УДК: 618.36-008.64-07:611-018.-74

Ендотеліальна дисфункція як маркер плацентарної недостатності

Ю.М. Мельник[1], С.І. Жук[2], І.М. Атаманчук[3]

[1]Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини
[2]Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ
[3]Клініка генетики та репродукції «Вікторія», м. Київ

Мета дослідження: **вивчення функції ендотелію та імунологічного статусу для визначення та розширення поняття закономірностей гестаційного процесу як за нормального перебігу вагітності, так і за патологічного.**

Матеріали та методи. **Для реалізації поставленої мети у 2013–2015 рр. було проведено комплексне обстеження 334 вагітних, які залежно від особливостей перебігу вагітності та пологів були розподілені на групи.**

У контрольну групу (КГ) увійшли 236 вагітних з неускладненим перебігом гестаційного періоду та пологів без морфологічних ознак плацентарної дисфункції; в основну групу (ОГ) – 98 пацієнток з ускладненим перебігом вагітності, у яких були виявлені порушення плодово-плацентарних взаємовідносин.

Залежно від варіантів перебігу гестаційного періоду вагітні ОГ були розподілені на підгрупи: підгрупа 1 (ПГ1) – 31 вагітна з ознаками прееклампсії різного ступеня тяжкості; підгрупа 2 (ПГ2) – 33 вагітні з клініко-морфологічними ознаками плацентарної дисфункції; підгрупа 3 (ПГ3) – 34 вагітні із загрозою переривання вагітності та передчасних пологів.

Результати. **Установлено, що у жінок з порушенням плодово-плацентарного кровотоку мають місце зміни судинорухової функції ендотелію з вірогідним підвищенням ендотеліну-1 та зниженням синтезу простацикліну. Доведено, що за наявності плацентарної недостатності у вагітних відбувається порушення проліферативної функції ендотелію з дисбалансом факторів росту у формі вірогідного зниження судинного ендотеліального фактора росту та плацентарного фактора росту на тлі збільшення концентрації фактора некрозу пухлини. Під час вагітності з наявністю плацентарної недостатності відзначено відхилення агрегаційної, коагуляційної та фібринолітичної функцій ендотелію з підвищенням рівня АДФ-індукованої агрегації, подовженням активованого часткового тромбопластинового часу та протромбінового індексу, збільшенням вмісту фібриногену, індексу фібринолітичної активності та концентрації молекулярного маркера тромбофілії – D-димеру. У пацієнток з дисфункцією плаценти має місце дисбаланс цитокінового профілю у формі збільшення концентрації прозапального інтерлейкіну-1β та зниження вмісту протизапального інтерлейкіну-3.**

Заключення. **Отже, у даному дослідженні встановлено низку параметрів, що відображають ланки ендотеліальної дисфункції та можуть застосовуватись як маркери плацентарної недостатності.**

Ключові слова: *дисфункція ендотелію, плацентарна недостатність, ендотелін-1, простациклін, фактор росту, інтерлейкін.*

Уже на ранніх термінах вагітності починається формування особливої функціональної системи мати–плацента–плід, єдиною метою існування якої є забезпечення фізіологічних умов розвитку та народження здорової, життєздатної дитини [3, 6, 7].

У свою чергу, структурна організація ендотелію забезпечує підтримку цілісності судинної стінки та селективну проникність для різних субстанцій [11]. На сьогодні існує низка досліджень, присвячених вивченню ролі ендотелію у розвитку плацентарної дисфункції. Зокрема, В.Н. Серов та співавтори трактують порушення плодово-плацентарних взаємовідносин як клініко-морфологічне поняття, обов'язковим компонентом якого є пошкодження фетоплацентарного ендотелію [3]. И.В. Игнатко та співавтори при плацентарній дисфункції, яка супроводжує прееклампсію, встановили зниження рівня фактора росту плаценти, що продукується ендотелієм [1]. Л.П. Перетятко та співавтори, у свою чергу, дійшли висновку, що підвищення трансформівного фактора росту, незавершена гестаційна трансформація спіральних артерій є одним із провідних механізмів розвитку синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода [2].

