

ЛІТЕРАТУРА

1. *Дентальна імплантація* : навч. посібник / Є. Д. Бабов, В. О. Обуховський, Є. В. Гончаренко [та ін.] – Одеса : ОНМедУ, 2012. – 144 с.

2. Ludlow J. B. Dosimetry of two extraoral direct digital imaging devices: New Tom cone beam CT and Orthophos Plus DS panoramic unit / J. B. Ludlow, L. E. Davis-Ludlow, S. L. Brooks // *Dentomaxillofacial Radiology*. – 2003. – Vol. 32. – P. 229–234.

3. Danforth R. A. Effective dose from radiation absorbed during a panoramic examination with a new generation machine / R. A. Danforth, D. E. Clark // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. – 2000. – Vol. 89 (2). – P. 236–243.

4. *Cross-sectional imaging of the jaws for dental implant treatment: accuracy of linear tomography using a panoramic machine in comparison with reformatted computed tomography* / M. Naitoh, A. Kawamata, H. Iida, E. Arijii // *Int. J. Oral Maxillofac Implants*. – 2002. – Vol. 17. – P. 107–112.

5. Hu H. Multi-slice helical CT: scan and reconstruction / H. Hu // *Med Phys*. – 1999. – Vol. 26. – P. 5–18.

6. *Assessment of bone segmentation quality of cone-beam CT versus multislice spiral CT : a pilot study* / M. Loubele, F. Maes, F. Schutyser [et al.] // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. – 2006. – Vol. 102. – P. 225–234.

7. *Radiation exposure during midfacial imaging using 4- and 16-slice*

computed tomography, cone beam computed tomography systems and conventional radiography / D. Schulze, M. Heiland, H. Thurman, G. Adam // *Dentomaxillofac Radiol*. – 2004. – Vol. 33. – P. 83–86.

8. *A comparison between cutting torque and resonance frequency measurements of maxillary implants — a 20-month clinical study* / B. Friberg, L. Sennerby, N. Meredith, U. Lekholm // *Int. J. Oral Maxillofac Surg*. – 1999. – Vol. 28. – P. 297–303.

9. *Resonance frequency analysis of implants subjected to immediate or early functional occlusal loading. Successful vs. failing implants* / R. Glauser, L. Sennerby, N. Meredith [et al.] // *Clin Oral Implant Res*. – 2004. – Vol. 15. – P. 428–434.

REFERENCES

1. *Dental'na implantatsiya : navch. posibnyk* [Dental implantation: studies manual] Babov Ye.D., Obukhovs'kyi V.O., Honcharenko Ye.V., Gulyuk S.A., Shuturmins'kyi V.H., Asmolova A.O. Odessa : ONMedU, 2012. 144 p.

2. Ludlow J.B., Davis-Ludlow L.E., Brooks S.L. Dosimetry of two extraoral direct digital imaging devices: New Tom cone beam CT and Orthophos Plus DS panoramic unit. *Dentomaxillofacial Radiology* 2003; 32: 229-234.

3. Danforth R.A., Clark D.E. Effective dose from radiation absorbed during a panoramic examination with a new generation machine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89 (2); 236-243.

4. Naitoh M., Kawamata A., Iida H., Arijii E. Cross-sectional imaging of the jaws for dental implant treatment: accuracy of linear tomography using a panoramic machine in comparison with reformatted computed tomography. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 2002; 17: 107-112.

5. Hu H. Multi-slice helical CT: scan and reconstruction. *Med Phys* 1999; 26: 5-18.

6. Loubele M., Maes F., Schutyser F., Marchal G., Jacobs R., Suetens P. Assessment of bone segmentation quality of cone-beam CT versus multislice spiral CT : a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 225-234.

7. Schulze D., Heiland M., Thurman H., Adam G. Radiation exposure during midfacial imaging using 4- and 16-slice computed tomography, cone beam computed tomography systems and conventional radiography. *Dentomaxillofacial Radiology* 2004; 33: 83-86.

