

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ВИЛЛЕЗНОГО ДЕРЕВА ПЛАЦЕНТ ПРИ ДОНОШЕННОЙ ОДНОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ, ДОСТИГНУТОЙ МЕТОДАМИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

© А.К. Соснина, Т.Г. Траль, Ю.С. Крылова

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 10.04.2016

Принята к печати: 31.05.2016

■ **Введение.** Особый интерес при использовании методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) представляет собой плацента, как главный орган, обеспечивающий формирование и рост плода. **Цели и задачи.** Целью нашего исследования является изучение морфофункционального состояния плацента после беременности, достигнутой методами ВРТ. Задачи исследования: провести гистологическое и иммуногистохимическое исследование с применением маркеров CD34, NOS-3 и HIF в данных плацентах. **Методы.** Всего было исследовано 98 плацент от одноплодной беременности при доношенном сроке гестации. Сформировано две группы исследования: основная группа — плаценты от беременности, индуцированной методами ВРТ ($n = 60$); группа была поделена на I подгруппу, куда вошли 30 плацент от женщин с первичным бесплодием, и II подгруппу — 30 плацент от женщин с вторичным бесплодием. Группу сравнения составили плаценты от естественно наступившей беременности (12 плацент от первобеременных женщин и 26 плацент от повторнобеременных пациенток). **Результаты.** При гистологическом исследовании морфологической структуры плаценты было выявлено, что частота встречаемости хронической плацентарной недостаточности было в 1,4 раза выше в подгруппе с вторичным бесплодием. При иммуногистохимическом исследовании плацент в основной группе выявлено достоверное снижение экспрессии маркера клеточной адгезии (CD34) в эпителии сосудов ворсин хориона, снижение экспрессии маркера сосудистого тонуса (NOS-3) и повышение экспрессии гипоксия-индуцибельного фактора (HIF-1 α) в основной группе по сравнению с плацентами от детей, рожденных естественным путем. Изменения в экспрессии изучаемых маркеров наиболее выражены в плацентах от детей, рожденных при вторичном бесплодии, что, вероятнее всего, связано с высокой частотой встречаемости воспалительных заболеваний органов малого таза в данной подгруппе. **Выводы.** Патология эндометрия при первичном и вторичном бесплодии может стать причиной нарушения формирования функциональной и морфологической структуры плацентарного комплекса и возникновения в дальнейшем плацентарной недостаточности.

■ **Ключевые слова:** плацента; ворсинчатый хорион; гистологическое и иммуногистохимическое исследование; сосудистые изменения; вспомогательные репродуктивные технологии; хроническая плацентарная недостаточность; CD34, NOS-3, HIF.

FUNCTIONAL MORPHOLOGY OF THE PLACENTAL VILLOUS TREE AT TERM SINGLETON PREGNANCIES, ACHIEVED BY METHODS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY

© A.K. Sosnina, T.G. Tral, Ju.S. Krylova

FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(3):43-51

Received: 10.04.2016

Accepted: 31.05.2016

■ **Introduction.** Of special interest in the use of assisted reproductive technology techniques (ART) is the placenta as the main authority responsible for the formation and growth of the fetus. **Purpose and objectives.** The aim of our research is to study the morpho-functional state of placenta after pregnancy achieved by means of ART. Research objectives: histological and immunohistochemical study using the CD34, NOS-3 and HIF in these placentas. **Methods.** Total 98 placentas from full-term singleton pregnancies with gestational age were examined. Two study groups were formed: a basic group — the placenta from pregnancy induced methods of ART ($n = 60$) was divided into I subgroup, which included 30 placentas from women with primary infertility and II subgroup — 30 placentas from women with secondary infertility comparison group consisted of the placenta from the naturally ensuing pregnancy (12 placentas from primigravidae and 26 placentas from multiparous patients). **Results.** Histological examination of the morphological structure of the placenta was found that the incidence of chronic placental insufficiency was 1.4 times higher than in the subgroup with

secondary infertility. Immunohistochemical study of placentas in the basic group, there was a significant decrease in the expression of cell adhesion marker (CD34) in the vascular epithelium chorionic villi, decreased expression of vascular tone marker (NOS-3) and increase the expression of hypoxia-inducible factor (HIF-1 α) in the basic group compared to placenta s from children born naturally. Changes in the expression of the studied markers are most pronounced in the placentas from children born with secondary infertility, which is likely due to the high incidence of inflammatory diseases of the pelvic organs in this subgroup. **Conclusions.** Endometrial pathology in primary and secondary infertility, can cause the formation of functional disorders and morphological structure of placental complex and occurrence in the future placental insufficiency.

■ **Key words:** placenta; chorionic villi; histological and immunohistochemical study; vascular changes; assisted reproductive technologies; chronic placental insufficiency; CD34, NOS-3, HIF.

Введение

В настоящее время в популяции увеличивается частота беременностей, индуцированных методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в частности применяется экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и перенос эмбриона (ПЭ). В мире проводится большое количество исследований, посвященных проблеме невынашивания, тем не менее данная тема остается актуальной. Это связано с расширяющимися возможностями при использовании новейших технологий и накоплением опыта в лечении бесплодия [1–3]. При этом частота бесплодных браков остается на достаточно высоком уровне без тенденции к снижению и выявляется у 15 % супружеских пар [4, 5].

