

УДК 618.33:616.12-007-02:618.36-07

Ю.В. Дудеріна

## Плацентарні фактори у вагітних з ізольованими вадами серця в плода

Інститут післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна  
КНП «Київський міський пологовий будинок № 5», Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 3(95): 6-11; doi 10.15574/PP.2023.95.6

**For citation:** Duderina YV. (2023). Placental factors in pregnant women with isolated heart disease of the fetus. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(95): 6-11. doi: 10.15574/PP.2023.95.6.

Плацента як унікальний і тимчасовий орган у людини забезпечує розвиток і захист плода, експресію ангіогенних та антиангіогенних факторів та їхніх рецепторів. Цілісність фетоплацентарного ендотеліального бар'єру має вирішальне значення для розвитку органів плода, особливо серцево-судинної системи. Фактор росту плаценти (PLGF — placental growth factor) регулює морфофункціональне становлення матково-плацентарної судинної системи і може змінюватися залежно від терміну гестації та за різних патологічних станів вагітної. Оскільки існує диференційна експресія PLGF та розчинної форми fms-подібної тирозинкінази (sFlt-1) у різні терміни вагітності та їхня конкуруюча взаємодія, доцільним є вивчення їхнього вмісту в крові вагітної як індикатора регуляції судинної системи плаценти за патологічних станів жінки та плода.

**Мета** — визначити вміст плацентарних факторів, зокрема PLGF та sFlt-1, у сироватці крові вагітних з ізольованою вродженою вадою серця (ВВС) у плода для підвищення ефективності діагностики та можливостей прогнозування розвитку вад серця.

**Матеріали та методи.** Роботу виконано на основі клінічного проспективного дослідження госпітальної вибірки з використанням методу дослідження «випадок-контроль», з оцінкою клінічних і лабораторних даних у 30 вагітних з ізольованою ВВС у плода (досліджувана група) та у 60 вагітних зі здоровим плодом (контрольна група). З метою мінімізації впливу різних факторів ризику виникнення вад серця у плода визначено критерії відбору вагітних із несиндромальними формами ВВС та контрольної групи. Використано клінічні, лабораторний та статистичний методи. Рівень індикаторів ангіогенезу у сироватці крові вагітних обох груп визначено імуноферментним методом в одиницях пг/мл в III триместрі вагітності. Статистичний аналіз проведено засобами пакету R-програми. Використано ROC-аналіз та AUC (area under ROC curve) для його кількісної інтерпретації. Статистично значущими прийнято розбіжності за  $p < 0,05$ .

**Результати.** За результатами дослідження, вік жінок досліджуваної групи коливався у межах 17–39 років і становив у середньому  $28,36 \pm 5,12$  року, а вік жінок контрольної групи — від 17 до 39 років;  $29,63 \pm 5,39$  року ( $p = 0,239$ ). Середній гестаційний термін жінок досліджуваної групи на момент госпіталізації відповідав  $28,26 \pm 8,45$  тижня. У досліджуваній групі середній рівень PLGF варіював у межах  $93,73 \pm 77,32$  пг/мл, тоді як у контрольній групі —  $198,63 \pm 168,27$  пг/мл ( $p = 0,002$ ). Рівень sFlt-1 у сироватці крові жінок досліджуваної групи відповідав у середньому  $9779,44 \pm 5407,53$  пг/мл, натомість у вагітних контрольної групи —  $3124,6 \pm 1624,53$  ( $p < 0,001$ ). Співвідношення sFlt/PLGF у досліджуваній групі дорівнювало  $180,9 \pm 151,1$ , у контрольній групі —  $15,76 \pm 14,7$ , що вказувало на високий вміст антиангіогенного фактора в крові жінок досліджуваної групи.

**Висновки.** Отримані результати у вигляді зниження PIGF у крові вагітних із ВВС у плода та підвищення антиангіогенного фактора в цій групі в III триместрі порівняно зі здоровим плодом свідчать про порушення ангіогенезу у фетоплацентарній системі. Аналіз даних віку вагітних обох груп не виявив статистично значущої різниці між ними. Завдяки застосуванню багатфакторної моделі логістичної регресії був створений «калькулятор ризику» ВВС, який, використовуючи рівні плацентарних факторів вагітної, розраховує ймовірність виникнення серцевої вади плода. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. На проведення дослідження отримано інформовану згоду пацієнток. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вагітність, плацентарні фактори, вроджені вади серця.

