

Гістоморфологічні параметри плаценти при вагітності, ускладненій великими акушерськими синдромами, що клінічно проявлялися пreeклампсією

Н. Ю. Леміш

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Мета дослідження: визначення особливостей гістоморфологічних параметрів плацент при вагітності, яка мала ускладнення, з групи великих акушерських синдромів (ВАС), що клінічно проявлялися пreeклампсією (ПЕ).

Матеріали та методи. Проведено гістоморфологічне дослідження 30 плацент у жінок з тяжким ступенем ПЕ, які увійшли до основної групи (ОГ), до контрольної групи (КГ) включено 20 плацент від жінок без ускладненого перебігу вагітності. Макроскопічне та мікроскопічне дослідження посліду проводили згідно зі стандартним протоколом опису та сучасних вимог до дослідження (наказ МОЗ України «Про удосконалення дитячої патологоанатомічної служби» від 19 серпня 2004 р. № 417).

Статистичне оброблення результатів досліджень виконано з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 6.0».

Результати. При гістологічному дослідженні плацент від жінок ОГ з ПЕ при вагітності було виявлено певний спектр патоморфологічних змін, ключове місце серед яких посідали гострі та хронічні порушення матково-плацентарного кровообігу. Тромбоз міжворсинчастого простору та інфаркти ворсин частіше порівняно з КГ визначалися у плацентах жінок ОГ, тромбоз міжворсинчастого простору з найбільшою частотою діагностували у плацентах при тяжкій ПЕ. У кожній третій жінки з ПЕ – 11 (36,6%) випадків – визначалися фібриноїдні некрози базальної пластини та інтрадецидуальні крововиливи, що клінічно маніфестують зрив компенсаторних реакцій з розвитком суб- та декомпенсованої плацентарної недостатності.

Висновки. Гістоморфологічні зміни у тканинах досліджуваних плацент у жінок з тяжкою ПЕ свідчать про порушення плацентарного кровотоку та вказують на недостатність компенсаторно-приспосувальних реакцій, порушення функціонування мікроциркуляторного русла у плацентах за наявності ПЕ,

причиною яких можна вважати ендотеліальну дисфункцію, яка є патогенетичною основою для розвитку ВАС.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок.

Ключові слова: вагітність, ускладнення вагітності, великі акушерські синдроми, тяжка прееклампсія, плацентарна недостатність, гістоморфологія плаценти.

Проблема виникнення прееклампсії (ПЕ) є однією з важливих проблем у сучасному акушерстві. Незважаючи на значні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні ПЕ, ця акушерська патологія залишається грізним захворюванням другої половини вагітності і є одним із основних клінічних проявів великих акушерських синдромів (ВАС) [1, 2]. Частота ПЕ у структурі ускладнень вагітності коливається від 6% до 12% у здорових вагітних та від 20% до 40% у вагітних з екстрагенітальною патологією.

У світовій структурі материнської смертності протягом останніх 10 років ПЕ стабільно посідає третє місце після кровотеч і сепсису [1, 3, 4]. ПЕ є важливою медико-соціальною проблемою сучасного акушерства внаслідок високого рівня поширеності захворюваності, розвитку обтяжуючих акушерських та перинатальних ускладнень [4, 5]. Крім материнської та перинатальної смертності ПЕ та її ускладнення обумовлюють цілу низку медичних проблем, зокрема індуковані передчасні пологи і майбутні захворювання матері та дитини.

Значна кількість як медичних, так і соціальних ресурсів витрачаються безпосередньо на лікування жінок із ПЕ та їх новонароджених, а також віддалених наслідків для матерів і дітей [6]. ПЕ є однією з провідних причин життєзагрозливих станів матері, яка у 5 разів підвищує ризик перинатальних втрат і зумовлює більше ніж 50 тис. випадків материнських смертей у світі щорічно [7–10]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щонайменше одна жінка у світі помирає від ускладнень, пов'язаних із гіпертензивними розладами під час вагітності кожні 7 хв [11].

Фізіологічний перебіг вагітності забезпечується тісною взаємодією елементів функціональної системи «мати–плацента–плід». Порушення у будь-якій з ланок цієї системи супроводжуються розвитком хронічної внутрішньоутробної гіпоксії та затримкою росту плода, які є наслідком ПН [1, 2].

