УДК 618.36-06(616.993.1:611.018.15.2)611-018.74:611.13).14

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-111-118

РОЛЬ ФАКТОРОВ РОСТА В ИНВАЗИИ ТРОФОБЛАСТА И ИХ АССОЦИАЦИЯ С ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Н.Г.Приходько

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. В статье представлен краткий обзор литературы о роли факторов роста в процессах инвазии трофобласта и их ассоциации с патологическим течением беременности. Показано значение фактора роста эндотелия сосудов, плацентарного фактора роста и их рецепторов, трансформирующего фактора роста, инсулиноподобного фактора роста в развитии и дифференцировке плаценты при физиологической беременности. Описаны нарушения, позволяющие утверждать о вовлечении сосудистых факторов роста и их рецепторов в патогенез развития плацентарной недостаточности, преэклампсии, самопроизвольного выкидыша, задержки внутриутробного роста плода. Анализ данных литературы, касающихся роли факторов роста в процессах инвазии трофобласта и различных осложнениях гестационного периода, позволил сделать заключение о недостаточном изучении данного вопроса.

Ключевые слова: фактор роста эндотелия сосудов, плацентарный фактор роста, трансформирующий фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, инвазия трофобласта, беременность.

THE ROLE OF GROWTH FACTORS IN TROPHOBLAST INVASION AND THEIR ASSOCIATION WITH THE PATHOLOGICAL COURSE OF PREGNANCY

N.G.Prikhodko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. The article presents a brief review of the literature on the role of growth factors in the processes of trophoblast invasion and their association with the pathological course of pregnancy. The importance of vascular endothelial growth factor, placental growth factor and vessels receptors, transforming growth factor, insulin-like growth factor in the development and differentiation of the placenta during physiological pregnancy are shown. There has been described violations that allow to assert the involvement of vascular growth factors and their receptors in the pathogenesis of placental insufficiency, preeclampsia, spontaneous miscarriage, fetal growth retardation. The analysis of the literature data concerning the role of growth factors in the processes of trophoblast invasion and various complications of the gestational period allowed to draw a conclusion about the insufficient study of this issue.

Keywords: vascular endothelial growth factor, placental growth factor, transforming growth factor, insulin-like growth factor, trophoblast invasion, pregnancy.

Гармоничное развитие плаценты зависит от содружественного взаимодействия сосудистых факторов роста и их рецепторов. Данные белковые соединения представлены фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), плацентарным фактором роста (PlGF) и их рецепторами (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) [3, 6, 21, 46]. В условиях физиологической беременности VEGF, PlGF и их рецепторы контролируют выработку боль-

шого количества белков и гормонов в трофобласте [8], активацию ангиогенеза в репродуктивной системе женщины [16], стимулируют пролиферацию трофобласта и повышают его устойчивость к цитотоксичности NK-клеток [2, 4]. Однако в норме плацента продуцирует большее количество PlGF, чем VEGF [6]. Наличие данных двух аналогичных молекулярных форм предполагает различную физиологическую роль в развитии

Контактная информация

Николай Геннадьевич Приходько, аспирант, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: nikprih@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Nikolai G. Prikhodko, MD, Postgraduate Student, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: nikprih@mail.ru

Для цитирования:

Приходько Н.Г. Роль факторов роста в инвазии трофобласта и их ассоциация с патологическим течением беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.74. С.111–118. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-111-118

For citation:

Prikhodko N.G. The role of growth factors in trophoblast invasion and their association with the pathological course of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 74:111–118 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-111-118

и дифференцировке плаценты. Растворимые изоформы VEGFR-1, VEGFR-2 осуществляют регуляцию активности PlGF и VEGF, что подтверждает факт вовлечения сосудистых факторов роста и их рецепторов в патогенез развития патологии прикрепления плаценты [6], угрозы выкидыша [24, 37], кардиоваскулярной патологии [10].

По данным Chau K. et al. [31] активность рецепторов к PlGF и VEGFR-1 возрастает под воздействием аутокринной регуляции в ишемизированных участках плаценты, тогда как активность рецепторов VEGFR-1, VEGFR-2 в сосудах ворсинчатого трофобласта повышается под контролем паракринной регуляции [31].

PlGF является проангиогенным, так как усиливает активность VEGF путем конкурентного связывания с рецептором VEGFR-1, позволяя VEGF связываться затем с VEGFR-2, который обладает более выраженной тирозиназной активностью. Тем не менее, PlGF также оказывает свое влияние через механизм межмолекулярного трансфосфорилирования VEGFR-2 после активации VEGFR-1, что усиливает ответ VEGFR-2 на связывание VEGF. Помимо этого PlGF способен образовывать гетеродимер с VEGF, который оказывает как про-, так и антиангиогенное действие [31].

PlGF способствует развитию и созреванию плацентарной сосудистой системы, влияет на дифференцировку естественных клеток-киллеров матки, которые, в свою очередь, опосредуют инвазию трофобласта в децидуальные клетки [31]. Кроме этого PlGF повышает пролиферацию клеток трофобласта и уменьшает апоптотическую гибель ядер клеток [30]. Секретция трофобластом PlGF является сигналом, который инициирует васкуляризацию в децидуальной оболочке [29].

