

УДК 618.36:618.39-021.3]578.825.12

DOI: 10.12737/article_59360cc93f6447.76641762

ПЛАЦЕНТАРНЫЙ ФАКТОР РОСТА КАК МАРКЕР УГРОЗЫ РАННИХ САМОПРОИЗВОЛЬНЫХ ВЫКИДЫШЕЙ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

И.А.Андриевская¹, М.Т.Луценко¹, К.К.Петрова¹, Е.Ю.Кочегарова¹, Н.Г.Приходько²

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

²Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная детская клиническая больница», 675005, г. Благовещенск, ул. Островского, 108

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – установить зависимость угрозы ранних выкидышей от уровня плацентарного фактора роста (PIGF) в крови беременных с различной активностью цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции. Было проведено проспективное исследование по типу случай-контроль 100 женщин на сроке 9-11 недель беременности, из которых 83 ЦМВ-серопозитивных и 17 ЦМВ-серонегативных. Дальнейшее распределение по подгруппам проводилось с учетом маркеров репликационной активности ЦМВ и характера осложнений беременности. В 15,7% случаев в крови ЦМВ-серопозитивных женщин, чья беременность закончилась самопроизвольным абортom на сроке 10-11 недель, выявлены маркеры высокоактивной ЦМВ инфекции и значительное снижение показателей PIGF в крови ($p < 0,001$). В 53% случаев беременность осложнялась угрозой прерывания, но с последующей пролонгацией. В данной подгруппе при менее выраженной активности ЦМВ показатели PIGF были более высокими ($p < 0,001$). В 31,3% случаев диагностировано латентное течение заболевания, при котором уровень энзима значимо не отличался от таковых значений контрольной группы, что соотносилось с минимальным риском развития угрозы прерывания. При морфологическом исследовании ворсинчатого хориона от ЦМВ-серопозитивных женщин с самопроизвольным абортom выявлены цитомегалические клетки в трофобласте, множественные аваскулярные и некротизированные ворсины. Полученные данные свидетельствуют о ЦМВ-зависимом ингибировании секреции клетками трофобласта PIGF, которое определяется уровнем вирусной активности и приводит к нарушению морфоструктуры плаценты и обусловленную этим редукцию плацентарного кровотока, задержку развития эмбриона и при высокой вирусной нагрузке – его гибель.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, угроза прерывания беременности, плацентарный фактор роста.

SUMMARY

PLACENTAL GROWTH FACTOR AS A MARKER OF THE THREATENED EARLY MISCARRIAGE IN WOMEN WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

I.A.Andrievskaya¹, M.T.Lutsenko¹, K.K.Petrova¹, E.Yu.Kochegarova¹, N.G.Prikhodko²

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur Regional Children's Clinical Hospital, 108 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675005, Russian Federation

The aim of study was to establish the dependence of the threatened early miscarriage on the level of placental growth factor (PIGF) in the blood of pregnant women with different activity of cytomegalovirus (CMV) infection. There was conducted a prospective study by case-control type of 100 women at 9-11 weeks of gestation, among whom 83 were CMV-seropositive and 17 were CMV-seronegative. Further categorization into subgroups was performed taking into account the markers of CMV replication activity and the nature of pregnancy complications. Markers of highly active CMV infection and a significant decrease of PIGF in the blood ($p < 0.001$) of CMV-seropositive women whose pregnancy ended with spontaneous abortion at 10-11 weeks of gestation were revealed in 15.7% of cases. In 53% of cases, pregnancy was complicated by the threatened miscarriage, but with subsequent prolongation. In this subgroup with less expressed activity of CMV, PIGF values were higher ($p < 0.01$). In 31.3% of cases, the latent course of the disease was diagnosed, where the level of the enzyme did not significantly differ from those in the control group, which correlated with the minimal risk of development of the threatened miscarriage. Morphological study of the villous chorion from CMV-seropositive women with spontaneous miscarriage revealed cytomegalic cells in the trophoblast, multiple avascular and necrotic villi. The obtained data shows the CMV dependent inhibition of secretion of the PIGF by trophoblast cells, which is determined by the level of viral activity and leads to the violation of placental morphology and reduction of placental blood flow, intrauterine growth restriction and at the high viral load – to fetal death induced by it.

