

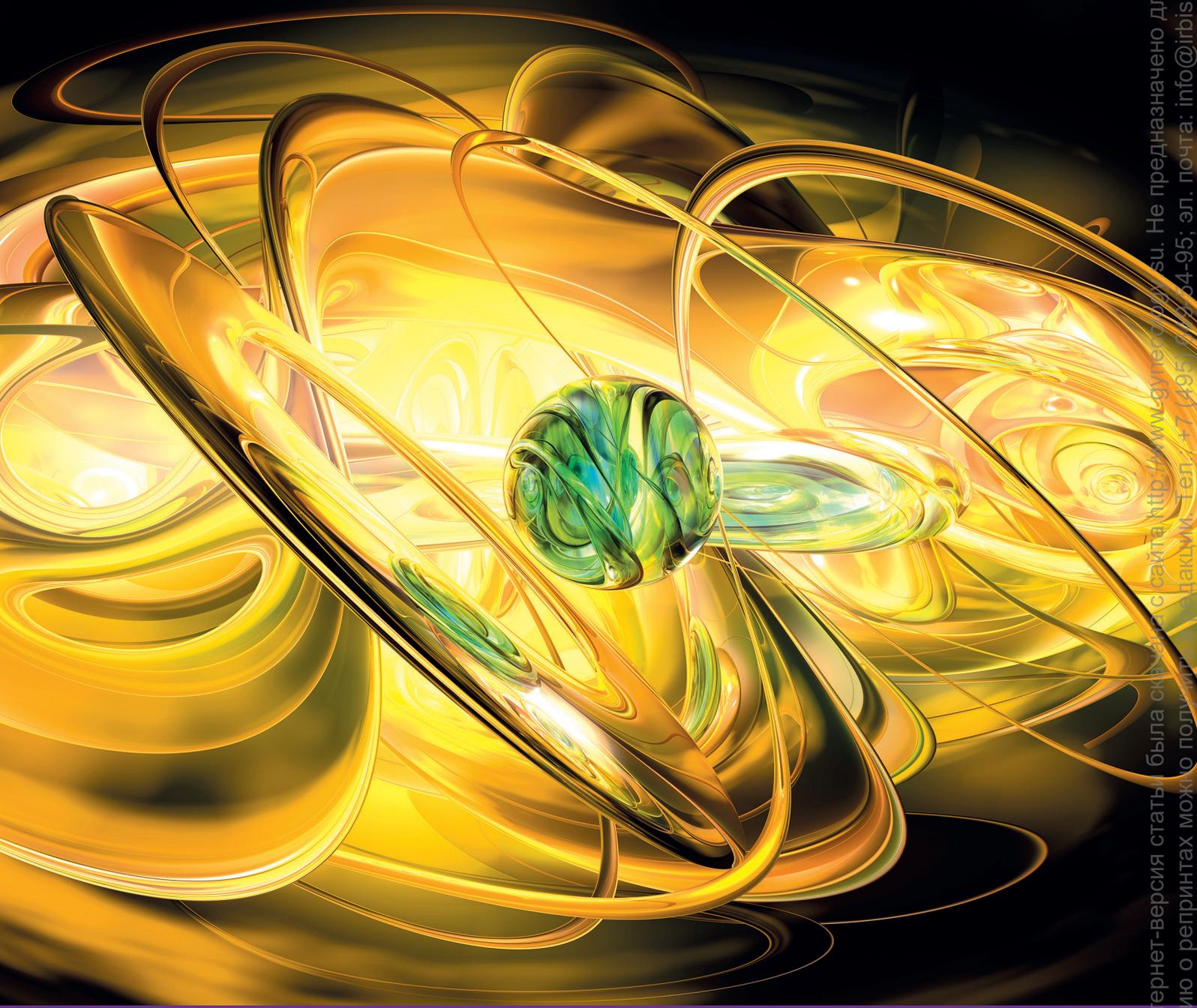
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • ТОМ 15 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 3

[www.gynecology.su](http://www.gynecology.su)

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить у редактора: тел. +7 (495) 939-04-95; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru).



# Клиническое значение экспрессии маркера адаптации к гипоксии HIF-1 $\alpha$ у беременных с начальными формами заболевания вен

Е.Ю. Юпатов<sup>1,2</sup>, Л.И. Мальцева<sup>1</sup>, Т.П. Зефирова<sup>1</sup>, Р.С. Замалева<sup>1</sup>,  
И.М. Игнатьев<sup>3</sup>, О.А. Кравцова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 420012 Казань, ул. Муштари, д. 11;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420008 Казань, Кремлёвская ул., д. 18;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

**Для контактов:** Евгений Юрьевич Юпатов, e-mail: [e.yupatov@mcclinics.ru](mailto:e.yupatov@mcclinics.ru)

## Резюме

**Цель исследования:** изучение активности маркера гипоксии HIF-1 $\alpha$  (англ. hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ) у беременных с флебопатией и его связи с морфологическими изменениями в плаценте и перинатальными осложнениями.