По данным литературы, беременности после ЭКО сопровождаются высоким риском невынашивания (26–39 %) по сравнению с беременностями, наступившими естественным путем (0,5–2,0 %). Частота преждевременных родов составляет 30–60 % случаев, для многоплодной беременности данный показатель составляет 46,1 и 100,0 % при двойнях и тройнях соответственно, что характеризуется сопутствующими патологическими состояниями у детей (асфиксия, гипотрофия, синдром дыхательных расстройств, церебральные расстройства и др.) [6].

Мнения исследователей о состоянии здоровья детей, рожденных в результате ВРТ, крайне противоречивы. По данным D. Meschede и др., у них выявляется высокая частота развития врожденных аномалий хромосом и аутосомных транслокаций. Возможно, это является наследуемым признаком и передается потомству, что повышает у них также риск развития бесплодия [7–9]. По данным K.J. Middelburg и др., соматическое здоровье и умственно-психическое развитие детей не имеет принципиальных отличий, а связано с социальным статусом семьи и образованием родителей [10–12]. Однако ряд других исследований показали, что дети, зачатые при использовании методов

ВРТ, чаще страдают различными врожденными заболеваниями и пороками развития сердечно-сосудистой и костно-мышечной систем, а также имеют проблемы в психофизическом развитии [13–18]. При оценке отдаленного неврологического и интеллектуального развития многие исследователи отмечают наличие таких психических расстройств, как аутизм, нарушение поведения, умственную отсталость или неврологические нарушения, например детский церебральный паралич [2, 19, 20].

По данным литературы, беременности, достигнутые методами ВРТ, имеют высокий риск формирования плацентарной недостаточности. Как известно, адекватное маточно-плацентарное и плодово-плацентарное кровообращение создает оптимальные взаимоотношения между матерью и плодом, при нарушении которых происходят структурно-функциональные изменения, которые могут привести к патологии внутриутробного развития плода и перинатального периода.

Плацентарная недостаточность представляет собой симптомокомплекс, связанный с нарушениями трофической, эндокринной, транспортной и метаболической функций плаценты, возникающими при различных экстрагенитальных и гинекологических заболеваниях женщины [21–26].

По классификации М.В. Федоровой и Е.П. Калашниковой (1986) плацентарную недостаточность можно разделить в зависимости от срока гестации на первичную и вторичную.

Первичная недостаточность условно ограничена 16-й неделей беременности и включает периоды имплантации, плацентации и раннего созревания плаценты. Ведущими факторами при этом выступают генетические, эндокринные и инфекционные. При первичной плацентарной недостаточности происходит нарушение анатомического строения плаценты, отмечаются аномалии ее расположения и прикрепления, нарушение процесса васкуляриза-

ции и созревания ворсин хориона. Исходом первичной недостаточности является гибель эмбриона и спонтанный аборт в течение I триместра беременности [27–29].

Вторичная плацентарная недостаточность возникает тогда, когда плацента уже сформировалась. Этиологическими факторами при этом выступают нарушение маточно-плацентарного кровообращения, компенсаторно-приспособительных реакций, инволюционно-дистрофические изменения и инфекционно-воспалительная патология. Вторичная недостаточность характеризуется нарушением дифференцировки ворсинчатого хориона плаценты, что морфологически проявляется в виде преждевременного созревания, патологической незрелости или диссоциированным типом развития виллезного дерева плаценты [28, 29].

Первичная и вторичная плацентарная недостаточность может иметь острое и хроническое течение.

В основе острого процесса лежит нарушение маточно-плацентарного и плодно-плацентарного кровообращения. Проявлением этого служат обширные инфаркты, преждевременная отслойка плаценты с формированием ретроплацентарной гематомы, отслойка подлежащей плаценты или формирование истинного узла пуповины. Гистологическими признаками острой плацентарной недостаточности являются выраженные циркуляторные нарушения в виде полнокровия межворсинчатого пространства с формированием тромбов, инфарктов, кровоизлияний в базальную пластинку, в строму ворсин хориона в связи с полнокровием и эктазией стволочных вен, распространенным парезом капилляров терминальных ворсин. Исходом данной патологии часто является быстрое наступление гибели плода, в некоторых случаях возможно формирование хронической плацентарной недостаточности [27–29].

Хроническая форма плацентарной недостаточности может возникать рано (в начале второй половины беременности) и протекать до момента родов.

В зависимости от состояния компенсаторно-приспособительных реакций выделяют абсолютную и относительную формы плацентарной недостаточности.

Наиболее тяжелой формой является абсолютная плацентарная недостаточность, которая обусловлена нарушением созревания ворсинчатого хориона при циркуляторных, инволюционно-дистрофических и инфекционных

повреждениях плаценты, при отсутствии на тканевом уровне условий для осуществления компенсаторно-приспособительных реакций. Данная патология приводит к гипоксии, гипотрофии и внутриутробной гибели плода [28, 29].

При относительной форме недостаточности плаценты компенсаторные реакции сохраняются на уровне, достаточном для рождения здорового и жизнеспособного плода.

