

## REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

3 (58)/2022

### ЗАСНОВНИКИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ імені П.Л. ШУПИКА

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА  
І ГІНЕКОЛОГІЇ імені АКАДЕМІКА  
О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ  
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ВСЕУКРАЇНСЬКА ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ  
«АСОЦІАЦІЯ ПЕРИНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ»

ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ  
«ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ  
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ»

*Згідно з наказом Міністерства освіти і науки України  
24.09.2020 № 1188 науково-практичний журнал  
«Reproductive Health of Woman» включено до Категорії «Б»  
Переліку наукових фахових видань України в яких можуть  
публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття  
наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня  
доктора філософії*

*Журнал «Reproductive Health of Woman» реферується  
Інститутом проблем реєстрації інформації  
НАН України*

*Журнал «Reproductive Health of Woman» включено  
у реферативну базу «Україніка наукова», а також  
у міжнародні наукові реферативні бази, електронні  
пошукові системи, інтернет каталоги та бібліотеки.*

*Статтям журналу «Reproductive Health of Woman»  
присвоюється DOI*

### РЕКОМЕНДОВАНО

Вченою радою Національного університету охорони здоров'я  
України імені П.Л. Шупика. Протокол №4 від 18.05.2022

Підписано до друку 31.05.2022.

Статті, що публікуються в журналі  
«REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN», – рецензовані.  
Відповідальність за достовірність фактів  
та інших відомостей у публікаціях несуть автори.  
Відповідальність за зміст реклами, а також за відповідність  
наведених у рекламі відомостей вимогам законодавства несуть  
рекламодавці.  
Редакція і видавці не несуть відповідальності за достовірність  
інформації, опублікованої в рекламних матеріалах.  
Думка редакції може не збігатися з думкою авторів публікації.  
Передрук матеріалів тільки з письмового дозволу редакції.  
При передруці посилання на журнал  
«REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN» обов'язкове.

### АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ ТЕЛЕФОНИ РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦІВ

Україна, 03039, м. Київ, а/с 4  
Тел.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.  
E-mail: alexandra@professional-event.com

### НАШ ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС: 01665

З питань передплати або придбання журналу звертатися до  
поштових відділень зв'язку або до редакції

Тираж – 5500 прим.

Періодичність видання – 8 номерів в рік.  
Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу  
масової інформації КВ №24949-14889 ПР від 10.08.2021

### Фотовид і друк

«Наша друкарня» ФОП Симоненко О.І.  
Київська обл. м. Бориспіль, вул. Київський шлях, 75, кв. 63.  
Тел. +38(067) 172-86-37

- © Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 2022
- © ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», 2022
- © Всеукраїнська громадська організація «Асоціація перинатологів України», 2022
- © Громадська організація «Всеукраїнська асоціація безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів», 2022
- © Professional-Event, 2022

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ імені П.Л. ШУПИКА

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА  
І ГІНЕКОЛОГІЇ імені АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

АСОЦІАЦІЯ ПЕРИНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ

ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ  
ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ

# REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

## РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ

### Всеукраїнський науково-практичний журнал

#### ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

**Ю. П. Вдовиченко,**  
член-кор. НАМН України,  
д. м. н., професор, перший проректор  
НУОЗ України імені П.Л. Шупика,  
президент Асоціації перинатологів  
України

#### ЗАСТ. ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

**Н.Ю. Педаченко,**  
д. м. н., професор, професор  
кафедри акушерства, гінекології  
та перинатології НУОЗ України  
імені П.Л. Шупика

**О.С. Щербінська,**  
д. м. н., кафедра акушерства,  
гінекології та перинатології  
НУОЗ України імені П.Л. Шупика,  
президент Всеукраїнської Асоціації  
безперервної професійної освіти  
лікарів та фармацевтів

#### НАУКОВИЙ РЕДАКТОР

**В.І. Пирогова**

#### ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ

О.С. Щербінська

#### ДИРЕКТОР З РЕКЛАМИ

І.М. Лукавенко

#### ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

О.О. Попільнюк

#### РЕКЛАМА

К.О. Панова

#### ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР

Н.О. Вікторова

#### КОРЕКТОР

Л.В. Сухих

#### ДИЗАЙН ТА ВЕРСТКА

А.О. Бондаренко

#### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Зіон Бен-Рафаель (Ізраїль)  
В.О. Бенюк  
О.О. Берестовий  
Геннадій Бітман (Ізраїль)  
В.І. Бойко  
Р.Г. Ботчоришвілі (Франція)  
Г.І. Брехман (Ізраїль)  
Марк Брінкат (Мальта)  
О.В. Булавенко  
І.Б. Венцківська  
А.Д. Вітюк  
Н.А. Володько  
І.З. Гладчук  
Н.Г. Гойда  
В.М. Гончаренко  
О.В. Горбунова  
І.І. Горпинченко  
Ю.О. Дубоссарська  
С.І. Жук  
Д.Г. Коньков  
А.Г. Корнацька  
І.В. Лахно  
Н.Ф. Лигирда  
О.П. Манжура  
В.І. Медведь  
Л.Г. Назаренко  
Маріанна Паулсон (Швеція)  
Л.В. Пахаренко  
В.О. Потапов  
О.В. Ромашенко  
В.С. Свінціцький  
Г.О. Слабкий  
О.І. Соловійов  
А.А. Суханова  
В.Г. Сюсюка  
Т.Ф. Татарчук  
Р.О. Ткаченко  
В.О. Товстановська  
К.Г. Хажилєнко  
Рой Хомбург (Великобританія)  
А.Г. Ципкун  
О.С. Шаповал  
Є.М. Шифман (Росія)  
С.О. Шурпяк  
О.М. Юзько  
М.Є. Яроцький

## REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

3 (58)/2022

### FOUNDERS

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

STATE INSTITUTION «INSTITUTE OF PEDIATRICS OBSTETRICS AND GINECOLOGY NAMED ACADEMIC ELENA M. LUKYANOVA NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE»

PUBLIC ORGANIZATION «ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE»

PUBLIC ORGANIZATION «ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION OF DOCTORS AND PHARMACISTS»

*According to the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine 24.09.2020 № 1188 scientific and practical journal «Reproductive health of woman» is included in Category «B» of the List of scientific professional publications of Ukraine, in which the results of dissertations for the degree of Doctor of Sciences, Candidate of Sciences and Doctor of Philosophy can be published*

*Journal «Reproductive Health of Woman» is reviewed by the Institute of Information Recording of NAS of Ukraine*

*Journal «Reproductive Health of Woman» is included in the abstracts database «Ukrainika naukova», scientific abstracts, electronic search engines, online catalogs and libraries.*

*Articles of the journal «Reproductive Health of Woman» are assigned DOI*

### RECOMMENDED BY

Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine. Protocol №4 from 18.05.2022

Passed for printing 31.05.2022.

Articles published in the journal «Reproductive Health of Woman» – reviewed. Authors are responsible for accuracy of the facts and other information in the publication. Advertisers are responsible for the content of advertising, as well as those appearing in the advertisement information requirements of the law. The editors and publishers are not responsible for the accuracy of the information published in promotional materials.

Editorial opinion may not coincide with the opinion of the authors of the publication.

Reprinting material only with the written permission of the publisher. When reprinting reference to the journal

«Reproductive Health of Woman» is obligatory.

### EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND TELEPHONE OF PUBLISHERS

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 4  
Tel: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.  
E-mail: [alexandra@professional-event.com](mailto:alexandra@professional-event.com)

Circulation – 5500 copies.  
Periodicity – 8 issues per year.  
Certificate of registration  
KB №24949-14889 PIP from 10.08.2021

### Imagesetter and Printing

«OUR PRINTING» FOP Simonenko OI  
Kyiv region Boryspil, street Kyivsky Shliakh, 75, apt. 63.  
Tel. +38 (067) 172-86-37

- © Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2022
- © SI «Institute of pediatrics obstetrics and gynecology named academic Elena M. Lukyanova National academy of medical sciences of Ukraine», 2022
- © Public organization «Association of perinatologists of Ukraine», 2022
- © Public organization «All-Ukrainian Association of Continuing Professional Education of Doctors and Pharmacists», 2022
- © Professional-Event, 2022

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

STATE INSTITUTION «INSTITUTE OF PEDIATRICS OBSTETRICS AND GINECOLOGY NAMED ACADEMIC ELENA M. LUKYANOVA NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE»

ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE

ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION OF DOCTORS AND PHARMACISTS

# REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ  
РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ  
Ukrainian scientific-practical journal

### EDITOR-IN-CHIEF

**Yu.P. Vdovychenko,**  
corresponding member of NAMS of Ukraine, Dr. med. Sciences, professor, First Vice rector of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, president of the Association of perinatologists of Ukraine

### DEPUTY OF CHIEF EDITOR

**N.Yu. Pedachenko,**  
Dr. med. Sciences, professor, professor of the Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine

### O.S. Shcherbinska,

Dr. med. Sciences, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, President All-Ukrainian Association of Continuing Professional Education of Doctors and Pharmacists

### SCIENTIFIC EDITOR

**V.I. Pyrohova**

### PROJECT DIRECTOR

O.S.Shcherbinska

### ADVERTISING DIRECTOR

I.M. Lukavenko

### RESPONSIBLE SECRETARY

O.O. Popilniuk

### ADVERTISEMENT

K.O. Panova

### LITERARY EDITOR

N.O. Viktorova

### CORRECTION

L.V. Sukhikh

### DESIGN AND LAYOUT

A.O. Bondarenko

### EDITORIAL BOARD

Zion Ben-Rafael (Israel)  
V.O. Beniuk  
O.O. Berestovyi  
G. Bitman (Israel)  
V.I. Boiko  
R.G. Botchorishvili (France)  
G.I. Brekhman (Israel)  
O.V. Bulavenko  
I.B. Ventskivska  
A.D. Vitiuk  
N.A. Volodko  
I.Z. Hladchuk  
N.G. Goyda  
V.M. Goncharenko  
O.V. Gorbunova  
Yu.O. Dubossarska  
S.I. Zhuk  
D.H. Konkov  
A.H. Kornatska  
I.V. Lakhno  
N.F. Lygyrda  
O.P. Manzhora  
Mariana Paulson (Sweden)  
Mark Brincat (Malta)  
V.I. Medved  
L.G. Nazarenko  
L.V. Pakharenko  
V.O. Potapov  
O.V. Romashchenko  
V.S. Svintsitskiy  
G.O. Slabkiy  
O.I. Soloviev  
A.A. Suhanova  
V.G. Syusyuka  
T.F. Tatarchuk  
R.O. Tkachenko  
V.O. Tovstanovska  
K.H. Khazhlyenko  
Roy Homburg (UK)  
A.G. Tsyppkun  
O.S. Shapoval  
Efim Shifman (Russia)  
S.O. Shurpyak  
O.M. Yuzko  
M.Ye. Yarotskiy