Key words: cytomegalovirus infection, threatened miscarriage, placental growth factor.

Высокий процент гестационных потерь (20-25%) и широкое распространение герпесвирусной инфекции, в том числе цитомегаловируса (ЦМВ), среди женщин репродуктивного возраста (75-90%), указывают на ме-

дико-социальную значимость данной проблемы [2, 4, 5]. Важно и то, что ЦМВ обладает высокой тератогенностью – второе место после вируса краснухи, что способствует нарушению морфогенеза плаценты и эмбриональных структур, пролонгирующим прерывание и невынашивание беременности ранних сроков [1, 5]. Другими факторами, лежащими в основе патологических нарушений плацентации, гестации на различных сроках беременности, являются цитокины и сосудистые факторы роста [6]. Среди факторов, регулирующих ангиогенез гестационного периода, выделяют плацентарный фактор роста (PIGF) [8, 9, 12, 14]. Его секретируют гигантскими клетками трофобласта, как показывают исследования, является сигналом, инициирующим и координирующим васкуляризацию в децидуальной оболочке и плаценте во время раннего эмбриогенеза [7, 10]. Неадекватное формирование и дисфункция сосудов плаценты приводят к развитию недостаточности первой волны инвазии трофобласта и обусловленной этим редукции маточно-плацентарного кровообращения, гипоплазии плаценты и задержке внутриутробного развития эмбриона [3]. Эти данные согласуются с результатами исследования A.Khaliq et al. [11], которые считают, что локализация в большом количестве мРНК и протеина PIGF в синцитиокапиллярной мембране ворсин плаценты указывает на то, что PIGF может выступать как паракринный медиатор формирования кровеносных сосудов плаценты в процессе ангиогенеза.

Вместе с тем, в литературе отсутствуют данные, доказывающие вовлеченность PIGF в патогенез ранних самопроизвольных выкидышей при различной активности ЦМВ инфекции.

Цель исследования – установить зависимость угрозы ранних самопроизвольных выкидышей от уровня PIGF в крови беременных с различной активностью ЦМВ инфекции.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное исследование по типу случай-контроль 100 женщин на первом триместре беременности (9-11 недель), из них 83 – ЦМВ-серопозитивные (основная группа) и 17 – ЦМВ-серонегативные (контрольная группа). Все беременные из основной группы на первом этапе исследования были разделены на две подгруппы, соответственно, с обострением ЦМВ инфекции – подгруппа 1 (57 случаев) и латентным течением заболевания – подгруппа 2 (26 случаев).

На втором этапе в зависимости от исхода беременности женщины основной группы были разделены на подгруппы – с начавшимся самопроизвольным выкидышем с прерыванием беременности на сроке до 12 недель (подгруппа 1а, 13 случаев) и с пролонгированной беременностью (подгруппа 1б, 70 случаев).

Критериями включения в исследование явились: хроническая ЦМВ-инфекция (обострение в первом триместре беременности или ее латентное течение), стойкая клиническая ремиссия герпесвирусной инфекции.

Критерии исключения из исследования: первичная ЦМВ-инфекция, обострение других воспалительных экстрагенитальных заболеваний, наличие передающихся половым путем инфекций, возраст старше 27 лет, аномалии развития половых органов, один и более самопроизвольных выкидышей при сроке беременности 10 недель и более.

Клинический диагноз первичной ЦМВ устанавливался по наличию в периферической крови антител класса IgM к ЦМВ, низкоавидных IgG (индекс авидности менее 65%), а также ДНК ЦМВ, выявленной методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови; обострение хронической ЦМВ инфекции – по наличию IgM к ЦМВ, высокоавидных IgG (индекс авидности более 65%), а также ДНК ЦМВ в соскобах буккального эпителия и слизистой оболочки шейки матки.

