

© ИВАНОВ И. И., ЛЯШЕНКО Е. Н., ПОПОВА-ПЕТРОСЯН Е. В., МЯГКАЯ Н. О.

УДК: 618.56-007.281:616-092:612.017.1

DOI: 10.20333/25000136-2024-2-71-76

Маркеры преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты

И. И. Иванов, Е. Н. Ляшенко, Е. В. Попова-Петросян, Н. О. Мягкая

«Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, Симферополь 295051, Российская Федерация

Цель исследования. Целью нашего исследования являлось анализ и изучение маркеров при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты.

Материал и методы. В ходе нашей работы было проведено исследование у 60 женщин, госпитализированных в ГБУЗ РК «Симферопольская ЦРКБ» г. Симферополь в течение 2018-22 гг. с диагнозом преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты комплекса эмбриотропных антител и проведение иммуногистохимии плаценты.

Результаты. Средний возраст в группе с ПОНРП (60 женщин) составил $28,8 \pm 4,5$ лет. В контрольной группе (10 женщин) – $27,2 \pm 3,0$ лет. Родоразрешение пациенток с клиникой ПОНРП в 100 % случаев было проведено методом кесарева сечения. Полной отслойки плаценты не наблюдалось. По данным морфологического исследования во всех случаях выявлены дистрофические изменения в плодной оболочке, что соответствовало картине острой плацентарной недостаточности. Нами выявлено достоверное повышение С4 ($0,27 \pm 0,01$ г/л). По данным литературы, система комплемента играет важную роль в процессе отторжения.

Заключение. У женщин с ПОНРП достоверно увеличены антитела к бета-2 гликопротеину и белкам S100 в сыворотке крови. Таким образом, их можно отнести к эмбриотропным маркерам гуморального звена иммунного ответа при ПОНРП. Отмечен рост белка HIF1 α в плаценте. Возрастные экспрессии этого белка в цитоплазме клеток на поздних сроках беременности может свидетельствовать о гипоксических состояниях, что мы и наблюдали в группе с отслойкой плаценты.

Ключевые слова: беременные женщины, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, асфиксия, гуморальный иммунный ответ, лимфоциты.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Иванов ИИ, Ляшенко ЕН, Попова-Петросян ЕВ, Мягкая НО. Маркеры преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(2):71-76. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-71-76

Markers of premature abruption of a normally located placenta

I. I. Ivanov, E. N. Lyashenko, E. V. Popova-Petrosyan, N. O. Miagkaia

Order of the Red Banner of Labour Medical institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol 295006, Russian Federation

The aim of the research. The aim of our study was to analyse and study markers in premature abruption of a normally located placenta.

Material and methods. In the course of our work, a study was conducted at the Simferopol Central Regional Clinical Hospital in Simferopol on a complex of embryotropic antibodies as well as immunohistochemistry of the placenta for women hospitalised with the diagnosis of premature abruption of normally located placenta in 2018-2022.

Results. The mean age in the group with premature abruption of a normally located placenta (60) was 28.8 ± 4.5 years. In the control group (10), it was 27.2 ± 3.0 years. The delivery of patients with clinical picture of PANLP was carried out by caesarean section in 100 % of cases, complete abruption of the placenta was not observed. According to the morphological analysis, dystrophic changes in the foetal membrane were revealed in all cases, which corresponded to the picture of acute placental insufficiency. We revealed a significant increase in C4 (0.27 ± 0.01 g/l). According to the literature, the complement system plays an important role in the process of rejection.

Conclusion. In women with premature abruption of a normally located placenta, antibodies to beta-2 glycoprotein and S100 protein in blood serum were significantly increased, thus they can be attributed to embryotropic markers of the humoral link of the immune response in PANLP. An increase in the HIF1 α protein in the placenta has been noted. An increase in the expression of this protein in the cytoplasm of cells in late pregnancy may indicate hypoxic conditions, which we observed in the group with placental abruption.