**Материалы и методы.** В динамике беременности обследованы 70 женщин с флебопатией. Основную группу составили 30 пациенток, новорожденные которых имели признаки перенесенной гипоксии, контрольную – 40 женщин со здоровыми детьми. Всем женщинам проводилось ультразвуковое исследование вен нижних конечностей и малого таза с оценкой проходимости сосудов, состояния клапанов вен, феномена сладжа тромбоцитов. Экспрессию транскрипционного фактора HIF-1 $\alpha$  на сроке 18–20 и 36 нед изучали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

**Результаты.** Нарушение функционального состояния вен установлено у всех беременных основной группы, что сопровождалось формированием сладжа тромбоцитов различной степени в области клапанов вен у большинства женщин, признаками дисфункции эндотелия и венозной гипоксии – выявлено усиление экспрессии гена гипоксии HIF-1 $\alpha$  в 2,18 раза. У женщин контрольной группы показатели не нарушались.

**Заключение.** Транскрипционный фактор HIF-1 $\alpha$  может считаться маркером неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с признаками флебопатии.

**Ключевые слова:** беременность, дисфункция эндотелия, хроническая венозная недостаточность, флебопатия, транскрипционный фактор HIF-1 $\alpha$ , перинатальные осложнения

**Для цитирования:** Юпатов Е.Ю., Мальцева Л.И., Зефирова Т.П., Замалева Р.С., Игнатьев И.М., Кравцова О.А. Клиническое значение экспрессии маркера адаптации к гипоксии HIF-1 $\alpha$  у беременных с начальными формами заболевания вен. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(3):276–286. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.208>.

## Clinical significance of HIF-1 $\alpha$ hypoxia adaptation marker in pregnant women with initial forms of venous disease

*Evgenii Iu. Iupatov<sup>1,2</sup>, Larisa I. Maltseva<sup>1</sup>, Tatiana P. Zefirova<sup>1</sup>, Roza S. Zamaleeva<sup>1</sup>, Igor M. Ignatiev<sup>3</sup>, Olga A. Kravtsova<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Health Ministry of Russian Federation; 11 Mushtari Str., Kazan 420012, Russia;

<sup>2</sup>Kazan (Volga Region) Federal University; 18 Kremlevskaya Str., Kazan 420008, Russia;

<sup>3</sup>Kazan State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 49 Butlerova Str., Kazan 420012, Russia**Corresponding author:** Evgenii Iu. Iupatov, e-mail: e.yupatov@mcclinics.ru**Abstract**

**Aim:** to study the activity of the HIF-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ) hypoxia marker in pregnant women with phlebopathy and its relationship with placenta morphological changes and perinatal complications.

**Materials and Methods.** 70 women with phlebopathy were dynamically examined during pregnancy. The main group consisted of 30 patients with newborns showing signs of hypoxia; the control group consisted of 40 women with healthy children. All women underwent ultrasound examinations of the lower extremity veins and pelvis by assessing vascular patency, state of venous valves, and intensity of platelet sludge. Expression of the HIF-1 $\alpha$  transcription factor at gestational age of 18–20 and 36 weeks was performed by using real-time polymerase chain reaction.

**Results.** Altered functional state of the veins was found in all pregnant women from the main group, which was accompanied by formation of varying degree platelet sludge in the area of the venous valves in the majority of women, as well as signs of endothelial dysfunction and venous hypoxia highlighted with HIF1- $\alpha$  gene expression upregulated by 2.18-fold. No changes in such parameters were observed in control group.

**Conclusion.** The transcription factor HIF1- $\alpha$  can be considered as a marker of unfavorable perinatal outcomes in pregnant women with signs of phlebopathy.

**Keywords:** pregnancy, endothelial dysfunction, chronic venous insufficiency, phlebopathy, transcription factor HIF-1 $\alpha$ , perinatal complications

**For citation:** Iupatov E.Iu., Maltseva L.I., Zefirova T.P., Zamaleeva R.S., Ignatiev I.M., Kravtsova O.A. Clinical significance of HIF-1 $\alpha$  hypoxia adaptation marker in pregnant women with initial forms of venous disease. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(3):276–286. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.208>.

**Введение / Introduction**

Беременность – это процесс, требующий усиленного обеспечения энергией организма как матери, так и плода. При физиологическом течении гестации включается ряд адаптационных механизмов, направленных на адекватное обеспечение тканей матери и плода кислородом [1–3]. Например, увеличение объема циркулирующей крови вызывает активацию ренина и снижение предсердного натрийуретического пептида, чтобы компенсировать вазодилатацию и повышенную емкость сосудистого русла [4]. Увеличение количества эритроцитов на 20–30 % и среднего их объема частично поддерживает потребность в обеспечении тканей кислородом, что в сочетании с низким рСО<sub>2</sub> материнской крови из-за увеличения минутной вентиляции облегчает транспортировку кислорода через плаценту [5].

