации 26-40 недель может предвещать развитие осложнений беременности, включая преэклампсию и задержку роста плода, увеличить риск преждевременного родоразрешения из-за нарушений плацентарного кровотока и дефицита кислорода для плода, привести к ухудшению микроциркуляции, а недостаточные уровни VEGF-A и PlGF могут способствовать дисфункции эндотелия сосудов, что также может способствовать развитию гестоза.

Таким образом, изученные ангиогенные и антиангиогенные факторы роста сосудов являются важными показателями и могут служить маркерами для прогнозирования осложнений беременности для активного медицинского вмешательства в поддержании здоровья как матери, так и ребенка.

Выводы

1. Установлено достоверное снижение сывороточной концентрации VEGF-A в группах бе-

ременных женщин с ПД со сроком гестации 26-40 недель.

2. Выявлено значимое снижение уровня PlGF в сыворотке периферической крови в группах беременных женщин с ПД со сроком гестации 26-40 недель.

3. Определено достоверное повышение синтеза сывороточного sFlt-1 в группах обследованных беременных женщин с ПД со сроком гестации 26-40.

4. Установлен выраженный дисбаланс соотношения sFlt-1 к PlGF в группах беременных женщин с ПД в сыворотке периферической крови.

Список литературы / References

1. Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Копылова Ю.В. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью // Акушерство, гинекология, репродукция, 2013. Т. 7, № 3. С. 13-19. [Makarov O.V., Volkova E.V., Lysyuk E.Yu., Kopylova Yu.V. Fetoplacental angiogenesis in pregnant women with placental insufficiency. *Akusherstvo, ginekologiya, reproduksiya = Obstetrics, Gynecology, and Reproduction*, 2013, Vol. 7, no. 3, pp. 13-19. (In Russ.)]
2. Савельева Г.М., Курцер М.А., Шалина Р.И. Материнская смертность и пути ее снижения // Акушерство и гинекология, 2009. Т. 3. С. 11-15. [Savelieva G.M., Kurzer M.A., Shalina R.I. Maternal mortality and ways to reduce it. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2009, Vol. 3, pp. 11-15. (In Russ.)]
3. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. М., 2009. 352 с. [Sidel'nikova V.M. Endocrinology of pregnancy in norm and pathology]. Moscow, 2009. 352 p.
4. Сидорова И.С., Милованов А.П., Боровкова Е.И., Солоницын А.Н. Иммуногистохимическая оценка распределения фактора роста эндотелия сосудов в плаценте, плацентарном ложе матки при нормальной беременности и у женщин с преэклампсией // Архив патологии, 2008. Т. 1. С. 12-15. [Sidorova I.S., Milovanov A.P., Borovkova E.I., Solonitsyn A.N. Immunohistochemical assessment of vascular endothelial growth factor distribution in the placenta, uterine placental bed in normal pregnancy and in women with preeclampsia. *Arkhiv patologii = Archives of Pathology*, 2008, Vol. 1, pp. 12-15. (In Russ.)]
5. Соколов Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты // Журнал акушерства и женских болезней, 2007. Т. 3. С. 129-133. [Sokolov D.I. Vasculogenesis and angiogenesis in placental development. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, 2007, Vol. 3, pp. 129-133. (In Russ.)]
6. Стрижаков А.Н., Тимохина Т.Ф., Баев О.Р., Рыбин М.В. Выбор оптимального метода родоразрешения в снижении перинатальных потерь // Акушерство и гинекология, 2000. Т. 5. С. 8-12. [Strizhakov A.N., Timokhina T.F., Baev O.R., Rybin M.V. Choice of optimal method of obstetric resolution in reducing perinatal losses. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2000, Vol. 5, pp. 8-12. (In Russ.)]
7. Burton G.I., Charnock-Jones D.S., Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta. *Reproduction*, 2009, Vol. 138, no. 6, pp. 895-902.
8. Del Rio M., Martinez J.M., Bennasar M., Palacio M., Figueras F., Puerto B. Prenatal diagnosis of a right ventricular diverticulum complicated by pericardial effusion in the first trimester. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.*, 2005, Vol. 25, pp. 409-411.
9. Dias S., Shmelkov S.V., Lam G., Rafi S. VEGF(165) promotes survival of leukemic cells by Hsp90-mediated induction of Bcl-2 expression and apoptosis inhibition. *Blood*, 2002, Vol. 99, no. 7, pp. 2532-254.
10. Forbes K., Westwood M. Maternal growth factor regulation of placental development and fetal growth. *J. Endocrinol.*, 2010, Vol. 207, pp. 1-16.
11. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest.*, 2003, Vol. 111, pp. 649-658.

12. Plaisier M., Dennert I., Rost E. Decidual vascularization and the expression of angiogenic growth factors and proteases in first trimester spontaneous abortions. *Hum. Reprod.*, 2009, Vol. 24, no. 1, pp. 185-197.
13. Sugimoto H., Hamano Y., Charytan D., Cosgrove D., Kieran M., Sudhakar A., Kalluri R. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J. Biol. Chem.*, 2003, Vol. 278, no. 15, pp. 12605-12608.

Авторы:

Азизова З.Ш. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории «Иммунология репродукции», Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Ешимбетова Г.З. — д.м.н., профессор, Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Жураева Д.М. — самостоятельный соискатель, Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Authors:

Azizova Z.Sh., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Immunology of Reproduction, Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Eshimbetova G.Z., PhD, MD (Medicine), Professor, Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Zhuraeva D.M., Independent Applicant, Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Поступила 26.03.2024
Отправлена на доработку 03.04.2024
Принята к печати 25.04.2024

Received 26.03.2024
Revision received 03.04.2024
Accepted 25.04.2024