Доведено, що цитокіни та їхні рецептори за рахунок запальних реакцій мають вплив на процес росту, диференціювання, інвазії та міграції трофобласта [12]. Незбалансована продукція цитокінів спричиняє не лише прямий ембріотоксичний ефект, але й призводить до гальмування процесу міграції трофобласта, відсутності трансформації м'язового шару у спіральних артеріях, що може зумовити зниження міжворсинчастого кровотоку та гіпоксію плаценти [5].

Мета дослідження: вивчення функції ендотелію та імунологічного статусу для визначення та розширення поняття закономірностей гестаційного процесу як за нормального перебігу вагітності, так і за патологічного.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації поставленої мети у 2013–2015 рр. було проведено комплексне обстеження 334 вагітних, які залежно від особливостей перебігу вагітності та пологів були розподілені на групи.

У контрольну групу (КГ) увійшли 236 вагітних з неускладненим перебігом гестаційного періоду та пологів без морфологічних ознак плацентарної дисфункції; в основну групу (ОГ) – 98 пацієнток з ускладненим перебігом вагітності, у яких були виявлені порушення плодово-плацентарних взаємовідносин.

Залежно від варіантів перебігу гестаційного періоду вагітні ОГ були розподілені на підгрупи: підгрупа 1 (ПГ1) – 31 вагітна з ознаками прееклампсії різного ступеня тяжкості; підгрупа 2 (ПГ2) – 33 вагітні з клініко-морфологічними ознаками плацентарної дисфункції; підгрупа 3 (ПГ3) – 34 вагітні із загрозою переривання вагітності та передчасних пологів.

Дослідження рівня ендотеліну-1 та простацикліну проводили імуноферментним методом із застосуванням реагентів «Biomedica» (Австрія) у I триместрі гестації. Уміст факторів росту, а саме – судинно-ендотеліального

Таблиця 1

Рівень факторів росту у сироватці крові жінок досліджуваних груп

Показник, пг/мл	Група жінок			
	Основна, n=98			Контрольна, n=236
	ПГ1, n=31	ПГ2, n=33	ПГ3, n=34	
СЕФР	124,9±17,2	94,5±21,4***	126,3±14,8	176,75±32,96*
ПФР	87,2±24,8**	121,4±13,7	120,6±16,2	169,4±12,4*
ФНП	289,0±21,8	276,2±19,5	270,4±21,5	90,2±8,7*

Примітки: * – вірогідна різниця показників ОГ та КГ, p<0,05; ** – вірогідна різниця показників ПГ1 до ПГ2 та ПГ3, p<0,05; *** – вірогідна різниця показників ПГ2 до ПГ1 та ПГ3, p<0,05.

фактора росту (СЕФР), плацентарного фактора росту (ПФР) та фактора некрозу пухлини (ФНП) у сироватці крові визначали імуноферментним методом з допомогою тест-системи R&D Systems (Велика Британія) на 11–12-у тижнях вагітності. Для оцінювання цитокінового статусу визначали концентрацію інтерлейкіну-1β (IL-1β) та IL-3 з використанням наборів Diaclone (Франція) та подальшим вимірюванням кількісних in vitro-показників реактивами ELISA.

Лабораторне дослідження тромбоцитарної ланки гемостазу проводили із визначенням рівня АДФ-індукованої активності тромбоцитів за методом А.С. Шитікової. Для вивчення стану плазмово-коагуляційної ланки гемостазу визначали наступні показники: активований частковий тромбопластичний час (АЧТЧ), протромбіновий індекс (ПТІ), рівень фібриногену (ФГ). Вивчення фібринолітичної активності цільної крові проводили за М.А. Котовщиковим та Б.І. Кузником (1962).

Статистичне оброблення результатів дослідження виконане за допомогою програми «Statistica 6,0» з використанням основних варіаційних показників: середньої величини (M), середньої похибки (m) та середньоквадратичного відхилення (p). Достовірність отриманих результатів визначали за допомогою критерія Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