# TABLE OF CONTENTS 3 (58)/2022

## **TOPICAL ISSUES**

---

**Evaluation of the hemostasis system in pregnant women with placental dysfunction by the method of rotational thromboelastometry**  
I.V. Us, S.I. Zhuk, S.V. Demyanyuk .....6

**Hormone therapy in primary ovarian insufficiency**  
American College of Obstetricians and Gynecologists ..... 12

## **TO HELP A PRACTICAL DOCTOR**

---

**Effect of hysterectomy on the function of saved ovaries and correction of hormonal imbalance**  
O.M. Proshchenko, I.B. Ventskivska..... 18

**Immunomorphological signs of chronic endometritis in patients after failed attempts of auxiliary reproductive technologies**  
T.G. Romanenko, A.D. Haiduk.....27

## **OBSTETRICS**

---

**Indicators of angiogenesis and hormonal profile in pregnant women with chronic hypertension in the first trimester**  
O.V. Deinichenko, V.G. Siusiuka,  
Yu.Ya. Krut, N.V. Gaidai,  
M.I. Pavlyuchenko, V.A. Puchkov,  
O.A. Bohomolova .....34

**Dynamics of mother–placenta–fetus system functioning in pregnant women with a history of sexually transmitted infections**  
O.I. Krotik ..... 40

## **LECTURES AND REVIEWS**

---

**Prospective directions for creating a strategy for effective medicine prevention of preeclampsia (Literature review)**  
D.G. Konkov, G.V. Bevz, A.O. Piskun,  
O.V. Bodnarchuk ..... 49

# ЗМІСТ 3 (58)/2022

## **АКТУАЛЬНІ ТЕМИ**

---

**Оцінювання системи гемостазу у вагітних із плацентарною дисфункцією методом ротаційної тромбоеластометрії**  
І.В. Ус, С.І. Жук, С.В. Демянюк ..... 6

**Гормональна терапія первинної оваріальної недостатності**  
Погляд комітету експертів Американського коледжу акушерів і гінекологів ..... 12

## **НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ**

---

**Вплив гістеректомії на функцію збережених яєчників та корекція гормонального дисбалансу**  
О.М. Прощенко, І.Б. Венцківська ..... 18

**Імуноморфологічні ознаки хронічного ендометриту у пацієнок після невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій**  
Т.Г. Романенко, А.Д. Гайдук ..... 27

## **АКУШЕРСТВО**

---

**Indicators of angiogenesis and hormonal profile in pregnant women with chronic hypertension in the first trimester**  
O.V. Deinichenko, V.G. Siusiuka, Yu.Ya. Krut, N.V. Gaidai, M.I. Pavlyuchenko, V.A. Puchkov, O.A. Bohomolova ..... 34

**Динаміка показників функціонування системи мати–плацента–плід у вагітних з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі**  
О.І. Кротік ..... 40

## **ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ**

---

**Перспективні напрямки для створення стратегії ефективної медикаментозної профілактики прееклампсії (Огляд літератури)**  
Д.Г. Коньков, Г.В. Бевз, А.О. Пісун, О.В. Боднарчук ..... 49

**ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ** ..... 62

# Indicators of angiogenesis and hormonal profile in pregnant women with chronic hypertension in the first trimester

**O.V. Deinichenko, V.G. Siusiuka, Yu.Ya. Krut', N.V. Gaidai, M.I. Pavlyuchenko, V.A. Puchkov, O.A. Bohomolova**  
Zaporizhzhia State Medical University

The role of angiogenesis factors and hormonal profile in pregnant women with arterial hypertension has not been detailed studied, and their interaction in such patients has not been determined at present time.

*The objective:* to determine the features of angiogenesis factors and hormonal profile in pregnant women with arterial hypertension of the 1 and 2 grade.

*Materials and methods.* A prospective study was conducted in 88 pregnant women, which included: analysis of clinical and anamnestic characteristics and the study of pregnancy characteristics in women with chronic arterial hypertension (CAH) in the I trimester of pregnancy (11–12 weeks). The open prospective controlled study involved 61 pregnant women with CAH of the 1 and 2 stages which consisted the main group. The control group included 27 healthy pregnant women with physiological pregnancy.

Concentrations of human chorionic gonadotropin (hCG), progesterone (PG), estradiol (E) and markers of angiogenesis – placental growth factor (PIGF) as a proangiogenic factor and soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) as an antiangiogenic factor were determined in the blood serum of all patients, sFlt-1/PIGF ratio was also estimated (K). Statistical analysis was performed using «STATISTICA® for Windows 13.0».

*Results.* In the I trimester of pregnancy in women with CAH, a shift in the balance between pro- and anti-angiogenic factors is determined, which is manifested by a statistically significant ( $p < 0.05$ ) increase sFlt-1 level (1700.9 pg/ml) and a decrease PIGF level in 3.7 times (9.1 pg/ml) and, accordingly, an increase K coefficient (sFlt-1/PIGF) by 5.3 times (184.5). The mean concentrations of E, PG and hCG in pregnant women of the main group did not differ statistically significantly from those in the control group. However, according to the results of the correlation analysis, PIGF and PG indicators have feedback in pregnant women with CAH ( $r = -0.29$ ;  $p < 0.05$ ).