### Placental factors in pregnant women with isolated heart disease of the fetus

Y.V. Duderina

Institute of Postgraduate Education of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine  
Municipal Non-Profit Enterprise «Kyiv City Maternity Hospital No. 5», Ukraine

The placenta, as a unique and transient organ in humans, ensures the development and protection of the fetus, the expression of angiogenic and antiangiogenic factors and their receptors. The integrity of the fetoplacental endothelial barrier is critical for the development of fetal organs, especially the cardiovascular system. Placental growth factor (PLGF) regulates the morphologic and functional development of the uteroplacental vasculature and can vary with gestational age and in various pathologic conditions of the pregnant woman. Since there is a differential expression of PLGF and soluble form of fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) at different gestational ages and their competitive interaction, it is advisable to study their level in the blood of a pregnant woman as indicators of regulation of the placental vascular system in pathological conditions of the woman and fetus.

**Purpose** — to determine the levels of placental factors, namely PLGF and sFlt-1, in the serum of pregnant women with isolated congenital heart disease (CHD) in the fetus to increase the effectiveness of diagnostics and the ability to predict heart diseases.

**Materials and methods.** The work was based on a prospective clinical study of a hospital sample, using the case-control study method, with the evaluation of some clinical and laboratory data in 30 pregnant women with isolated fetal CHD (study group) and 60 pregnant women with a healthy fetus (control group). In order to minimize the influence of various risk factors for fetal heart disease, the criteria for selecting pregnant women with non-syndromic forms of CHD and the control group were defined. Clinical, laboratory and statistical methods were

used in the study. The level of angiogenesis indicators in blood serum of pregnant women of both groups was determined by enzyme-linked immunosorbent assay in units of pg/ml in the third trimester of pregnancy. The statistical analysis was carried out using the R software package. ROC analysis and AUC (area under the ROC curve) were used for quantitative interpretation. Differences with  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

**Results.** According to the results of the study, the age of the women in the study group ranged from 17 to 39 years with a mean of  $28.36 \pm 5.12$ , and the age of the women in the control group was  $29.63 \pm 5.39$  ( $p = 0.239$ ). The mean gestational age of women in the study group at enrollment was  $28.26 \pm 8.45$  weeks. The mean PLGF level was  $93.73 \pm 77.32$  pg/mL in the study group and  $198.63 \pm 168.27$  pg/mL in the control group ( $p = 0.002$ ). The average level of sFlt-1 in the blood serum of the women in the study group was  $9779.44 \pm 5407.53$  pg/ml, while in the pregnant women in the control group it was  $3124.6 \pm 1624.53$  ( $p < 0.001$ ). The sFlt/PLGF ratio was  $180.9 \pm 151.1$  in the study group and  $15.76 \pm 14.7$  in the control group ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** The obtained results in the form of a decrease of the placental growth factor in the blood of pregnant women with congenital heart defects in the fetus and an increase of the antiangiogenic factor in this group in the III trimester compared to a healthy fetus indicate a violation of angiogenesis in the fetoplacental system. Analysis of data on the age of pregnant women of both groups did not reveal a statistically significant difference between them. Due to the usage of multifactor logistic regression model, was created the CHD «risk calculator» which, using the placental factors of the pregnant woman, calculates the probability of the occurrence of a heart defect in fetus.

The study was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki. The local ethics committee approved the study protocol for all participants. Informed consent was obtained from patients.

No conflict of interests was declared by the author.

**Keywords:** pregnancy, placental factors, congenital heart disease.

## Вступ

Народження здорової дитини є пріоритетним в акушерській практиці, а визначення порушень життєдіяльності плода та можливість передбачити їх виникнення є одним з основних завдань перинатальної медицини. Порушення плацентарної — один із факторів при вродженій ваді серця (ВВС) у плода, який призводить до затримки внутрішньоутробного розвитку, прееклампсії та гіпертензії під час вагітності, що підтверджується підвищенням опором артерії пуповини та зниженням плацентарної перфузії [4,10]. Плацента людини продукує ряд судинно-ендотеліальних факторів, у т.ч. фактор росту плаценти (PLGF — placental growth factor), fms-подібну тирозинкіназу (sFlt-1), взаємодія та співвідношення яких може бути важливим для визначення плацентарного та ендотеліального бар'єру [2]. Процеси васкуло- та ангиогенезу знаходяться під контролем різних факторів росту плаценти та їхніх рецепторів [12], а білок PLGF, який відповідає за васкуляризацію плацентарних ворсин, чинить проангіогенну дію на фетоплацентарний кровообіг і підтримує ріст трофобластів [1]. Розчинна форма sFLT-1 виконує роль антагоніста для PLGF та попереджає його взаємодію з рецепторами [5], а порушення ангиогенних факторів на материнсько-фетальній межі може бути причиною вродженої патології серцево-судинної системи (ССС) та нейро-розвитку плода і дитини [9]. Визначення рівнів ангиогенних та антиангіогенних плацентарних факторів у сироватці крові вагітних проведено