Обследование проводили с учетом Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2008) и Правил клинической практики в Российской Федерации, утвержденных приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266. Все женщины подписали письменное информационное согласие.

У обследуемых взятие крови для ПЦР проводили в стандартные вакуумные пробирки с коагулянтом в количестве 5 мл. Для серологических исследований использовали кровь, не содержащую коагулянты. Выделение мононуклеарных клеток крови для ПЦР проводилось с использованием раствора фиколл-урографина плотностью 1,077 г/мл (НПО ДНК-технология, Россия). Серологические исследования выполняли в парных сыворотках с интервалом 10-14 сут. Утренняя порция мочи для ПЦР-анализа собиралась в стерильный контейнер объемом 60 мл. Забор буккального эпителия и содержимого цервикального канала производили стерильным тупфером в стандартные пластиковые пробирки с физиологическим раствором объемом 0,5 мл. Ворсинчатый хорион для ПЦР-анализа забирали сразу после медицинского вмешательства по случаю начавшегося самопроизвольного аборта.

Определение типоспецифических антител IgM и IgG (качественный и количественный анализ), авидности антител класса IgG в крови осуществлялось методами иммуноферментного анализа на микропланшетном ридере Stat Fax-2100 с использованием тест-систем ЗАО Вектор-Бест (Россия), PIGF – наборами Quantikine PIGF Human (США). Выявление ДНК ЦМВ в биологическом материале (кровь, моча, содержимое цервикального канала, соскоб с буккального эпителия, ворсинчатый хорион) проводили методом ПЦР на аппарате ДТ-96 с использованием наборов НПО «ДНК-технология» (Россия).

Для морфологических исследований плацентарный материал фиксировали на холоде в 2,5% глютаральдегиде на 0,1 М кокадилатном буфере при pH 7,4 в течение часа. Далее его отмывали в соответствующем буфере с добавлением сахарозы. Последующую фиксацию проводили в 2% растворе четырехоксида осмия в течение 20-30 минут. После дегидратации в серии

спиртов и ацетона образцы заливали в смесь смол аралдит и эпон-812. Полутонкие срезы толщиной 1 мкм готовили на ультрамикротоме LKB-8800 (Швеция) и окрашивали толуидиновым синим. Гистохимические методы – окраску по Ван Гизону – проводили на парафиновых срезах после фиксации 4% раствором параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,4).

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для определения достоверности различий использовали непарный параметрический критерий Стьюдента. Критический уровень значимости был принят за 5% (0,05). Данные представлены как среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего арифметического ($M \pm m$).

Результаты исследования

В результате проведенного сероиммунологического обследования 100 женщин на сроке беременности 9-11 недель, положительные маркеры ЦМВ инфекции выявлены у 83 (83%) женщин. Среди них у 57 (68,7%) обследованных в основной группе – подгруппа 1а и 1б – выявлены одновременно типоспецифические антитела к ЦМВ IgM и IgG, что указывало на активную форму инфекции. У 26 (31,3%) – подгруппа 2 – выявлены только антитела IgG, свидетельствующие о латентном течении заболевания.

В подгруппе 1а у 13 обследуемых (15,7%) уровень антител IgM к ЦМВ был максимальным и составил $2,0 \pm 0,7$ ЕД/мл (ОПкр=0,210 ЕД/мл), что выше, чем в подгруппе 1б ($p < 0,001$). Титр антител IgG был на уровне 1:1600, что выше, чем в подгруппе 1б ($p < 0,001$) и подгруппе 2 ($p < 0,001$). Средние значения индекса avidности составили $88 \pm 1,0\%$, что ниже, чем в подгруппах 1б и 2 ($p < 0,05$), но выше граничных значений. Во всех случаях ДНК ЦМВ был выявлен в содержимом цервикального канала. Полученные результаты свидетельствовали о наличии высокоактивной формы ЦМВ инфекции.