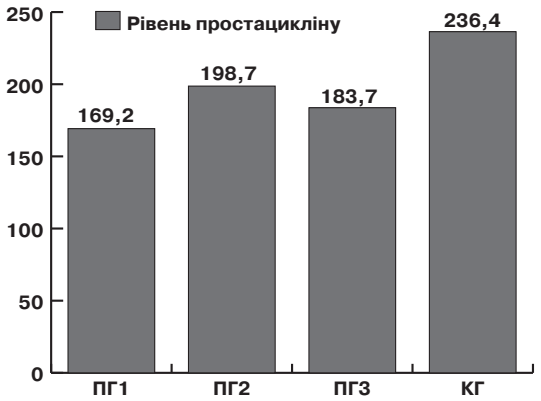
Під час дослідження концентрації простацикліну сироватки крові у жінок усіх підгруп ОГ встановлено статистично вірогідне зниження даного показника, а саме – 169,2±3,42 пг/мл у ПГ1, 198,7±2,13 пг/мл у пацієнток ПГ2 та 183,7±1,17 пг/мл у жінок ПГ3 проти пацієнток КГ, де концентрація простацикліну становила 236,4±1,86 пг/мл (p<0,05) (мал. 1).

Щодо вмісту ендотеліну-1, то у жінок ПГ1, ПГ2 та ПГ3 цей показник становив 4,6±0,03 пг/мл, 4,1±0,02 пг/мл та 4,3±0,09 пг/мл відповідно, що вірогідно вище, ніж у жінок КГ – 2,9±0,03 пг/мл (мал. 2).

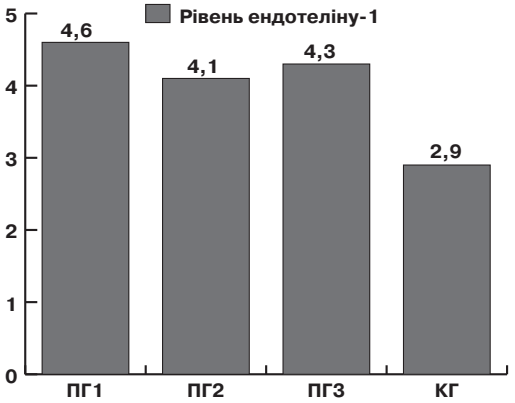
Отже, у жінок з порушенням плодово-плацентарних відносин виявляли підвищену продукцію ендотеліну-1 та зниження синтезу простацикліну. Дані параметри відображають проагрегатну та прозапальну функції ендотелію [4, 8]. При цьому у жінок, перебіг гестаційного періоду яких ускладнився прееклампсією, виявлена вірогідна різниця цих показників проти жінок ОГ з плацентарною дисфункцією та ознаками загрози переривання вагітності.

Показниками, що характеризують проліферативну функцію ендотелію, є концентрація факторів росту, які здатні стимулювати або гальмувати ріст тканин, у тому числі залозистої тканини та кровоносних судин. Дисбаланс активаторів та інгібіторів неоангіогенезу призводить до порушення морфології та функціонування плаценти, а також формування плацентарної недостатності [6, 10].

У жінок ОГ спостерігалось вірогідне зменшення рівня



Мал. 1. Рівень простацикліну у I триместрі вагітності у здорових жінок та на тлі плацентарної недостатності, пг/мл



Мал. 2. Рівень ендотеліну-1 у I триместрі вагітності у здорових жінок та на тлі плацентарної недостатності, пг/мл

судинно-ендотеліального фактора росту проти контролю (табл. 1). При цьому у вагітних з плацентарною дисфункцією відзначено найбільше зниження показника – 94,5±21,4 пг/мл у порівнянні з пацієнтками з прееклампсією – 124,9±17,2 пг/мл та ознаками невиношування – 126,3±14,8 пг/мл. Концентрація ПФР у жінок ОГ була вірогідно нижчою, ніж у КГ (169,4±12,4 пг/мл), з найбільш вираженим зниженням показника серед пацієнток ПГ1 (87,2±24,8 пг/мл) проти ПГ2 та ПГ3 (121,4±13,7 та 120,6±16,2 пг/мл відповідно).

Уміст ФПН у жінок ОГ був вірогідно вищий в усіх підгрупах – 289,0±21,8 пг/мл, 276,2±19,5 пг/мл та 270,4±21,5 пг/мл відповідно проти КГ – 90,2±8,7 пг/мл.