при прееклампсії, артеріальних гіпертензіях, інфекційних процесах у різні терміни вагітності [6]. У роботі вітчизняних авторів, присвяченій визначенню у вагітних з ВВС у плода фактора росту ендотелію (VEGF), доведено, що в терміні вагітності 20–30 тижнів його рівень був вищим ( $285,6 \pm 4,5$  пг/мл) у вагітних з ВВС у плода порівняно з контрольною групою ( $268 \pm 5,2$  пг/мл,  $p = 0,029$ ), а розподіл відповідних алелей та генотипів гена VEGF у вагітних з ВВС у плода не відрізнявся від контрольної групи [8]. У дослідженні щодо регуляції цілісності фетоплацентарного ендотеліального бар'єру людини за допомогою судинних ендотеліальних факторів росту вказано, що їхня взаємодія та співвідношення можуть мати важливе значення для визначення стану ендотеліального бар'єру плаценти [7].

Наведені вище дані досліджень вказують на значущість і необхідність проведення подальшої роботи щодо визначення плацентарних факторів у різні терміни вагітності та за патологічних станів як жінки, так і плода. На сьогодні продовжується пошук біомаркерів, які можуть свідчити про вроджені вади розвитку в плода, зокрема ВВС, які формуються раніше за інші органи. Якою мірою ангиогенез визначає серцеву функцію і є предиктором у клінічній медицині — це продовжує вивчатися і потребує визначення взаємозв'язку з серцевою недостатністю та плацентарною дисфункцією [11].

**Мета** роботи — визначити вміст плацентарних факторів, зокрема PLGF та sFlt-1, у сироватці крові вагітних з ізольованою ВВС у пло-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

да для підвищення ефективності діагностики та можливостей прогнозування розвитку вад серця.

### Матеріали та методи дослідження

Роботу виконано за період 2020–2022 рр. на базі акушерського стаціонару КНП «Київський міський пологовий будинок № 5» (КНП «КМПБ № 5») на основі клінічних проспективних досліджень госпітальної вибірки. До пологового будинку вагітних скеровано з різних областей України за направленням акушерів-гінекологів амбулаторної служби та лікарів-кардіологів.

Проведено характеристику клінічних і лабораторних даних у 30 вагітних з ізольованими ВВС у плода (досліджувана група) та у 60 вагітних зі здоровим плодом (контрольна група). Враховуючи різну етіологію вад ССС у плода, а також наявність різних факторів ризику їх виникнення, з метою мінімізації їхнього впливу на появу ізольованих ВВС, вважали за доціль-

не визначення критеріїв відбору для вагітних із несиндромальними формами вад ССС, оскільки наявність генетичного синдрому може вплинути на внутрішньоутробний розвиток плода, що обумовлює неможливість визначення єдиного ефекту на розвиток вад серця. *Критерії відбору* досліджуваної групи: соматично здорова жінка, доношена вагітність, необтяжений перебіг вагітності, природне запліднення (без застосування репродуктивних технологій), наявність ізольованої вади серця в плода, підтвердженої лікарем-кардіологом за допомогою ехокардіографії.

З метою верифікації ВВС у плода ультразвукові обстеження плодів у досліджуваній та контрольній групах виконано в ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» у II та III триместрах вагітності на ультразвуковому апараті «EPIQ» фірми «Philips» (США) за допомогою конвексного датчика з частотою від 2 до 9 МГц.

Одним із критеріїв відбору також була відсутність підвищеного ризику з хромосомної патології в плода за результатом пренатального генетичного скринінгу I та II триместрів вагітності або результатами інвазивної пренатальної діагностики в обох групах. Оцінку даних скринінгових генетичних програм та огляд дитини проведено лікарем-генетиком.

