

РОЛЬ ПЛАЦЕНТАРНЫХ ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА В ФОРМИРОВАНИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С МАТОЧНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА В АНАМНЕЗЕ

Д.С.Лысяк¹, Н.Н.Штель¹, Т.С.Быстрицкая¹, О.А.Новолодская²

¹Амурская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

²Амурская областная клиническая больница, 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

РЕЗЮМЕ

Целью работы явилось изучение плацентарного фактора роста (PIGF) и его рецептора (VEGFR-1), имеющих значение в ангиогенезе сосудов плаценты у беременных с маточным кровотечением пубертатного периода (МКПП) в анамнезе, и их роли в развитии плацентарной недостаточности. Изучено течение беременности у 19 женщин с МКПП в анамнезе (основная группа) и у 30 женщин с нормальным менструальным циклом (контрольная группа). Группы были сопоставимы по возрасту. Содержание PIGF, VEGFR-1 и плацентарных гормонов исследовали в сыворотке венозной крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов. Исследование кровотока в маточных артериях и в артериях пуповины проводили с помощью ультразвуковой доплерографии. У 26,3% беременных основной группы в анамнезе была потеря беременности в ранние сроки. Осложнения настоящей беременности встречались чаще, чем в контрольной группе ($p<0,05$). Преобладали плацентарная недостаточность (63,2%), угрожающие преждевременные роды (42,1%), угрожающий выкидыш (36,8%) и гестоз (31,5%). Установлено, что с увеличением срока беременности содержание PIGF в сыворотке крови в обеих группах возрастало ($p<0,05$). В основной группе в 10-14 недель оно составило $10,4\pm 6,2$ pg/ml, в 16-20 недель – $51,9\pm 18,3$ pg/ml, в контрольной – в 4,9 и 2,2 раза меньше, соответственно. При показателе PIGF ниже нормативных значений беременность осложнилась угрозой прерывания и плацентарной недостаточностью. Содержание свободного рецептора VEGFR-1 в сыворотке крови беременных основной группы было выше, чем в контрольной и более значимо в 16-20 недель ($2,2\pm 0,4$ против $0,9\pm 0,3$ pg/ml, $p<0,05$). Выявленные различия в содержании PIGF и VEGFR-1 свидетельствуют об их возможной роли в снижении процессов ангиогенеза формирующейся плаценты, что проявилось плацентарной недостаточностью у беременных с МКПП. Снижение показателей β субъединицы хорионического гонадотропина и прогестерона в сыворотке крови беременных основной группы по сравнению с контрольной группой явилось предиктором первичной плацентарной недостаточности. При снижении концентрации PIGF и увеличении содержания VEGFR-1 в основной группе индекс резистентности в маточных артериях и артерии пуповины возрастал, что расценивалось

как ранний признак хронической плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: плацентарные факторы роста, плацентарная недостаточность, маточное кровотечение пубертатного периода.

SUMMARY

THE ROLE OF PLACENTAL ANGIOGENESIS FACTORS IN THE FORMATION OF PLACENTAL INSUFFICIENCY IN PREGNANT WOMEN WITH UTERINE BLEEDING OF PUBERTY IN PAST HISTORY