Отже, у жінок з плацентарною дисфункцією встановлено порушення проліферативної функції ендотелію з дисбалан-

Таблиця 2

Показники системи гемостазу жінок досліджуваних груп

Показник	Група жінок			
	Основна, n=98			Контрольна, n=236
	ПГ1, n=31	ПГ2, n=33	ПГ3, n=34	
Рівень АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, %	115,3±0,06**	111,4±0,02	112,6±0,03	92,8±0,08*
АЧТЧ, с	38,5±0,03**	38,1±0,01	38,4±0,02	36,0±0,01*
ПТІ, %	97,1±0,02**	98,5±0,05	97,6±0,04	91,6±0,02*
Фібриноген, г/л	3,9±0,02**	3,5±0,01	3,6±0,01	2,8±0,02*
Фібринолітична активність крові, %	13,9± 0,01**	13,2±0,02	13,4±0,01	15,5±0,03*
D-димер	0,78±0,09**	0,71±0,04	0,72±0,05	0,37±0,02*

Примітки: * – вірогідна різниця показників ОГ та КГ, p<0,05; ** – вірогідна різниця показників ПГ1 до ПГ2 та ПГ3, p<0,05.

Таблиця 3

Цитокіновий профіль жінок досліджуваних груп

Показник, пг/мл	Група жінок			
	Основна, n=98			Контрольна, n=236
	ПГ1, n=31	ПГ2, n=33	ПГ3, n=34	
IL-1β	1,02±0,08**	0,41±0,03	0,39±0,02	0,32±0,04*
IL-3	2,67±0,12	1,58±0,04	1,53±0,09***	7,05±0,27*

Примітки: * – вірогідна різниця показників ОГ та КГ, p<0,05; ** – вірогідна різниця показників ПГ1 до ПГ2 та ПГ3, p<0,05;
*** – вірогідна різниця показників ПГ2 до ПГ1 та ПГ3, p<0,05.

сом факторів росту у формі вірогідного збільшення концентрації ФНП, статистично значущим зниженням СЕФР, зменшенням вмісту ПФР, що може бути ранньою прогностичною ознакою розвитку даного ускладнення.

Під час вивчення агрегаційної функції ендотелію рівень АДФ-індукованої агрегації у жінок ОГ вірогідно перевищував аналогічні показники у КГ (p<0,05) (табл. 2).

Під час аналізу коагуляційної функції ендотелію встановлено, що у пацієнток ОГ має місце вірогідне збільшення показника АЧТЧ – 38,5±0,03 с у ПГ1, 38,1±0,01 с у ПГ2 та 38,4±0,02 с у ПГ3 проти 36,0±0,01 с у КГ. Рівень ПТІ верифікований як 97,1±0,02% у вагітних з прееклампсією, 98,5±0,05% – у пацієнток з проявами плацентарної дисфункції та 97,6±0,04% – у жінок з ознаками загрози переривання вагітності, що перевищувало аналогічний показник у КГ – 91,6±0,02% (p<0,05). Концентрація ФГ у жінок ОГ вірогідно перевищувала аналогічний показник у пацієнток КГ, що свідчить про схильність до гіперкоагуляції. Зокрема, у ПГ1 рівень ФГ становив 3,9±0,02 г/л, у ПГ2 – 3,5±0,01 г/л, у ПГ3 – 3,6±0,01 г/л проти 2,8±0,02 г/л у КГ.

Показник, що характеризує фібринолітичну активність ендотелію в ОГ був вірогідно знижений – 13,2±0,02% у ПГ2, 13,9±0,01% у ПГ1 та 13,4±0,01% у ПГ3, в той час як у жінок КГ фібринолітичну активність встановлено на рівні 15,5±0,03%. Щодо концентрації у плазмі крові молекулярного маркера тромбофілії D-димеру, то серед вагітних з порушенням плодово-плацентарних взаємовідносин доведено його вірогідне збільшення, а саме: 0,78±0,09 мкг/мл у ПГ1, 0,71±0,04 мкг/мл у ПГ2 та 0,72±0,05 мкг/мл у ПГ3 відносно 0,37±0,02 мкг/мл у КГ (див. табл. 2).

Отже, під час аналізу тромбоцитарної ланки гемостазу виявлено підвищення агрегаційної функції ендотелію зі схильністю до тромбоутворення. Під час оцінювання плазмово-коагуляційної ланки гемостазу встановлено, що у пацієнток ОГ виявлено підвищення показників фосфоліпідозалежних тестів, рівня ФГ, що свідчить про схильність до гіперкоагуляції у жінок з плацентарною дисфункцією. Під час аналізу показників фібринолітичної ланки у жінок ОГ зафіксовано зниження фібринолітичної активності крові та збільшення концентрації D-димеру, що свідчить про активацію внутрішньосудинної коагуляції та порушення фібринолітичної функції ендотелію.