Однако существует механизм адаптации, морфофункциональные характеристики которого связаны со значительными структурными и гемодинамическими изменениями в системе нижней полой вены [6], нарушая тем самым тонкий баланс между потребностью в кислороде и его доставкой. Основным здесь является повышение емкости сосудистого русла за счет увеличения диаметра глубоких и поверхностных вен, что приводит к возникновению венозного рефлюкса и стаза [7] и классифицируется как самостоятельный патологический процесс – флебопатия. Причем грань трансформации адаптационного процесса в патологический практически неуловима. Флебопатия, являясь одним из патогенетических звеньев хронических заболеваний вен, связана с увеличением частоты различных ос-

ложнений гестации как со стороны матери, так и плода [8]. Подобная взаимосвязь, по-видимому, обусловлена распространенностью венозного русла, в связи с чем возникающие в нем гемодинамические сдвиги требуют от организма включения адаптационной реакции посредством экспрессии специальных факторов. Одним из таких факторов является индуцируемый гипоксией HIF-1 $\alpha$  (англ. hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ), т. е. фактор, синтез которого индуцируется гипоксией и который играет определяющую роль в адаптации клеток к данному состоянию [9].

Возможно, именно HIF-1 $\alpha$  должен способствовать своевременной коррекции описанных выше адаптационных изменений, препятствуя дальнейшему развитию патологических проявлений. Однако по каким-то причинам структурные и гемодинамические изменения в нижней полой вене приобретают характер патологического процесса – флебопатии, что, по нашему мнению, может определять неблагоприятные перинатальные исходы.

**Цель исследования:** изучение активности маркера гипоксии HIF-1 $\alpha$  у беременных с флебопатией и его связи с морфологическими изменениями в плаценте и перинатальными осложнениями.

**Материалы и методы / Materials and Methods****Дизайн исследования / Study design**

Проспективное сравнительное исследование проведено в сотрудничестве с кафедрой биохимии, биотех-

Клиническое значение экспрессии маркера адаптации к гипоксии HIF-1 $\alpha$  у беременных с начальными формами заболевания вен

#### Основные моменты

##### Что уже известно об этой теме?

- ▶ Беременность является одним из основных факторов риска развития хронических заболеваний вен.
- ▶ Во время беременности у всех женщин происходит компенсаторное расширение вен малого таза и нижних конечностей.
- ▶ Индуцируемый гипоксией фактор-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) является ядерным фактором, ДНК-связывающая активность которого индуцируется гипоксией. HIF-1 $\alpha$  усиливает транскрипцию генов, кодирующих белки, играющие важную роль в защите тканей от гипоксии.

##### Что нового дает статья?

- ▶ Помимо ультразвукового исследования (УЗИ) диаметров вен, показателей кровотока, состояния клапанного аппарата, информативен индекс эластичности – показатель, интегрирующий функциональное состояние венозной системы в целом.
- ▶ Надежным УЗИ-признаком нарушения состояния вен является визуализация сладжирования форменных элементов крови в области приклапанных синусов.
- ▶ Циркуляторная гипоксия, вызванная сочетанием адаптационных изменений гемодинамики и флеботатии, вызывает активацию HIF-1 $\alpha$ , являющегося, по нашему мнению, одновременно маркером гипоксии и белком-протектором от ее прогрессирования.

##### Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Внедрение ультразвуковой оценки состояния вен с определением индекса эластичности и сладжирования форменных элементов крови в комплекс обследования беременных поможет формировать дополнительную группу риска по неблагоприятным перинатальным исходам.
- ▶ Формирование группы риска по патологии периода новорожденности поможет профильной службе быть готовой к рождению детей с характерной патологией.
- ▶ Полученные данные помогают проводить профилактические лечебно-диагностические мероприятия у беременных с начальными формами заболеваний вен.

нологии и фармакологии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «КФУ». Всего обследованы 73 беременных с характерными для флеботатии жалобами, которые соответствовали классу C0–C1 классификации хронических заболеваний вен CEAP (англ. Clinic, Etiology, Anatomy, Pathogenesis – Клиника, Этиология, Анатомия, Патогенез) [6]. Обследование участниц проводили в амбулаторном и стационарных подразделениях в рамках запланированных визитов или в период госпитализации в отделение патологии беременности или акушерское отделение. Из исследования были исключены 3 пациентки: одна в связи с многоплодной беременностью, две с положительными результатами скрининга на хромосомные аномалии в I триместре беременности. Остальные 70

#### Highlights

##### What is already known about this subject?

- ▶ Pregnancy is one of the main risk factors for developing chronic venous diseases.
- ▶ A compensatory dilation of the veins of the pelvis and lower extremities occurs in all pregnant women.
- ▶ Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) is a nuclear transcription factor which DNA-binding activity is induced by hypoxia. HIF-1 $\alpha$  upregulates transcription of genes encoding hypoxia-sensitive proteins playing a crucial role in protecting body tissues from hypoxia.