Для контрольної групи критерії залучення до дослідження: здорова вагітна, доношена вагітність, здоровий плід, відсутність групи ризику з хромосомної патології в плода. До критеріїв відбору віднесено також вік вагітних від 17 до 45 років.

Слід зазначити, що вагітні зверталися до акушерського стаціонару з підтвердженою вагою серця у плода для подальшого спостереження за перебігом вагітності і станом плода та визначення тактики розродження.

У дослідженні використано клінічні, лабораторні та статистичні методи. Визначено рівень індикаторів ангиогенезу плаценти — PLGF та sFlt-1 у сироватці крові вагітних у III триместрі досліджуваної та контрольної груп. Рівень індикаторів ангиогенезу у сироватці крові вагітних обох груп визначено імуоферментним методом в одиницях пг/мл. При цьому використано набір реагентів «ELISA», призначених для визначення концентрації плацентарного фактору росту та набір «ELISA» для визначення вмісту sFlt-1 в сироватці крові людини методом імуоферментного аналізу, який використа-

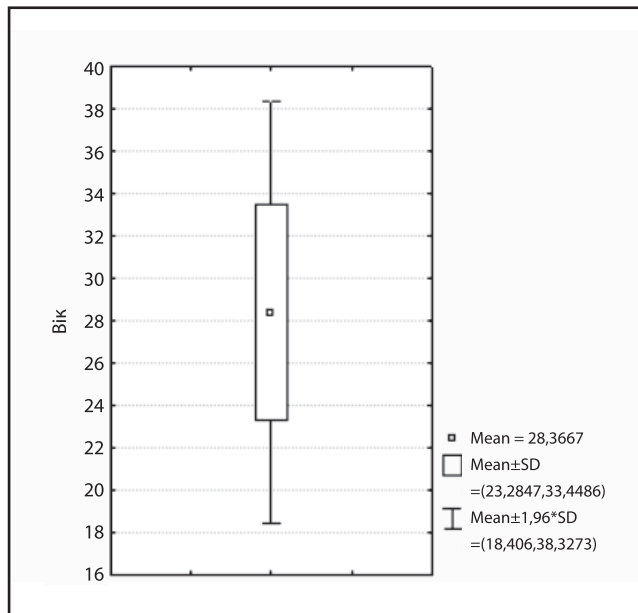


Рис. 1. Вік жінок досліджуваної групи (роки)

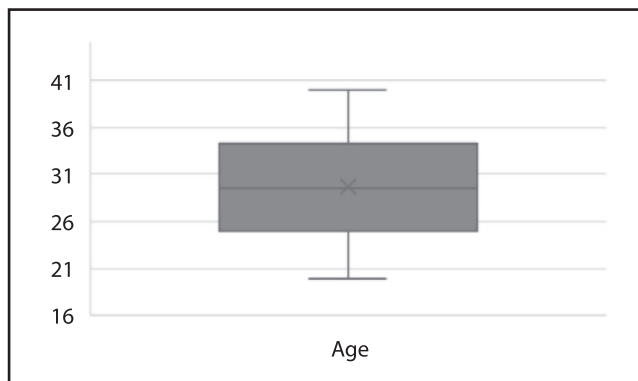


Рис. 2. Вік жінок контрольної групи (роки)

Таблиця

Вікова характеристика вагітних основної та контрольної груп, абс. (%)

| Група        | Кількість жінок, абс. (%) | Вік вагітних (роки) |         |         |         |        |
|--------------|---------------------------|---------------------|---------|---------|---------|--------|
|              |                           | 18–20               | 21–25   | 26–30   | 31–35   | від 36 |
| Досліджувана | 30 (100)                  | 3 (10)              | 5 (17)  | 11 (37) | 10 (33) | 1 (3)  |
| Контрольна   | 60 (100)                  | 2 (3)               | 13 (22) | 22 (37) | 18 (30) | 5 (8)  |

но згідно з інструкцією. Біохімічне дослідження проведено на базі лабораторії КНП «КМПБ № 5».

Статистичний аналіз виконано засобами пакету R-програми. Для кожного з показників, що вивчався, обчислено їхні середні арифметичні значення та відповідні їм стандартні відхилення ( $M \pm m$ ). Порівняння та визначення вірогідності відмінностей у вибірках, які містили кількісні показники, проведено за коефіцієнтом Стюдента та W-критерієм Вілкоксона. Використано ROC-аналіз та AUC (area under ROC curve) для кількісної інтерпретації даних. Статистично значущими прийнято розбіжності за  $p < 0,05$ .