Згідно із сучасними уявленнями, важлива роль у становленні та регуляції системи мати–плацента–плід відводиться стану гуморального імунітету, а саме – цитокіновому профілю. На сьогодні важливими чинниками у процесі інвазії трофобласта, росту та розвитку плаценти є прозапальний IL-1β та протизапальний IL-3 [5, 9].

Під час дослідження концентрації IL-1β у жінок ОГ відзначали вірогідне збільшення даного показника проти показника пацієнток КГ (0,32±0,04 пг/мл), особливо у ПГ1 (1,02±0,08 пг/мл) у порівнянні з ПГ2 (0,41±0,03 пг/мл) та ПГ3 (0,39±0,02 пг/мл). Щодо рівня IL-3, то у жінок ОГ доведено вірогідне зниження рівня даного цитокіну у порівнянні з вагітними КГ (7,05±0,27 пг/мл). Найбільш суттєве зниження концентрації протизапального цитокіну IL-3 встановлено у жінок ПГ2 (1,58±0,04 пг/мл) та ПГ3 (1,53±0,09 пг/мл) у порівнянні з ПГ1 (2,67±0,12 пг/мл) (табл. 3).

Отже, у пацієнток ОГ виявлено дисбаланс цитокінового профілю у формі збільшення концентрації прозапального IL-1β, особливо у жінок з клінічними ознаками прееклампсії та зниження вмісту протизапального IL-3 зі значущим показником у вагітних з плацентарною дисфункцією. Порушення цитокінового статусу на системному рівні у I триместрі вагітності є відображенням регуляції їхнього синтезу, що, вірогідно, протидіє нормальному механізму інвазії трофобласта у стінки спіральних артерій, становленню внутрішньоплацентарного кровотоку та розвитку плаценти, призводячи до патологічного формування плодово-плацентарних взаємовідносин [9].

ВИСНОВКИ

Отже, у даному дослідженні встановлено низку параметрів, що відображають ланки ендотеліальної дисфункції та можуть застосовуватись як маркери плацентарної недостатності:

1. У жінок з порушенням плодово-плацентарних відносин зафіксовано зміни судинорухової функції ендотелію з вірогідним підвищенням продукції ендотеліну-1 (p<0,05) та зниженням синтезу простацикліну (p<0,05).

2. За наявності плацентарної дисфункції у вагітних встановлено порушення проліферативної функції ендотелію з дисбалансом факторів росту у формі вірогідного зниження судинно-ендотеліального фактора росту (p<0,05) та плацентарного фактора росту (p<0,05) на тлі збільшення концентрації фактора некрозу пухлини (p<0,05).

3. Під час вагітності з наявністю плацентарної дисфункції відзначено відхилення агрегаційної, коагуляційної та фібринолітичної функцій ендотелію з підвищенням рівня АДФ-індукованої агрегації (p<0,05), подовженням активованого часткового тромбопластинового часу (p<0,05) та протромбінового індексу (p<0,05), збільшенням вмісту фібриногену (p<0,05), індексу фібринолітичної активності (p<0,05) та концентрації молекулярного маркера тромбофілії – D-димеру (p<0,05).

4. У пацієнток з дисфункцією плаценти зареєстрований дисбаланс цитокінового профілю у формі збільшення концентрації прозапального IL-1β (p<0,05) та зниження вмісту протизапального IL-3 (p<0,05).

Эндотелиальная дисфункция как маркер плацентарной недостаточности

Ю.Н. Мельник, С.И. Жук, И.Н. Атаманчук

Цель исследования: изучение функции эндотелия и иммунологического статуса для определения и расширения понятия закономерностей гестационного процесса как при нормальном течении беременности, так и при патологическом.

Материалы и методы. Для реализации поставленной цели в 2013–2015 гг. было проведено комплексное обследование 334 беременных, которые в зависимости от особенностей течения беременности и родов были разделены на группы.

В контрольную группу (КГ) вошли 236 беременных с неосложненным течением гестационного периода и родов без морфологических признаков плацентарной дисфункции, в основную группу (ОГ) – 98 пациенток с осложненным течением беременности, у которых были выявлены нарушения плодово-плацентарных взаимоотношений.