D.S.Lysyak¹, N.N.Shtel¹, T.S.Bystritskaya¹, O.A.Novolodskaya²

¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

The aim of the work is to study the placental growth factor (PIGF) and its receptor (VEGFR-1) which play an important role in the angiogenesis of placental vessels in pregnant women with uterine bleeding during puberty (UBP) in past history, and their role in the development of placental insufficiency. The course of pregnancy in 19 women with a history of UBP (study group) and of 30 women with normal menstrual cycle (control group) was studied. The groups were comparable by age. PIGF, VEGFR-1 and placental hormones were studied in venous blood serum by ELISA using standard sets. The research of blood flow in the uterine artery and umbilical artery was done using Doppler ultrasound. 26.3% of pregnant women in the study group had a natural abortion in the early stages in past history. Current pregnancy complications were more frequent than in the control group ($p<0.05$). Placental insufficiency (63.2%), threatening preterm delivery (42.1%), threatening miscarriage (36.8%), and preeclampsia (31.5%) dominated. It was found out that serum PIGF grew alongside with an increase in the duration of pregnancy in both groups ($p<0.05$). In the main group at 10-14 weeks, it was 10.4 ± 6.2 pg/ml, at 16-20 weeks – 51.9 ± 18.3 pg/ml, in the control group it was 4.9 times and 2.2 times less, respectively. With average PIGF below normative values the pregnancy was complicated by the threat of interruption and placental insufficiency. Free receptor VEGFR-1 in the blood serum of pregnant women in the study group was significantly higher at 16-20 weeks (2.2 ± 0.4 pg/ml against 0.9 ± 0.3 pg/ml, $p<0.05$). The differences detected in the content

of PIGF and VEGFR-1 indicate their potential role in reducing angiogenesis in forming placenta, which was manifested by placental insufficiency in pregnant women with UBP. The decrease of β -subunit of human chorionic gonadotropin and of progesterone in the blood serum of pregnant women in the study group compared with the control group became the predictor of primary placental insufficiency. While PIGF concentration reduced and the content of VEGFR-1 grew, the index of resistance in the uterine artery and umbilical artery in the study group increased, and it was considered to be an early sign of placental insufficiency.

Key words: placental growth factors, placental insufficiency, uterine bleeding of puberty.

Становление репродуктивной системы у девушек-подростков определяет фертильность в репродуктивном возрасте. В структуре гинекологических заболеваний у подростков преобладает патология менструальной функции, маточное кровотечение пубертатного периода (МКПП) встречается в 19% случаев [6, 12]. Ведущим этиопатогенетическим фактором МКПП является неустойчивость нейроэндокринной регуляции менструальной функции. В яичнике происходит нарушение созревания и персистенция фолликула, приводящая к гиперпластическим процессам в эндометрии [3, 8].

Яичниковые гормоны имеют значение в подготовке функционального слоя эндометрия к имплантации [1, 2, 7]. Железистый эпителий и клетки стромы эндометрия являются внесосудистым источником сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF). Наиболее высокий синтез его происходит в эндометрии в секреторную фазу менструального цикла и при гиперпластических процессах [14, 17]. На готовность эндометрия к имплантации влияет кровообращение в сосудах матки, наиболее сильное в период функциональной активности желтого тела [4, 5, 7].

В процессе эмбриогенеза, дифференцировки эмбриональных тканей, ангиогенеза сосудов плаценты ведущая роль принадлежит плацентарным факторам роста (PIGF) [10, 11, 13, 16]. В этой связи уровень PIGF, обладающего ангиогенными свойствами, и его рецептора VEGFR-1 имеет значение при формировании сосудов плаценты, нормальной плацентации или развитии плацентарной недостаточности.

Цель исследования заключалась в изучении плацентарных факторов ангиогенеза и их роли в развитии плацентарной недостаточности у беременных женщин с маточным кровотечением пубертатного периода в анамнезе.

Материалы и методы исследования

Исследование является проспективным. Для изучения роли факторов ангиогенеза сосудов плаценты у беременных женщин с МКПП в анамнезе, мы исследовали содержание PIGF и его свободного рецептора VEGFR-1 в сыворотке венозной крови. Функцию плаценты изучали по показателям β -субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГ), прогестерона и состояния гемодинамики в маточных артериях и в ар-

терии пуповины в двух группах пациенток. В основную группу были включены 19 беременных с МКПП в анамнезе, в контрольную – 30 беременных с нормальным менструальным циклом. Средний возраст пациенток составил, соответственно, $26,4 \pm 0,6$ и $24,7 \pm 0,5$ года ($p > 0,05$), возраст менархе – $12,8 \pm 0,9$ и $12,6 \pm 0,9$ года ($p > 0,05$). При изучении анамнеза особое внимание уделяли характеру становления менструальной функции, лечению МКПП и реабилитации, включающей негормональную и гормональную регулирующую терапию. У всех пациенток беременность наступила самостоятельно.