When calculating the correlation of PIGF and hormones, it was found that in pregnant women with CAH there is their growth according to the control group, namely the indicator hCG correlates with PIGF (51.8 units vs. 14.8 units) 3.5 times, E correlates with PIGF (309.7 units vs. 70.0 units) 4.4 times and PG correlates with PIGF (4.8 units vs. 1.0 units) 4.8 times ( $p < 0.001$  for all indicators). These changes indicate the presence of angiogenesis disorders in pregnant women with chronic hypertension, starting from the I trimester of gestation.

*Conclusions.* Pregnant women with CAH in the I trimester have disturbances in balance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors with prevalence of sFlt-1 and decrease of PIGF in blood serum. Because of such imbalance in pregnant women with CAH of the 1 and 2 grade, the interaction of angiogenesis factors and hormones changed from direct to inverse. It may lead to the development of placental dysfunction in the future, so treatment and prevention should be provided for the pregnant women with CAH in the I trimester.

*Keywords:* angiogenesis factors, placenta, hormones, pregnancy, hypertension.

## Показники ангіогенезу та гормонального профілю у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією у I триместрі

**О.В. Дейніченко, В.Г. Сюсюка, Ю.Я. Круть, Н.В. Гайдай, М.І. Павлюченко, В.А. Пучков, О.А. Богомолова**

Роль факторів ангіогенезу та гормонального профілю у вагітних з артеріальною гіпертензією вивчена недостатньо і їхня взаємодія у таких пацієнтів на сьогодні не з'ясована.

*Мета дослідження:* встановлення особливостей факторів ангіогенезу та гормонального профілю у вагітних з артеріальною гіпертензією 1-го та 2-го ступеня.

*Матеріали та методи.* Проведено проспективне дослідження у 88 вагітних, яке включало: аналіз клініко-анамнестичної характеристики та вивчення особливостей вагітності у жінок із хронічною артеріальною гіпертензією (ХАГ) у I триместрі гестації (11–12 тиж). У відкритому проспективному контрольованому дослідженні брали участь 61 вагітна з ХАГ 1-го та 2-го ступеня, які увійшли до основної групи. До контрольної групи увійшли 27 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності.

Усім пацієнткам визначали у сироватці крові концентрації хоріонічного гонадотропіну (ХГТ), прогестерону (ПГ), естрадіолу (Е) та маркери ангіогенезу – фактор росту плаценти (PIGF) як проангіогенний фактор і розчинну fms-подібну тирозинкіназу (sFlt-1) як антиангіогенний фактор, також оцінювали співвідношення (К) sFlt-1/PIGF. Статистичний аналіз проводили за допомогою «STATISTICA® for Windows 13.0».

**Результати.** У І триместрі вагітності у жінок із ХАГ визначається зсув балансу між про- та антиангіогенними факторами, що проявляється статистично значущим ( $p < 0,05$ ) підвищенням рівня sFlt-1 (1700,9 пг/мл) і зниженням рівня PlGF у 3,7 раза (9,1 пг/мл) та відповідно підвищенням коефіцієнта К (sFlt-1/PlGF) у 5,3 раза (184,5). Середні значення концентрації Е, ПГ та ХГТ у вагітних основної групи статистично значуще не відрізнялися від таких у контрольній групі. Однак за результатами кореляційного аналізу показники PlGF і ПГ мають зворотний зв'язок у вагітних із ХАГ ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ).

При розрахунку кореляції PlGF і гормонів було виявлено, що у вагітних із ХАГ спостерігається зростання їхніх значень у контрольній групі, а саме – показник ХГТ корелює з PlGF (51,8 од. проти 14,8 од.) у 3,5 раза, Е корелює з PlGF (309,7 од. проти 70,0 од.) у 4,4 раза, а ПГ корелює з PlGF (4,8 од. проти 1,0 од.) у 4,8 раза ( $p < 0,001$  для всіх показників). Ці зміни свідчать про наявність порушень ангиогенезу у вагітних із ХАГ, починаючи з І триместра вагітності.

**Висновки.** У вагітних із ХАГ у І триместрі спостерігається порушення балансу між проангіогенними та антиангіогенними факторами з переважанням sFlt-1 та зниженням PlGF у сироватці крові. Через такий дисбаланс у вагітних із ХАГ 1-го та 2-го ступенів взаємодія факторів ангиогенезу та гормонів змінилася з прямої на зворотну. Надалі це може призвести до розвитку плацентарної дисфункції, тому лікування та профілактику слід проводити вагітним із ХАГ у І триместрі.

**Ключові слова:** фактори ангиогенезу, плацента, гормони, вагітність, гіпертензія.

## Показатели ангиогенеза и гормонального профиля у беременных с хронической артериальной гипертензией в I триместре

**Е.В. Дейниченко, В.Г. Сюсюка, Ю.Я. Круть, Н.В. Гайдай, М.И. Павлюченко, В.А. Пучков, О.А. Богомолова**

Роль факторов ангиогенеза и гормонального профиля у беременных с артериальной гипертензией изучена недостаточной и их взаимодействие у таких пациентов на сегодня не установлено.

**Цель исследования:** установление особенностей факторов ангиогенеза и гормонального профиля у беременных с артериальной гипертензией 1-й и 2-й степени.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование у 88 беременных, которое включало: анализ клинико-анамнестической характеристики и изучение особенностей беременности у женщин с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) в I триместре беременности (11–12 нед). В открытом проспективном контролируемом исследовании участвовала 61 беременная с ХАГ 1-й и 2-й степени, которые вошли в основную группу. В контрольную группу вошли 27 беременных с физиологическим течением беременности.