Key words: pregnant women, premature abruption of a normally located placenta, asphyxia, humoral immune response, lymphocytes.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Ivanov II, Lyashenko EN, Popova-Petrosyan EV, Miagkaia NO. Markers of premature abruption of a normally located placenta. *Siberian Medical Review.* 2024;(2):71-76. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-71-76

Введение

Ежегодно в мире происходит около 3-4 млн. мертворождений. Причинами мертворождения могут быть множество тяжелых состояний, но преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) по праву является одной из наиболее частых патологий, приводящих к перинатальной смерти. В настоящий момент многими учеными

и врачами изучаются критерии, по которым можно спрогнозировать исходы ПОНРП. Зарубежными авторами предложено несколько классификаций ПОНРП: тяжелая и легкая отслойка упоминается в работах С. V. Ananth et al. и М. Kasai et al. Эти авторы делят пациенток с ПОНРП на группу с наружным кровотечением и группу с болями внизу живота. Данные классификации могут помочь на ранних

этапах постановки диагноза и предположить дальнейшее появление осложнений [1, 2].

Также изучаются факторы риска, которые могут способствовать возникновению ПОНРП. К примеру, в работах С. V. Ananth et al. и М. Kasai et al. представлены результаты изучения частоты отслойки в зависимости от возраста матери и года родов за три десятилетия в семи странах. Результаты подтверждают сильное влияние возраста матери на ПОНРП. Кроме того, авторы отмечают зависимость ПОНРП от распределения факторов риска в разных странах, особенно курения [3]. Другие авторы пишут о данных, полученных в результате лабораторных и инструментальных методов исследования беременных, которые могут быть предикторами развития ПОНРП [4, 5, 6, 7].

Несмотря на активное изучение рисков тяжелого течения ПОНРП, замечен рост материнской смертности из-за таких осложнений, как послеродовое кровотечение, ДВС-синдром и геморрагический шок. Грозным осложнением ПОНРП является маточно-плацентарная апоплексия в результате геморрагического пропитывания миометрия, которое до последнего времени лечили с помощью гистерэктомии. Сейчас существует много достоверных данных об эффективности операций, таких как эмболизация или перевязка маточных артерий, наложение компрессионного гемостатического шва по В-Лунч [8, 9, 10]. Только тщательное изучение клеточных механизмов патогенеза ПОНРП может помочь предотвратить развитие осложнений и сохранить жизнь матери и ребенка.

Известно, что в основе процессов отторжения лежит отложение иммунных комплексов в трофобласте, его структурная неполноценность, нарушение ангиогенеза и транспорта кислорода через плаценту. Нарастание гипоксии в тканях активирует фактор гипоксии 1 (HIF-1). Фактор гипоксии 1 представляет собой гетеродимер, состоящий из субъединиц HIF-1 α и HIF-1 β , который присутствует у всех видов многоклеточных. Экспрессия и активность субъединицы HIF-1 α строго регулируются O₂-зависимыми процессами гидроксирования с участием остатков пролина и аспарагина. В ответ на гипоксию HIF-1 активирует транскрипцию генов-мишеней [11, 12, 13]. Многие из этих генов-мишеней способствуют выживанию клеток путем ускорения доставки O₂ в ткани, лишенные кислорода (например, эритропоэтина) путем содействия образованию новых сосудов (например, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)) путем увеличения транспорта глюкозы (например, переносчика глюкозы-1 (Glut-1)) и путем повышения уровней гликолитических ферментов (например, лактатдегидрогеназы А). Эти адаптивные реакции выполняют важные функции в физиологических процессах и процессах развития, таких как ангиогенез и эритропоэз, а также в патофизиологических состояниях, таких как ишемия [14, 15]. Таким образом, можно сделать вывод, что определение уровня экспрессии

фактора гипоксии альфа и эндотелиального фактора сосудистого роста будет свидетельствовать о высоком риске гипоксии и ПОНРП.

Также, по данным научной литературы установлено, что не менее важна роль антител и системы комплемента в процессе отторжения, а именно в гуморальном механизме острого и гиперострого отторжения [16, 17]. Существует точка зрения, что наиболее распространенные проявления нарушений физиологического течения беременности, к которым относятся привычное невынашивание, преэклампсия, угрожающий аборт и преждевременные роды, являются синдромами отторжения фетального трансплантата. Представлено множество доказательств, свидетельствующих о наличии в этих случаях клеточно-опосредованных механизмов, аналогичных происходящим при отторжении в трансплантологии. Однако относительно роли гуморальных факторов при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты имеющиеся данные противоречивы и практически отсутствуют [18, 19].

Целью нашего исследования являлся анализ и изучение диагностических маркеров при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты.