Концентрация PlGF низкая в первом триместре неосложненной беременности и возрастает, начиная с 11-12 недель, при этом пик подъема наблюдается к концу 30 недели, далее концентрация данного фактора уменьшается [26, 31]. Отмечено, что уровень PlGF снижается в сыворотке крови у женщин с преждевременными родами, плацентарной недостаточностью [1, 9, 19], а также в крови и моче у женщин с преэклампсией, что вероятно, обусловлено сочетанием сниженной экспрессией PlGF и низкого уровня свободного PlGF из-за связывания с растворимой fms-подобной тирозиназой (sFLT-1), уровень которой повышен у женщин с данной патологией. По мнению исследователей, низкий уровень циркулирующего PlGF является показателем аномальной плацентации [12, 25, 32, 33, 36, 45].

Исследования, проведенные у женщин на сроке гестации 18-22 недели показали высокий уровень в сыворотке крови VEGF и VEGFR-1, низкий уровень PlGF ассоциирован с плацентарными нарушениями во втором и третьем триместрах, задержкой роста плода, интранатальной асфиксией при нормальном весе плода, гипоксически-ишемической энцефалопатией новорожденных [23].

В ряде работ установлено, что экспрессия VEGF и

рецептора VEGFR-1 повышена в тканях хориона и в периферической крови женщин со спонтанным выкидышем и привычным невынашиванием в анамнезе [28], с врожденными пороками развития сердца [17], с железодефицитной анемией [51], а также у женщин с осложнениями беременности, обусловленными дисфункцией эндотелия фетоплацентарного комплекса, включая гипертензию [42], задержку внутриутробного развития плода, преэклампсию [27, 38, 49], вращение плаценты [6, 7, 34, 48, 49, 52]. Проведено большое количество исследований, в которых установлена связь между различными осложнениями беременности (преэклампсия, HELLP-синдром, привычное невынашивание беременности, преждевременные роды) и некоторыми аллельными вариантами генов VEGF и VEGFR-1, обуславливающих снижение уровня продукта гена в крови [6, 50].

Обнаружено несколько вариантов однонуклеотидных замен гена VEGF-A: rs699947 (-2578C/A), rs3025039 (936C/T), rs2010963 (405G/C), rs833061 (C460T), rs15703060 (-1154G/A), rs2010963 (634G/C), rs10434 (A/G), rs3025010 (C/T), rs3025000 (C/T), ассоциированных с акушерскими осложнениями. Наиболее изученным является полиморфизм VEGF-A 936C/T. Аллель 936T ассоциирована со снижением экспрессии гена в крови и плацентарной ткани [7].

Данные относительно экспрессии PlGF в ткани плаценты противоречивы. Показано, что экспрессия снижается из-за постоянной плацентарной гипоксии, вызванной недоразвитым маточно-плацентарным кровообращением. Тем не менее, отмечено увеличение [35] или отсутствие изменений экспрессии PlGF в ткани плаценты женщин с преэклампсией [31].

Следовательно, VEGF и PlGF являются стимуляторами ангиогенеза и увеличивают проницаемость стенки сосудов внутри плацентарного русла, за счет аутокринного механизма регулируют дифференцировку, метаболическую активность и инвазию трофобласта при плацентации [15, 18].

По данным И.А.Газиевой и соавт. [5] у женщин с задержкой роста плода содержание PlGF и фактора роста фибробластов бета (FGF-β) в сыворотке крови снижено на фоне повышенного уровня трансформирующего ростового фактора бета (TGF-β). При этом повышение концентрации TGF-β ассоциировано со значительным увеличением содержания эндотелина-1, что свидетельствует о нарушениях формирования и функционирования системы плодово-плацентарного кровообращения, как в результате нарушенного синтеза стимуляторов ангиогенеза и усиленной выработки ингибиторов роста сосудов, так и в результате недостаточного вазодилатирующего эффекта, определяющего проницаемость сосудов для кислорода и питательных веществ [5].

TGF-β вовлечен в инвазию, пролиферацию и дифференцировку клеток трофобласта, способствует процессам репарации ран и стимулирует рост новых

сосудов [47]. TGF- β секретируется клетками бластоцисты и действует через транскрипционные факторы Smad для регуляции пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза клеток. Smad экспрессируется в цитотрофобласте и ворсинчатом хорионе синцитиотрофобласта и противодействует передаче сигналов TGF- β /Smad, в которой он является нижестоящим геном-мишенью, и его экспрессия указывает на активацию пути передачи сигналов TGF- β /Smad [40, 41, 43]. Smad ингибирует инвазию и метастазирование клеток путем апоптоза и уменьшает активность и экспрессию матричных металлопротеиназ-2 и 9 [53].

При нормальном течении беременности TGF- β способствует децидуализации эндометрия, ингибирует пролиферацию, миграцию и инвазию клеток трофобласта, стимулирует клетки к образованию многоядерных клеток и регулируют образование и функцию плаценты [44]. На ранних сроках беременности низкая экспрессия TGF- β способствует недостаточной иммунной толерантности у матери и нарушениям эмбриональной имплантации, тогда как высокая экспрессия TGF- β способствует нормальной инвазии клеток трофобласта в ткань эндометрия, что также инициирует нарушения эмбриональной имплантации [39]. Пик экспрессии TGF- β достигает максимума на 17 и 34 неделях беременности, что совпадает с завершением инвазии цитотрофобласта в децидуальную и плацентарную сферы через 18 недель и завершением роста плода на 35 недели беременности [40].