По степени внутриутробной задержки развития плода и сохранности адаптационно-компенсаторных реакций можно выделить компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную стадии плацентарной недостаточности. При компенсированной стадии отмечаются слабовыраженные патологические изменения в фетоплацентарной системе, такие как увеличение сосудистого индекса и появление компенсаторного ангиоматоза, начальные признаки гипотрофии плода при сохранении компенсаторно-приспособительных механизмов в плаценте. При проведении своевременной терапии при беременности и родах возможно рождение здорового ребенка или рождение ребенка в состоянии асфиксии.

При субкомпенсированной стадии плацентарной недостаточности отмечаются более выраженные признаки гипотрофии плода с нарушением его общего состояния и возникновением гипоксии. В плаценте определяется выраженное напряжение компенсаторных механизмов, что не обеспечивает нормального протекания беременности и родов. Гистологическая картина представлена преобладающими очагами инволюционно-дистрофических изменений стромы и хориального эпителия ворсин. Происходит отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве разной степени протяженности от очаговых до обширных полей, определяются умеренные или выраженные сосудистые нарушения с тенденцией к снижению компенсаторных процессов. Исходом такого состояния является рождение ребенка в состоянии асфиксии средней или тяжелой степени [28, 29].

При декомпенсированной плацентарной недостаточности в фетоплацентарной системе происходят необратимые морфофункциональные изменения, приводящие к нарушению нормального протекания беременности. При этом происходит резкое снижение компенсаторно-приспособительных реакций на тканевом и клеточном уровнях. Сосудистый компонент представлен мелкими сосудами в небольшом

количестве с утолщенной стенкой, при этом просвет может быть сужен и практически неразличим, в ворсинах хориона происходит гибель эпителия и фиброз стромы. Исходом данной стадии плацентарной недостаточности является мертворождение.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования является изучение морфофункционального состояния плаценты после беременности, достигнутой методами ВРТ.

Материалы и методы

Всего материалом для исследования послужили 98 плацент от одноплодной беременности при доношенном сроке гестации.

Было сформировано две группы исследования: основная группа ($n = 60$) была поделена на I подгруппу, куда вошли 30 плацент от женщин с первичным бесплодием, и II подгруппу — 30 плацент от женщин с вторичным бесплодием.

Группу сравнения составили плаценты от 38 женщин (12 плацент от первобеременных женщин и 26 плацент от повторнобеременных пациенток). В связи с тем что полученные результаты исследования плацент внутри данной группы не имели достоверных отличий, было принято решение объединить группу сравнения.

Критерием включения в основную группу исследования явился доношенный срок беременности 37–40 недель гестации у пациенток в возрасте от 26 до 43 лет с беременностью, достигнутой методами ВРТ.

Критериями исключения стал возраст младше 26 лет, плаценты от преждевременных родов или перенесенной беременности, плаценты с воспалительными изменениями, плаценты от женщин с сахарным диабетом, антифосфолипидным синдромом, бронхиальной астмой или другими тяжелыми соматическими заболеваниями, плаценты при мужском факторе бесплодия.

Гистологический метод исследования плацент проводился по стандартной методике с окраской гематоксилином и эозином. При световой микроскопии плаценты оценивалась структура виллезного дерева, состояние сосудистого русла ворсин хориона, хориальной и базальной пластин, межворсинчатого пространства.

Иммуногистохимический метод исследования ворсинчатого хориона

Для оценки экспрессии маркера клеточной адгезии CD34 в эндотелиальных клетках в ворсинчатом хорионе применялись мышинные мо-

ноклональные антитела (Dako, клон QBEnd-10, титр 1 : 25).

Для оценки экспрессии eNOS в клетках ворсинчатого хориона использовались моноклональные антитела к NOS-3 (Novocastra, клон RN5, 1 : 40).

Для исследования рецепторов HIF-1 α использовались мышинные моноклональные антитела к HIF-1 α (Abcam, клон H1alpha67, титр 1 : 50). Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах.

Срезы ткани толщиной 5 мкм помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma).

Для проведения иммуногистохимической реакции использовали стандартный одноэтапный протокол с демаскировкой антигена (высокотемпературной обработкой ткани) в 0,01 M цитратном буфере pH 7,6.

Количественная оценка результатов исследования

Препараты исследовали под микроскопом Olympus VX46 с настройкой освещения по Кёллеру при увеличении $\times 400$. Оценку экспрессии площади исследуемых маркеров CD34, NOS-3 и HIF-1-alpha проводили с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений «Морфология 5.2» («Видео Тест», Россия).

Результаты исследования

В I подгруппе с первичным бесплодием у 36,7 % женщин был наружный генитальный эндометриоз, у 40,0 % — воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), у 16,6 % пациенток отмечалось нарушение менструального цикла и у 6,7 % — аномалии развития полового аппарата (двурая матка).

Во II подгруппе с вторичным бесплодием у 76,7 % женщин встречались ВЗОМТ. В 20,0 % случаев встречался наружный генитальный эндометриоз и 3,3 % случаев — синдром поликистозных яичников. Кроме того, исходами предыдущих беременностей во II подгруппе в 47,9 % случаев стали самопроизвольные выкидыши, в 18,3 % случаев беременность закончилась родами, на долю искусственного прерывания беременности и эктопической беременности пришлось по 16,9 %.