За результатами досліджень, на сьогодні визначено спектр патогенетичних механізмів ПН у вигляді оксидативного стресу у тканинах плаценти, ішемії плаценти з порушенням мікроциркуляції та ангіогенезу, дисбалансу запрограмованої клітинної загибелі та проліферації клітин, а також неефективного енергетичного плацентарного обміну [12, 13].

Однією з базових ланок морфогенезу хронічної плацентарної недостатності (ХПН) є такий плацентарний фактор гемостазу, як анексин V, антикоагулянтний ефект якого пов'язаний з витісненням білків коагуляції з фосфоліпідних поверхонь синцитіотрофобласту ворсинчастого хоріона. За даними низки дослідників, певна динаміка експресії анексину V виявлена в крові та плаценті жінок з антифосфоліпідним синдромом, невиношуванням вагітності в ранніх термінах, а також при ПЕ, що підкреслює важливу роль цього білка у патогенезі та маніфестації зазначеного ускладнення вагітності [15–17]. Однак роль плацентарних антикоагулянтних протеїнів у розвитку інших гіпертензивних розладів у жінок при вагітності залишається маловивченою.

Клінічна маніфестація ХПН визначається ступенем вираженості компенсаторних процесів в елементах функціональної системи «мати–плацента–плід». Встановлено, що при ішемії плаценти відбувається компенсаторне посилення секреції фактора росту ендотелію судин та його рецепторів (VEGF, англ. vascular endothelial growth factor), плацентарного фактора росту (PlGF, англ. placenta growth factor) та еритропоєтину (Епо, Епо, англ. erythropoietin), що стимулюють плацентарний неогенез. Тому особливої актуальності набуває розроблення нових методів оцінки компенсаторного потенціалу плаценти при розвитку ПН [14–17]. Компенсаторні процеси у плаценті при гіпертензивних порушеннях і ПН, що розвивається при цьому, вивчені на сьогодні недостатньо.

З огляду на зазначене вище, метою проведеного дослідження стало визначення морфологічних маркерів плацентарної недостатності при вагітності, ускладненій ПЕ, як одним із клінічних проявів ВАС.

Мета дослідження: аналіз особливостей гістоморфологічних параметрів плацент при вагітності, яка мала ускладнення, з групи ВАС, що клінічно проявлялися ПЕ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі КНП «Ужгородський міський пологовий будинок» за період 2017–2021 рр. (клінічна база кафедри акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет») проведено макроскопічне та мікроскопічне дослідження 30 плацент у жінок з тяжким ступенем ПЕ, які увійшли до основної групи (ОГ). До контрольної групи (КГ) включено 20 плацент від жінок без ускладненого перебігу вагітності.

Макроскопічне та мікроскопічне дослідження посліду проводили згідно зі стандартним протоколом опису та сучасних вимог до дослідження (наказ МОЗ України «Про удосконалення дитячої патологоанатомічної служби» від 19 серпня 2004 р. № 417).

Макроскопічний опис проводили за схемою:

- а) огляд плодової поверхні (колір, судинний малюнок, наявність гематом, валику, обідку, кіст, вогнищевих ущільнень, пухлин, набряку);
- б) плідних оболонок (товщина, колір, включення, набряк);
- в) пуповинного канатика (довжина, діаметр, прикріплення до плаценти – центральне, парацентральне, крайове, набряк, тромбоз судин, наявність справжніх та несправжніх вузлів, гематом, ушкоджень та варикозного розширення вен);
- г) материнської поверхні (цілісність, форма, наявність додаткових дольок, стан борозн, згустки крові, наявність інфарктів, кіст та їхня локалізація, кровонаповнення).

Для гістологічного, морфометричного та імуногістохімічного дослідження плацент відбирали не менше трьох біопатів з материнської частини плаценти розміром 2,0×1,5×1,0 см із центральної, парацентральної та крайової зон, включаючи візуально виявлені осередки патології та неуразені ділянки, що фіксувалися у 10% розчині забуференого нейтрального формаліну. За загальноприйнятою методикою після підготовки парафінових зрізів товщиною 4–5 мкм, їх депарафінування та зневоднювали, проводили фарбування гематоксиліном та еозином, яке дозволяє отримати загальне уявлення про стан досліджуваних тканин.