Всем пациенткам определяли в сыворотке крови концентрации хорионического гонадотропина (ХГТ), прогестерона (ПГ), эстрадиола (Э) и маркеры ангиогенеза – фактор роста плаценты (PlGF) как проангиогенный фактор и растворимую fms-подобную тирозинкиназу (sFlt-1) как антиангиоген, также оценивали соотношение (К) sFlt-1/PlGF. Статистический анализ проводили с помощью «STATISTICA® for Windows 13.0».

**Результаты.** В I триместре беременности у женщин с ХАГ определяется смещение баланса между про- и антиангиогенными факторами, что проявляется статистически значимым ( $p < 0,05$ ) повышением уровня sFlt-1 (1700,9 пг/мл) и снижением уровня PlGF в 3,7 раза (9,1 пг/мл) и соответственно повышением коэффициента К (sFlt-1/PlGF) в 5,3 раза (184,5). Средние значения концентрации Э, ПГ и ХГТ у беременных в основной группе статистически значимо не отличались от таковых в контрольной группе. Однако по результатам корреляционного анализа показатели PlGF и ПГ имеют обратную связь у беременных с ХАГ ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ).

При расчете корреляции PlGF и гормонов было обнаружено, что у беременных с ХАГ наблюдается рост их значений в контрольной группе, а именно – показатель ХГТ коррелирует с PlGF (51,8 ед. против 14,8 ед.) в 3,5 раза, Э коррелирует с PlGF (309,7 ед. против 70,0 ед.) в 4,4 раза, а ПГ коррелирует с PlGF (4,8 ед. против 1,0 ед.) в 4,8 раза ( $p < 0,001$  для всех показателей). Эти изменения указывают на наличие нарушений ангиогенеза у беременных с ХАГ, начиная с I триместра беременности.

**Выводы.** У беременных с ХАГ в I триместре наблюдается нарушение баланса между проангиогенными и антиангиогенными факторами с преобладанием sFlt-1 и снижением PlGF в сыворотке крови. Из-за такого дисбаланса у беременных с ХАГ 1-й и 2-й степени взаимодействие факторов ангиогенеза и гормонов изменилось с прямого на обратное. В дальнейшем это может привести к развитию плацентарной дисфункции, поэтому лечение и профилактику следует проводить беременным с ХАГ в I триместре.

**Ключевые слова:** факторы ангиогенеза, плацента, гормоны, беременность, гипертензия.

Cardiovascular diseases complicates between 1% and 4% of pregnancies, and accounts for up to 15% of maternal deaths [1, 2]. According to the most recent statistics from the World Health Organization (WHO), maternal mortality in developed economies is around 12 per 100 000 live births (0.012%) and 239 per 100 000 live births (0.2%) in emerging economies, with large disparities both between and within countries [3]. Cardiovascular diseases also have the first place among extragenital diseases in the structure of the causes of perinatal morbidity and mortality [2, 21]. Arterial hypertension (AH) occupies a leading position among these cardiovascular diseases. AH promotes the development of long-term vascular and metabolic disorders [4]. There is a

decrease in placental blood flow in pregnant women with AH due to changes in the functioning of the cardiovascular system. Disturbances of the normal relationship between vasodilators and vasoconstrictors in pregnant women with AH are accompanied by dysregulation of vascular tone and leads to placental insufficiency [5]. One of the leading theories of placental insufficiency is vascular-endothelial dysfunction theory [6]. Endothelial cells of vessels synthesize a large number of biologically active substances that are involved in providing a variety of processes in the physiological and pathological gestational processes [7].

The activity of placental angiogenesis is controlled by a spectrum of growth factors with pro-angiogenic and anti-

angiogenic properties [8, 9, 10, 11]. The placental growth factor (PIGF) in the first trimester of pregnancy stimulates the synthesis of trophoblastic DNA, increases the number of trophoblast cells and improves the conditions for its infestation [12, 13, 14, 15]. During the third trimester of pregnancy PIGF expression reaches a maximum of 28-30 weeks of gestation, gradually increasing from the first to the second trimester of pregnancy [16, 18]. Anti-angiogenic factors include placental soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) [17]. It counteracts the action of PIGF on specific receptors [19]. The imbalance between pro- and anti-angiogenic factors contributes to placental insufficiency [9, 11, 19].

Estradiol (E) is the main hormone of pregnancy. Reduced E, its constantly low concentration, or insufficient growth indicate a violation of the fetoplacental complex [22, 23]. Chorionic gonadotropin (CHG) appears in the blood of the mother on 8-9 days after fertilization of the egg. During the first trimester of pregnancy, CHG levels are rapidly increasing, doubling every 2-3 days, reaching its maximum at 8-10 weeks of gestation. After that, its content is somewhat reduced and remains constant during the second half of pregnancy [24, 25, 26, 27]. Progesterone (PG) improves the conditions for trophoblast migration in 1-2 gestational trimesters by stimulating the growth and remodeling of the coiled arteries of the uterus, increasing the expression of the vascular endothelial growth factor and its receptor [28].

The role of the factors of angiogenesis and hormones of pregnancy in pregnant women with hypertension has been studied inadequately and their interaction in such patients is not fully elucidated at present time.

**The objective:** to detect peculiarities of angiogenesis factors and hormonal profile in pregnant women with arterial hypertension 1 and 2 grade.