В группе сравнения гинекологический анамнез был представлен следующим образом: эктопия шейки матки встречалась в 43,3 %, эрозия шейки матки — в 16,7 % случаев, мио-

ма матки — в 16,7 % случаев, воспалительные заболевания органов малого таза — в 20,0 % случаев и в 3,3 % была выявлена гиперплазия эндометрия. У 8 женщин гинекологической патологии выявлено не было. Исходами предыдущих беременностей у повторнобеременных женщин в группе сравнения в 44,4 % случаев были роды, в 31,5 % случаев — искусственные аборт и в 24,1 % случаев — самопроизвольное прерывание беременности.

Анализ анамнестических данных пациенток показал, что средний возраст в I подгруппе составил $33,7 \pm 0,8$ года, во II подгруппе — $36,2 \pm 0,9$ года и в группе сравнения — $34,8 \pm 0,45$ года. При оценке массы рожденных детей в группах исследования достоверных отличий выявлено не было (в I подгруппе масса составила $3470,0 \pm 77,1$ г, во II подгруппе — $3381,0 \pm 77,5$ г, в группе сравнения — $3460,0 \pm 56,3$ г). Оценка состояния детей на первой минуте по шкале Апгар составила 7–8 баллов. Показатели масс плацент в исследуемых группах также не имели достоверных отличий (при первичном бесплодии масса составила $467,9 \pm 18,0$ г, при вторичном — $459,6 \pm 17,6$ г, при естественно наступившей беременности — $461,2 \pm 14,25$ г).

При проведении гистологического исследования плацент основной группы и группы сравнения был выявлен терминальный тип строения виллезного дерева, соответствующий доношенному строку беременности в основной группе: 76,7 и 67,0 % соответственно, а в группе сравнения — 76,3 %. Хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) при вторичном бесплодии диагностирована в 33,0 % случаях. В I подгруппе с первичным бесплодием

и в группе сравнения частота встречаемости ХПН была одинакова (23,3 и 23,7 % соответственно).

Среди форм плацентарной недостаточности во всех группах преобладала диссоциированная (диспластическая) форма, характеризующаяся персистенцией промежуточных ворсин зрелого и незрелого типа, гипертрофизацией, отеком стромы и формированием большого числа синцитиокапиллярных мембран. В I подгруппе диссоциированная форма ХПН был диагностирована в 85,7 % плацент и в 90,0 % плацент от пациенток II подгруппы. В группе сравнения данный показатель составил 88,9 %.

Гипопластическая форма ХПН выявлялась в одном случае в подгруппе с вторичным бесплодием. Гипертрофическая форма ХПН встречалась при первичном бесплодии (14,3 %) и в группе сравнения (11,0 %).

Среди стадий ХПН во всех группах преобладала стадия компенсации без нарушения состояния плода. Стадия субкомпенсации встречалась в одном случае в основной группе в подгруппе с вторичным бесплодием, данное состояние приводит к напряжению адаптационных процессов, гипоксии и нарушению развития плода.

Наиболее часто ХПН, диссоциированная и гипопластическая формы в стадии компенсации и субкомпенсации, встречалась в группе у женщин с вторичным бесплодием, где беременность была достигнута при помощи методов ВРТ. Достоверных статистических отличий в структуре виллезного дерева плацент в группе с первичным бесплодием и группе сравнения выявлено не было.

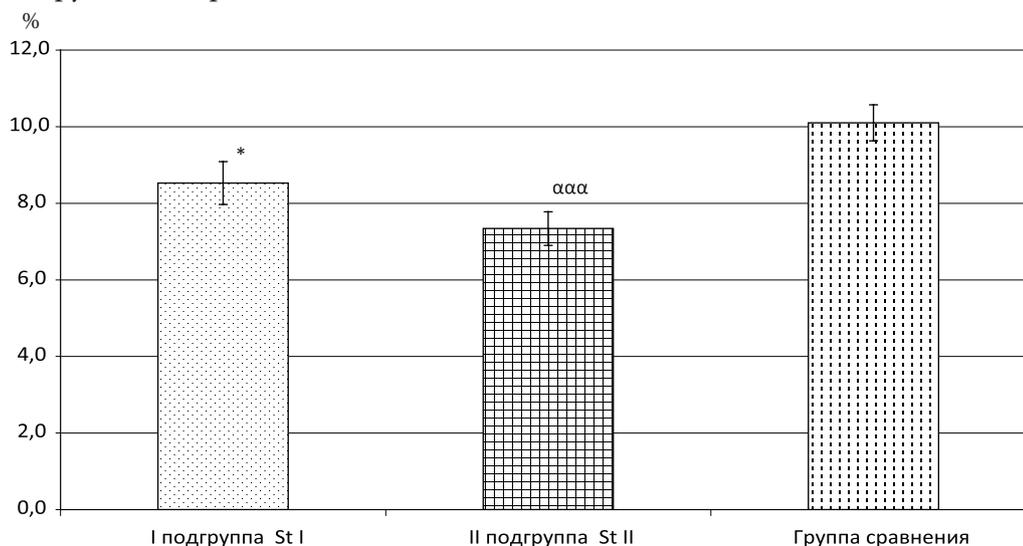


Рис. 1. Экспрессия рецепторов CD34 в ворсинчатом хорионе плаценты (* $p < 0,05$ при сопоставлении с группой сравнения; $\alpha\alpha$ — $p < 0,01$ при сопоставлении с группой сравнения)