Уже на стадии четырех бластомеров показано присутствие трансформирующего фактора роста альфа (TGF- α) и внутриклеточного домена к рецептору эпидермального фактора роста (EGF). Определенную роль в подготовке эмбриона и эндометрия к имплантации путем прямого контакта трансмембранной формы TGF- α на клетках эндометрия и рецептором эпидермального фактора роста эмбриона или эндотелиальных клеток играет эндометриальный TGF- α [13].

В процессе имплантации, модуляции сосудистых реакций, регулировании роста миометрия ведущую

роль играют протеины инсулиноподобных факторов роста. Плацента продуцирует инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1), который регулирует трансплацентарный перенос питательных субстратов к плоду и тем самым обеспечивает рост и развитие плода [20], в эпителиальной ткани матки экспрессируются IGF1 и инсулиноподобный фактор роста 2 (IGF2). IGF1 в плаценте обладает двойственной активностью: рост-стимулирующей и инсулиноподобной, ускоряет процессы синтеза белков и замедляет их разрушение [11, 22]. Колонистимулирующий фактор 1 (CSF1) и TGF- β , необходимые для роста и развития трофобласта, пролиферации и дифференцировки, продуцируют децидуальные стромальные клетки и NK-клетки [20].

В работах ряда исследователей установлено возрастание содержания IGF1 при нормальном течении беременности с увеличением срока гестации, тогда как при плацентарной недостаточности и преэклампсии содержание данного показателя было сниженным [14]. Также отмечена положительная корреляция IGF1 с размерами плода при рождении [11]. Авторы указывают, что низкое содержание IGF1 сопряжено с прогрессированием степени задержки внутриутробного роста плода, отмечают особую роль данного фактора в формировании размеров плода.

Таким образом, анализ современных исследований убеждает, что нарушение экспрессии проангиогенных факторов играет важную роль в осложнениях беременности. Тем не менее, несмотря на множество изученных факторов ангиогенеза, патогенез различных осложнений гестационного периода, ассоциированных с нарушениями факторов роста, остается до конца не выясненным.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боташева Т.Л., Линде В.А., Саргсян О.Д., Ермолова Н.В., Гимбут В.С., Железнякова Е.В., Михельсон А.А. Течение беременности и исходы родов в зависимости от особенностей системы ангиогенных факторов и цитокинов у женщин с альтернативным полом плода // Современные проблемы науки и образования. 2014. №6. С.1057.
2. Бурлев В.А. Роль сосудов эндометрия в формировании трофобласта и плаценты // Проблемы репродукции. 2016. Т.22, №6. С.8-17. doi:10.17116/gerpro20162268-17
3. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Гужевская И.В. Цитокины в системе мать-плацента-плод при физиологическом и патологическом течении беременности // Здоровье женщины. 2013. №1(77). С.126–129.
4. Воронцова З.А., Жияева О.Д., Гурев А.С. Морфофункциональные особенности плаценты при акушерской соматической патологии // Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т.25, №3. С.34–43. doi: 10.24411/1609-2163-2018-16147
5. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Данькова И.В., Селиванов О.Л. Иммунные механизмы регуляции формирования фетоплацентарного комплекса // Уральский медицинский журнал. 2008. №12(52). С.80–85.
6. 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.