8. Friberg B., Sennerby L., Meredith N., Lekholm U. A comparison between cutting torque and resonance frequency measurements of maxillary implants — a 20-month clinical study. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 1999; 28: 297-303.

9. Glauser R., Sennerby L., Meredith N., Ree A. et al. Resonance frequency analysis of implants subjected to immediate or early functional occlusal loading. Successful vs. failing implants. *Clin Oral Implant Res* 2004; 15: 428-434.

Надійшла 8.07.2014

УДК 618.36-06:616.155.194]-056.7-07-08

В. М. Запорожан¹, І. А. Анчева¹, Д. О. Микитенко²

ЕКСПРЕСІЯ ГЕНА *HIF1A* У ПОРОДИЛЕЙ, ЩО СТРАЖДАЛИ НА ДИСФУНКЦІЮ ПЛАЦЕНТИ НА ТЛІ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ ПРОТЯГОМ ВАГІТНОСТІ

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

² Клініка репродуктивної медицини «Надія», Київ, Україна

УДК 618.36-06:616.155.194]-056.7-07-08

В. Н. Запорожан¹, І. А. Анчева¹, Д. А. Микитенко²

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА *HIF1A* У РОЖЕНИЦ, СТРАДАВШИХ ДИСФУНКЦИЕЙ ПЛАЦЕНТЫ НА ФОНЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ В ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

² Клиника репродуктивной медицины «Надия», Киев, Украина

Целью исследования была оценка экспрессии гена *HIF1A* у рожениц, страдающих дисфункцией плаценты на фоне железодефицитной анемии в течение беременности. Показано, что у рожениц с железодефицитной анемией в анамнезе экспрессия гена *HIF1A* значительно увеличивается (ОШ=10,2; ДИ 95 % 8,1–12,4) по сравнению с контролем, а при наличии дисфункции



плаценти на фоні залізодефіцитної анемії ріст експресії гена *HIF1A* менше виражен (ОШ=4,1; ДІ 95 % 2,9–5,3). Обсуджується целесообразність дослідження асоціації змінної експресії генів *eNOS*, *VEGFA* і *PIGF* при дисфункції плаценти на фоні залізодефіцитної анемії.

Ключеві слова: залізодефіцитна анемія, дисфункція плаценти, вагітність, хронічна гіпоксія, генетика.

UDC 618.36-06:616.155.194]-056.7-07-08

V. M. Zaporozhan¹, I. A. Ancheva¹, D. O. Mykytenko²

HIF1A GENE EXPRESSION IN MATERNITY PATIENTS SUFFERING FROM DYSFUNCTION OF THE PLACENTA IN THE BACKGROUND OF IRON DEFICIENCY ANEMIA DURING PREGNANCY

¹ *Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,*

² *Clinic of Reproductive Medicine "Nadia", Kyiv, Ukraine*

Hypoxia-inducible factor-1 (HIF1) is a master regulator of cellular and systemic homeostatic response to hypoxia by activating transcription of many genes, including those involved in energy metabolism, erythropoiesis, angiogenesis, apoptosis, and other genes whose protein products increase oxygen delivery or facilitate metabolic adaptation to hypoxia. HIF-1 plays an essential role in embryonic vascularization, tumor angiogenesis and pathophysiology of ischemic disease. Alternatively spliced transcript variants encoding different isoforms have been identified for this gene.

The aim of the study was to evaluate the gene expression of HIF1A in childbirth, suffering from dysfunction of the placenta in the background of iron deficiency anemia during pregnancy.

The research was conducted at the maternity hospital N 2 (Odessa); during 2012–2013 were examined 100 women in labor, from samples of which were obtained placenta. There were the following clinical groups: I group — the placenta of women with physiological pregnancy and childbirth (n=20); the second group — the placenta of pregnant women with a history of anemia (n=40); the third group — the placenta of women with placental dysfunction and a history of anemia (n=40).

Patients were selected based on performance cardiotocography, Doppler uteroplacental blood flow. Exclusion criteria were: multiple pregnancy, preeclampsia, severe extragenital pathology (diabetes mellitus, systemic diseases of the cardiovascular, respiratory and digestive systems), congenital and hereditary disease of the fetus.