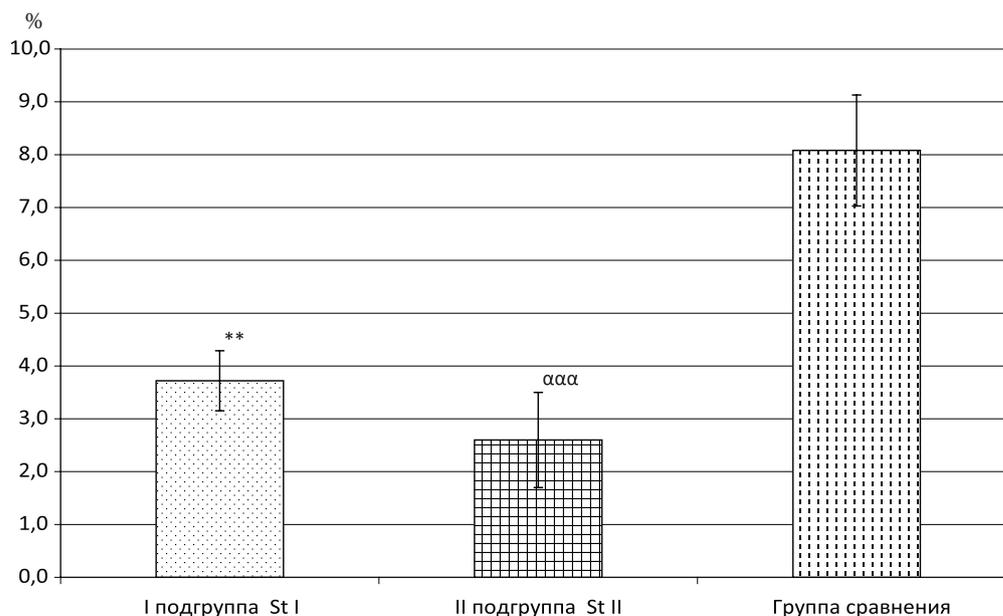


Рис. 2. Экспрессия рецепторов NOS-3 в ворсинчатом хорионе плаценты (** $p < 0,001$ при сопоставлении с группой сравнения; ααα — $p < 0,001$ при сопоставлении с группой сравнения)

Состояние сосудистого русла плаценты является важным параметром функциональной активности плаценты. Для оценки васкуляризации ворсинчатого хориона использовался маркер CD34, экспрессирующийся в эндотелиальных клетках.

Как видно из рисунка 1, экспрессия CD34 в подгруппах с бесплодием была достоверно ниже при сопоставлении с группой сравнения ($p < 0,05$). При оценке данного маркера в пределах основной группы экспрессия CD34 в подгруппе с вторичным бесплодием была достоверно ниже ($p < 0,01$). Снижение экспрессии CD34 свидетельствует о нарушении процессов васкуляризации ворсинчатого хориона.

Для адекватного кровотока в плаценте большое значение имеет не только количественное, но и качественное состояние сосудистого русла. NO-синтаза является одним из главных местных плацентарных вазодилататоров, участвует в синтезе оксида азота эндотелием и регулирует сосудистый тонус, артериальное давление и кровотоков. Помимо этого она участвует в защите плаценты от свободных радикалов, в регуляции процессов дифференцировки клеточного трофобласта в синцитиальный. Данные об экспрессии данного маркера представлены на рисунке 2.

Из данных рисунка 2 видно, что площадь экспрессии NOS-3 в плацентах основной группы достоверно ниже при сопоставлении с группой сравнения ($p < 0,001$). При оценке экспрессии NOS-3 внутри основной группы наблюдалось

достоверное снижение экспрессии данного маркера в подгруппе с вторичным бесплодием.

Гипоксия ткани является следствием хронической плацентарной недостаточности и оказывает негативное влияние на процессы развития и созревания органов и тканей фетоплацентарной системы.

Гипоксия-индуцибельный фактор (HIF-1α) является одним из главных транскрипционных регуляторов генов, отвечающих за реакцию на гипоксию и активизирующихся в физиологически важных местах регуляции кислородных путей, тем самым обеспечивая ответы на гипоксический стресс, включает гены, регулирующие процесс ангиогенеза, вазомоторный контроль, энергетический метаболизм, эритропоэз и апоптоз [30, 31].

Как видно из рисунка 3, площадь экспрессии HIF-1α в плацентах основной группы исследования была достоверно выше при сопоставлении с группой сравнения ($p < 0,01$) и не имела достоверных отличий при сравнении внутри группы с бесплодием. Полученные данные свидетельствуют об активации HIF-1α в плацентах от детей, рожденных методом ВРТ, что, вероятнее всего, отражает более низкую устойчивость виллезного дерева к гипоксии.