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. На проведення дослідження отримано інформовану згоду пацієнтів.

**Результати дослідження та їх обговорення**

За результатами дослідження, вік жінок досліджуваної групи коливався у межах 17–39 років і становив у середньому  $28,36 \pm 5,12$  року, а жінок контрольної групи – відповідно від 17 до 39 років; середній –  $29,63 \pm 5,39$  року (рис. 1 та 2).

За отриманими даними, у дослідженні взяли участь жінки репродуктивного віку, найбільшу (37%) частку від загальної кількості становили вагітні віком 26–30 років (табл.).

За результатами порівняльного аналізу вікових даних обох груп не виявлено статистично значущої різниці ( $p = 0,239$ ).

До акушерського стаціонару вагітні скеровані лікарем-кардіологом, фахівцем з ультразвукової діагностики у 73% випадків та акушером-гінекологом амбулаторної ланки у 27% випадків у різні терміни вагітності. Гестаційний термін жінок досліджуваної групи на момент госпіталізації в середньому становив

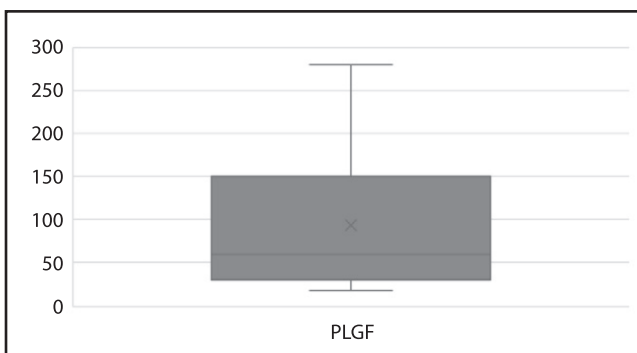


Рис. 3. Рівень PLGF у крові вагітних досліджуваної групи (пг/мл)

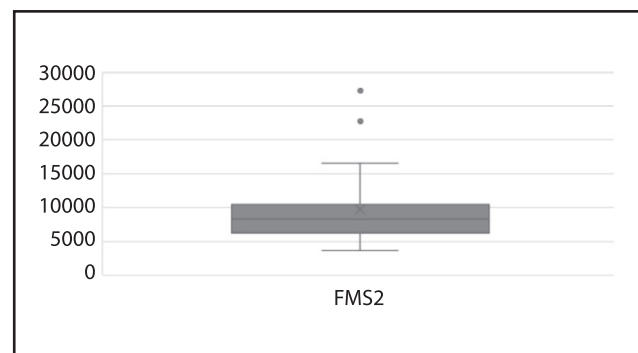


Рис. 5. Рівень fms2-тирозинкінази в жінок із вродженими вадами серця в плода (пг/мл)

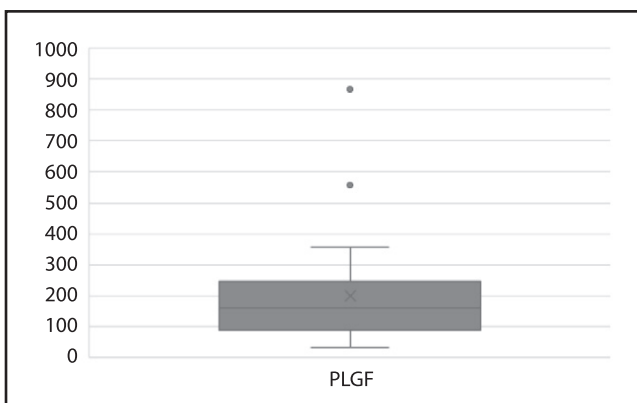


Рис. 4. Рівень PLGF у крові вагітних контрольної групи (пг/мл)

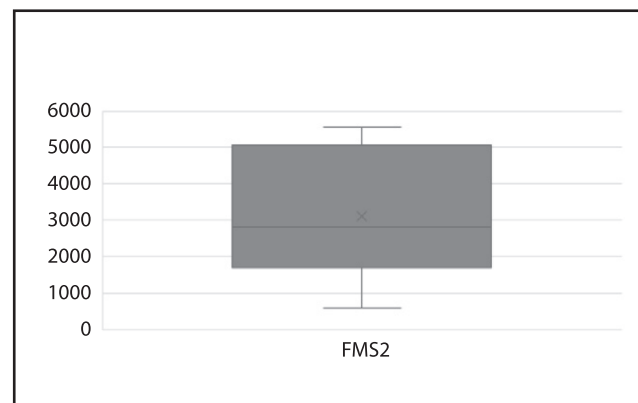


Рис. 6. Рівень sFit-1 у жінок контрольної групи (пг/мл)

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

28,26±8,45 тижня. Слід зазначити, що вагітні зверталися до акушерського стаціонару з підтвердженою вадою серця у плода для подальшого спостереження за перебігом вагітності і станом плода та визначення тактики розродження.