RNA analysis was conducted at the Clinic of Reproductive Medicine "Nadia" from biopsy samples of placentas to investigate the gene expression of HIF1A (OMIM 603348). There were consistently carried out the following procedures: sampling and biopsy of the placenta, the selection of RNA carrying out reverse transcription and real time polymerase chain reaction (PCR).

There was demonstrated that women with a history of iron deficiency anemia gene HIF1A expression significantly increased (OR=10.2; 95 % CI 8.1–12.4) compared with the control, and the presence of placental dysfunction against a background of growth of iron deficiency anemia gene expression HIF1A is less pronounced (OR=4.1; DI 95 % 2.9–5.3). It was discussed the feasibility of association studies of *eNOS*, *VEGFA* and *PIGF* gene expression changes in placental dysfunction at the background of iron deficiency anemia.

Key words: iron deficiency anemia, placental dysfunction, pregnancy, chronic hypoxia, genetics.

Дисфункція плаценти є однією з важливих клінічних проблем сучасного акушерства й однією з найбільш частих причин перинатальної захворюваності та смертності [1; 2]. Втім, досі недостатньо досліджено перебіг адаптації при дисфункції плаценти, у тому числі на тлі додаткового патогенетичного обтяження при хронічній гіпоксії, зумовленій анемічними станами, зокрема залізодефіцитною анемією (ЗДА) [1; 3].

Один з найбільш важливих у процесі адаптації до гіпоксії факторів — це HIF1 (hypoxia-inducible factor-1), який є гетеродимером, що складається з альфа- та бета-субодиниць [4; 5]. Цей фактор регулює го-

меостатичну відповідь на гіпоксію шляхом експресії багатьох генів, залучених у процесі регуляції окиснювального фосфорилування, гліколізу, еритропоезу, ангіогенезу й апоптозу. У плаценті людини експресія HIF- α і HIF- β максимально виражена на ранніх термінах, що забезпечує стійкість клітин до фізіологічної гіпоксії, яка трапляється у цьому періоді вагітності. Крім того, підвищена експресія цього фактора відзначена при преєклампсії [6]. Наслідком стимулювального впливу HIF- α і HIF- β на апоптоз є затримка внутрішньоутробного розвитку плода [4; 7]. Втім, досі невідомо, як змінюється експресія гена *HIF1A* у

плаценті вагітних за наявності хронічної гіпоксії, зумовленої залізодефіцитом. З огляду на високу частоту ЗДА у популяції [8], дослідження цієї проблеми має високу актуальність.

Метою дослідження була оцінка експресії гена *HIF1A* у породілей, що страждали на дисфункцію плаценти на тлі ЗДА протягом вагітності.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на базі пологового будинку № 2 (Одеса) протягом 2012–2013 рр. Обстежено 100 породілей, від яких були одержані зразки плаценти. При цьому були виділені такі клінічні групи:



I група — плаценти від жінок з фізіологічним перебігом вагітності та пологів (n=20);

II група — плаценти від жінок з анемією вагітних в анамнезі (n=40);

III група — плаценти від жінок з дисфункцією плаценти й анемією в анамнезі (n=40).

Пацієнтки були відібрані залежно від показників кардіо-токографії, доплерометрії матково-плацентарного кровотоку. Критеріями виключення були: багатоплідність, преєклампсія, тяжка екстрагенітальна патологія пацієнток (цукровий діабет, системні захворювання серцево-судинної, дихальної та травної систем), природжені та спадкові захворювання плода.

Діагностику дисфункції плаценти проводили на підставі клінічних спостережень за перебігом вагітності, ультразвукової фетоплацентометрії, доплерометрії, вивчення гормональної функції плаценти. Визначення специфічних маркерів ферокінетичного статусу — феритину та трансферину — проводили імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем (ІФА, DRG, США; ІФА «Хема», «Алкор-Біо», «Вектор-Бест», Росія). Під час проведення доплерометрії на ультразвуковому апараті Toshiba Xaria SSA 660A (Японія) оцінювали матково-плацентарний кровотік з використанням імпульсної доплерометрії та кольорового доплерівського картування.