Обсуждение полученных результатов

Проведенное анамнестическое исследование женщин с первичным и вторичным бесплодием показало, что у женщин с первичным бесплодием отмечалась равная частота встре-

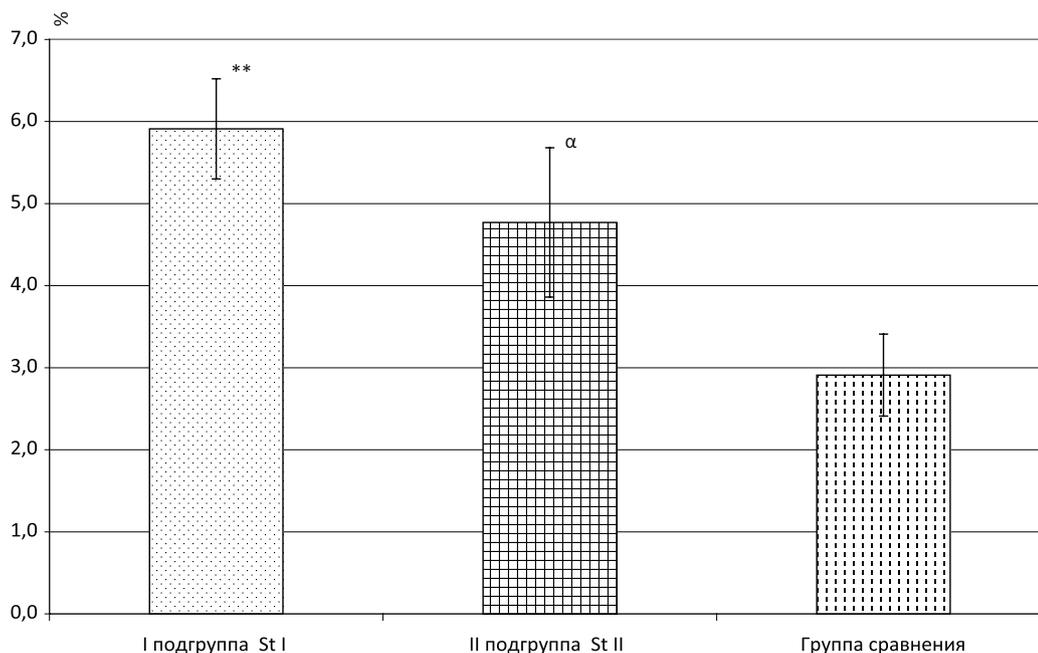


Рис. 3. Экспрессия рецепторов HIF-1α в ворсинчатом хорионе плаценты (** $p < 0,01$ по сравнению с группой сравнения; α — $p < 0,05$ при сопоставлении с группой сравнения)

чаемости наружного генитального эндометриоза и ВЗОМТ, а среди женщин с вторичным бесплодием преобладающими были ВЗОМТ с наличием трубно-перитонеального фактора почти в половине процентов случаев. Среди массо-метрических показателей плацент, детей и их состояния на первой минуте после рождения различий не было.

При гистологическом исследовании морфологической структуры плаценты было выявлено, что частота встречаемости ХПН была в 1,4 раза выше в подгруппе с вторичным бесплодием.

При иммуногистохимическом исследовании плацент в основной группе выявлено достоверное снижение экспрессии маркера клеточной адгезии (CD34) в эпителии сосудов ворсин хориона и снижение экспрессии маркера сосудистого тонуса (NOS-3), что может свидетельствовать о нарушении функциональной активности сосудистого русла и повышении сосудистого сопротивления в системе плацентарного кровообращения. Полученные результаты говорят о возможном осложнении течения беременности, достигнутой методами ВРТ, с высоким риском развития гестозов и преэклампсии.

Повышение экспрессии гипоксия-индуцибельного фактора (HIF-1α) в основной группе по сравнению с плацентами от детей, рожденных естественным путем, свидетельствует о гипоксическом состоянии плаценты и, следовательно, плода.

Изменения в экспрессии изучаемых маркеров наиболее выражены в плацентах от детей, рожденных при вторичном бесплодии. Такие результаты вполне обоснованы, поскольку у пациенток с вторичным бесплодием в анамнезе присутствовала высокая частота встречаемости воспалительных заболеваний органов малого таза, а также высокий процент инструментальных вхождений в полость матки (искусственные аборты, самопроизвольные выкидыши, эктопические беременности), что может привести к нарушению морфофункционального состояния эндометрия [32].

Патология эндометрия при первичном и вторичном бесплодии может стать причиной нарушения формирования функциональной и морфологической структуры плацентарного комплекса и возникновения в дальнейшем плацентарной недостаточности. Отсутствие достоверных отличий в состоянии детей на момент рождения не исключает возможности возникновения патологических процессов в перинатальном периоде, что может осложнить постнатальное развитие ребенка.

Литература

1. Анохин Л.В., Коновалов О.Е. Эпидемиология бесплодия в браке // Российский медико-биологический вестник. — 1998. — № 1. — С. 19–22. [Anohin LV, Konovalov OE. Jepidemiologija besplodija v brake. *Rossijskij mediko-biologičeskij vestnik*. 1998;1:19-22. (In Russ).]