##### What are the new findings?

- ▶ Along with ultrasound examination of vein diameter, blood flow parameters, and state of the valvular apparatus, the elasticity index integrating functional state of entire venous system may provide additional diagnostic information.
- ▶ A reliable ultrasound sign of altered state of the veins is provided by visualized blood cell sludging in valvular sinuses.
- ▶ Circulatory hypoxia caused by combined adaptive changes in hemodynamics and phlebopathy elicits upregulated expression of HIF-1 $\alpha$  which we consider serves both as a marker of hypoxia and a protein protecting against its progression.

##### How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Introduction of ultrasound method for assessing state of the veins coupled to measuring the index of elasticity and blood sludging during examination of pregnant women may help to form an additional risk group on adverse perinatal outcomes.
- ▶ The formation of a risk group for the pathology of the neonatal period may help to relevant medical specialists to increase preparedness to birth of children with such pathology.
- ▶ The data obtained assist in conducting preventive medical and diagnostic measures in pregnant women with the initial forms of venous diseases.

беременных находились под наблюдением до этапа родоразрешения.

#### Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

**Критерии включения:** наличие признаков начальных форм флеботатии (характерные жалобы на усталость ног к вечеру, болезненность по ходу вен, отеки ног, проходящая после ночного сна); подписанное информированное добровольное согласие беременной.

**Критерии исключения:** высокий риск хромосомных аномалий по результатам скрининга I триместра; наличие признаков варикозной болезни, соответствующих классам выше C1 по международной классификации

заболеваний вен СЕАР; отказ беременной от участия в исследовании.

### Методы обследования / Study methods

В рамках исследования состояния вен у всех беременных методом дуплексного ангиосканирования с использованием ультразвукового сканера Voluson 730 Expert (GE Healthcare, США) определяли степень проходимости венозного русла, состояние клапанного аппарата, наличие сладжа форменных элементов крови [10]. На основании определения степени изменения диаметра общей бедренной вены (ОБВ) в положении стоя и лежа высчитывали индекс эластичности, который отражает тонус ОБВ [11].

Экспрессию транскрипционного фактора HIF-1 $\alpha$  анализировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (амплификатор CFX96, США) на сроке 18–20 и 36 нед с использованием коммерческих зондов и праймеров (Applied Biosystems, США) и применением гена актина-бета (англ. actin-beta, ACTB) в качестве референса. Тотальная РНК выделялась из 200 мкл цельной периферической крови с использованием реагента ExtractRNA (Евроген, Россия). Кодировочную ДНК синтезировали с применением наборов и праймеров MMLV RT kit (Евроген, Россия). Относительный уровень экспрессии (англ. relative quantification, RQ) рассчитывали с помощью метода  $2^{-\Delta\Delta CT}$  [12], демонстрирующего степень изменения экспрессии целевого гена у участниц исследования.

Плаценты для морфологического исследования получали сразу же после родов, отбирали участки из центральных, парацентральных и краевых зон, фрагменты оболочек и пуповины. Оценивали массу плаценты, рассчитывали плодово-плацентарный коэффициент.

### Этические аспекты / Ethical aspects

На проведение данного исследования получено разрешение этического комитета КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 1/104 от 06.04.2016. Все беременные подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

### Методы статистического анализа / Statistical analysis

Нормальность распределения проверяли с использованием критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели, имевшие нормальное распределение, описывали как среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). При распределении, отличном от нормального, данные приводились как медиана (Me), верхний и нижний квартили [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]. Для описания качественных признаков применяли абсолютное число и относительную величину в процентах.

Оценка групповых различий количественных по-

казателей с нормальным распределением осуществлялась с использованием данных параметрической статистики с применением t-критерия. Сравнение количественных показателей с отличным от нормального распределением, а также качественных и ранговых показателей осуществлялось с применением методов непараметрической статистики таблиц 2×2 с использованием критерия  $\chi^2$ . Для оценки различий критическим уровнем значимости принималось значение  $p < 0,05$ . Также проводился корреляционный анализ с определением критерия Спирмена. Статистическую обработку проводили в программном продукте Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США).

### Результаты / Results

Дизайн исследования предполагал сравнение активности транскрипционного фактора HIF-1 $\alpha$  в зависимости от исхода родов. Поэтому все женщины ретроспективно были распределены по двум группам. В основную группу включили 30 пациенток, новорожденные которых имели признаки анте-, интра-, постнатального страдания (табл. 1). Контрольную группу сформировали 40 пациенток, новорожденные которых при рождении не имели гипоксии и патологии периода новорожденности.