Під час перебування у стаціонарі вагітні з проявами ЗДА отримували лікування згідно з Наказом МОЗ України № 782 від 29.12.2005 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», а при дисфункції плаценти — з Наказом МОЗ України № 900 від 27.12.2006 р. «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги “Дистрес плода при вагіт-

ності та під час пологів”». Застосування оперативного розродження регламентовано Наказом МОЗ України № 977 від 27.12.2011 р. «Клінічний протокол “Кесарів розтин”», при фізіологічному перебігу пологів керувалися положенням Наказу № 624 від 03.11.2008 р. «Клінічний протокол з акушерської допомоги “Нормальні пологи”».

Відповідно до зазначених клінічних протоколів, у жінок з маніфестованою ЗДА призначали сорбіфер у стандартному дозуванні, у вагітних із проявами дисфункції плаценти — через день актовегін по 5 мл внутрішньовенно краплинно (курс 7 днів), 4,2 % розчин тивортину внутрішньовенно краплинно через день (курс 7 днів), у подальшому тивортин у сиропі перорально протягом 14 днів. Протягом усієї вагітності жінки одержували вітамінно-мінеральний комплекс «Пренатал». Ефективність проведеної терапії оцінювали за динамікою ферокінетичних і гематологічних показників.

Виділення РНК проводили на базі клініки репродуктивної медицини «Надія» зі зразків біоптату плаценти породілей з метою дослідження експресії гена *HIF1A* (OMIM 603348).

Для цього послідовно проводили такі процедури: відбір і проведення біопсії плаценти, виділення РНК, проведення зворотної транскрипції та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу.

Біопсію здійснювали конхотомом з центральної ділянки плаценти. Фрагменти плаценти від часу взяття біоматеріалу до проведення дослідження зберігались у 10 еквівалентних об'ємах RNAlater® Solution (Ambion, USA, Cat# AM7024) при температурі -20°C .

Виділення РНК проводили з використанням набору QIAamp RNA Blood Mini Kit (Qiagen, Ні-

меччина, кат. № 52304) відповідно до протоколу виробника для виділення нуклеїнових кислот із фрагментів тканин. Характеристики виділеної РНК визначали з використанням NanoDrop 1000 Spectrophotometer (Thermo Scientific, США) шляхом визначення показників A_{260}/A_{280} та A_{260}/A_{230} . Отриману РНК зберігали при температурі -20°C і використовували для проведення зворотної транскрипції.

Зворотну транскрипцію проводили з використанням набору High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США, кат. № 4368814) відповідно до рекомендацій виробника. Експресію генів оцінювали з використанням пресинтезованих TaqMan® Gene Expression Assay (Applied Biosystems, США) методом відносної експресії. Використовували тест-систему HIF1A (OMIM 603348): кат. № 4453320 — Hs00153153m1. Як внутрішній контрольний ген застосовували *GAPDH* (OMIM 138400) кат. № 4331182 — Hs99999905m1.

Результати аналізували у ручному режимі за методом DDCT. Статистичну обробку здійснювали методами дисперсійного та кореляційного аналізу за допомогою програмного забезпечення Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічний аналіз, проведений у I групі, показав, що середній вік пацієнток становив $(28,2 \pm 4,5)$ року. Більшість (65,0 %) жінок були першовагітними. При оцінці гемограми відхилень від фізіологічної норми у вагітних не виявлено: гемоглобін — $(122,5 \pm 2,2)$ г/л, вміст феритину — $(14,5 \pm 0,7)$ нг/мл, трансферину — $(1,3 \pm 0,2)$ мкг/мл при середньому вмісті заліза сироватки крові $(18,1 \pm 0,4)$ мкмоль/л. Усі пацієнтки I групи народжували через природні пологи



шляхи при доношених термінах вагітності під епідуральною анестезією. При народженні стан дітей за шкалою Апгар у середньому становив $(8,1 \pm 0,1)$ бала, діти знаходилися у спільному перебуванні з матерями. Середня маса новонароджених становила (3800 ± 50) г.