Враховуючи різні дані щодо концентрації PLGF та sFlt-1 у сироватці крові в жінок із неускладненим перебігом вагітності та за різних патологічних станів як жінки, так і плода в різні гестаційні терміни, а також зростання змін даних показників у міру збільшення терміну вагітності та необхідність динамічного контролю за станом плода, вважали за доцільне визначити ангіогенні фактори у III триместрі (37–41 тиждень).

Результати дослідження показали, що рівень PLGF у крові жінок досліджуваної групи становив 93,73±77,32 пг/мл (рис. 3), тоді як у контрольній групі — 198,63±168,27 пг/мл (рис. 4).

За порівняння показника PLGF у крові вагітних обох груп отримали в два рази нижчі дані в досліджуваній групі з достовірною різницею ( $p=0,002$ ), що може свідчити про порушення ангіогенезу плаценти в жінок із ВВС у плода.

Середній рівень антиангіогенного фактора sFlt-1 у сироватці крові жінок досліджуваної групи відповідав показнику 9779,44±5407,53 пг/мл (рис. 5), натомість у вагітних контрольної групи він варіював у межах 3124,6±1624,53 пг/мл (рис. 6). За результатами порівняльного аналізу вищенаведеного показника виявлено статистично значущу різницю в групах ( $p<0,001$ ).

У роботі визначено не тільки вміст маркерів ангіогенезу плаценти, але і їхнє співвідношення. У групі вагітних із ВВС у плода співвідношення sFlt/PLGF становило 180,9±151,1, у контрольній групі — 15,76±14,7. Різниця показників є статистично достовірною ( $p<0,001$ ). Отримані дані вказують на високий вміст у крові антиангіогенного фактора в жінок досліджуваної групи, що свідчить про порушення у формуванні судин у системі «мати–плацента–плід».

Отже, враховуючи відсутність соматичної патології в жінок досліджуваної групи, особливості гіпертензивних розладів, у т.ч. пре-

еклампсії, аутоімунних захворювань, інфекцій та інших порушень, можна стверджувати, що на достовірну відмінність у рівнях показників обох груп вплинула наявність ВВС у плода. За результатами власних досліджень, ця гіпотеза підтверджена наявністю морфологічних та імуногістохімічних змін у плацентарному бар'єрі жінок досліджуваної групи у вигляді інфарктів, фіброзу, міжворсинчастого фібриноїду та порушення експресії PLGF у структурах плаценти, що призводять до змін стромально-судинних процесів зі зниженням перфузії, і може свідчити на користь плацентарної дисфункції [3].

На сьогодні триває пошук біомаркерів вродженої патології ССС у плода та плацентарної недостатності.

### Висновки

Отримані результати у вигляді зниження фактора росту плаценти в крові вагітних із ВВС у плода та підвищення антиангіогенного фактора в цій групі в III триместрі порівняно зі здоровим плодом свідчать про порушення ангіогенезу у фетоплацентарній системі.

Аналіз даних віку вагітних обох груп не виявив статистично значущої різниці між ними. Методом багатофакторної моделі логістичної регресії не виявлено впливу віку на виникнення ВВС у плода. Завдяки застосуванню вищевказаного методу був створений «калькулятор ризику» ВВС, який, використовуючи рівні плацентарних факторів вагітної, розраховує ймовірність виникнення серцевої вади плода.