Содержание PIGF и VEGFR-1 в сыворотке венозной крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), основанного на принципе сэндвича, с использованием стандартных наборов фирмы «ELISA» и «Platinum ELISA» (Германия) в соответствии с инструкцией производителя. Измерение проводили на анализаторе Antos 2020 (Biochrom, Италия) в 10-14 и 16-20 недель беременности. Содержание β -ХГ в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием тест системы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), прогестерона – ЗАО «НВО Иммунотех» (Москва) в 11-12 недель беременности.

Эхографическое исследование с доплерографией маточных артерий и артерий пуповины проводили на ультразвуковом аппарате LOGIQ 400 pro с доплерометрической приставкой (General Electric, США) с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков 4 и 7 МГц в 22-24 и 32-36 недель беременности. Основным параметром кривой скорости кровотока был индекс резистентности (IR).

Математическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0. Оценку статистической значимости различий производили с использованием параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Значимость различий относительных показателей оценивали при помощи непараметрического критерия Пирсона χ^2 с поправкой на непрерывность. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На соматические заболевания в анамнезе указывали 68,4% беременных основной группы, чаще хронический тонзиллит (26,3%) и хронический пиелонефрит (21,1%). Гинекологические заболевания в анамнезе в 3,2 раза чаще отмечали пациентки основной группы, преобладала эрозия шейки матки (31,6%; $p < 0,05$).

Первобеременных в основной группе было 9 (47,3%). Из 10 повторнобеременных у 9 первая беременность закончилась самопроизвольным ($n=3$), несостоявшимся ($n=2$) выкидышами в ранние сроки и медицинским абортom ($n=4$). Возможно, что одним из патогенетических механизмов потери беременности у пациенток с МКПП в анамнезе является недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла и секреторной фазы эндометрия, а также нарушение кровоснабжения матки и яичников в связи с более вы-

сокой резистентностью маточных артерий, чем у женщин с нормальным менструальным циклом [4, 18].

Настоящая беременность в основной группе осложнилась плацентарной недостаточностью у 12 (63,2%) женщин, в том числе первичной у 8, угрожающими преждевременными родами у 8 (42,1%), угрожающим выкидышем у 7 (36,8%) и гестозом у 6 (31,5%) пациенток. Высокую частоту осложнений беременности у

беременных с МКПП можно объяснить неполноценностью плацентарного ложа вследствие неполных гестационных изменений в эндо- и митральных сегментах маточно-плацентарных артерий, выявленных при гистохимическом исследовании [4, 9, 15].

При изучении PIGF и его рецептора VEGFR-1, регулирующих процессы ангиогенеза сосудов плаценты, получены следующие результаты (табл. 1).

Таблица 1

Уровень PIGF и рецептора VEGFR-1 в сыворотке крови пациенток с маточным кровотечением пубертатного периода в анамнезе и беременных контрольной группы

Группа	PIGF, pg/ml		VEGFR-1, ng/ml	
	10-14 недель	16-20 недель	10-14 недель	16-20 недель
Основная (n=10)	10,4±6,2*	51,9±18,3 [#]	2,2±0,5	2,2±0,4*
Контрольная (n=10)	49,8±13,9	113,1±23,5 [#]	1,3±0,4	0,9±0,3

Примечание: * – $p < 0,05$, уровень статистической значимости различий между основной и контрольной группами; [#] – между сроками гестации 10-14 и 16-20 недель в основной и контрольной группах.