Середній вік породілей II групи дорівнював $(31,2 \pm 6,8)$ року, серед них переважали повторнороділлі $(55,0 \%)$, з ускладненим акушерсько-гінекологічним анамнезом (штучними абортами та завмерлою вагітністю). У всіх пацієток даної групи вагітність перебігала на тлі анемії: гемоглобін — $(98,5 \pm 1,4)$ г/л, залізо сироватки крові — $(11,3 \pm 0,4)$ мкмоль/л, феритин — $(11,9 \pm 1,60)$ нг/мл, трансферин — $(0,56 \pm 0,02)$ мкг/мл. Пацієнтки даної групи народжували при доношених термінах вагітності, $5 (12,5 \%)$ з яких — шляхом операції кесаревого розтину. Усі новонароджені даної групи народилися у задовільному стані з середньою оцінкою за шкалою Апгар $(8,0 \pm 0,1)$ бала. Середня маса новонароджених становила (3200 ± 50) г.

Натомість у III групі середній вік пацієток дорівнював $(27,2 \pm 1,8)$ року. У $29 (72,5 \%)$ пацієток вагітність була першою. У всіх пацієток даної групи вагітність перебігала з дисфункцією плаценти I–IIA ступеня на тлі ЗДА: гемоглобін — $(99,3 \pm 1,6)$ г/л, залізо сироватки крові — $(11,2 \pm 0,3)$ мкмоль/л, феритин — $(11,4 \pm 1,2)$ нг/мл, трансферин — $(0,49 \pm 0,04)$ мкг/мл. При цьому у $8 (20,0 \%)$ пацієток гестаційний період ускладнився маловоддям, у $3 (7,5 \%)$ спостерігалася низька плацентажія. Пацієнтки народжували при доношених термінах вагітності, $11 (27,5 \%)$ жінок — шляхом операції кесаревого розтину. У $9 (22,5 \%)$ породілей показанням до операції був дистрес плода у першому пе-

ріоді пологів. У всіх пацієток даної групи застосовувалась епідуральна анестезія. Новонароджені після операції кесаревого розтину за загальним станом відповідали оцінці за шкалою Апгар у середньому $(7,2 \pm 0,3)$ бала, решта новонароджених мали кращий загальний стан — у середньому $(8,1 \pm 0,2)$ бала. Середня маса новонароджених становила (3000 ± 50) г.

При аналізі експресії гена *HIF1A* встановлено, що її мінімальні значення щодо вихідного рівня за контрольним геном за кожним зразком у I групі дорівнювали $3,37 \cdot 10^3$, тимчасом як максимальне значення — $4,56 \cdot 10^5$. Така широка амплітуда коливань свідчить про те, що навіть у здорових породілей рівень кисневого забезпечення тканин варіює у широких межах. Натомість у II групі діапазон коливань значень експресії відповідав $2,52 \times 10^2$ – $6,90 \cdot 10^7$, а у III групі — від $4,94 \cdot 10^3$ до $5,78 \cdot 10^5$.

Отже, відносна експресія гена *HIF1A* у пацієток зі ЗДА була значно вищою (ВШ=10,2; ДІ 95 % 8,1–12,4), аніж у контрольній групі ($p < 0,001$). При цьому наявність дисфункції плаценти вочевидь збільшувала експресію гена *HIF1A*, а отже, порівняно з контролем дещо меншою мірою (ВШ=4,1; ДІ 95 % 2,9–5,3; $p < 0,01$), що можна розцінювати як прояв адаптації до хронічної гіпоксії (рис. 1).