7. Демченко Н.С., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б. Патогенез невынашивания беременности: роль сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-A) // Уральский медицинский журнал. 2012. №11(103). С.6.
8. Иванец Т.Ю., Кан Н.Е., Тютюнник В.Г., Беззубенко Ю.В., Ибрагимов Р.Р. Роль соотношения растворимых FMS-подобной тирозиназы-1 и плацентарного фактора роста в диагностике преэклампсии при физиологической беременности и беременности после вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. 2018. №3. С.37–42. doi:10.18565/aig.2018.3.37-42
9. Игитова М.Б., Дмитриенко К.В. Прогнозирование неблагоприятных перинатальных исходов на основе определения фактора роста плаценты // Мать и дитя в Кузбассе. 2014. №4(59). С.38–41.
10. Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Воробьев И.В., Паширова Н.В. Структурные особенности плацентарного ангиогенеза у женщин с кардиоваскулярной патологией: гистологическая и иммуногистохимическая характеристика плаценты // Уральский медицинский журнал. 2016. №3(136). С.101–106.
11. Магомедова Ш.М. Современные аспекты этиологии и патогенеза плацентарной недостаточности и преэклампсии (обзор) // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2013. №4(9). С.60–64.
12. Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Копылова Ю. В. Джохадзе Л.С. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. 2014. №12. С.64–70.
13. Мараховская Т.А. Роль факторов роста в патологии беременности // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2018. Т.4(70), №2. С.91–111.
14. Мурашко А.В., Магомедова Ш.М. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности и преэклампсии // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015. Т.2, №3. С.25–28.
15. Орлов А.В., Кудинова Е.И. Этиопатогенетические аспекты развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016. №4. С.4–10.
16. Пицхелаури Е.Г., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Игнатко Е.В., Белоусова В.С. Проблемы имплантации и риски осложненной беременности после вспомогательных репродуктивных технологий // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017. Т.16, №2. С.34–39. doi: 10.20953/1726-1678-2017-2-34-39
17. Рудюк Л.А., Решетникова О.С. Факторы ангиогенеза в плаценте беременных с врожденными пороками сердца // Архив патологии. 2019. Т.81, № 4. С.33-38. doi:10.17116/patol20198104133
18. Рудько А.С., Эфендиева М.Х., Будзинская М.В., Карпилова М.А. Влияние фактора роста эндотелия сосудов на ангиогенез и гейрогенез // Вестник офтальмологии. 2017. Т.133, №3. С.75–81. doi: 10.17116/oftalma2017133375-80
19. Рябова С.А., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Жернакова Е.В., Табельская Т.В. Возможности прогнозирования патологии при плацентарной недостаточности с первого триместра беременности // Современные проблемы науки и образования. 2016. №5. С.44.
20. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. 536 с.
21. Софват Х., Бекетова Г.В. Физиология и регулирование развития плода (часть 1) // Педиатрия. Восточная Европа. 2016. Т.4, №3. С.504–521.
22. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Тарабрина Т.В. Клиническое значение инсулинподобного фактора роста при синдроме задержки развития плода // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т.8, №5. С. 5–9.
23. Фомина М.П., Дивакова Т.С., Ржеуская Л.Д. Эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с плацентарными нарушениями // Медицинские новости. 2014. №3. С.63-67.
24. Эльжорукаева Ж.А., Михельсон А.А., Саргсян О.Д., Григорянц А.А., Арутюнян Т.Г., Коган О.М. Роль факторов роста в невынашивании беременности // Таврический медико-биологический вестник. 2016. Т.19, №2. С. 158-161.
25. Яковлева Н.Ю., Хазова Е.Л., Васильева Е.Ю., Зазерская И.Е. Соотношение ангиогенных и антиангиогенных факторов при преэклампсии // Артериальная гипертензия. 2016. Т.22, №5. С.488–494. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494
26. Яковлева Н.Ю., Васильева Е.Ю., Шелепова Е.С., Рябоконь Н.Р., Хазова Е.Л., Буравлева К.Р., Кузнецова Л.В., Зазерская И.Е. Изучение динамики концентраций факторов ангиогенеза на протяжении физиологической беременности // Акушерство и гинекология. 2016. №8. С.49–53. doi: 10.18565/aig.2016.8.49-53
27. Ali L.E., Salih M.M., Elhassan E.M., Mohammed A.A., Adam I. Placental growth factor, vascular endothelial growth factor, and hypoxia-inducible factor-1 α in the placentas of women with pre-eclampsia // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2019. Vol.32, №16. P.2628-2632. doi: 10.1080/14767058.2018.1443066
28. Amirchaghmaghi E, Rezaei A, Moini A, Roghaei MA, Hafezi M, Aflatoonian R. Gene expression analysis of VEGF and its receptors and assessment of its serum level in unexplained recurrent spontaneous abortion // Cell J. 2015. Vol.16, №4. P. 538-545. doi: 10.22074/cellj.2015.498
29. Andrievskaya I.A., Lutchenko M.T., Babenko O.P. Specific and non-specific factors of humoral immunity as markers

for pregnancy loss in women with cytomegalovirus infection // International Journal of Biomedicine. 2015. Vol.5, №4. P.184–187. doi: 10.21103/Article5(4)_OA2

30. Arroyo J., Price M., Straszewski-Chaves S., Torry R.J., Mor G., Torry D.S. XIAP protein is induced by placenta growth factor (PIGF) and decreased during preeclampsia in trophoblast cell // Syst. Biol. Reprod. Med. 2014. Vol.60, №5. P.263–273. doi: 10.3109/19396368.2014.927540.

31. Chau K., Hennessy A., Makris A. Placental growth factor and preeclampsia // J. Hum. Hypertens. 2017. Vol.31, №12. P.782–786. doi: 10.1038/jhh.2017.61.

32. Chang Y.S., Chen C.N., Jeng S.F., Su Y.N., Chen C.Y., Chju H.C., Tsao P.N., Hsieh W.S. The sFlt-1/PIGF ratio as a predictor for poor pregnancy and neonatal outcomes // Pediatr. Neonatal. 2017. Vol.58, №6. P.529–533. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.10.005

33. Guimaraes G.C., Alves L.A., Betarelli R.P., Guimarães C.S-O., Helmo F.R., Pereira Júnior C.D., Corrêa R.R.-M., Zangeronimo M.G. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and factor VIII in the gilt placenta and its relation to fetal development // Theriogenology. 2017. Vol.92. P.63–68. doi: 10.1016/j.theriogenology.2017.01.002

34. Hastie R., Brownfoot F.C., Pritchard N., Hannan N.J., Cannon P., Nguyen V., Palmer K., Beard S., Tong S., Kaitu'u-Lino T.J. EGFR (epidermal growth factor receptor) signaling and the mitochondria regulate sFlt-1 (soluble FMS-like tyrosine kinase-1) secretion // Hypertension. 2019. Vol.73, №3. P.659–670. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12300

35. Hoeller A., Ehrlich L., Golic M., Herse F., Perschel F.H., Siwetz M., Henrich W., Dechend R., Huppertz B., Verlohren S. Placental expression of sFlt-1 and PIGF in early preeclampsia vs. early IUGR vs. age-matched healthy pregnancies // Hypertens. Pregnancy. 2017. Vol.36, №2. P.151–160. doi: 10.1080/10641955.2016.1273363