2. Филиппов О.С. Эпидемиология и структура бесплодного брака в г. Томске: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1995. [Filippov OS. Jepidemiologija i struktura besplodnogo braka v g. Tomske. [dissertation] Tomsk; 1995. (In Russ).]
3. Jones JrHW, Rock JA. Regulation of female infertility. Regulation of human fertility. WHO Symposium; 1997.
4. Сухарева И.А., Фаритова А.В. Факторы мужского и женского бесплодия в бездетном браке // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14. – № 1. – С. 154–158. [Suhareva IA, Faritova AV. Faktory muzhskogo i zhenskogo besplodija v bezdetnom brake. *Tavriceskij mediko-biologiceskij vestnik*. 2011;14(1):154-158. (In Russ).]
5. Фролова О.Г. Репродуктивное здоровье женщин // Качество жизни. Медицина. Болезни репродуктивной системы. – 2004. – № 3(6). – С. 9–12. [Frolova OG. Reproductivnoe zdorov'e zhenshin. *Kachestvo zhizni. Medicina. Bolezni reproduktivnoj sistemy*. 2004;3(6):9-12. (In Russ).]
6. Мансимова В.О. Современное состояние проблемы здоровья детей, рожденных в результате вспомогательных репродуктивных технологий // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8. – № 2. – С. 27–31. [Mansimova VO. Sovremennoe sostojanie problemy zdorov'ja detej, rozhdennyh v rezul'tate vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij. *Pediatricskaja farmakologija*. 2011;8(2):27-31. (In Russ).]
7. Bonduelle M, Legein J, Buysse A, et al. Prospective follow-up study of 423 children born after intracytoplasmic sperm injection. *Human Reprod*. 1996;11(7):1558-64.
8. Jennifer J. Kurinczuk Safety issues in assisted reproduction technology. *Human Reprod*. 2003;18(5):925-31.
9. Meschede D, Lemcke B, Behre HM, et al. Clustering of male infertility in the families of couples treated with intracytoplasmic sperm injection. *Human Reprod*. 2000;15(7):1604-8.
10. Корсак В.С. Здоровье детей и ВРТ: обзор данных мировой практики. Доступен по: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%2015/IV/Korsak.pdf> (дата обращения 01.11.2014). [Korsak VS. Zdorov'e detej i VRT: obzor dannyh mirovoj praktiki. Dostupen po: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%2015/IV/Korsak.pdf> (data obrashhenija 01.11.2014). (In Russ).]
11. Leslie GI. Mental development of children conceived using intracytoplasmic sperm injection. The current evidence. *Minerva Ginecol*. 2004;56:247-57.
12. Middelburg KJ, et al. Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI – a systematic review. *Human Reprod*. Update. 2008;14:19-31.
13. Барашнев Ю.И. Особенности здоровья детей, рожденных женщинами с помощью вспомогательных репродуктивных технологий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – № 5. – С. 12–17. [Barashnev Jul. Osobennosti zdorov'ja detej, rozhdennyh zhenshinami s pomoshh'ju vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2004;5:12-17. (In Russ).]
14. Ланцбург М.Е., Соловьева Е.В. Особенности познавательного развития детей раннего возраста, зачатых посредством экстракорпорального оплодотворения // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. LXII, спец. вып. – С. 40. [Lancburg ME, Solov'eva EV. Osobennosti poznavatel'nogo razvitija detej rannego vozrasta, zachatyh posredstvom jekstrakorporal'nogo oplodotvorenija. *Materialy II Nacional'nogo kongressa "Diskussionnye voprosy sovremennogo akusherstva"*. Saint Petersburg; 2013. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013; LXII; Спецвыпуск: 40. (In Russ).]
15. Рицук С.В., Мирский В.Е. Состояние здоровья детей и особенности течения беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий // Terra medica nova. – 2010. – № 1. Доступен по: <http://www.terramedica.spb.ru/all/public/pdf/terra/1-60-2010-f115.pdf> (дата обращения 15.01.2014). [Rishhuk SV, Mirskij VE. Sostojanie zdorov'ja detej i osobennosti techenija beremennosti posle primenenija vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij. *Terra medica nova*. 2010;1. Dostupen po: <http://www.terramedica.spb.ru/all/public/pdf/terra/1-60-2010-f115.pdf> (data obrashhenija 15.01.2014). (In Russ).]
16. Соловьева Е.В. Дети, зачатые посредством ЭКО: особенности психического развития // Психологическая наука и образование. – 2014. – Т. 6. – № 1. – С. 263–274. [Solov'eva EV. Deti, zachatye posredstvom JeKO: osobennosti psihicheskogo razvitija. *Psihologiceskaja nauka i obrazovanie psyedu*. ru. 2014;6(1):263-274. (In Russ).]
17. Klemetti R, et al. Health of children born as a result of in vitro fertilization. *Pediatrics*. 2006;118(5):1819-27.
18. Olson CK, et al. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. *Fertil Steril*. 2005;84(5):1308-15.
19. Bowdin S, et al. A survey of assisted reproductive technology births and imprinting disorders. *Humem Reprod*. 2007;22(12):3237-40.
20. Haverkamp F, Lex C, Hanisch C, et al. Neurodevelopmental risks in twin-to-twin transfusion syndrome: preliminary findings. *Europ J Paediatr Neurol*. 2001;5(1):21-27.
21. Павлова Н.Г., Аржанова О.Н., Зайнулина М.С., Колотов А.В. Плацентарная недостаточность: учебно-методическое пособие / Под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.: Н-Л, 2007. – 32 с. [Pavlova NG, Arzhanova ON, Zajnulina MS, Kolobov AV. Placentarnaja nedostato-