Материал и методы

В ходе нашей работы было проведено исследование комплекса эмбриотропных антител и проведение иммуногистохимии плаценты у 60 женщин, госпитализированных в ГБУЗ РК «Симферопольская ЦРКБ» г. Симферополь в течение 2018-22 гг. с диагнозом преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Нами было сформировано две группы, I-я – пациентки с ПОНРП (n=60) и II-я контрольная группа, в которую входят здоровые беременные в сроке гестации 38-40 недель (n=10). Критериями включения послужили женщины репродуктивного возраста с диагнозом ПОНРП в сроке 35-38 недель. Критерии невключения: возраст после 40 лет, срок беременности до 35 недель, угроза преждевременных родов, многоводие, маловодие, резус конфликт, антифосфолипидный синдром. У всех беременных были проанализированы данные из анамнеза сопутствующая экстрагенитальная патология, результаты наблюдений за течением беременностей и родов и результаты дополнительных исследований. Все пациентки были проинформированы и дали письменное информированное согласие на участие в данном научном исследовании согласно Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

Обследование пациенток проводилось в лаборатории Гемотест г. Симферополь методом ИФА с использованием тест-систем «Cytimmune» (США).

1. Определение иммуноглобулина IgA, иммуноглобулина IgM, иммуноглобулина IgG в сыворотке крови.
2. Белки S 100 в сыворотке крови.

3. Антитела к бета- 2 гликопротеину класса IgM, IgG в сыворотке крови.
4. Антитела к кардиолипину класса IgM, IgG в сыворотке крови.
5. Антинуклеарный фактор на клеточной линии HEp-2 в сыворотке крови.
6. Компонент комплемента C3 в сыворотке крови.
7. Компонент комплемента C4 в сыворотке крови.

Иммуногистохимические исследования были выполнены на базе ЦНИЛ Медицинского института им. С.И. Георгиевского. С помощью метода иммуногистохимии определяли количество клеток, экспрессирующих CD4 и CD8 рецепторы, а также уровень экспрессии фактора гипоксии альфа (HIF1 α) и эндотелиального фактора сосудистого роста (VEGF). Постановку реакции осуществляли в автоматическом иммуногистостейнере Bond-MAX (Leica Biosystems Pty, Australia) с использованием стандартного протокола окрашивания. Для детекции использовали систему Polimer Refine Detection (Leica, Германия). Применяли готовые к использованию первичные мышиные античеловеческие моноклональные антитела CD4 (клон 4B12) и CD8 (клон 4B11) (Bond, Великобритания); концентрированные кроличьи моноклональные антитела HIF-1 alpha (клон EP118) в разведении 1:150 (Epitomics, США); концентрированные кроличьи поликлональные антитела к васкулярному эндотелиальному фактору роста VEGF в разведении 1:100 (Thermo scientific, США). Полученные после окрашивания стекла сканировали на сканере гистопрепаратов Aperio CS2 (Leica, США) при увеличении в 20 раз, а затем просматривали изображения в программе Aperio ImageScope v 12.3.2.5030. На препаратах в десяти полях зрения подсчитывали количество CD4+ и CD8+ клеток. Оценивали процент положительно окрашенных на марке VEGF и HIF1 α синцитиотрофобластов, учитывая яркость реакции (оценивали в баллах от 1 до 3). Вычисляли среднее арифметическое по каждому случаю.

Полученные данные подвергали статистической обработке в программе Statistica 10 с использованием методов описательной статистики: определяли характер распределения данных методом Колмагорова-Смирнова. При отсутствии нормального распределения вычисляли медиану (Me) и процентилю. Рассчитывали 25-й (P25) и 75-й (P75) процентилю. Для описания нормально распределенных данных (возраст) использовали средние арифметические и их стандартные отклонения. Отличия между группами оценивали с использованием метода Манна-Уитни, считая статистически значимыми отличия при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст в группе с ПОНРП составил $28,24 \pm 2,26$ лет (Me=28 [27; 30]). В контрольной группе - $27,45 \pm 2,8$ лет (Me=26 [25; 30]). Повторнобеременными были 54 (90,0 %). Роды в анамнезе составили 63

(70,0 %). Отягощенный акушерский анамнез – 36 (60,0 %), самопроизвольные прерывания беременности диагностированы в 24 (40,0 %), преждевременные роды в 12 (20,0 %).