36. Hoffman J., Ossada V., Weber M., Stepan H. An intermediate sFlt-1/PIGF ratio indicates an increased risk for adverse pregnancy outcome // Pregnancy Hypertens. 2017. Vol.10. P.165–170. doi: 10.1016/j.preghy.2017.08.003

37. Keskin U., Ulubay M., Dede M., Ozgurtas T., Koçyiğit Y.K., Aydın F.N., Ergün A. The relationship between the VEGF/sVEGFR-1 ratio and threatened abortion // Arch. Gynecol. Obstet. 2015. Vol.291, №3. P.557–561. doi: 10.1007/s00404-014-3452-9

38. Keshavarzi F., Shahrakipoor M., Teimoori B., Yaghmaei M., Narooei-Nejad M., Rasooli A., Salimi S. Association of the placental VEGF promoter polymorphisms and VEGF mRNA expression with preeclampsia // Clin. Exp. Hypertens. 2019. Vol.41, №3. P.274–279. doi: 10.1080/10641963.2018.1469644

39. Kopp H.G., Placke T., Salih Y.R. Platelet-derived transforming growth factor-beta down-regulates NKG2D thereby inhibiting natural killer cell antitumor reactivity // Cancer Res. 2009. Vol.69, №19. P.7775–7783. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2123

40. Liu T., Zheng X., Li Q., Chen J., Yin Z., Xiao J., Zhang D., Li W., Qiao Y., Chen S. Role of human cytomegalovirus in the proliferation and invasion of extravillous cytotrophoblast isolated from early placenta // Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. Vol.8, №10. P.17248–17260.

41. Magdoud K., Granados Herbepin V., Messaoudi S., Hizem S., Bouafia N., Almawi W.Y., Mahjoub T., Touraine R. Genetic variation in TGFB1 gene and risk of idiopathic recurrent pregnancy loss // Mol. Hum. Reprod. 2013. Vol.19, №7. P.438–443. doi: 10.1093/molehr/gat012

42. Makris A., Thornton C., Thompson J., Thomson S., Martin R., Ogle R., Waugh R., McKenzie P., Kirwan P., Hennessy A. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1 // Kidney Int. 2007. Vol.71, №10. P.977–984. doi:10.1038/sj.ki.5002175

43. Meoli E.M., Oh U., Grant C.W., Jacobson S. TGF-beta signaling is altered in the peripheral blood of subjects with multiple sclerosis // J. Neuroimmunol. 2011. Vol.230, №1-2 P.164–168. doi:10.1016/j.jneuroim.2010.10.028

44. Nadeem L., Munir S., Fu G., Baczyk D., Caniggia I., Lye S., Peng C. Nodal signals through activin receptor-like kinase 7 to inhibit trophoblast migration and invasion: implication in the pathogenesis of preeclampsia // Am. J. Pathol. 2011. Vol.178, №3. P.1177–1189. doi:10.1016/j.ajpath.2010.11.066

45. Nejabati H.R., Latifi Z., Ghasemnejad T., Fattahi A., Nouri M. Placental growth factor (PIGF) as an angiogenic/inflammatory switcher: lesson from early pregnancy losses // Gynecol. Endocrinol. 2017. Vol.33, №9. P.668–674. doi: 10.1080/09513590.2017.1318375

46. Plaisier M., Dennert I., Rost E., Koolwijk P., van Hinsbergh V.W., Helmerhorst F.M. Decidual vascularization and the expression of angiogenic growth factors and proteases in first trimester spontaneous abortions // Hum. Reprod. 2009. Vol.24, №1. P.185–197. doi: 10.1093/humrep/den296

47. Prosler J., Chen Q., Chamley L., James J.L. The relationship between TGFbeta, low oxygen and the outgrowth of extravillous trophoblasts from anchoring villi during the first trimester of pregnancy // Cytokine. 2014. Vol.68, №1. P.9–15. doi:10.1016/j.cyto.2014.03.001

48. Sahu M.B., Deepak V., Gonzales S.K., Rimawi B., Watkins K.K., Smith A.K., Badell M.L., Sidell N., Rajakumar A. Decidual cells from women with preeclampsia exhibit inadequate decidualization and reduced sFlt1 suppression // Pregnancy Hypertens. 2019. Vol.15. P.64–71. doi: 10.1016/j.preghy.2018.11.003

49. Shchyogolev A.L., Dubova E.A., Pavlova K.A., Lyapin V.M., Sukhikh G.T. Expression of antiangiogenic factors in the placental structures in pre-eclampsia // Bull. Exp. Biol. Med. 2012. Vol.154, №2. P.287–291. doi:10.1007/s10517-012-1932-0
50. Su M.T., Lin S.H., Chen Y.C. Genetic association studies of angiogenesis and vasoconstriction-related genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. Update. 2011. Vol.17, №6. P.803–812. doi:10.1093/humupd/dmr027
51. Venkata Surekha M., Singh S., Sarada K., Sailaja G., Balakrishna N., Srinivas M., Uday Kumar P. Study on the effect of severity of maternal iron deficiency anemia on regulators of angiogenesis in placenta // Fetal Pediatr. Pathol. 2019. Vol.38, №5. P.361–375. doi:10.1080/15513815.2019.1587120
52. Visan V., Scripcariu I.S., Socolov D., Costescu A., Rusu D.3, Socolov R., Avasiloaiei A., Boiculese L., Dimitriu C. Better prediction for FGR (fetal growth restriction) with the sFlt-1/PIGF ratio: A case-control study // Medicine (Baltimore). 2019. Vol.98, №26: P.e16069. doi:10.1097/MD.00000000000016069
53. Wang P., Fan J., Chen Z., Meng Z.Q., Meng Z.Q., Luo J.M., Lin J.H., Zhou Z.H., Chen H., Wang K., Xu Z.D., Liu L.M. Low-level expression of Smad7 correlates with lymph node metastasis and poor prognosis in patients with pancreatic cancer // Ann. Surg. Oncol. 2009. Vol.16, №4. P.826–835. doi:10.1245/s10434-008-0284-5