С увеличением срока беременности уровень PIGF в сыворотке крови пациенток основной и контрольной групп возрастал ($p < 0,05$), но в основной группе оставался ниже, чем в контрольной. Увеличение концентрации PIGF по мере прогрессирования физиологической беременности обусловлено участием в регуляции ангиогенеза сосудов плаценты [9]. Ниже нормативных значений PIGF ($< 15,6$ pg/ml) был в 7 случаях. У этих беременных диагностирован угрожающий выкидыш и при эхографическом исследовании визуализировалось предлежание плаценты. В 16-20 недель уровень PIGF был в 2,2 раза ниже по сравнению с контрольной группой, в 5 случаях – ниже нормативных значений (< 42 pg/ml). Беременность у этих пациенток осложнилась хронической плацентарной недостаточностью, ранние признаки которой диагностированы в 22-24 недели. У пациенток основной группы при снижении в сыворотке крови содержания PIGF уровень свободного VEGFR-1 в исследуемые сроки гестации был выше, чем в контрольной группе, и наиболее значимо – в 16-20 недель ($p < 0,05$).

Полученные нами данные о снижении PIGF и увеличении VEGFR-1 у пациенток с МКПП явились основанием для исследования эндокринной функции

плаценты. Согласно данным мировой литературы, определение PIGF в крови является ранним прогностическим и диагностическим признаком плацентарной недостаточности [10, 11]. Содержание β -ХГ в сыворотке крови пациенток основной группы составило $17801,1 \pm 1422,3$ mEg/ml, контрольной – $56399 \pm 13422,4$ mEg/ml ($p < 0,05$). Снижение β -ХГ ($\leq 0,5$ MoM) выявлено у 7 пациенток, уровень PIGF у них был ниже контрольных значений. При определении прогестерона в сыворотке крови более низкий уровень был у пациенток основной группы ($75,5 \pm 10,8$ нмоль/л) по сравнению с контрольной ($106,0 \pm 3,3$ нмоль/л; $p < 0,05$). Статистически значимые различия в содержании прогестерона в исследуемых группах мы объяснили формированием первичной плацентарной недостаточности у 42,1% пациенток с МКПП в анамнезе. Вместе с тем, не исключается роль прогестерона в процессе плацентации, о чем свидетельствует наличие рецепторов для прогестерона, обнаруженных при гистохимическом исследовании на эндотелиоцитах децидуальной ткани, взятой между 5 и 9 неделями беременности [1].

При изучении гемодинамики в маточных артериях и в артерии пуповины у пациенток обследуемых групп были получены следующие результаты (табл. 2).

Таблица 2

Маточно-плацентарная и плодово-плацентарная гемодинамика у пациенток с маточным кровотечением пубертатного периода в анамнезе и беременных контрольной группы

Группа	Индекс резистентности, усл. ед.					
	маточная артерия справа		маточная артерия слева		артерия пуповины	
	I	II	I	II	I	II
Основная (n=19)	0,59±0,01**	0,57±0,06*	0,60±0,01**	0,59±0,05*	0,70±0,01**	0,69±0,05*
Контрольная (n=30)	0,50±0,01	0,49±0,01	0,51±0,01	0,49±0,01	0,59±0,01	0,55±0,02

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ – уровень статистической значимости различий между основной и контрольной группами. I – срок беременности 22-24 недели, II – 32-34 недели.

Численные значения IR в маточных артериях у пациенток основной группы в 22-24 недели были выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Следовательно, в развитии хронической плацентарной недостаточности у пациенток с МКПП в анамнезе имеет значение нарушение маточной гемодинамики, которая характеризуется увеличением систолической и снижением диастолической скорости кровотока. Эта закономерность сохранялась в 32-36 недель.

Согласно данным литературы, при повышенном содержании VEGF и VEGFR-1 образуются комплексы, которые способствуют формированию эластомышечных компонентов сосудов и препятствуют вскрытию спиральных артерий, что приводит к увеличению резистентности маточных артерий [4, 17]. Высокий индекс сопротивления в артериях среднего калибра матки у пациенток с МКПП в анамнезе чаще приводит к гиперплазии железистого эпителия в репродуктивном возрасте и увеличению содержания VEGF в эндометрии [3, 5].