При гістологічному дослідженні додатково використовували забарвлення MSB (Martius-Scarlett-Blue) за модифікацією Зербіно–Лукасевич для виявлення фібрину і фібриноїдних сполук та забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізеном. При мікроскопічному дослідженні оцінювали стан ворсинкового хоріона (стовбурові, середнього

калібру та термінальні ворсини, міжворсинчастий простір) та базального шару децидуальної оболонки з фіксацією гістологічних параметрів структури незміненої та патологічно зміненої тканини плацент.

При морфометричному дослідженні вимірювали в термінальних ворсинах хоріона розміром до 80 мкм:

- діаметр термінальних ворсин;
- діаметр капілярів термінальних ворсин;
- товщину синцитіотрофобласта (СТФ);
- відносний об'єм основних компонентів плаценти (стовбурових ворсин, ворсин середнього калібру, термінальних ворсин, міжворсинчастого простору).

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок.

Статистичне оброблення результатів досліджень виконано з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 6.0». Рівень $p < 0,05$ оцінювали як статистично достовірний [20].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Патоморфологічні дослідження плацент жінок ОГ (вагітність з ПЕ) продемонстрували, що органометрично у 50,0 % плацент жінок з ПЕ відзначено зменшення товщини, маси плаценти та її розмірів; маса в середньому становила $440 \pm 12,8$ г; товщина – від 1,5 до 2,0 см.

У 50% органометричні показники плацент жінок ОГ не відрізнялися від КГ. Макроскопічно тканина плаценти темно-червоного кольору, борозни переважно глибокі, фіксували повнокров'я. На материнський поверхні плацент спостерігаються дрібні згустки крові та ішемічні інфаркти. У плодових оболонках відмічаються виражені прояви склеротичних та дистрофічних змін на тлі порушень ліпідного обміну, що проявляються інтрацелюлярним набряком та утворенням глибок хроматину ядерного компоненту.

При забарвленні гематоксиліном і еозином у тканині зрілої плаценти у жінок ОГ спостерігається переважання ворсин дрібного калібру з розширенням міжворсинчастого простору (МВП). У 20% плацент жінок ОГ спостерігався варіант незрілості за типу дисоційованого розвитку котиледонів, коли разом із нормальними термінальними ворсинами зустрічались зони проміжних диференційованих чи незрілих ворсин, але переважали ворсини, які відповідали гестаційному віку. Виявлено значну частину ворсин аваскулярної будови, зустрічаються ворсини з тотальними та субтотальними проявами фібриноїдного некрозу та проявами виражених склеротичних та дистрофічних змін у ворсинах з вираженими дистрофічними змінами, а також виражені ділянки гіперплазії клітин синцитіотрофобласту з формування синцитіальних вузликів на їх поверхні.

При гістологічному дослідженні плацент від жінок ОГ з ПЕ при вагітності було виявлено певний спектр патоморфологічних змін, ключове місце серед яких посідали гострі та хронічні порушення матково-плацентарного кровообігу. Так, тромбоз міжворсинчастого простору (МВП) та інфаркти ворсин частіше в порівнянні з КГ визначалися у плацентах жінок ОГ, тромбоз міжворсинчастого простору з найбільшою частотою діагностувався у плацентах при тяжкій ПЕ. Гемоциркуляторні порушення у плацентах жінок з ПЕ у 5 (16,6%) випадках розвивалися на тлі первинної ПН, обумовленої аномаліями форми плаценти (дводо-

Характеристика гістоморфологічних показників плацент у жінок досліджуваних груп (абс. число, %)

Показник	КГ, n=20	ОГ, n=30
Гіпоплазія плаценти	0	19 (63,3) *
Крайове прикріплення пуповини	2 (10,0)	11 (36,6)
Інфаркт ворсин	2 (10,0)	16 (53,3) *
Тромбоз МВП	-	14 (46,6)
Фібриноїдний некроз базальної пластини	1 (5,0)	11 (36,6) *
Гіперплазія капілярів термінальний ворсин	9 (45,0)	3 (10,0) *
Гіперплазія синцитіокапілярних мембран	5 (25,0)	3 (10,0) *
Гіперплазія термінальних ворсин	8 (40,0)	2 (6,6)
Хронічна плацентарна недостатність, зокрема:	2 (10,0)	27 (90,0) *
- компенсована	2 (10,0)	0
- субкомпенсована	0	20 (66,6)
- декомпенсована	0	7 (23,4)

Примітка. * – Статистично достовірна різниця $p < 0,05$ між ОГ і КГ.