REFERENCES

1. Botasheva T.L., Linde V.A., Sargsyan O.D., Ermolova N.V., Gimbut V.S., Zheleznyakova E.V., Mikhelson A.A. Angiogenic factors and cytokines levels in maternal blood may predict birth outcomes and its connection to the fetal gender. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2014; 6:1057 (in Russian).
2. Burlev V.A. The role of endometrial blood vessels in the formation of the trophoblast and placenta. *Problemy reproduktivnoy meditsiny* 2016; 22(6):8–17 (in Russian). doi:10.17116/repro20162268-17
3. Veropotvelyan P.N., Veropotvelyan N.P., Guzhevskaya I.V. Cytokines in the mother-placenta-fetus system in physiological and pathological advancement of pregnancy. *Zdorov'e zhenshchiny* 2013; 1 (77):126–129 (in Russian).
4. Vorontsova Z.A., Zhilyaeva O.D., Gureev A.S. Morphofunctional peculiarities of placentes in accuracy and somatic pathology (literature review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* 2018; 25(3):34–43 (in Russian). doi:10.24411/1609-2163-2018-16147
5. Gazieva I.A., Chistyakova G.N., Dankova I.V., Selivanov O.L. Immune mechanisms of the regulation of fetoplacental complex development. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* 2008; 12(52):80–85 (in Russian).
6. 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).
7. Demchenko N.S., Bashmakova N.V., Tretyakova T.B. Pathogenesis of the pregnancy loss: role of the vascular endothelial growth factor (VEGF-A). *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* 2012; 11(103):6 (in Russian).
8. Ivanets T.Yu., Kan N.E., Tyutyunyuk V.G., Bezzubenko Yu.V., Ibragimov R.R. The role of the soluble fms-like tyrosin kinase-1/the placental growth factor ratio in the diagnostics of preeclampsia in physiological pregnancy and pregnancy after IVF. *Akusherstvo i ginekologiya* 2018; 3:37–42 (in Russian). doi:10.18565/aig.2018.3.37-42
9. Igitova M.B., Dmitrienko K.V. Prediction unfavorable perinatal outcomes with the help of maternal serum placental growth factor concentration. *Mat' i ditya v Kuzbasse* 2014; (59):38–41 (in Russian).
10. Kazachkov E.L., Kazachkova E.A., Vorobyov I.V., Pashirova N.V. Structural features angiogenesis of placenta in women with cardiovascular disease: histological and immunohistochemical characteristics of placenta. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* 2016; 3(136):101–106 (in Russian).
11. Magomedova Sh. M. Modern aspects of etiology and pathogenesis of placental insufficiency and preeclampsia (review). *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* 2013; 4(9):60–64 (in Russian).
12. Makarov O.V., Volkova E.V., Lysyuk E.Yu., Kopylova Yu.V., Dzhokhadze L.S. Role of angiogenic growth factors in the pathogenesis of preeclampsia and placental insufficiency. *Akusherstvo i ginekologiya* 2014; 12:64–70 (in Russian).
13. Marakhovskaya T.A. Role of growth factors in miscarriage. *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya* 2018; 4(2):91–111 (in Russian).
14. Murashko A.V., Magomedova Sh.M. Role of growth factors in the development of placental failure and pre-eclampsia. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva* 2015; 2(3):25–28 (in Russian).
15. Orlov A.V., Kudina E.I. Aspects etiopathogenesis of the development to insufficiency of placenta and fetal growth retardation. *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii* 2016; 4:4–10 (in Russian).
16. Pitshelauri E.G., Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Ignatko E.V., Belousova B.S. Implantation problems and risks of pregnancy complications after assisted reproductive technologies. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2017; 16(2): 34–39 (in Russian). doi: 10.20953/1726-1678-2017-2-34-39
17. Rudyuk L.A., Reshetnikova O.S. Angiogenesis-related factors in the placenta of pregnant women with congenital heart diseases. *Arkhiv patologii* 2019; 81(4):33–38 (in Russian). doi:10.17116/patol20198104133