В подгруппе 1б у 44 обследуемых (53%) уровень антител IgM к ЦМВ был в пределах $0,7 \pm 0,2$ ЕД/мл (ОПкр=0,210 ЕД/мл), что значительно ниже, чем в подгруппе 1а ($p < 0,001$). Значения титра антител IgG к ЦМВ также были ниже в предыдущей подгруппе и составили 1:800. Индекс avidности антител IgG не превышал значений $96 \pm 1,0\%$ ($p < 0,001$). ДНК ЦМВ в 13,6% случаев выявлялся в содержимом цервикального канала и в 86,4% случаев – в соскобе с буккального эпителия, что также указывало на обострение инфекционного процесса, но с менее выраженным уровнем вирусной активности.

У всех обследованных подгруппы 2 выявлены типоспецифические антитела IgG к ЦМВ с титром 1:400, что значимо ниже, чем в подгруппах 1а и 1б ($p < 0,001$). Значения индекса avidности достоверно не отличались от показателей в подгруппе 1б и составили $97 \pm 1,3\%$ ($p > 0,05$). ДНК ЦМВ в биологическом материале выявлен не был.

При анализе содержания PlGF в обследуемых подгруппах максимально низкие значения были в под-

группе 1а, которые составили $53,7 \pm 1,61$ пг/мл (контрольная группа – $69,0 \pm 1,28$ пг/мл; $p < 0,001$). В подгруппе 1б показатели протеина были на уровне $61,2 \pm 1,53$ пг/мл ($p < 0,01$) и в подгруппе 2 – $67,0 \pm 1,37$ пг/мл ($p > 0,05$), что указывало на ЦМВ-зависимое влияние выработки сосудистого фактора роста клетками трофобласта.

При исследовании образцов ворсинчатого хориона от ранних самопроизвольных выкидышей (подгруппа 1а) $27 \pm 3,77\%$ были инфицированы ЦМВ. Их морфологическое исследование показало наличие как специфических, так и неспецифических маркеров, отражающих степень повреждаемости клеточных структур ворсинчатого хориона ЦМВ. В первую очередь обращало внимание наличие цитомегалического метаморфоза клеток цитотрофобласта при недоразвитии синцитиотрофобласта во вторичных ворсинах (рис. А).

Это приводило к тому, что до $37 \pm 1,3\%$ терминальных ворсин находилось в состоянии гибели (рис. Б), что значительно уменьшало микроциркуляцию в маточно-плацентарной зоне. Строма таких ворсин была некротизирована (рис. В). Часто встречались аваскулярные ворсины, либо отмечалось нарушение дифференцировки мезенхимальных клеток в сторону образования эндотелия сосудов, что также указывало на редукцию плацентарного кровообращения (рис. Г).

Обсуждение результатов исследования

Особое место в этиологии ранних самопроизвольных выкидышей принадлежит ЦМВ инфекции [1, 4]. Даже бессимптомная ЦМВ инфекция в период ее высокой активности у беременной может привести к выраженным нарушениям формирования плаценты и ее кровеносного русла, вплоть до гибели эмбриона. Этот феномен в значительной степени обусловлен тропизмом ЦМВ к определенным тканям: плацентарным и эмбриональным. Этим можно объяснить наличие нарушений морфогенеза плаценты и эмбриопатий, вызванных ЦМВ инфекцией на ранних сроках беременности.