льова, трикутна, бобоподібна), крайовим прикріпленням пуповини – 11 (36,6%) випадків (таблиця).

У кожної третьої жінки із ПЕ – 11 (36,6%) випадків – визначали фібриніодні некрози базальної пластини та інтрадецидуальні крововиливи, що клінічно маніфестують зрив компенсаторних реакцій з розвитком суб- та декомпенсованої ПН.

За даними низки дослідників, однією з основних причин порушень матково-плацентарного кровотоку у жінок із ПЕ є поєднання патології спіральних артерій у плацентарному ложі матки з порушеннями місцевих факторів гемостазу у синцитіотрофобласті ворсин [10–12]. Неадекватне гестаційне ремоделювання спіральних артерій призводить до гіпоперфузії плаценти з порушенням обмінних процесів в елементах функціональної системи «мати–плацента–плід», з формуванням хронічної гіпоксії та ЗРП [1, 19].

Під час оглядової морфології та морфометрії у плацентах жінок досліджуваних груп виявлено ознаки материнської мальперфузії, що становить структурну основу порушень метаболічних процесів у плаценті, а одним із проявів материнської мальперфузії є зменшення питомого об'єму міжворсинчастого простору. Так, морфометрично встановлено статистично значуще порівняно з КГ ($37,6 \pm 2,4\%$) зниження питомого об'єму міжворсинчастого простору (МВП) до $27,2 \pm 1,4\%$ ($p = 0,04$) – при тяжкій ПЕ в ОГ.

Патогенез порушень материнського та плодового кровотоку в плацентах жінок з ПЕ тісно пов'язаний зі структурними змінами в магістральних судинах якірних ворсин I, II та III порядків. Встановлено статистично значуще порівняно з КГ ($0,085 \pm 0,004$ мм) зменшення внутрішнього діаметра артерій якірних ворсин II та III порядків до $0,057 \pm 0,028$ мм при тяжкій ПЕ (ОГ) ($p = 0,01$ у всіх випадках).

Водночас у плацентах жінок з ПЕ тяжкого ступеня у 24 (80,0%) випадках виявлено облітеруючу ангіопатію артерій стовбурових ворсин. Виявлене порушення плодової гемоциркуляції призводить до зниження притоку крові до капілярного русла ворсинчастого хоріона та розвитку фіброзу стромі проміжних та термінальних ворсин із гіперплазією синцитіальних вузликів. У відповідь на ішемію формується компенсаторна гіперплазія резервних капілярів та дилатація вен якірних ворсин, підтвердженням якої є збільшення діаметра вен при тяжкій ПЕ у жінок ОГ до $0,176 \pm 0,014$ мм ($p=0,01$ у всіх випадках) порівняно з КГ ($0,117 \pm 0,008$ мм).

Звуження просвіту артерій і обумовлена варикозом деформація вен якірних ворсин (ЯВ) супроводжуються венозним повнокров'ям, внутрішньосудинним гемолізом і пристінковим тромбозом судин ЯВ і хоріальної пластинки, а також набряком вартонових драглів і варикозним розширенням вени пупкового канатика. Однією з причин порушення трофічної функції плаценти при ХПН є синхронне порушення морфогенезу сполучнотканинного та судинного (капілярного) компонентів ворсинчастого хоріона, виявлене у 14 (46,6%) випадках – при тяжкій ПЕ у жінок ОГ проти 1 (5,0%) випадку у КГ ($p<0,05$).

Однією з умов позитивного результату вагітності у жінок з гіпертензивними розладами є розвиток таких компенсаторних процесів у плаценті, як гіперплазія термінальних ворсин, капілярів термінальних ворсин та синцитіокапілярних мембран, які у більшому відсотку випадків визначалися у плацентах жінок КГ проти достовірного зниження цих морфологічних параметрів у плацентах жінок ОГ: 2 (6,6%) проти 8 (40,0%) випадків, 3 (10,0%) проти 9 (45,0%) випадків, 3 (10,0%) проти 5 (25,0%) випадків відповідно; $p<0,05$ (див. таблицю).