У 60,0 % пациенток в группе с ПОНРП выявлена анемия. Угроза прерывания беременности выявлена в 10,0 % случаев, хроническая плацентарная недостаточность выявлена в 5,0 % случаев, низкая плацентация в 20,0 % случаев, острые респираторные инфекции перенесли во время беременности 10,0 % пациенток.

По данным микроскопического и микробиологического исследований нормоценоз влагалища наблюдался у всех беременных.

Родоразрешение пациенток с клиникой ПОНРП в 100 % случаев было проведено методом кесарева сечения. Кровопотеря в среднем составила 800-1000 мл (Me=875 [825; 900]). Дети родились по шкале Апгар на 6-7 баллов (Me=6 [6; 7]) с весом 2090-3050 (Me=3020 [3000; 3040]).

Находились под наблюдением в ПИТ. Перинатальной смертности в данной исследуемой группе не отмечалось.

По данным морфологического исследования, во всех случаях выявлены дистрофические изменения в плодной оболочке, микротромбоз, кальциноз и инфаркты, что соответствовало картине острой плацентарной недостаточности, патогенез которой складывается из поражения эндотелия, гемодинамических нарушений в маточно-плацентарных сосудах и нарушений в системе гемостаза морфологическими изменениями в плаценте (гипоплазия плаценты, дистрофические изменения, спазм и облитерация сосудов, микротромбоз, кальциноз и инфаркты). Гистологические изменения при плацентарной недостаточности являются универсальными как при инфекциях, так при аутоиммунных заболеваниях.

При исследовании иммунного статуса уровень IgA и IgG в крови у исследуемых беременных не отличался от показателей физиологической нормы (IgA 0,7-4,0 г/л, IgG 7-16 г/л), но содержание IgM (1,4 [1,1; 1,7]) было статистически значимо ниже ($p=0,001$), чем в контрольной группе, что позволяет предположить функциональную неполноценность гуморального иммунитета и нарушения в его работе (табл. 1).

Нами выявлено статистически значимое повышение C4 (0,27 [0,26; 0,28] г/л) и C3 (0,27 [0,26; 0,28] г/л). По данным литературы, система комплемента играет важную роль в процессе отторжения. Антителозависимая активация комплемента инициирует развитие эндотелиальной дисфункции и системного воспаления, которое ведет к увеличению экстравазации аллоиммунных иммунокомпетентных клеток и прогрессированию отторжения. Интересно, что по данным литературы, отложение в капиллярах C4cd-компонента комплемента является маркером опосредованного анти-HLA АТ отторжения трансплантата. Активация системы комплемента обычна

Таблица 1
Исследование суммарного значения иммуноглобулинов и системы комплемента (Me [Q1; Q3])

Table 1
Analysis of the total value of immunoglobulins and the complement system (Me [Q1;Q3])

	Ig A г/л	Ig M г/л	Ig G г/л	C3 г/л	C4 г/л
Основная группа (n=60)	2,0 [0,78;2,9]	1,4 [1,1;1,7]*	9,55 [9,11;9,79]	1,85 [1,83;1,86]*	0,27 [0,26;0,28]*
Контрольная группа (n=10)	2,01 [1,7;2,1]	2,05 [1,6;2,7]	9,35 [9,1;9,6]	1,07 [1,06;1,85]	0,25 [0,23;0,27]
p	0,993	0,001	0,236	0,027	0,036

для инфекционного процесса, но комплемент может также быть активирован различными эндогенными сигналами, включая гипоксию или стресс (табл. 1).

В наших исследованиях мы обнаружили статистически значимое увеличение антител к бета- 2 гликопротеину (30,44 [28,16; 33,56] Ед/мл) и белкам S100 (0,25 [0,21; 0,34] Мкг/л) в сыворотке крови. Роста антител к кардиолипину класса IgM, IgG и Нер-2 титра в сыворотке крови не наблюдалось (табл. 2). По литературным данным, именно бета- 2 гликопротеин способствует подавлению иммунитета материнского организма. Белки S100 в организме человека участвуют в росте и дифференцировки клеток, транскрипции, фосфорилировании белков, регулируют апоптоз. То есть принимают важную роль в процессах эмбрионального развития. Их повышение приводит к патологическому развитию гестационного процесса.

Антинуклеарный фактор на Нер-2-клетках является стандартом для диагностики аутоиммунных процессов, так как позволяет обнаружить антинуклеарные антитела к ядрам клеток собственного организма. Мы не обнаружили достоверных изменений его количества у женщин с преждевременной отслойкой плаценты. В исследуемой группе титр совпадал с контрольной (1:160).