**Перспективи подальших досліджень.** Майбутні дослідження можуть бути спрямовані на визначення ангіогенних факторів плаценти в різні терміни вагітності за наявності ВВС у плода та на зіставлення з генетичними обстеженнями на популяційних вибірках. Перспективним напрямом також може бути спостереження в динаміці за дітьми з ВВС щодо наявності в них неврологічних порушень.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

**Вдячність.** Автор висловлює вдячність працівникам клінічного та лабораторного підрозділів КНП «КМПБ № 5».

### References/Література

1. Arroyo J, Price M, Straszewski-Chavez S, Torry RJ, Mor G, Torry DS. (2014). XIAP protein is induced by placenta growth factor (PLGF) and decreased during preeclampsia in trophoblast cells. *Syst Biol Reprod Med.* 60 (5): 263–273.
2. Draker N, Torry DS, Torry RJ. (2019). Placenta growth factor and sFlt-1 as biomarkers in ischemic heart disease and heart failure: a review. *Biomarkers in Medicine.* 13 (9): 785–799.

3. Dudierina YuV, Kelykhevych SM, Hovsieiev DO, Halahan VO. (2022). Morfolohichni ta imunohistokhimichni osoblyvosti platsenty ta platsentarnoho faktoru u porodil z izolovanyu vrodzheny vady sertsia u novonarodzheno. Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna. XII; 3 (45). [Дудеріна ЮВ, Келихевич СМ, Говсєєв ДО, Галаган ВО. (2022). Морфологічні та імуногістохімічні особливості плаценти та плацентарного фактору у породіль з ізольованими вродженими вадами серця у новонародженого. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. XII; 3 (45)].
4. Fantasia I, Andrade W, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. (2019). Impaired placental perfusion and major fetal cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 53 (1): 68–72. doi: 10.1002/uog.20149.
5. Hoeller A, Ehrlich L, Golic M, Herse F, Perschel FH, Siwetz M et al. (2017). Placental expression of sFlt-1 and PlGF in early preeclampsia vs. early IUGR vs. age-matched healthy pregnancies. *Hypertens Pregnancy.* 36 (2): 151–160.
6. Jääskeläinen T, Heinonen S, Hämäläinen E, Pulkki K, Romppanen J, Laivuori H. (2018, Oct). Angiogenic profile in the Finish genetics of pre-eclampsia consortium (FIN-NPEC) cohort. *Pregnancy Hypertens.* 14: 252–259. Epub 2018 Mar 10. doi: 10.1016/j.preghy.2018.03.004. PMID: 29803331.
7. Pang V, Bates DO, Leach L. (2017). Regulation of human fetoplacental endothelial barrier integrity by vascular endothelial growth factors: competitive interplay between VEGF-A165a, VEGF-A165b, PlGF and VE-cadherin. *Clin Sci (Lond).* 131: 2763–2775.
8. Sharhorodska YeB, Makukh HV, Haiboniuk Ie, Malakhova AI, Bobych OB. (2009). Riven faktoru rostu endoteliu sudyn pid chas vahitnosti ta alelny polimorfizm rs2010963 gena VEGF u zhinok z vrodzheny vady sertsia u ploda. *Visnyk problem biolohii medytsyny.* 3 (152). [Шаргородська ЄБ, Макух ГВ, Гайбонюк ІЄ, Малахова АІ, Бобич ОБ. (2009). Рівень фактору росту ендотелію судин під час вагітності та алейний поліморфізм rs2010963 гена VEGF у жінок з вродженими вадами серця у плода. Вісник проблем біології медицини. 3 (152)].
9. Smithmyer ME, Mabula-Bwalya CM, Mwape H, Chipili G, Spelke BM, Kasaro MP et al. (2021, Jul 28). Circulating angiogenic factors and HIV among pregnant women in Zambia: a nested case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 21 (1): 534. doi: 10.1186/s12884-021-03965-5.
10. Snoep MC, Aliasi M, van der Meeren LE, Jongbloed MRM, DeRuiter MC, Haak MC. (2021). Placenta morphology and biomarkers in pregnancies with congenital heart disease – a systematic review. *Placenta.* 112: 189–196. doi: 10.1016/j.placenta.2021.07.297.
11. Stanek J. (2015). Placental hypoxic overlap lesions: a clinicoplacental correlation. *J Obstet Gynaecol Res.* 41: 358–369.
12. Yoo SA, Kim M, Kang MC, Kong JS, Kim KM, Lee S. (2019). Placental growth factor regulates the generation of T(H)17 cells to link angiogenesis with autoimmunity. *Nature Immunology.* 20: 1348–1359.

**Відомості про авторів:**

**Дудеріна Юлія Володимирівна** — асистент каф. акушерства і гінекології інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2. <https://orcid.org/0000-0002-1829-118X>.  
Стаття надійшла до редакції 29.05.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.