Під час аналізу гістоморфологічних змін та компенсаторних процесів у плацентах жінок з тяжкою ПЕ діагностовано ХПН, яка спостерігалась у 27 (90,0%) випадках, компенсована форма ПН була відсутня, проти 2 (10,0%) випадків у плацентах жінок КГ. Декомпенсована ПН, обумовлена розвитком гострих порушень матково-плацентарного кровотоку на фоні хронічної субкомпенсованої плацентарної недостатності, була виявлена у 7 (33,3%) випадках у плацентах жінок із тяжкою ПЕ (ОГ).

ВИСНОВКИ

Згідно з проведенням аналізом патоморфологічних змін у плацентах жінок з тяжкою ПЕ виявлено, що основною формою ПН за наявності ПЕ стала фето-плацентарна недостатність, до структурної основи якої входить поєднання материнської та плодової мальперфузії з облітераційною ангіопатією якірних ворсин. Звуження просвіту артерій якірних ворсин поєднувалося з вираженою ектазією вен, тромбозом відповідних венул судинної сітки ворсин, повним замуруванням проміжних і термінальних ворсин у фібриноїд з проліферацією клітин цитотрофобласту.

Гістоморфологічні зміни у тканинах досліджуваних плацент у жінок з тяжкою ПЕ свідчать про порушення плацентарного кровотоку та вказують на недостатність компенсаторно-приспосувальних реакцій, порушення функціонування мікроциркуляторного русла у плацентах при ПЕ, причиною яких можна вважати ендотеліальну дисфункцію, яка є патогенетичною основою для розвитку ВАС.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Histomorphological parameters of the placenta during pregnancy complicated by major obstetric syndromes, clinically manifested by preeclampsia

N. Yu. Lemish

The objective: to determine the peculiarities of histomorphological parameters of placentas during pregnancy, which had complications from the group of major obstetric syndromes (MOS), clinically manifested by preeclampsia.

Materials and methods. A histomorphological study of 30 placentas from women with a severe degree of preeclampsia was carried out, which made up the main group (OG), the control group (CG) was made up of 20 placentas from women without a complicated course of pregnancy. Macroscopic and microscopic examination of the droppings was carried out in accordance with the standard description protocol and modern research requirements (order of the Ministry of Health of Ukraine «On the improvement of children's patho-anatomical service» dated August 19, 2004, No. 417).

Statistical processing of research results was performed using the standard programs «Microsoft Excel 5.0» and «Statistica 6.0».

Results. Histological examination of placentas from women with preeclampsia (PE) during pregnancy (OG) revealed a certain spectrum of pathomorphological changes, the key place among which was occupied by acute and chronic disorders of uteroplacental blood circulation. Thrombosis of the intervillous space (VPS) and infarcts of the villi were more often compared to CG in the placentas of OG women, thrombosis of the intervillous space was diagnosed with the highest frequency in placentas with severe PE. Every third woman with PE – 11 (36.6%) cases – had fibrinoid necrosis of the basal plate and intradecidual hemorrhages, which clinically manifest the failure of compensatory reactions with the development of sub- and decompensated placental insufficiency (PI).

Conclusions. Histomorphological changes in the tissues of the studied placentas in women with severe preeclampsia indicate a violation of placental blood flow and indicate a lack of compensatory and adaptive reactions, a violation of the functioning of the microcirculatory channel in placentas with preeclampsia, the cause of which can be considered endothelial dysfunction, which is the pathogenetic basis for the development of MOS.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the paper. Informed consent of women was obtained for the study.

Keywords: pregnancy, complications of pregnancy, major obstetric syndromes, severe preeclampsia, placental insufficiency, histomorphology of the placenta.

Відомості про автора

Леміш Наталія Юрївна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології медичного факультету, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

ORCID: 0000-0003-0893-8565.