У пациенток с отслойкой плаценты отмечено уменьшение CD4+ и CD8+ клеток по отношению к пациенткам из группы контроля. При этом наиболее сильным и статистически значимым было снижение

Таблица 2
Уровень эмбриотропных антител (Me [Q1; Q3])
Table 2
The level of embryotropic antibodies (Me [Q1;Q3])

Группа	Ат к кардиолипину Ig M Ед/мл	Ат к кардиолипину Ig G Ед/мл	Ат к В-2 гликопротеину Ед/мл	S 100 Мкг/л
Основная группа (n=60)	0,60 [0,49;0,73]	0,40 [0,38;0,47]	30,44 [28,16;33,56]*	0,25 [0,21;0,34]*
Контрольная группа (n=10)	0,78 [0,55;0,99]	0,51 [0,34;0,72]	4,13 [0,39;6,77]	0,105 [0,05;0,19]
p	P=0,075	P=0,094	p<0,001	p<0,001

Таблица 3
Уровень экспрессии маркеров CD4, CD8, HIF1α, VEGF в плаценте пациенток из контрольной и основной групп (Me [Q1; Q3])

Table 3
The level of expression of CD4, CD8, HIF1α, VEGF markers in the placenta of patients from the control and the main groups (Me [Q1;Q3])

Маркеры	Контрольная группа	Основная группа	p
CD4, кол-во клеток	3,3 [2,9; 3,9]	1,2 [1,1; 1,8]	0,036
CD8, кол-во клеток	2,6 [2,3; 2,8]	2,3 [1,4; 2,4]	0,143
HIF % позитивных клеток	57 [46,5; 76,0]	79 [55; 79]	0,403
HIF интенсивность окрашивания	1[1; 1]	1[1; 1]	0,916
VEGF % позитивных клеток	93 [91; 93]	94 [94; 96]	0,117
VEGF интенсивность окрашивания	3 [2; 3]	3 [3; 3]	0,676
CD4/CD8	1,43 [1,0; 1,5]	0,79 [0,5; 0,9]	0,347

числа CD4+ клеток на 63 % (табл. 3). Количество клеток с фенотипом CD8+ изменилось незначительно (рис. 1). Естественным образом изменилось и соотношение данных групп клеток в меньшую сторону. Замечено, что данные изменения коснулись главным образом лимфоцитов в сосудах ворсин, а не в материнской крови.

Экспрессия маркеров гипоксии отличалась неоднородностью. В различных участках окраска варьировала по интенсивности и числу окрашенных клеток, однако в контрольной группе редко превышала слабую степень интенсивности. Согласно литературным данным, в нормальной плаценте синцитиотрофобласты экспрессируют HIF1α, особенно на сроках беременности 7-10 недель, что обеспечивает устойчивость к физиологической гипоксии. Возрастание экспрессии этого белка в цитоплазме клеток на поздних сроках беременности может свидетельствовать о гипоксических состояниях, что мы и наблюдали в группе с отслойкой плаценты. Здесь позитивными были 79 % клеток (рис. 2). Повышение уровня фактора гипоксии (HIF) индуцирует производство клеткой ряда цитокинов, в том числе и эндотелиального сосудистого фактора роста. Несмотря на то, что синцитиотрофобласты интенсивно экспрессируют данный фактор в норме, в основной группе было замечено незначительное усиление сигнала (рис. 2).

Таким образом, возрастание белка HIF1α в цитоплазме клеток говорит о гипоксических процессах в плаценте, возникающих при отслойке плаценты. Снижение уровня CD4+ характерно при нарушениях вынашивания плода.

При исследовании взаимосвязи между гуморальными маркерами бета- 2 гликопротеин, белков S100 в сыворотке крови и маркерами CD4, CD8, HIF1α, VEGF в плаценте положительной корреляционной связи нами не выявлено.