Следовательно, активация ЦМВ инфекции способствует развитию невынашивания ранних сроков, что согласуется с полученными данными. В 83% случаев были обнаружены типоспецифические антитела к ЦМВ в крови женщин на первом триместре беременности, из которых 68,7% соотносены с обострением заболевания и 31,3% – с латентным ее течением. Среди ЦМВ-серопозитивных женщин высокоактивная форма ЦМВ инфекции встречалась в 15,7% случаев. У этих же женщин отмечалась высокая частота выявления клинических и ультразвуковых признаков угрозы прерывания беременности [7], которая, несмотря на проводимую терапию, завершилась самопроизвольным ее прерыванием на сроке 10-11 недель. В 53% случаев угроза прерывания беременности соотносилась со средней активностью ЦМВ инфекции, что способствовало на фоне проводимой терапии ее пролонгации. При латентном течении заболевания частота развития осложнений беременности не отличалась от таковой в группе ЦМВ-серонегативных женщин.

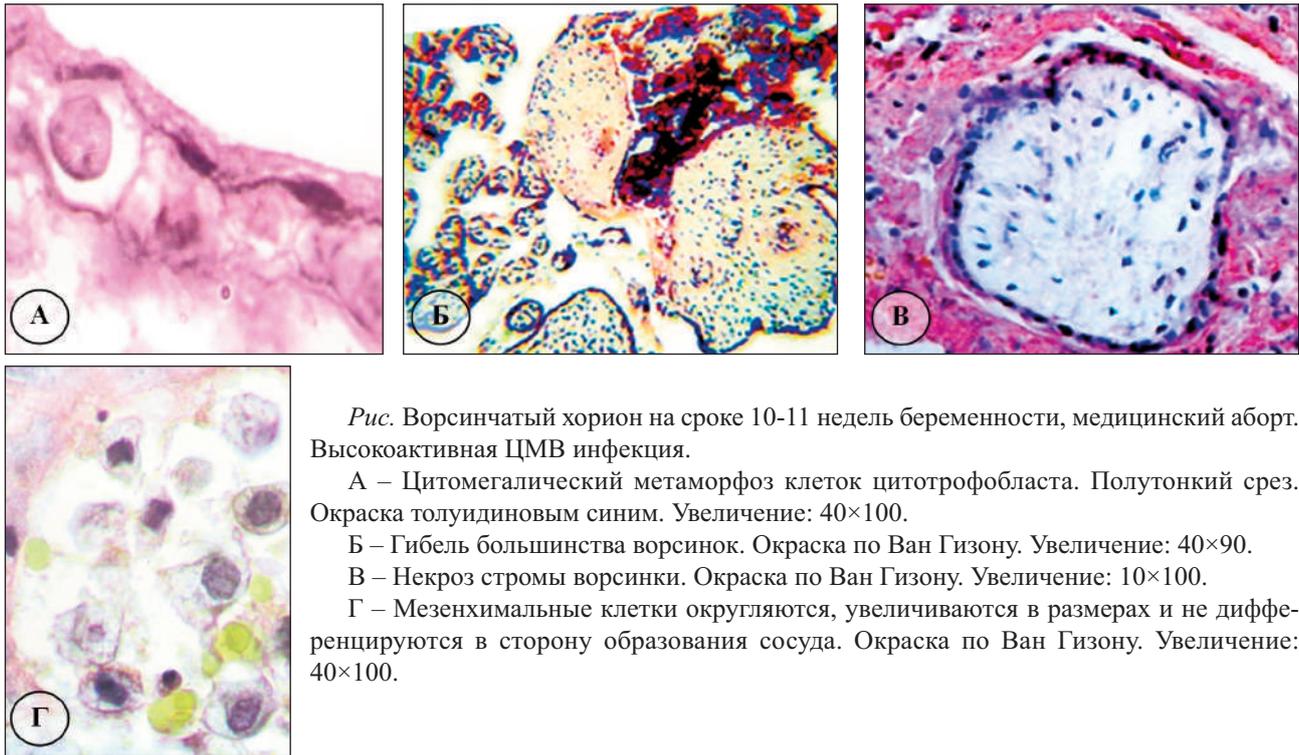


Рис. Ворсинчатый хорион на сроке 10-11 недель беременности, медицинский аборт. Высокоактивная ЦМВ инфекция.