Information about the author

Natalia Lemish Yu. – Ph.D., docent, Department of obstetric and gynecology perinatology, Uzhhorod National University

ORCID: 0000-0003-0893-8565.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Шатилевич КЛ. Моніторинг системи мати–плацента–плід при прееклампсії. Врачебное дело. 2017;8:95-103
2. Хміль СВ, Франчук УЯ, Корда ІВ. Ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок із пізнім гестозом на тлі метаболічного синдрому. Вісник наукових досліджень. 2018;4:94-7.
3. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Glob Health. 2014 Jun;2(6):e323- e333.

4. World Health Organization. Trends in maternal mortality 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division: executive summary [Internet]. World Health Organization;2019.Available from:<https://apps.who.int/iris/handle/10665/327596>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
5. Stevens W, Shih T, Inceri D, Ton TGN, Lee HC, Peneva D, et al. Short-term costs of preeclampsia to the United States health care system. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Sep;217(3):237-248. doi: 10.1016/j.ajog.2017.04.032.
6. Коломійченко ТВ, Яроцька ЮО. Оптимізований комплекс заходів профілактики преєклампсії, спрямований на корекцію ендотеліальної дисфункції. *Репродуктивна ендокринологія*. 2015;5(25):88-92.
7. Грищенко ОВ, Лахно ІВ, Пак СО, Шевченко ОІ, Сторчак ГВ, Дудко ВЛ. Вплив традиційного лікування на показники гемодинаміки у жінок з преєклампсією. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2017;Вип. 1(39):31-36.
8. Block HS. Neurological complications of pregnancy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(7):67.
9. Imarengiaye CO, Iselele TO. Intensive care management and outcome of women with hypertensive diseases of pregnancy. *Niger Med J*. 2015 Sep-Oct; 56(5):333-337.
10. Triunfo S, Crovetto F, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, Nadal A, et al. Association of first-trimester angiogenic factors with placental histological findings in late-onset preeclampsia. *Placenta*. 2016;42:44-50.
11. Susan ZS, Bulbul S, Ferdows JA, Nayeem A. Perinatal findings in pregnancy induced hypertension: A study in a Tertiary Teaching Hospital in Dhaka City. *J NI Neurosci Bangladesh*. 2016 Jan;2(1):10-1
12. Кулида Л.В., Рокотянская Е.А., Малышкина А.И., и др. Морфологические и иммуногистохимические изменения плаценты при преэклампсии и их связь с перинатальными исходами // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19 (1); 27-32. doi:10.17116/rosakush20191901127
13. Zhuang B, Luo X, Rao H, Li Q, Shan N, Liu X, et al. Oxidative stress-induced C/EBP β inhibits β -catenin signaling molecule involving in the pathology of preeclampsia. *Placenta*. 2015;36(8):839-846. doi: 10.1016/j.placenta.2015.06.016
14. Sugimoto M, Kondo M, Kamimoto Y, Ikeda T, Cutler A, Mariya A, et al. Changes in VEGF-related factors are associated with presence of inflammatory factors in carbohydrate metabolism disorders during pregnancy. *PLoS One*. 2019 Aug 15;14(8):e0220650. doi:10.1371/journal.pone.022065
15. Degrelle S.A., Gerbaud P., Leconte L., et al. Annexin-A5 organized in 2D-network at the plasmalemma eases human trophoblast fusion // *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. P. 42173. doi:10.1038/srep42173
16. Christians JK, Huicochea Munoz MF. Pregnancy complications recur independently of maternal vascular malperfusion lesions. *PLoS One*. 2020 Feb 6;15(2):e0228664
17. Stanek J. Histological features of shallow placental implantation unify early-onset and late-onset preeclampsia. *Pediatr Dev Pathol*. 2019 Mar-Apr;22(2):112-122.
18. Sinding M, Peters DA, Poulsen SS, Frøkjær JB, Christiansen OB, Petersen A, et al. Placental baseline conditions modulate the hyperoxic BOLD-MRI response. *Placenta*. 2018;61:1-23. doi: 10.1016/j.placenta.2017.11.002
19. Peraçoli JC, Borges VT, Ramos JGL, Cavalli RC, Costa SHAM, Oliveira LG, et al. Pre-eclampsia/Eclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019 May;41(5):318-332. doi: 10.1055/s-0039-1687859.
20. Mintser AP. (2018). *Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine*. Prakticheskaya meditsina. 3: 41-45. [Минцер АП. (2018). *Статистические методы исследования в клинической медицине*. Практическая медицина. 3: 41-45].