В зависимости от вариантов течения гестационного периода беременные ОГ были разделены на подгруппы: подгруппа 1 (ПГ1) – 31 беременная с признаками преэклампсии различной степени тяжести; подгруппа 2 (ПГ2) – 33 беременные с клинико-морфологическими признаками плацентарной дисфункции; подгруппа 3 (ПГ3) – 34 беременные с угрозой прерывания беременности и преждевременных родов.

Результаты. Установлено, что у женщин с нарушением плодно-плацентарного кровотока наблюдаются изменения сосудодвигательной функции эндотелия с достоверным повышением уровня эндотелина-1 и снижением синтеза простациклина. Доказано, что при наличии плацентарной дисфункции у беременных происходит нарушение пролиферативной функции эндотелия с дисбалансом факторов роста – снижение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста и плацентного фактора роста на фоне увеличения концентрации фактора некроза опухоли. При плацентарной недостаточности отмечены изменения агрегационной, коагуляционной и фибринолитической функций эндотелия с повышением уровня АДФ-индуцируемой агрегации, удлинением активированного частичного тромбопластинового времени и протромбинового индекса, увеличением содержания фибриногена, индекса фибринолитической активности и концентрации молекулярного маркера тромбофилии – D-димера. У беременных с плацентарной дисфункцией также имеет место дисбаланс цитокинового профиля в форме увеличения концентрации провоспалительного интерлейкина-1β и снижения противовоспалительного интерлейкина-3.

Заключение. Итак, в данном исследовании установлен ряд параметров, которые отражают звенья эндотелиальной дисфункции и могут применяться как маркеры плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: *дисфункция эндотелия, плацентарная недостаточность, эндотелин-1, простациклин, фактор роста, интерлейкин.*

Endothelial dysfunction as a marker of placental insufficiency

Y. N. Melnik, S. I. Zhuk, I. N. Atamanchuk

The objective: studying of endothelial function and immunological status to identify and expand concepts of the regularities of the gestational process as in a normal pregnancy, and in pathological.

Patients and methods. To achieve this goal in 2013-2015 was conducted a comprehensive survey of 334 pregnant women, which depending on the peculiarities of pregnancy and childbirth were divided into groups.

The control group (CG) comprised of 236 pregnant women with uncomplicated gestational period and birth without morphological signs of placental dysfunction in patients of the main group (MG) - 98 patients with complicated pregnancy, which was revealed violations of the fetal-placental relationship.

Depending on options of course of gestation period pregnant MG were divided into subgroups: subgroup 1 (SG1) is 31 pregnant with signs of pre-eclampsia of varying severity; subgroup 2 (SG2) - 33 pregnant women with clinical and morphological signs of placental dysfunction subgroup 3 (SG3) - 34 pregnant women with threatened miscarriage and premature birth.

Results. T was found that women with disorders of fetal-placental blood flow, there are changes in the vasomotor function of endothelium with a significant increase in the level of endothelin-1 and decreased synthesis of prostacyclin. It is proved that in the presence of placental dysfunction in pregnant women is a violation of proliferative endothelial function with an imbalance of growth factors - reduced level of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor with increased concentrations of tumor necrosis factor. In placental insufficiency weremarked changes of aggregation, coagulation and fibrinolytic functions of the endothelium with increased levels of ADP-induced aggregation, prolongation of activated partial thromboplastin time and prothrombin index, increased fibrinogen content, an index of fibrinolytic activity and concentration of the molecular marker of thrombophilia – D-dimer. Pregnant women with placental dysfunction also have an imbalance of cytokine profile in the form of an increase in the concentration of proinflammatory interleukin-1β and lower anti-inflammatory interleukin-3.

Conclusion. So, in this study were stated a number of parameters that reflect the links of endothelial dysfunction and can be used as markers of placental insufficiency.