Значения IR в артерии пуповины у пациенток основной группы был выше в сравнении с контрольной ($p < 0,05$). Кривая скорости кровотока в артерии пуповины при двукратном исследовании характеризовалась снижением диастолической скорости кровотока (табл. 2), что свидетельствует о повышении периферического сосудистого сопротивления плодовой части плаценты и развитии гипоксии у плода.

Выводы

1. Наиболее частыми осложнениями беременности у пациенток с МКПП в анамнезе являются угроза прерывания, гестоз, плацентарная недостаточность. Первичная плацентарная недостаточность диагностирована у 42,1%, хроническая – у 63,2% беременных.

2. Снижение в сыворотке крови уровня PlGF и увеличение содержания в VEGFR-1 у беременных женщин с МКПП в анамнезе, по сравнению с беременными, имеющими нормальный менструальный цикл, возможно, является одним из факторов нарушения ангиогенеза сосудов плаценты и развития плацентарной недостаточности, диагностируемой по снижению в сыворотке крови содержания β -ХГ, прогестерона и увеличению IR в маточных артериях и в артерии пуповины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Шишканова О.Л. Циклический ангиогенез эутопического эндометрия (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2006. №6. С. 22-30.
2. Плацентарная недостаточность / Т.С.Быстрицкая [и др.]. Благовещенск, 2010. 136 с.
3. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: Мед. информ. агентство, 2006. 786 с.
4. Волкова Е.Ю., Корнеева И.Е., Силантьева Е.С. Роль маточной гемодинамики в оценке рецептивности эндометрия // Пробл. репрод. 2012. №2. С.57–62.
5. Гриневиц В.Н., Забозлаев Ф.Г. Применение пока-

зателя степени гестационной перестройки спиральных артерий для оценки кровоснабжения маточно-плацентарной области в I триместре беременности // Пробл. репрод. 2010. Спец. вып. С.64–65.

6. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей. М.: Мед. информ. агентство, 2009. 696 с.

7. Лысяк Д.С., Волкова Н.Н. Патологические механизмы формирования плацентарной недостаточности // Дальневост. мед. журн. 2012. №4. С.134–137.

8. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Status Praesens, 2011. 688 с.

9. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Налбандян С.П. Роль ангиогенных факторов роста в генезе плацентарной недостаточности на фоне гестоза // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2011. Т.10, №1. С.5–10.

10. Placental growth factor (PLGF): correlations with placental function / I.Atzeni [et al.] // Int. J. Gyn. Obst. 2012. Vol.119 (Suppl.3). P.782–783.

11. The dynamics of angiogenic factors, endothelial and placental dysfunction in maternal plasma and placental expression of early and late onset preeclampsia; possibility of combining the classification diagnosis and the onset of preeclampsia based on angiogenic factors. / M.Chalid [et al.] // Int. J. Gyn. Obst. 2012. Vol.119 (Suppl.3). P.308.

12. Menstrual disorders in a paediatric and adolescent gynaecology clinic: patient presentations and longitudinal outcomes / P.W.Chung [et al.] // Hong Kong Med. J. 2011. Vol.17, №5. P.391–397.

13. Demir R., Seval Y., Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta // Acta Histochem. 2007. Vol.109, №4. P.257–265.

14. Lack of correlation between vascular endothelial growth factor production and endothelial cell proliferation in the human endometrium / C.E.Gargett [et al.] // Hum. Reprod. 1999. Vol.14, №8. 2080–2088.

15. Higher mitochondrial DNA content in human IUGR placenta / D.Lattuada [et al.] // Placenta. 2008. Vol.29, №12. P.1029–1033.

16. Mayhew T.M., Charnock-Jones D.S., Kaufmann P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. Part III. Changes in complicated pregnancies // Placenta. 2004. Vol.25, №2-3. P.127–139.

17. Pathophysiologic features of «thin» endometrium / I.Miwa [et al.] // Fertil. Steril. 2009. Vol.91, №4. P.998–1004.

18. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction / O.M.Turan [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2008. Vol.32, №12. P.160–167.