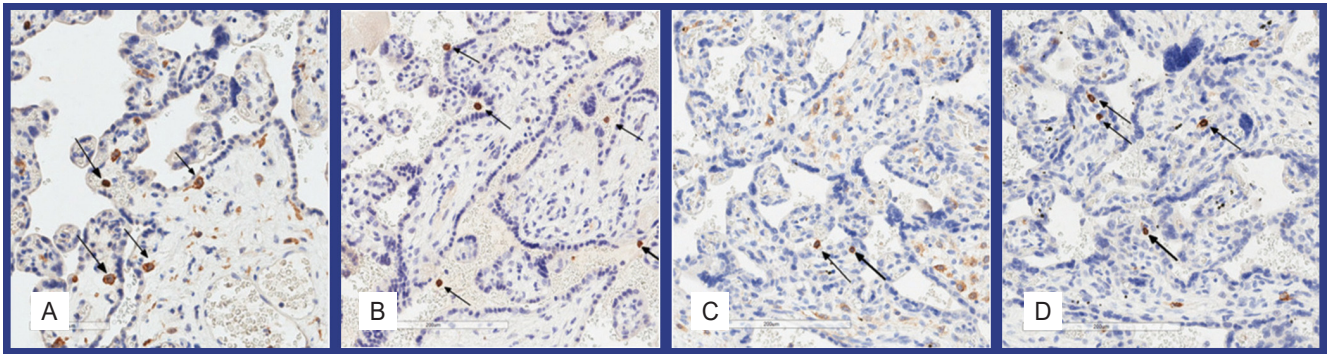


Рисунок 1. Иммуногистохимическое окрашивание с маркерами CD4 и CD8.

A – CD4⁺ клетки в контрольной группе (стрелки)

B – CD8⁺ клетки в контрольной группе (стрелки)

C – CD4⁺ клетки в основной группе (стрелки)

D – CD8⁺ клетки в основной группе (стрелки).

Figure 1. Immunohistochemical staining with CD4 and CD8 markers.

A – CD4⁺ cells in the control group (arrows)

B – CD8⁺ cells in the control group (arrows)

C – CD4⁺ cells in the main group (arrows)

D – CD8⁺ cells in the main group (arrows).

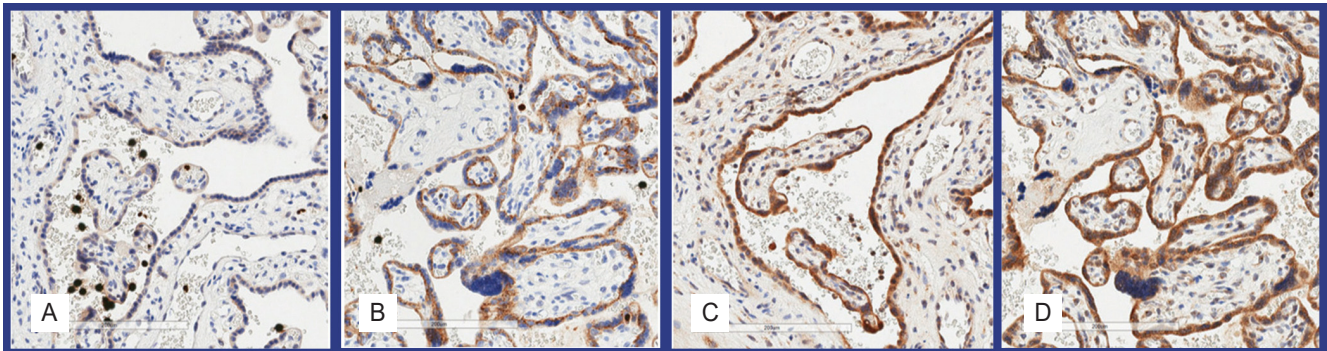


Рисунок 2. Уровень экспрессии HIF1α в контрольной (A) и основной (B) группах. Уровень экспрессии VEGF в контрольной (C) и основной (D) группах.

Figure 2. The expression level of HIF1α in the control (A) and the main (B) groups. Expression level of VEGF in the control (C) and the main (D) groups.

Выводы

Преждевременная отслойка плаценты - полиэтиологическая патология, имеющая тенденцию к омоложению (45 (75 % беременных с ПОНРП были до 35 лет).

При ПОНРП содержание IgM (1,4 [1,1; 1,7]) было статистически значимо ниже ($p=0,001$), чем в контрольной группе, что позволяет предположить функциональную неполноценность гуморального иммунитета и нарушения в его работе.

Система комплемента играет важную роль в процессе отторжения. В основной группе обнаружено статистически значимое повышение C4 (0,27 [0,26; 0,28] г/л) и C3 (1,85 [1,83; 1,86] г/л).