А – Цитомегалический метаморфоз клеток цитотрофобласта. Полутонкий срез. Окраска толуидиновым синим. Увеличение: 40×100.

Б – Гибель большинства ворсинок. Окраска по Ван Гизону. Увеличение: 40×90.

В – Некроз стромы ворсинки. Окраска по Ван Гизону. Увеличение: 10×100.

Г – Мезенхимальные клетки округляются, увеличиваются в размерах и не дифференцируются в сторону образования сосуда. Окраска по Ван Гизону. Увеличение: 40×100.

Одним из возможных патогенетических механизмов развития невынашивания ранних сроков можно считать ЦМВ-зависимое ингибирование секреции гигантскими клетками трофобласта протеина PIGF. Полученные данные согласуются с результатами исследований А.Khaliq et al. [11] и V.Shore et al. [13], в которых показано, что PIGF, с одной стороны, инициирует ангиогенез и повышает проницаемость сосудов внутри плацентарного ложа, с другой – посредством аутокринного механизма действия регулирует инвазию, дифференцировку и метаболическую активность трофобласта в момент плацентации. В то же время структурная готовность маточно-плацентарного кровотока определяется степенью инвазии клеток вневорсинчатого трофобласта в стенки спиральных артерий плацентарного ложа, т.е. в зону анатомического контакта межворсинчатого пространства плаценты и подлежащего эндометрия матки. К 8-10 неделе гестации наступает первая волна инвазии вневорсинчатого трофобласта в плацентарное ложе [3], которая в течение 8-12 недели распространяется на эндометриальные сегменты спиральных артерий и обуславливает формирование постоянного маточно-плацентарного кровотока, адекватного потребностям эмбриона.

Однако при ЦМВ инфицировании формируются условия для недостаточной секреции PIGF, обуславливающей нарушения формирования плаценты и ее тканевых структур. Подавление пролиферативных процессов и дедифференцировка мезенхимальных клеток приводит к появлению аваскулярных ворсин, что отражается на характере маточно-плацентарного кровообращения.

Таким образом, имеются все основания полагать, что установленное нарушение секреции PIGF трофобластом, которое соотносится с активностью ЦМВ инфекции на ранних сроках беременности, представляет

собой весомый патогенетический механизм развития раннего невынашивания, обусловленного недостаточностью инвазии и миграции трофобласта с последующей редуцией маточно-плацентарного кровообращения, гипоплазией плаценты и задержкой развития, либо гибелью эмбриона.

ЛИТЕРАТУРА

- Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве. М.: ГЭОЭТАР-Мед, 2001. 32 с.
- Луценко М.Т., Андриевская И.А., Довжикова И.В. Морфофункциональная характеристика фетоплацентарного комплекса у беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции, и патоморфологические изменения в органах плода // Архив патологии. 2010. Т.72, №4. С.47–49.
- Милованов А.П., Фокин Е.И., Рогова Е.В. Основные патогенетические механизмы хронической плацентарной недостаточности // Архив патологии. 1995. Т.57, № 4. С.11–16.
- Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю., Мисник В.В. Генетические и иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. 2005. №6. С.24–29.
- Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2005. 304 с.
- Соколов Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Т.LVI, №3. С.129–133.
- Andrievskaya I.A., Lucenko 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

8. DiSalvo J., Bayne M.L., Conn G., Kwok P.W., Trivedi P.G., Soderman D.D., Palisi T.M., Sullivan K.A., Thomas K.A. Purification and characterization of a naturally occurring vascular endothelial growth factor-placenta growth factor heterodimer // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol.270, №13. P.7717–7723.

9. Forbes K., Westwood M. Maternal growth factor regulation of placental development and fetal growth // *J. Endocrinol.* 2010. Vol.207, №1. P.1–16.