REFERENCES

1. Burlev V.A., Ilyasova N.A., Shishkanova O.L. *Problemy reproduktivnoy* 2006; 6:22–30.
2. Bystritskaya T.S., Lutsenko M.T., Lysyak D.S., Kolosov V.P. *Platsentarnaya nedostatochnost'* [Placental insufficiency]. Blagoveshchensk; 2010.
3. Vikhlyayeva E.M. *Rukovodstvo po endokrinnoy ginekologii* [Guide to endocrine gynecology]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2006.
4. Volkova E.Yu., Korneeva I.E., Silant'eva E.S. *Prob-*

lemy reproduktivnoy 2012; 2:57–62.

5. Grinevich V.N., Zabozaev F.G. *Problemy reproduktivnoy 2010; Special Issue:64–65.*

6. Gurkin Yu.A. *Detskaya i podrostkovaya ginekologiya* [Pediatric and adolescent gynecology]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2009.

7. Lysyak D.S., Volkova N.N. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2012; 4:134–137.

8. Radzinskiy V.E. *Akusherskaya agressiya* [Obstetric aggression]. Moscow: Status Praesens; 2011.

9. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Nalbandyan S.P. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2011; 10(1):5–10.

10. Atzeni I., Paoletti A.M., Deiana S.F., Meloni A., Guerriero S., Parodo G., Faa G., Soddu S., Cabiddu E., Tocco S. Placental growth factor (PLGF): correlations with placental function. Abstracts of XX FIGO world congress of gynecology and obstetrics. *Int. J. Gyn. Obst.* 2012; (Suppl.3):S782–S783.

11. Chalid M., Yusuf I., Patellongi I., Miskad U. The dynamics of angiogenic factors, endothelial and placental dysfunction in maternal plasma and placental expression of early and late onset preeclampsia; possibility of combining the classification diagnosis and the onset of preeclampsia based on angiogenic factors. Abstracts of XX FIGO world congress of gynecology and obstetrics. *Int. J. Gyn. Obst.* 2012; (Suppl.3):S308.

12. Chung P.W., Chan S.S., Yiu K.W., Lao T.H., Chung

T.K. Menstrual disorders in a paediatric and adolescent gynaecology clinic: patient presentations and longitudinal outcomes. *Hong Kong Med. J.* 2011; 17(5):391–397.

13. Demir R., Seval Y., Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta. *Acta Histochem.* 2007; 109(4):257–265.

14. Gargett C.E., Lederman F.L., Lau T.M., Taylor N.H., Rogers P.A. Lack of correlation between vascular endothelial growth factor production and endothelial cell proliferation in the human endometrium. *Hum. Reprod.* 1999; 14(8):2080–2088.

15. Lattuada D., Colleoni F., Martinelli A., Garretto A., Magni R., Radaelli T., Cetin I. Higher mitochondrial DNA content in human IUGR placenta. *Placenta* 2008; 29(12):1029–1033.

16. Mayhew T.M., Charnock-Jones D.S., Kaufmann P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. Part III. Changes in complicated pregnancies. *Placenta* 2004; 25(2-3):127–139.

17. Miwa I., Tamura H., Takasaki A., Yamagata Y., Shimamura K., Sugino N. Pathophysiologic features of «thin» endometrium. *Fertil. Steril.* 2009; 91(4):998–1004.

18. Turan O.M., Turan S., Gungor S., Berg C., Moyano D., Gembruch U., Nicolaides K.H., Harman C.R., Baschat A.A. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008; 32(12):160–167.

Поступила 25.06.2013

Контактная информация

Денис Сергеевич Лысяк,

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии,

Амурская государственная медицинская академия,

675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: denis_lysyak@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Denis S. Lysyak,

MD, PhD, Assistant of Department of Obstetrics and Gynecology,

Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: denis_lysyak@mail.ru