**MATERIALS AND METHODS**

Criteria for inclusion in the study: pregnancy, the presence of CAH of 1-2 grades. Criteria for exclusion from the study: CAH of 3 grade, diabetes mellitus, multiple pregnancy, chromosomal and genetic disorders, thrombophilia, perinatal infections, systemic connective tissue diseases, heart disease (heart`s defects, myocarditis), anemia of moderate to severe degrees, diseases of the lungs, oncological diseases, pregnancy that comes with assisted reproductive technology.

Conducting a prospective study of 88 pregnant women, which included: analysis of clinical and anamnestic characteristics and study of the peculiarities of pregnancy in women with chronic hypertension in the first trimester of pregnancy (11-12 weeks). In the dynamics of pregnancy, all patients were examined by a physician. According to

the indications of pregnant women, consultations of specialists of other specialties were carried out and additional instrumental research methods were performed.

The open prospective controlled study involved 61 pregnant women with CAH 1-2 degrees, who were included in the first – the main group (mean age was 27.7 ± 1.7 years). The second control group included 27 healthy pregnant women with physiological pregnancies (mean age – 27.9 ± 1.4). Anamnesis, general clinical examination, measured of blood pressure, standard obstetric and gynecological examination according to clinical protocols were done in all cases. The evaluation of the outcome of the accouchement was performed on the assessment of the fetal condition on the Apgar scale, weight of the fetus. AH was diagnosed according to the existing clinical protocols.

The following hormones were determined in blood serum: chorionic gonadotropin (HCG), progesterone (PG), estradiol (E). Among the markers of angiogenesis in blood serum, the following were determined: the placental growth factor (PGF), as a pro-angiogenic factor and placental soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) was determined as an anti-angiogenic factor, sFlt-1/PGF ratio was also estimated. Research of hormones and factors of angiogenesis was performed on the basis of the Educational Medical Laboratory Center (the head is professor A.V. Abramov) of the Zaporizhzhya State Medical University. For this purpose, the full-wave enzyme-linked enzyme analyzer Sirio-S (Seac, Italy) was used. Indicators of hormones and factors of angiogenesis were performed using immuno-enzymatic methods in accordance with the relevant instructions using the appropriate sets of reagents: CHG, PG, E (Monobind Inc, USA); PGF and sFlt-1 (R&D systems, Inc, USA&Canada).

All stages of research were carried out with the assurance of the rights and freedoms of patients provided for by the Declaration of Helsinki (Declaration of Helsinki 1964 - 2000) of the International Conference on Harmonization (ICH) and compliance with the standards of good clinical practice (GCP), the Convention of the Council of Europe on the protection of human rights and dignity in connection with the use of achievements of biology and medicine (from 04.04.1997).

Statistical analysis was done by using «STATISTICA® for Windows 13.0». Normality of data`s distribution in groups was determined by Shapiro-Wilk method. Results were presented as mean ± error of mean (M±m). Differences between groups were estimated by Student`s criterion. To determine the relationship between the indicators, the correlation coefficient was calculated using the Spirmen method; statistically significant results were considered with a coefficient of more than 0,3 and with a level of p<0,05.

Table 1

**Levels of angiogenesis in groups of pregnant women**

Indexes	I group, n=61 Me (Q25; Q75)	control group, n=27 Me (Q25; Q75)	P
PIGF, pg/ml	9,1 (3,8; 19,2)	33,6 (26,8; 45,6)	< 0,001
sFlt-1, pg/ml	1700,9 (1315,6; 2005,6)	1419,7 (1060,3; 1673,5)	< 0,05
K	184,5 (59,5; 565,3)	34,7 (24,1; 53,7)	< 0,001

Table 2

Levels of pregnancy hormones in groups of pregnant women

Indexes	I group, n=61 Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	control group, n=27 Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	P
PG, ng/ml	33,8 (26,2; 43,8)	30,5 (27,1; 44,9)	> 0,05
E, pg/ml	2226,8 (1488,3; 3333,3)	2512,9 (1778,4; 3562,5)	> 0,05
CHG, ng/ml	534,6 (424,9; 611,3)	501,3 (456,9; 616,9)	> 0,05

Table 3

The relationship between PIGF and pregnancy hormones in groups of women

Indexes	I group, n=61 Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	control group, n=27 Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	P
CHG/PIGF	51,8 (22,6; 168,6)	14,8 (10,4; 17,8)	< 0,001
E/PIGF	309,7 (129,1; 724,6)	70,0 (49,2; 96,2)	< 0,001
PG/PIGF	4,8 (1,5; 9,2)	1,0 (0,6; 1,2)	< 0,001

Table 4

The results of the correlation analysis between angiogenesis and pregnancy hormones in group I

Indexes	PIGF	sFlt-1	PG	E	CHG
PIGF	-	-0,13	-0,29 *	-0,21	-0,19
sFlt-1		-	-0,06	0,05	0,07
PG			-	0,5 *	0,13
E				-	0,1
CHG					-

Note. \* – p<0.05.

Table 5

The results of the correlation analysis between angiogenesis and pregnancy hormones in the control group

Indexes	PIGF	sFlt-1	PG	E	CHG
PIGF	-	-0,09	0,04	0,16	0,43 *
sFlt-1		-	0,12	-0,13	0,13
PG			-	0,25	0,22
E				-	0,2
CHG					-

Note. \* – p<0.05.

## RESULTS AND THEIR DISCUSSION

We could say that assessing the average levels of angiogenic factors, found a statistically significant difference between the groups, p>0,05 (tab. 1).