У женщин с ПОНРП достоверно увеличены антитела к бета- 2 гликопротеину (30,4 [28,16; 33,56] Ед/мл) и белкам S100 (0,25 [0,21; 0,34] Мкг/л) в сыворотке крови. Таким образом, их можно отнести к эмбриотропным маркерам гуморального звена иммунного ответа при ПОНРП.

У пациенток с отслойкой плаценты отмечено статистически значимое снижение числа CD4⁺ клеток (1,2 [1,1; 1,8] при $p=0,036$) по отношению к пациенткам из группы контроля.

Отмечен рост белка HIF1α в плаценте. Возрастание экспрессии этого белка в цитоплазме клеток на поздних сроках беременности может свидетельствовать о гипоксических состояниях, что мы и наблюдали в группе с отслойкой плаценты.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323.

Литература / References

1. Ananth CV, Lavery JA, Vintzileos AM, Skupski DW, Varner M, Saade G. Severe placental abruption: clinical definition and associations with maternal complications. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016; 214(2):272.e1-9. DOI: M10.1016/j.ajog.2015.09.069

2. Kasai M, Aoki S, Ogawa M, Kurasawa K, Takahashi T, Hirahara F. Prediction of perinatal outcomes based on primary symptoms in women with placental abruption. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2015;(41):6:850-856. DOI: 10.1111/jog.12637

3. Ananth CV, Keyes KM, Hamilton A, Gissler M, Wu C, Liu S, Luque-Fernandez MA, Skjarven R, Williams MA, Tikkanen M, Cnattingius S. An international contrast of rates of placental abruption: an age-period-cohort analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):3-15. DOI: 10.1371/journal.pone.0125246

4. Khan S, Chughani G, Amir F, Bano K. Frequency of Abruption Placenta in Women With Pregnancy-Induced Hypertension. *Cureus*. 2022;14(1):e21524. DOI:10.7759/cureus.21524

5. Rasmussen S, Ebbing C, Linde LE, Baghestan E. Placental abruption in parents who were born small: registry-based cohort study. *BJOG*. 2018;125(6):667-674. DOI:10.1111/1471-0528.14837

6. Odame Anto E, Owiredu WKBA, Sakyi SA, Turpin CA, Ephraim RKD, Fondjo LA, Obirikorang C, Adua E, Acheampong E. Adverse pregnancy outcomes and imbalance in angiogenic growth mediators and oxidative stress biomarkers is associated with advanced maternal age births: A prospective cohort study in Ghana. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200581. DOI:10.1371/journal.pone.0200581

7. Corsi DJ, Walsh L, Weiss D, Hsu H, El-Chaar D, Hawken S, Fell DB, Walker M. Association Between Self-reported Prenatal Cannabis Use and Maternal, Perinatal, and Neonatal Outcomes. *JAMA*. 2019;322(2):145-152. DOI:10.1001/jama.2019.8734

8. Зиганшин АМ, Нагимова ЭМ, Мараканов РМ, Мудров ВА. Материнская смертность: структура и пути решения проблемы. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2021;70(5):5-14. [Ziganshin AM, Nagimova EM, Marakanov RM, Mudrov VA. Maternal mortality: structure and solutions to the problem. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2021;70(5):5-14. (In Russian)] DOI:10.17816/JOWD77771

9. Omurbekova M. Organ-saving operation in utero-placental apoplexy. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2018;2(48):56-8. DOI:10.23950/1812-2892-JCMK-00547

10. Жаркин НА, Лавенюкова ЕМ, Мирошников АЕ. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Эпидемиология, факторы риска, прогнозирование, исходы. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(3):20-24. [Zharkin NA, Lavenyukova EM, Miroshnikov AE. Premature detachment of normally situated placenta. Epidemiology, risk factors, prognosis, outcomes. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(3):20-24. (In Russian) DOI:10.17116/rosakush201818320-24]

11. Ciampa EJ, Flahardy P, Srinivasan H, Jacobs C, Tsai L, Karumanchi SA, Parikh SM. Hypoxia-inducible factor 1 signaling drives placental aging and can provoke preterm labor. *Elife*. 2023;12:RP85597. DOI:10.7554/eLife.85597

12. Heß V, Kasim M, Mathia S, Persson PB, Rosenberger C, Föhling M. Episodic Hypoxia Promotes Defence Against Cellular Stress. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 2019;52(5):1075-1091. DOI:10.33594/000000073