#### Характеристика состояния новорожденных / Characteristics of neonates examined

В ходе анализа распределения патологии среди новорожденных обращает на себя внимание нередкая встречаемость комбинации признаков. Так, гипоксия тяжелой степени у 2 новорожденных с задержкой внутриутробного развития плода (ЗВРП) сопровождалась тяжелой церебральной ишемией на фоне внутриутробного инфицирования, одному новорожденному потребовалось проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Гипоксия плода средней степени в 56,6 % наблюдений повлекла за собой церебральную ишемию легкой степени у 2 новорожденных на фоне ЗВРП. У детей контрольной группы в ряде наблюдений имелись незначительные нарушения адаптации периода новорожденности, такие как транзиторное тахипноэ, неонатальная постгипоксическая ишемия миокарда, гипогликемия, не отнесенные к числу состояний, определяющих включение в основную группу (табл. 2). Распространенность риска внутриутробной инфекции (ВУИ) была идентична в обеих группах и соответствовала общепопуляционным значениям.

#### Клинико-anamnestическая характеристика обследованных беременных / Clinical and anamnestic characteristics of pregnant women examined

В основной группе возраст пациенток в среднем составлял  $30,1 \pm 6,3$  лет, в контрольной группе –  $28,8 \pm 5,3$  лет ( $p = 0,17$ ).

Клиническое значение экспрессии маркера адаптации к гипоксии HIF-1 $\alpha$  у беременных с начальными формами заболевания вен

Структура первородящих женщин в обеих группах имела свои особенности: так, в основной группе первородящих первобеременных было 5 (12,5 %) женщин, в контрольной – 3 (10,0 %), повторнобеременных 35 (87,5 %) и 27 (90,0 %) соответственно ( $p = 0,20$ ).

Соматический анамнез был отягощен экстрагенитальными заболеваниями у всех участниц исследования. В основном, это была миопия различной степени,

заболевания сердца, мочевиная инфекция, хроническая железодефицитная анемия. Статистически значимых различий по данным показателям между группами не было. В анамнезе обращала на себя внимание статистически значимая разница в частоте рецидивирующих кольпитов ( $\chi^2 = 8,6$ ;  $p < 0,001$ ) и самопроизвольных выкидышей в I триместре ( $\chi^2 = 8,4$ ;  $p < 0,001$ ) с преобладанием у женщин в основной группе.

**Таблица 1.** Структура осложнений внутриутробного и раннего неонатального периодов у новорожденных от пациенток основной группы.

**Table 1.** Pattern of intrauterine and neonatal complications in newborns from women in main group.

Осложнения Complications	Основная группа Main group n (%)
Гипоксия плода тяжелой степени Severe fetal hypoxia	2 (6,6)
Гипоксия плода средней степени Moderate fetal hypoxia	21 (70,0)
Геморрагический синдром Hemorrhagic syndrome	3 (10,0)
Церебральная ишемия 1-й степени Cerebral ischemia, degree I	17 (56,6)
Церебральная ишемия 2-й степени Cerebral ischemia, degree II	2 (6,6)
Искусственная вентиляция легких Artificial lung ventilation	1 (3,3)
Задержка внутриутробного роста плода Intrauterine growth retardation	4 (13,3)
Неонатальная желтуха Neonatal jaundice	3 (10,0)
Риск внутриутробного инфицирования Risk of intrauterine infection	4 (10,0)

**Таблица 2.** Характеристики новорожденных в ранний неонатальный период.

**Table 2.** Newborn characteristics in early neonatal period.

Характеристика Characteristic	Контрольная группа Control group n (%)	Основная группа Main group n (%)	$\chi^2$	p
Гипоксия плода легкой степени Mild fetal hypoxia	–	7 (23,3)	7,97	< 0,001
Постгипоксический синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы Post-hypoxia syndrome of cardiovascular system maladaptation	–	25 (83,3)	48,2	< 0,001
Кардиопатия новорожденных Neonatal cardiopathy	–	5 (16,6)	4,88	0,02
Транзиторное тахипное новорожденных Transient tachypnea of the newborn	3 (7,5)	6 (20,0)	1,40	0,2
Транзиторная неонатальная постгипоксическая ишемия миокарда Transient neonatal post-hypoxia myocardial ischemia	2 (5,0)	19 (63,3)	25,06	< 0,001
Транзиторная гипогликемия Transient hypoglycemia	2 (5,0)	30 (100,0)	58,5	< 0,001
Неонатальная желтуха Neonatal jaundice	2 (5,0)	3 (10,0)	2,27	0,13
Риск внутриутробного инфицирования Risk of intrauterine infection	8 (20,0)	4 (13,3)	0,17	0,68

### Осложнения текущей беременности / Complications of current pregnancy

В период текущей беременности у пациенток основной группы по сравнению с участницами контрольной группы статистически значимо чаще встречались угроза преждевременных родов ( $\chi^2 = 7,94$ ;  $p < 0,001$ ), несвоевременное отхождение околоплодных вод ( $\chi^2 = 3,98$ ;  $p = 0,04$ ). Обратили на себя внимание отсутствующие различия между группами по таким патологическим состояниям, как преэклампсия ( $\chi^2 = 0,86$ ;  $p = 0,35$ ), аномалии сократительной деятельности матки ( $\chi^2 = 0,00005$ ;  $p = 1,0005$ ), послеродовый эндометрит ( $\chi^2 = 0,05$ ;  $p = 0,82$ ).