It was found that the level of PIGF was significantly reduced in persons of group I 3.7 times: 9.1 (3.8; 19.2) pg / ml against 33.6 (26.8; 45.6) pg / ml in women of the II group, p<0,001. The rate of sFlt-1, in contrast, was higher in pregnant women with CAH: 1700.9 (1315.6; 2005.6) pg / ml against 1419.7 (1060.3; 1673.5) pg / ml, p<0, 05. Given the changes in the markers of angiogenesis, it was decided to calculate the ratio of these factors (soluble fms-like tyrosine kinase to placental growth factor) to each other. The ratio of sFlt-1 to PIGF was denoted by the coefficient K. Accordingly, K was significantly increased in persons of group I in 5.3 times: 184.5 (59.5; 565.3) units against 34.7 (24.1; 53.7) units, p<0.001.

Assessing hormone levels in pregnant women (progesterone, estradiol, human chorionic gonadotropin), no sta-

tistically significant difference was found between groups, p>0.05 (tab. 2).

The situation was somewhat different when comparing the ratios of PIGF and pregnancy hormones with each other (tab. 3).

Thus, the rate of CHG / PIGF was 3.5 times higher in women with CAH than the corresponding rate of pregnant women with a physiological course of pregnancy. The E / PIGF index exceeded 4.4 times, and the PG / PIGF- 4.8 times, respectively, p<0.001 for all indicators.

Correlation analysis between angiogenesis and pregnancy hormones in group I of women with CAH revealed that PIGF and CHG had a weak force feedback (R = -0.29), PG and E levels – a direct link of medium strength (R = +0.50). Statistically significant correlations were not determined between other data (tab. 4).

The corresponding analysis in women of the control group showed that PIGF and CHG had a direct relationship of medium strength (R = + 0.43) (p<0.05).



Other indicators did not have reliable relationships (tab. 5).

Thus, it was found that in the first trimester of pregnancy (11-12 weeks of gestation) in women with CAH is determined by a shift in the balance between pro- and antiangiogenic factors, manifested by statistically significant ( $p < 0.05$ ) increase in sFlt-1 levels (1700,9 pg/ml) and a decrease in PlGF levels in 3.7 times (9.1 pg/ml) and, accordingly, an increase in the levels of the coefficient K in 5.3 times (sFlt-1 / PlGF) (184.5).

The mean values of estradiol, progesterone and chorionic gonadotropin levels in pregnant women with CAH did not differ statistically significantly from those of the control group ( $p > 0.05$ ). However, according to the results of correlation analysis, the indicators of PlGF and PG have feedback in pregnant women with CAH ( $r = -0.29$ ;  $p < 0.05$ ).

When calculating the correlation of PlGF and hormones, it was found that in pregnant women with CAH there is their growth according to the control group,

namely the indicator CHG correlates with PlGF (51.8 units vs. 14.8 units) 3.5 times, E correlates with PlGF (309.7 units vs. 70.0 units) 4.4 times and PG correlates with PlGF (4.8 units vs. 1.0 units) 4.8 times,  $p < 0.001$  for all indicators. These changes indicate the presence of angiogenesis disorders in pregnant women with chronic hypertension, starting from the first trimester of gestation.

## CONCLUSIONS

1. Pregnant women with CAH in 1 trimester have disturbances in balance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors with prevalence of sFlt-1 and reducing of PlGF in serum.

2. Due to such disbalance in pregnant women with CAH of 1 and 2 grade changed cooperation between angiogenesis factors and hormones from direct to inverse.

3. It may lead to development of placental insufficiency in future. That's why treatment/prophylaxis of it should be administered to pregnant women with CAH in 1 trimester.

## Information about the authors

**Deinichenko Olena V.** – Doctor of Medical Sciences, assistant Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: agol0309@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8932-230X

**Siusiuka Volodymyr G.** – Doctor of Medical Sciences, associate professor Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: svg.zp.ua@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3183-4556

**Krut Yuriy Y.** – Doctor of Medical Sciences, Professor, head of the Department Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: yuriy.krut@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-0501-6752

**Gaidai Nataliya V.** – PhD, associate professor Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State State Medical University. *E-mail: gaidai.n@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-1324-3189

**Pavlyuchenko Mykhailo I.** – PhD, associate professor Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: dr\_pavl@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-9235-0205

**Puchkov Volodymyr A.** – PhD, associate professor Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: docpva1972@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4393-5079

**Bohomolova Oksana A.** – assistant Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: persik.bogomolova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6577-5574

## Відомості про авторів

**Дейніченко Олена Валеріївна** – д-р мед. наук, асистент кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету *E-mail: agol0309@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8932-230X

**Сюсюка Володимир Григорович** – д-р мед. наук, доцент кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. *E-mail: svg.zp.ua@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3183-4556

**Круть Юрій Якович** – д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. *E-mail: yuriy.krut@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-0501-6752

**Гайдай Наталія Вікторівна** – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. *E-mail: gaidai.n@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-1324-3189

**Павлюченко Михайло Іванович** – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. *E-mail: dr\_pavl@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-9235-0205

**Пучков Володимир Анатолійович** – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. *E-mail: docpva1972@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4393-5079

**Богомолова Оксана Андріївна** – асистент кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. *E-mail: persik.bogomolova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6577-5574