Key words: *endothelial dysfunction, placental insufficiency, endothelin-1, prostacyclin, growth factor, interleukin.*

Сведения об авторах

Мельник Юрий Николаевич – Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины. 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044)-411-91-55. *E-mail: yrmelnyk@gmail.com*

Жук Светлана Ивановна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044)460-54-45; *E-mail: zhuksvitlana@ukr.net*

Атаманчук Ирина Николаевна – Клиника генетики репродукции «Виктория», 04070, г. Киев, ул. Почайнинская, 70; тел.: (067)992-07-52; *E-mail: iatamanchuk@ukr.net*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Декомпенсированная плацентарная недостаточность и критическое состояние плода / И.В. Игнатко, М.А. Карданова, Ю.И. Толкач [и др.] // Вопр. Гинекол., Акуш., Перинат. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 36–46.
2. Клинические, структурные и функциональные аспекты острой плацентарной недостаточности при воспалении в последе / Л.П. Перетятко, А.И. Малышкина, Т.В. Стороженко // Тавр. Мед.-Биол. Вест. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 127–130.
3. Серов В.Н. Современные представления о лечении плацентарной недостаточности / В.Н. Серов, В.Л. Тютюнник, О.И. Михайлова // Русский Мед. Журн. – 2010. – Т. 18, № 4. – С. 157–161.
4. Amniotic fluid prostaglandin E2 in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of the membranes / I. Musilova, C. Andrys, M. Drahosova [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2016. – Vol. 29, N 18. – P. 2915–2923.
5. Characterization of CD25-positive T cells during syngeneic pregnancy: production of stimulatory class II MHC molecules / C. Kyvelidou, K. Chatzi, M. Semitekolou [et al.] // Scand. J. Immunol. – 2009. – Vol. 70, N 6. – P. 584–595.
6. Elevated placenta growth factor levels in the early second-trimester amniotic fluid are associated with preterm delivery / H. Lee, J.Y. Kwon, S. Lee [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2016. – Vol. 29, N 20. – P. 3374–3378.
7. George E.M. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia / E.M. George, J.P. Granger // Am. J. Hypertens. – 2011. – Vol. 24, N 9. – P. 964–969.
8. Hypertension as a paternal factor influences maternal adaptation to pregnancy and is associated with placental insufficiency and fetal growth restriction / G. Barrientos, A. Uceda, A. Sgariglia [et al.] // J. Hypertens. – 2016. – Vol. 34, Suppl. 2. – P. 64–65.
9. Interleukin-1 family cytokines and their regulatory proteins in normal pregnancy and pre-eclampsia / J.H. Southcombe, C.W. Redman, I.L. Sargent [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2015. – Vol. 181, N 3. – P. 480–490.
10. Predictive and prognostic factors of preeclampsia: Interest of PlGF and sFLT-1 / S. Vieillefosse, J. Guibourdenche, A. Atallah [et al.] // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. – 2016. – Vol. 16. – P. 48.
11. Protein composition of microparticles shed from human placenta during placental perfusion: Potential role in angiogenesis and fibrinolysis in preeclampsia / S. Guller, Z. Tang, Y.Y. Ma [et al.] // Placenta. – 2011. – Vol. 32, N 1. – P. 63–69.
12. Sun J. 1,25(OH)2D3 suppresses COX-2 up-regulation and thromboxane production in placental trophoblast cells in response to hypoxic stimulation / J. Sun, W. Zhong, Y. Gu // Placenta. – 2014. – Vol. 35, N 2. – P. 143–145.

Статья поступила в редакцию 05.10.16

ДО УВАГИ АВТОРІВ! АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) – міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID - це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їхньої дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання https://orcid.org/ необхідно зайти у розділ «**For researchers**» і там натиснути на посилання «**Register for an ORCID iD**».

У реєстраційній формі послідовно заповнюють обов'язкові поля: «**First name**», «**Last name**», «**E-mail**», «**Re-enter E-mail**», «**Password**2 (Пароль), «**Confirm password**».

У перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. **Персональна** електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Не можна створювати нового профілю з тією самою електронною адресою**. Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «**Good**» або «**Strong**», приймається системою.

Нижче визначається «**Default privacy for new works**», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «**Public**», «**Limited**», «**Private**».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме – новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «**Daily summery**», «**Weekly summery**», «**Quaterly summery**», «**Never**». Необхідно поставити позначку в полі «**I'm not a robot**» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «**I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public**».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «**Register**», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ідентифікатора ORCID знаходиться у лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID – це URL, тому запис виглядає як **http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxxx.**

Наприклад: **http://orcid.org/0000-0001-7855-1679.**

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає у заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.