### Функциональное состояние вен / Functional venous state

Индекс эластичности (ИЭ) в физиологических условиях составляет 1,37 [12]. У женщин контрольной группы на всем протяжении гестации статистически значимых изменений ИЭ не было. В основной группе в I триместре ИЭ был равен 1,36 [1,34; 1,41], затем ко II триместру он возрос до 1,45 [1,40; 1,56], а в III триместре по сравнению с исходными данными I триместра статистически значимо ( $p < 0,001$ ) увеличился до 1,66 [1,56; 1,68].

Выявленные изменения свидетельствуют о том, что у беременных основной группы при эктазии ОБВ вследствие атрофии мышечного компонента венозной стенки нарушались упруго-эластические свойства венозной стенки. Подобные изменения могут являться одним из патогенетических звеньев развития

флебопатии и вызывать поражение эндотелия вен. У 70,0 % беременных основной группы был выявлен сладж 1-й степени, тогда как в контрольной группе – лишь у 7,5 % ( $\chi^2 = 27,012$ ;  $p = 0,0005$ ). У 5 (16,6 %) обследованных женщин в основной группе определялся сладж 2-й степени, в контрольной группе сладж 2-й степени не встречался ( $\chi^2 = 4,88$ ;  $p = 0,02$ ). Сладж 3-й степени не наблюдался ни у одной из обследованных.

### Морфологическое исследование плацент / Morphological placenta examination

Результаты морфологического исследования плацент представлены в **таблице 3**.

Выявленные изменения в последах, полученных от пациенток основной группы, соответствовали описанным в литературе нарушениям, характерным для гипоксического повреждения ткани плаценты, причем деструктивно-дистрофические характеристики последов связаны со степенью проявления флебопатии [13–15].

### Клинико-лабораторное обследование / Clinical and laboratory examination

Некоторые клинические и лабораторные показатели обследованных женщин представлены в **таблице 4**.

Функциональное состояние вен у беременных в обеих группах исходно не различалось. По мере прогрессирования беременности изменения в показателях состояния вен, экспрессия HIF-1 $\alpha$  и исходы родов имели статистические различия. Детальный анализ экспрессии HIF-1 $\alpha$  у женщин основной группы пока-

**Таблица 3.** Макроморфометрические и морфологические показатели плацент обследованных женщин.

**Table 3.** Placental macromorphometry and morphology parameters in women examined.

Макроморфометрические показатели Macromorphometric parameters	Контрольная группа Control group Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Основная группа Main group Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	p	
Масса плацент, г Weight of placenta, g	539,0 [490,0; 560,0]	411,0 [370,0; 458,0]	p < 0,001	
Плодово-плацентарный индекс Feto-placental index	0,15 [0,13; 0,16]	0,16 [0,14; 0,19]	p < 0,001	
Морфологические показатели Morphological parameters	Контрольная группа Control group n	Основная группа Main group n	$\chi^2$	p
Истощение ворсин трофобласта Exhaustion of trophoblast villi	6	9	0,0005	p < 0,001
Значительная васкуляризация ворсин Marked villous vascularization	1	2	0,0005	p < 0,001
Умеренная васкуляризация ворсин Moderate villous vascularization	5	8	0,0005	p < 0,001
Малое количество синцитиокапиллярных мембран Low number of syncytiocapillary membranes	2	5	11,6174	p = 0,0014
Циркуляторные изменения Circulatory changes	4	7	0,0209	p = 0,88
Наличие кальцификатов Detected calcification	1	4	1,0530	p = 0,30
Раскрытие стромальных каналов Stromal channel opening	1	3	32,4005	p < 0,001

Клиническое значение экспрессии маркера адаптации к гипоксии HIF-1 $\alpha$  у беременных с начальными формами заболевания вен