Загалом, зміна експресії гена проявляється у зниженні кількості РНК, отже, і у зменшенні трансляції та продукції відповідного білка. Наявність реципрокних співвідношень з іншими регуляторними факторами (фактори росту, цитокіни, вазодилатуючі та вазоконстриктивні фактори — PDGF, EGF, FGF2, IGF2, TGFB1, HGF, TNF, IL1B, ангіотензин-2, тромбін) потребує враховувати стан ендотеліальної функції та ци-

Відносна експресія гена *HIF1A*, Ig

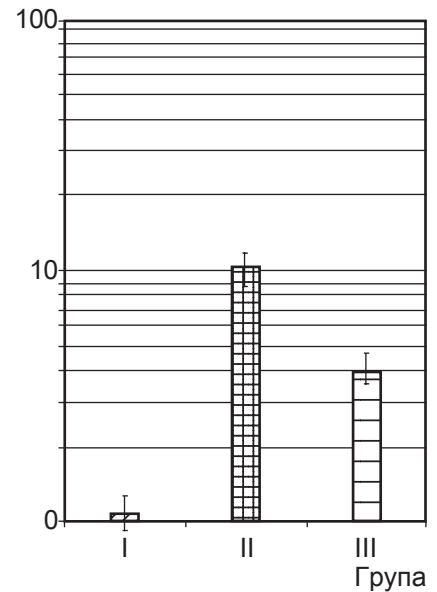


Рис. 1. Відносна експресія гена *HIF1A* у плацентах обстежених породілей

токінового профілю у таких вагітних, проте індукція синтезу білка HIF1 є найбільш вираженою саме при хронічній гіпоксії.

Таким чином, застосування комплексної терапії у вагітних зі ЗДА має нівелювати несприятливі впливи гіпоксії на стан регуляції окисно-відновного гомеостазу та функціональні резерви організму вагітної, що, власне, й спостерігалася у нашому дослідженні з огляду на задовільні перинатальні результати, одержані у II та III клінічних групах.

Становлять значний інтерес особливості аналізу експресії гена *HIF1A* у пацієток III групи, у яких перебіг вагітності ускладнився дистресом плода та маловоддям. Як видно з рис. 2, проведений DDcT-аналіз свідчить про те, що для них були характерними максимальні значення експресії показника (ВШ=8,3; ДІ 95 % 4,9–11,6).

Отже, наявність тяжкого гіпоксичного стану є основним фактором, що зумовлює зростання експресії гена *HIF1A*.



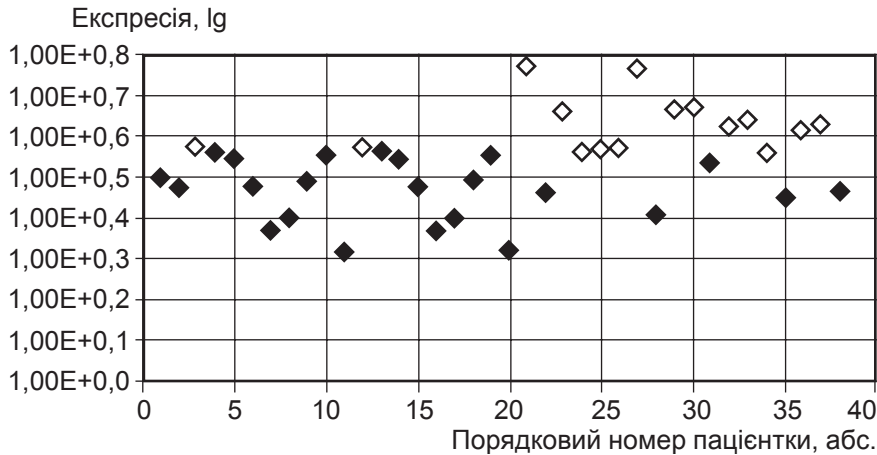


Рис. 2. Експресія гена *HIF1A* на тлі дисфункції плаценти (позначені клінічні випадки дистресу плода та маловоддя)

Висновки

У породілей із залізодефіцитною анемією в анамнезі експресія гена *HIF1A* значно збільшується (ВШ=10,2; ДІ 95 % 8,1–12,4) порівняно з контролем.

При дисфункції плаценти на тлі залізодефіцитної анемії зростання експресії гена *HIF1A* є максимальним за наявності маловоддя та дистресу плода (ВШ=8,3; ДІ 95 % 4,9–11,6).