- chnost': uchebno-metodicheskoe posobie. Ed by Je.K. Ajlamazjan. Saint Petersburg: N-L; 2007. (In Russ.)
22. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Ковалева Т.Г., и др. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: учебное пособие / Под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.: НОРДМЕД, 2000. – 32 с. [Arzhanova ON, Kosheleva NG, Kovaleva TG, et al. Placentarnaja nedostatochnost': diagnostika i lechenie: uchebnoe posobie. Ed by Je.K. Ajlamazjan Saint Petersburg: NORDMED; 2000. (In Russ).]
23. Бурлев В.А., Зайдиева З.Г., Тютюнник В.Л., Лапшина И.И. Клинико-диагностическое значение плацентарной щелочной фосфатазы у беременных при хронической плацентарной недостаточности и инфекции // Проблемы репродукции. – 2000. – Т. 6. – № 5. – С. 56–60. [Burlev VA, Zajdieva ZG, Tjutjunnik VL, Lapshina II. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie placentarnoj shhelochnoj fosfatazy u beremennyh pri hronicheskoy placentarnoj nedostatochnosti i infekcii. *Problemy reprodukcii*. 2000;6(5):56-60. (In Russ).]
24. Бычков В.И., Образцова Е.Е., Шамарин С.В. Диагностика и лечение хронической фетоплацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 6. – С. 3–6. [Bychkov VI, Obrazцова EE, Shamarin SV. Diagnostika i lechenie hronicheskoy fetoplacentarnoj nedostatochnosti. *Akusherstvo i ginekologija*. 1999;6:3-6. (In Russ).]
25. Краснопольский В.И. Фетоплацентарная недостаточность: методические рекомендации. – М., 2005. [Krasnopol'skij VI. Fetoplacentarnaja nedostatochnost'. Metodicheskie rekomendacii. Moscow; 2005. (In Russ).]
26. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д. Декомпенсированная форма плацентарной недостаточности // Избранные лекции по акушерству и гинекологии. – М.: Медицина, 1998. – С. 115–128. [Strizhakov AN, Davydov AI, Belocerkovceva LD. Dekompensirovannaja forma placentarnoj nedostatochnosti. *Izbrannye lekcii po akusherstvu i ginekologii*. Moscow: Medicina; 1998:115-128. (In Russ).]
27. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen R. Pathology of the human placenta. NY: Springer; 2006.
28. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа. – СПб.: ГРААЛЬ, 2002. [Glukhovets BI, Glukhovets NG. Patologiya posleda. Saint Petersburg: GRAAL'; 2002. (In Russ).]
29. Федорова М.В., Калашникова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. – М.: Медицина, 1986. [Fedorova MV, Kalashnikova EP. Platsenta i ee rol' pri beremennosti. Moscow: Meditsina; 1986. (In Russ).]
30. Серебровская Т.В. Гипоксия-индуцибельный фактор: роль в патофизиологии дыхания // Украинський пульмонологічний журнал. – 2005. – № 3. – С. 77–81. [Serebrovskaja TV. Gipoksija-inducibel'nyj faktor: rol' v patofiziologii dyhanija. *Ukrains'kij pul'monologichnij zhurnal*. 2005;(3):77-81.]
31. Lando D, Gorman JJ, Whitelaw ML, Peet DJ. Oxygen dependent regulation of hypoxia inducible factors by prolyl and asparaginyl hydroxylation. *Eur J Biochem*. 2003;270(5):781-790.
32. Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., и др. Клинико-морфологические детерминанты бесплодия, ассоциированного с воспалительными заболеваниями органов малого таза // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – № 6. – С. 17–25. [Ajlamazjan EK, Tolibova GH, Tral' TG, et al. Clinical and morphological determinants of infertility associated with inflammatory diseases of the pelvic organs. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2015;64(6):17-25. (In Russ).]

■ Адреса авторов для переписки

Александра Крумовна Соснина — аспирант отдела патоморфологии. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. E-mail: aleksandrasosnina@bk.ru.

Татьяна Георгиевна Траль — канд. мед. наук, врач-патологоанатом, заведующая патологоанатомическим отделением отдела патоморфологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург. E-mail: TTG2008@bk.ru.

Юлия Сергеевна Крылова — канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория клеточной биологии, отдел патоморфологии. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург. E-mail: emerald2008@mail.ru.

Aleksandra K. Sosnina — Postdoctoral student of Department patomorphology. FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia. E-mail: aleksandrasosnina@bk.ru.

Tatyana G. Tral — PhD, MD, Pathologist. Head of Pathologist Laboratory, Department of Pathomorphology. FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia. E-mail: TTG2008@bk.ru.

Julia S. Krylova — PhD, MD, Scientist. Laboratory of Cell Biology, Department of Pathomorphology. FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia. E-mail: emerald2008@mail.ru.