**Таблица 4.** Некоторые клинические и лабораторные параметры обследованных женщин.

**Table 4.** Some clinical and laboratory parameters in women examined.

Показатель Parameter	Контрольная группа Control group Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Основная группа Main group Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	p	
Индукцируемый гипоксией фактор-1 $\alpha$ Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$	28,70 [25,24; 29,13]	37,60 [29,13; 39,90]	p < 0,001	
Индекс эластичности в I триместре Index of elasticity in the first trimester	1,36 [1,34; 1,41]	1,36 [1,34; 1,41]	p = 0,07	
Индекс эластичности во II триместре Index of elasticity in the second trimester	1,37 [1,35; 1,41]	1,45 [1,40; 1,56]	p < 0,001	
Индекс эластичности в III триместре Index of elasticity in the third trimester	1,38 [1,36; 1,43]	1,66 [1,56; 1,68]	p < 0,001	
Масса плацент, г Weight of placenta, g	539,0 [490,0; 560,0]	411,0 [370,0; 458,0]	p = 0,02	
Плодово-плацентарный коэффициент Feto-placental index	0,15 [0,13; 0,16]	0,16 [0,14; 0,19]	p = 0,20	
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни, балл Apgar score in the first minute of life, score	8 [8; 8]	6,5 [6; 7]	p < 0,001	
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, балл Apgar score in the fifth minute of life, score	9 [8; 9]	7,5 [7; 8]	p < 0,001	
	Контрольная группа Control group n (%)	Основная группа Main group n (%)	$\chi^2$	p
Сладж 1-й степени Sludge, grade 1	3 (7,5)	21 (70,0)	27,012	p < 0,0005
Сладж 2-й степени Sludge, grade 2	–	5 (16,6)	4,887	p = 0,02
Сладж 3-й степени Sludge, grade 3	–	–	–	–

зал, что рождение детей с выраженными признаками ante-, intra- и постнатального страдания происходило при статистически значимо ( $p < 0,0001$ ) повышенных показателях HIF-1 $\alpha$  по сравнению с женщинами контрольной группы, составляя 31,12 [30,87; 36,95] и 28,71 [25,24; 29,13] соответственно. Изменения экспрессии HIF-1 $\alpha$  у женщин с различными ИЭ во II триместре не имели статистической значимости: так, при ИЭ = 1,45 в основной группе уровень экспрессии HIF-1 $\alpha$  составил 35,11 [34,77; 35,72], в контрольной группе ИЭ составил 1,37 [1,35; 1,41] ( $p < 0,0001$ ), а уровень экспрессии HIF-1 $\alpha$  – 35,77 [33,67; 36,45] ( $p = 0,38$ ). Однако в III триместре различия были очевидными ( $p < 0,0001$ ) как для ИЭ, так и для уровня экспрессии HIF-1 $\alpha$ , составляя 1,66 [1,56; 1,68] и 37,6 [31,12; 38,06] в основной и 1,38 [1,36; 1,43] и 28,71 [25,24; 29,13] в контрольной группе. Похожая картина наблюдалась и при сопоставлении массы плацент и уровня экспрессии HIF-1 $\alpha$ . В основной группе у пациенток с массой плацент 411,0 [370,0; 458,0] г экспрессия HIF-1 $\alpha$  была статистически значимо выше ( $p < 0,0001$ ), чем у пациенток контрольной группы с массой плацент 539,0 [490,0; 560,0] г.

#### Корреляционный анализ / A correlation analysis

Так как высокая экспрессия HIF-1 $\alpha$  у женщин основной группы свидетельствовала о необходимости адаптации клеток к условиям гипоксии, важно было исследовать парные параллели между индивидуальным уровнем экспрессии HIF-1 $\alpha$  и наличием изменений отдельных клинико-лабораторных параметров, связывающих функциональное состояние вен и исходы родов для матери и плода. Для определения границ корреляционного поиска изначально были выделены те маркеры, которые имели статистические различия между группами.

Для определения взаимного влияния экспрессии HIF-1 $\alpha$  и функционального состояния вен, состояния новорожденных, строения плацент был проведен анализ взаимной зависимости уровня экспрессии HIF-1 $\alpha$ , значений ИЭ, степени сладжа, оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, плодово-плацентарного коэффициента.

Среди 372 построенных корреляционных пар в основной группе определена прямая взаимосвязь между экспрессией HIF-1 $\alpha$  и ИЭ в I триместре, экспрессией HIF-1 $\alpha$  и сладжем во II триместре с коэффициентами

корреляции  $r_s = 0,37$  ( $p = 0,03$ ) и  $r_s = 0,71$  ( $p < 0,001$ ) соответственно. Также выявлена взаимосвязь между величиной плодово-плацентарного коэффициента и оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни ( $r_s = 0,37$ ,  $p = 0,04$  и  $r_s = 0,99$ ,  $p < 0,001$  соответственно) и обратная умеренная корреляция в основной группе между сладжем в I триместре и оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни ( $r_s = -0,50$ ,  $p < 0,001$  и  $r_s = -0,59$ ,  $p < 0,001$  соответственно). Подобная зависимость выявлена и между сладжем во II триместре и состоянием новорожденных на 1-й минуте жизни ( $r_s = -0,42$ ,  $p = 0,01$ ).