18. Rud'ko A.S., Efendieva M.Kh., Budzinskaya M.V., Karpilova M.A. Influence of vascular endothelial growth factor on angiogenesis and neurogenesis. *Vestnik oftal'mologii* 2017; 133(3):75–81 (in Russian). doi: 10.17116/of-talma2017133375-80
19. Ryabova S.A., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Zhernakova E.V., Tabelskaya T.V. Opportunities of forecasting fetal pathology at placental insufficiency since the first trimester of pregnancy. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya* 2016; 5:44 (in Russian).
20. Sidelnikova V.M., Sukhih G.T. Miscarriage: A Guide for Practitioners. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2010 (in Russian).
21. Sofwat Kh., Beketova G.B. The physiology and regulation of human fetal growth (part I). *Pediatrics. Vostochnaya Evropa*. 2016; 4(3):504–521 (in Russian).
22. Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Tarabrina T.V. Clinical significance of insulin-like growth factor in the development of fetal growth retardation syndrome. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2009; 8(5): 5–9 (in Russian).
23. Famina M.P., Divakova T.S., Rzhesskaya L.D. Effect of otilonium bromide on intensity of chronic abdominal pain. *Meditsinskiye novosti* 2014; 3:63–67. (in Russian)
24. El'zhorukaeva Zh.A., Mikhel'son A.A., Sargsyan O.D., Grigoryants A.A., Arutyunyan T.G., Kogan O.M. The role of growth factors in miscarriage. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik* 2016; 19(2):158–161 (in Russian).
25. Yakovleva N.Yu., Khazova E.L., Vasil'eva E.Yu., Zazerskaya E.I. Ratio of angiogenic and anti-angiogenic factors in preeclampsia. *Arterial'naya gipertenziya* 2016; 22(5):488–494 (in Russian). doi:10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494
26. Yakovleva N.Yu., Vasilyeva E.Yu., Shelepova E.S., Ryabokon' N.R., Khazova E.L., Buravleva K., Kuznetsova L.V., Zazerskaya E.I. Investigation of time course of changes in the concentrations of angiogenic factors on the length of physiological pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya* 2016; 8:49–53 (in Russian). doi: 10.18565/aig.2016.8.49-53
27. Ali L.E., Salih M.M., Elhassan E.M., Mohammed A.A., Adam I. Placental growth factor, vascular endothelial growth factor, and hypoxia-inducible factor-1 α in the placentas of women with pre-eclampsia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2019; 32(16):2628–2632. doi: 10.1080/14767058.2018.1443066
28. Amirchaghmaghi E, Rezaei A, Moini A, Roghaei MA, Hafezi M, Aflatoonian R. Gene expression analysis of VEGF and its receptors and assessment of its serum level in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Cell J.* 2015; 16(4):538–545. doi: 10.22074/cellj.2015.498
29. Andrievskaya I.A., Lutchenko M.T., Babenko O.P. Specific and non-specific factors of humoral immunity as markers for pregnancy loss in women with cytomegalovirus infection. *International Journal of Biomedicine.* 2015; 5(4):184–187. doi: 10.21103/Article5(4)_OA2
30. Arroyo J., Price M., Straszewski-Chaves S., Torry R.J., Mor G., Torry D.S. XIAP protein is induced by placenta growth factor (PlGF) and decreased during preeclampsia in trophoblast cell. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2014; 60(5):263–273. doi: 10.3109/19396368.2014.927540.
31. Chau K., Hennessy A., Makris A. Placental growth factor and preeclampsia. *J. Hum. Hypertens.* 2017; 31(12):782–786. doi: 10.1038/jhh.2017.61.
32. Chang Y.S., Chen C.N., Jeng S.F., Su Y.N., Chen C.Y., Chju H.C., Tsao P.N., Hsieh W.S. The sFlt-1/PlGF ratio as a predictor for poor pregnancy and neonatal outcomes. *Pediatr. Neonatal.* 2017; 58(6):529–533. doi: 10.1016/j.ped-neo.2016.10.005
33. Guimaraes G.C., Alves L.A., Betarelli R.P., Guimarães C.S.-O., Helmo F.R., Pereira Júnior C.D., Corrêa R.R.-M., Zangeronimo M.G. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and factor VIII in the gilt placenta and its relation to fetal development. *Theriogenology* 2017; 92:63–68. doi: 10.1016/j.theriogenology.2017.01.002
34. Hastie R., Brownfoot F.C., Pritchard N., Hannan N.J., Cannon P., Nguyen V., Palmer K., Beard S., Tong S., Kaitu'u-Lino T.J. EGFR (epidermal growth factor receptor) signaling and the mitochondria regulate sFlt-1 (soluble FMS-like tyrosine kinase-1) secretion. *Hypertension.* 2019; 73(3):659–670. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12300
35. Hoeller A., Ehrlich L., Golic M., Herse F., Perschel F.H., Siwetz M., Henrich W., Dechend R., Huppertz B., Verlohren S. Placental expression of sFlt-1 and PlGF in early preeclampsia vs. early IUGR vs. age-matched healthy pregnancies. *Hypertens. Pregnancy* 2017; 36(2):151–160. doi: 10.1080/10641955.2016.1273363
36. Hoffman J., Ossada V., Weber M., Stepan H. An intermediate sFlt-1/PlGF ratio indicates an increased risk for adverse pregnancy outcome. *Pregnancy Hypertens.* 2017; 10:165–170. doi: 10.1016/j.preghy.2017.08.003
37. Keskin U., Ulubay M., Dede M., Ozgurtas T., Koçyiğit Y.K., Aydın F.N., Ergün A. The relationship between the VEGF/sVEGFR-1 ratio and threatened abortion. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015; 291(3):557–561. doi: 10.1007/s00404-014-3452-9
38. Keshavarzi F., Shahrakipoor M., Teimoori B., Yaghmaei M., Narooei-Nejad M., Rasooli A., Salimi S. Association of the placental VEGF promoter polymorphisms and VEGF mRNA expression with preeclampsia. *Clin. Exp. Hypertens.* 2019; 41(3):274–279. doi: 10.1080/10641963.2018.1469644
39. Kopp H.G., Placke T., Salih Y.R. Platelet-derived transforming growth factor-beta down-regulates NKG2D thereby

inhibiting natural killer cell antitumor reactivity. *Cancer Res.* 2009; 69(19):7775–7783. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2123