## REFERENCES

- Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Carina Blomström-Lundqvist, Renata Cifková, Michele De Bonis, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018;39(34):3165-241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340.
- Knight M, Nair M, Tuffnell D. Saving Lives Improving Mothers' Care-Lessons Learned to Inform Maternity Care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2013-15 [Internet]. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; 2017. Available from: <https://www.npeu.ox.ac.uk/mbrrace-uk/presentations/saving-lives-improving-mothers-care>.
- Alkema L, Chou D, Hogan D, Zhang S, Moller A-B, Gemmill A, et al. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. Lancet. 2016;387(10017):462-74. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00838-7.
- Medubaeva MD, Latypova L, Kerimkulova A, Markabaeva A, Kiselova N, et al. Features of the course of pregnancy and outcomes of childbirth in women with various forms of arterial hypertension. Georgian med news. 2020;3(300):26-32.
- Korol TM. Fetoplacental insufficiency (FPN) – actual problem of medicine. Clinical-etiological diagnostic criteria, treatment and prevention. Visnyk probl biologii i med. 2013;1(2):49-54.
- Hromadnikova I, Kotlabova K, Dvorakova L, Krofta L. Evaluation of vascular endothelial function in young and middle-aged women with respect to a history of pregnancy, pregnancy-related complications, classical cardiovascular risk factors, and epigenetics. Int J Molecular Sci. 2020;21(2):430. doi: 10.3390/ijms21020430.
- Borzenko I, Konkov D, Kondratova I, Basilayshvili O, Gargin V, et al. Influence of endotheliopathy of spiral arteries on placental ischemia. Georgian Med news. 2019;11(296):131-4.
- Zhu J, Zhang J, Ng M, Chern B, SH Yeo G, Tan KH. Angiogenic factors during pregnancy in Asian women with elevated blood pressure in early pregnancy and the risk of preeclampsia: a longitudinal cohort study. BMJ Open. 2019;9(11):e032237. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032237.
- Perry H, Binder J, Kalafat E, Jones S, Thilaganathan B, Khalil A. Angiogenic marker prognostic models in pregnant women with hypertension. Hypertension. 2020;75(3):755-61. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13997.
- Holger S, Hund M, Andraczek T. Combining biomarkers to predict pregnancy complications and redefine preeclampsia. The Angiogenic-Placental Syndrome. Hypertension. 2020;75:918-26. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763.
- Stepan H, Hund M, Andraczek T. Combining biomarkers to predict pregnancy complications and redefine preeclampsia the angiogenic-placental syndrome. Hypertension. 2020;75(4):918-26. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763.
- Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. Nature. 1953;172:603-06. doi: 10.1038/172603a0.
- Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. Annu Rev Immunol. 2013;31:387-411. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-100003.
- Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. Nat Rev Immunol. 2017;17:469-82.
- Schumacher A, Sharkey DJ, Robertson SA, Zenclussen C. Immune Cells at the Fetomaternal Interface: How the Microenvironment Modulates Immune Cells To Foster Fetal Development. J Immunol. 2018;201(2):325-34. doi: 10.4049/jimmunol.1800058.
- Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;170:1-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.005.
- Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim K-H, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest. 2003;111(5):649-58. doi: 10.1172/JCI17189.
- Allen RE, Rogozinska E, Cleverly K, Aquilina J, Thangaratnam S, et al. Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;182:194-201. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.027.
- Nejabati HR, Latifi Z, Ghasemnejad T, Fattahi A, Nouri M. Placental growth factor (PlGF) as an angiogenic/inflammatory switcher: Lesson from early pregnancy losses. Gynecol. Endocrinol. 2017;33(9):668-74. doi: 10.1080/09513590.2017.1318375.
- Brien ME, Boufaied I, Bernard N, Forest JC, Giguere Y, Girard S. Specific inflammatory profile in each pregnancy complication: A comparative study. Am J Reprod Immunol. 2020;84(6):e13316. doi: 10.1111/aji.13316.
- Thilaganathan B, Kalafat E. Cardiovascular System in Preeclampsia and Beyond. Hypertension. 2019;73(3):522-31. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11191.
- Taylor RN, Lebovic DI. The Endocrinology of Pregnancy. In: Greenspan FS, Gardner DG, editors. Basic & Clinical Endocrinology. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004. 637-57 p.
- O'Leary P, Boyne P, Flett P, Beilby J, James I. Longitudinal assessment of changes in reproductive hormones during normal pregnancy. Clin Chem. 1991;37(5) 667-72.
- Toth P, Li X, Rao CV, Lincoln SR, Sanfilippo JS, Spinnato 2nd JA, et al. Expression of functional human chorionic gonadotropin/human luteinizing hormone receptor gene in human uterine arteries. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79(1):307-15. doi: 10.1210/jcem.79.1.8027246.
- Lei ZM, Reshef E, Rao CV. The expression of human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptors in human endometrial and myometrial blood vessels. J Clin Endocrinol Metab. 1992;75(2):651-9. doi: 10.1210/jcem.75.2.1379262.
- Zygmunt M, Herr F, Keller-Schoenwetter S, Kunzi-Rapp K, Münsterdt K, Rao CV, Lang U, et al. Characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic factor. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:290-5296. doi: 10.1210/jc.2002-020642.
- Herr F, Baal N, Reisinger K, Lorenz A, McKinnon T, Preissner KT, et al. HCG in the regulation of placental angiogenesis. Results of an in vitro study. Placenta. 2007;28 (Suppl A):S85-93. doi: 10.1016/j.placenta.2007.02.002.
- Wahabi HA, Fayed AA, Esmaeil SA, Al Zeidan RA. Progesterone for treating threatened miscarriage. Cochrane Database Syst Rev. 2011;12:CD005943. doi: 10.1002/14651858. CD005943.pub5.

Стаття надійшла до редакції 06.04.2022. – Дата першого рішення 12.04.2022. – Стаття подана до друку 17.05.2022