З огляду на тісний зв'язок *HIF1* з іншими регуляторними факторами є доцільним подальше дослідження асоціації змін експресії генів *eNOS*, *VEGFA* та *PIGF* при дисфункції плаценти на тлі залізодефіцитної анемії та розробка засобів метаболічної корекції наслідків хронічної гіпоксії при даній патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Липатов И. С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 52–59.
2. Пересада О. А. Клинико-диагностические и лечебные аспекты фетоплацентарной недостаточности / О. А. Пересада, Г. С. Котова, Т. С. Лукьянова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа : междунар.

науч.-практ. журнал. – 2012. – № 3. – С. 17–24.

3. Effect of maternal anemia on fetal outcome / S. Akhter, M. A. Momen, M. M. Rahman [et al.] // Mymensingh Med J. – 2010. – Vol. 19 (3). – P. 391–398.

4. Pawlus M. R. Enhanceosomes as integrators of hypoxia inducible factor (HIF) and other transcription factors in the hypoxic transcriptional response / M. R. Pawlus, C. J. Hu // Cell Signal. – 2013. – Vol. 25 (9). – P. 1895–1903.

5. Shoag J. Regulation of hypoxia-inducible genes by PGC-1 alpha / J. Shoag, Z. Arany // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2010. – Vol. 30 (4). – P. 662–666.

6. Estado actual de la preeclampsia en Mexico: de lo epidemiológico a sus mecanismos moleculares / E. N. Sánchez-Rodríguez, S. Nava-Salazar, C. Moran [et al.] // Rev. Invest. Clin. – 2010. – Vol. 62 (3). – P. 252–260.

7. Huang C. Effects of exposure to a DNA damaging agent on the hypoxia inducible factors in organogenesis stage mouse limbs / C. Huang, B. F. Hales // PLoS One. – 2012. – Vol. 7 (12). – e51937.

8. Анчева І. А. Клінічна епідеміологія анемії вагітності на півдні України: ретроспективне дослідження / І. А. Анчева // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 2, № 3. – С. 112–114.

9. Характер развития и нормативные параметры плацентарного кровообращения / М. И. Агеева, И. А. Озерская, Е. А. Никифорова [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 35–43.

1. Lipatov I.S., Tezikov Y.V. Prognosis at diagnosis of placental insufficiency at the background of the markers of endothelial dysfunction, decidualization, apoptosis and cellular proliferation. *Saratov scientific medical journal* 2011; 7 (1): 52-59.

2. Peresada O.A., Kotova G.S., Lukianova T.S. Clinical-diagnostic and medical issues of fetoplacental insufficiency. *Reproductive health. Eastern Europe: international scientific journal* 2012; 3: 17-24.

3. Akhter S., Momen M.A., Rahman M.M. et al. Effect of maternal anemia on fetal outcome. *Mymensingh Med J* 2010; 19 (3): 391-398.

4. Pawlus M.R., Hu C.J. Enhanceosomes as integrators of hypoxia inducible factor (HIF) and other transcription factors in the hypoxic transcriptional response. *Cell Signal* 2013; 25 (9): 1895-1903.

5. Shoag J., Arany Z. Regulation of hypoxia-inducible genes by PGC-1 alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30 (4): 662-666.

6. Sánchez-Rodríguez E.N., Nava-Salazar S., Moran C. et al. Estado actual de la preeclampsia en Mexico: de lo epidemiológico a sus mecanismos moleculares. *Rev Invest Clin* 2010; 62 (3): 252-260.

7. Huang C., Hales B.F. Effects of exposure to a DNA damaging agent on the hypoxia inducible factors in organogenesis stage mouse limbs. *PLoS One* 2012; 7 (12): e51937.

8. Ancheva I.A. Clinical epidemiology of pregnancy anemia in the southern Ukraine: retrospective study. *Journal of the problems of biology and medicine* 2013; 2 (3): 112-114.

9. Ageev M.I., Ozerskaya I.A., Nikiforov E.A. et al. The character of the development and regulatory parameters of placental circulation. *Ultrasonic and functional diagnostics* 2004; 3: 35-43.

Надійшла 25.06.2014