40. Liu T., Zheng X., Li Q., Chen J., Yin Z., Xiao J., Zhang D., Li W., Qiao Y., Chen S. Role of human cytomegalovirus in the proliferation and invasion of extravillous cytotrophoblast isolated from early placenta. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(10):17248–17260.

41. Magdoud K., Granados Herbepin V., Messaoudi S., Hizem S., Bouafia N., Almawi W.Y., Mahjoub T., Touraine R. Genetic variation in TGFB1 gene and risk of idiopathic recurrent pregnancy loss. *Mol. Hum. Reprod.* 2013; 19(7):438–443. doi: 10.1093/molehr/gat012

42. Makris A., Thornton C., Thompson J., Thomson S., Martin R., Ogle R., Waugh R., McKenzie P., Kirwan P., Hennessey A. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int.* 2007; 71(10):977–984. doi:10.1038/sj.ki.5002175

43. Meoli E.M., Oh U., Grant C.W., Jacobson S. TGF-beta signaling is altered in the peripheral blood of subjects with multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2011; 230(1-2):164–168. doi:10.1016/j.jneuroim.2010.10.028

44. Nadeem L., Munir S., Fu G., Baczyk D., Caniggia I., Lye S., Peng C. Nodal signals through activin receptor-like kinase 7 to inhibit trophoblast migration and invasion: implication in the pathogenesis of preeclampsia. *Am. J. Pathol.* 2011; 178(3):1177–1189. doi:10.1016/j.ajpath.2010.11.066

45. Nejabati H.R., Latifi Z., Ghasemnejad T., Fattahi A., Nouri M. Placental growth factor (PIGF) as an angiogenic/inflammatory switcher: lesson from early pregnancy losses. *Gynecol. Endocrinol.* 2017; 33(9):668–674. doi:10.1080/09513590.2017.1318375

46. Plaisier M., Dennert I., Rost E., Koolwijk P., van Hinsbergh V.W., Helmerhorst F.M. Decidual vascularization and the expression of angiogenic growth factors and proteases in first trimester spontaneous abortions. *Hum. Reprod.* 2009; 24(1):185–197. doi:10.1093/humrep/den296

47. Prosler J., Chen Q., Chamley L., James J.L. The relationship between TGFbeta, low oxygen and the outgrowth of extravillous trophoblasts from anchoring villi during the first trimester of pregnancy. *Cytokine* 2014; 68(1):9–15. doi:10.1016/j.cyto.2014.03.001

48. Sahu M.B., Deepak V., Gonzales S.K., Rimawi B., Watkins K.K., Smith A.K., Badell M.L., Sidell N., Rajakumar A. Decidual cells from women with preeclampsia exhibit inadequate decidualization and reduced sFlt1 suppression. *Pregnancy Hypertens.* 2019; 15:64–71. doi:10.1016/j.preghy.2018.11.003

49. Shchyogolev A.L., Dubova E.A., Pavlova K.A., Lyapin V.M., Sukhikh G.T. Expression of antiangiogenic factors in the placental structures in pre-eclampsia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012; 154(2):287–291. doi:10.1007/s10517-012-1932-0

50. Su M.T., Lin S.H., Chen Y.C. Genetic association studies of angiogenesis and vasoconstriction-related genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 2011; 17(6):803–812. doi:10.1093/humupd/dmr027

51. Venkata Surekha M., Singh S., Sarada K., Sailaja G., Balakrishna N., Srinivas M., Uday Kumar P. Study on the effect of severity of maternal iron deficiency anemia on regulators of angiogenesis in placenta. *Fetal Pediatr. Pathol.* 2019; 38(5):361–375. doi:10.1080/15513815.2019.1587120

52. Visan V., Scripcariu I.S., Socolov D., Costescu A., Rusu D., Socolov R., Avasiloei A., Boiculese L., Dimitriu C. Better prediction for FGR (fetal growth restriction) with the sFlt-1/PIGF ratio: A case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(26):e16069. doi:10.1097/MD.00000000000016069

53. Wang P., Fan J., Chen Z., Meng Z.Q., Meng Z.Q., Luo J.M., Lin J.H., Zhou Z.H., Chen H., Wang K., Xu Z.D., Liu L.M. Low-level expression of Smad7 correlates with lymph node metastasis and poor prognosis in patients with pancreatic cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2009; 16(4):826–835. doi:10.1245/s10434-008-0284-5

Информация об авторах:

Николай Геннадьевич Приходько, аспирант, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: nikprih@mail.ru

Author information:

Nikolai G. Prikhodko, MD, Postgraduate Student, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: nikprih@mail.ru

Поступила 18.11.2019
Принята к печати 21.11.2019

Received November 18, 2019
Accepted November 21, 2019