10. Kurz H., Wilting J., Sandau K., Christ B. Automated evaluation of angiogenic effects mediated by VEGF and PLGF homo- and heterodimers // *Microvasc. Res.* 1998. Vol.55, №1. P.92–102.

11. Khaliq A., Li X.F., Shams M., Sisi P., Acevedo C.A., Whittle M.J., Weich H., Ahmed A. Localization of placenta growth factor (PLGF) in human term placenta // *Growth Factors.* 1996. Vol.13, №3–4. P.243–250.

12. 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.

13. Shore V.N., Wang T.N., Wang T.L., Torry R.G., Caudle M.R., Torry D.S. Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast // *Placenta.* 1997. Vol.18, №8. P.657–669.

14. Tjoa M.L., van Vugt J.M., Mulders M.A., Schutgens R.B., Oudejans C.B., van Wijk I.J. Plasma placenta growth factor levels in midtrimester pregnancies // *Obstet. Gynecol.* 2001. Vol.98, №4. P.600–607.

REFERENCES

1. Kulakov V.I., Gurtovoy B.L., Ordzhonikidze N.V., Tyutyunnik V.L. Cytomegalovirus infection in obstetrics. Moscow: GEOTAR-Med; 2001 (in Russian).

2. Lutsenko M.T., Andrievskaia I.A., Dovzhikova I.V. Morphofunctional characteristics of the fetoplacental complex in pregnant women with an exacerbation of herpes virus infection and pathomorphological changes in fetal organs. *Arkhiv patologii* 2010; 72(4):47–49 (in Russian).

3. Milovanov A.P., Fokin E.I., Rogova E.V. Basic pathogenetic mechanisms of chronic placental insufficiency. *Arkhiv patologii* 1995; 57(4):11–16 (in Russian).

4. Radzinskiy V.Ye., Zapertova Ye.Yu., Misnik V.V. Genetic and immunological aspects of habitual abortion. *Akusherstvo i ginekologiya* 2005; 6:24–29 (in Russian).

5. Sidel'nikova V.M. Habitual pregnancy loss. Moscow: Triada-X; 2007 (in Russian).

6. Sokolov D.I. Vasculogenesis and angiogenesis in development of a placenta. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2007; LVI(3):129–133 (in Russian).

7. Andrievskaya I.A., Lucenko 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

8. DiSalvo J., Bayne M.L., Conn G., Kwok P.W., Trivedi P.G., Soderman D.D., Palisi T.M., Sullivan K.A., Thomas K.A. Purification and characterization of a naturally occurring vascular endothelial growth factor-placenta growth factor heterodimer. *J. Biol. Chem.* 1995; 270(13):7717–7723.

9. Forbes K., Westwood M. Maternal growth factor regulation of placental development and fetal growth. *J. Endocrinol.* 2010; 207(1):1–16.

10. Kurz H., Wilting J., Sandau K., Christ B. Automated evaluation of angiogenic effects mediated by VEGF and PLGF homo- and heterodimers. *Microvasc. Res.* 1998; 55(1):92–102.

11. Khaliq A., Li X.F., Shams M., Sisi P., Acevedo C.A., Whittle M.J., Weich H., Ahmed A. Localization of placenta growth factor (PLGF) in human term placenta. *Growth Factors* 1996; 13(3–4):243–250.

12. 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.

13. Shore V.N., Wang T.N., Wang T.L., Torry R.G., Caudle M.R., Torry D.S. Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast. *Placenta* 1997; 18(8):657–669.

14. Tjoa M.L., van Vugt J.M., Mulders M.A., Schutgens R.B., Oudejans C.B., van Wijk I.J. Plasma placenta growth factor levels in midtrimester pregnancies. *Obstet. Gynecol.* 2001; 98(4):600–607.

Поступила 28.04.2017

Контактная информация

Ирина Анатольевна Андриевская,

доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Correspondence should be addressed to

Irina A. Andrievskaya,

PhD, DSc, Main staff scientist of 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: irina-andrievskaja@rambler.ru