13. Zhao H, Kalish FS, Wong RJ, Stevenson DK. Hypoxia regulates placental angiogenesis via alternatively activated macrophages. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018;80(3):e12989. DOI:10.1111/aji.12989

14. Bruik RK. Expression of the gene encoding the proapoptotic Nip3 protein is induced by hypoxia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000; (97): 9082-9087. DOI:10.1073/pnas.97.16.9082

15. Mandal K, Sangabathuni S, Haghniaz R, Kawakita S, Mecwan M, Nakayama A, Zhang X, Edalati M, Huang W, Lopez

Hernandez A, Jucaud V, Dokmeci MR, Khademhosseini A. Oxygen-generating microparticles downregulate HIF-1 α expression, increase cardiac contractility, and mitigate ischemic injury. *Acta biomaterialia*. 2023;(159):211-225. DOI:10.1016/j.actbio.2023.01.030

16. Chang Y, Li X, Cheng Q, Hu Y, Chen X, Hua X, Fan X, Tao M, Song J, Hu S. Single-cell transcriptomic identified HIF1A as a target for attenuating acute rejection after heart transplantation. *Basic Research in Cardiology*. 2021;116(1):64. DOI:10.1007/s00395-021-00904-5

17. Xu H, Abuduwufuer A, Lv W, Zhou Z, Yang Y, Zhang C, Hu J. The role of HIF-1 α -VEGF pathway in bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2019;14(1):27. DOI:10.1186/s13019-019-0832-z

18. Зиганшин АМ, Нагимова ЭМ, Мудров ВА, Кулавский ВА. Проблема диагностики массивных акушерских кровотечений. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(1):8892. [Ziganshin AM, Nagimova EM, Mudrov VA, Kulavskii VA. The diagnostic problem of massive obstetric haemorrhage. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(1):8892. (In Russian) DOI:10.17116/rosakush20212101188]

19. Тошева ИИ, Ихтиярова ГА. Исходы беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек. *Мать и дитя*. 2020; 3(1):16-19. [Tosheva II, Ikhtiyarova GA. Pregnancy outcomes in preterm premature rupture of the membranes. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(1):16-19. (In Russian) DOI:10.32364/2618-8430-2020-3-1-16-19]

Сведения об авторах

Иванов Игорь Исаакович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; адрес: Российская Федерация, 295006, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7, тел.: +7 (978) 040-49-80, e-mail: provivanov@mai.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5261-4851>

Ляшенко Елена Николаевна, к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; адрес: Российская Федерация, 295006, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7, тел.: +7 (978) 043-16-40, e-mail: helen.lyashenko@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4350-5020>

Попова-Петросян Елена Валериевна, к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; адрес: Российская Федерация, 295006, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7, тел.: +7 (978) 067-29-51, e-mail: elena-krwt@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9167-6035>

Мязгая Наталья Олеговна, студентка Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; адрес: Российская Федерация, 295006, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7, тел.: +7 (978) 613-29-24, e-mail: myagkaja.n@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-5619-0423>

Author information

Igor I. Ivanov, Dr. of Med. Sci., Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Order of the Red Banner of Labour Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; Address: 5/7, Lenin boulevard, Simferopol, Russian Federation 295006; Phone: +7 (978) 040-49-80, e-mail: provivanov@mai.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5261-4851>.

Elena N. Lyashenko, Cand. Med. Sci., Associated Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Order of the Red Banner of Labour Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; Address: 5/7, Lenin boulevard, Simferopol, Russian Federation 295006; Phone: +7 (978) 043-16-40, e-mail: helen.lyashenko@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4350-5020>.

Elena V. Popova-Petrosyan, Cand. Med. Sci., Associated Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Order of the Red Banner of Labour Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; Address: 5/7, Lenin boulevard, Simferopol, Russian Federation 295006; Phone: +7 (978) 067-29-51, e-mail: elena-krwt@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9167-6035>.

Natal'ia O. Myagkaja, student, Order of the Red Banner of Labour Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; Address: 5/7, Lenin boulevard, Simferopol, Russian Federation 295006; Phone: +7 (978) 613-29-24 e-mail: myagkaja.n@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-5619-0423>

Дата поступления: 15.11.2023
Дата рецензирования: 12.03.2024
Принято к публикации: 26.03.2024

Received 15 November 2023
Revision Received 12 March 2024
Accepted 26 March 2024