В контрольной группе выявлена корреляционная взаимосвязь между экспрессией HIF-1 $\alpha$  и оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте жизни ( $r_s = 0,41$ ,  $p = 0,02$ ), экспрессией HIF-1 $\alpha$  и массой плацент ( $r_s = 0,40$ ,  $p = 0,02$ ), а также между массой плацент и ИЭ в I и III триместрах ( $r_s = 0,33$ ,  $p < 0,001$  и  $r_s = 0,33$ ,  $p = 0,03$  соответственно). Таким образом, экспрессия HIF-1 $\alpha$ , индуцированная гипоксией, связана с нарушением кровообращения в венах, что сказывается на состоянии новорожденного.

## Обсуждение / Discussion

Согласно современному пониманию патофизиологии гестационного периода [3, 7], беременность является для женщины стрессовым фактором. Исход беременности и родов в такой ситуации зависит от возможности систем организма адаптироваться к происходящим изменениям. Гемодинамические изменения объема циркулирующей крови, сердечного выброса, периферического сосудистого сопротивления обеспечивают оптимальный рост и развитие плода и защищают мать от осложнений в родах. Однако определить адаптационные возможности организма женщины и, более того, спрогнозировать возможные осложнения беременности на основании только клинических данных сегодня не представляется возможным, в связи с чем постоянно проводится поиск новых биохимических маркеров [9], которые будут обладать достаточной прогностической значимостью в отношении развития перинатальных осложнений.

В настоящем исследовании показано значение активации экспрессии HIF-1 $\alpha$  у беременных с выраженной флебопатией. Основной ролью гена гипоксии HIF-1 $\alpha$  является адаптация клеток к условиям гипоксии, что было показано в экспериментах. Как показал анализ экспрессии HIF-1 $\alpha$  и течения беременности, стабильный его уровень у пациенток контрольной группы отражал адаптацию организма женщины к беременности и нормальное ее завершение без осложнений со стороны новорожденных. Отсутствие статистически значимых изменений в экспрессии вышеуказанных маркеров с течением беременности вполне отражает адекватную адаптацию организма женщины к характерным гестационным изменениям, что подтвержда-

ется отсутствием патологической незрелости плацент, субкомпенсации плацентарной недостаточности.

Интерес представляют изменения экспрессии HIF-1 $\alpha$  у пациенток основной группы. Выраженная активация экспрессии гена HIF-1 $\alpha$  после формирования плаценты означает запуск адаптации эндотелия в ответ на формирующуюся гипоксию. Однако изменения в последах у пациенток основной группы, проявившиеся в статистически более частой васкуляризации ворсин, циркуляторных изменениях свидетельствовали о выраженном нарушении кровотока в плаценте и снижении компенсаторных реакций. Так, например в исследовании L.O. Kurlak с соавт. показано, что экспрессия HIF-1 $\alpha$  с кофакторами выше у пациенток с преэклампсией [17], а в исследовании M.C. Tissot van Patot с соавт. продемонстрировано, что у беременных, завершивших гестацию без перинатальных осложнений в условиях хронической гипоксии, компенсаторный неангиогенез в плацентах не сопровождался экспрессией HIF-1 $\alpha$ , которая, наоборот, была ниже [18]. Полученные нами данные также демонстрируют, что с прогрессированием беременности на фоне другого патологического состояния – флебопатии прогрессирующая циркуляторная гипоксия приводит к структурным изменениям в плаценте, что отражается на состоянии новорожденных.

Результаты исследования показали, что у беременных с флебопатией при одинаково осложненном течении беременности значительную роль в исходах беременности и родов играет состояние венозной системы, а именно, снижение венозного тонуса, системная дегенерация венозной стенки. Морфологическая картина строения плаценты у обследованных пациенток вполне отражает весь комплекс структурного ремоделирования архитектоники плаценты в условиях флебопатии. К похожим выводам пришли N. García-Honduvilla с соавт. [19] с той лишь разницей, что в их исследовании состояние венозной системы не ограничивалось классом C0–C1 по СЕАР, а были исследованы и пациентки, соответствующие классам C2–C3 (т. е. уже имевшие варикозно-трансформированные вены), что, на наш взгляд, не позволяет своевременно заподозрить начало патологического процесса. Полученные результаты демонстрируют, что морфофункциональные изменения венозной системы даже на начальном этапе сопровождаются дисфункцией эндотелия вен, оказывают влияние на исходы родов у беременных в условиях нарушения гемодинамики и структурных нарушений плаценты.

Являясь основным фактором, обеспечивающим ответ клеток на гипоксию, транскрипционный фактор HIF-1 $\alpha$  определяет физиологическую адаптацию организма женщины к беременности.

## Заключение

Представленные результаты показали, что экспрессия транскрипционного фактора HIF-1 $\alpha$  значительно

Клиническое значение экспрессии маркера адаптации к гипоксии HIF-1 $\alpha$  у беременных с начальными формами заболевания вен

повышается у пациенток с неблагоприятными перинатальными исходами на фоне флебопатии, отражая степень венозной гипоксии и нарушение кровообращения в плаценте. По-видимому, именно с гипокси-

ей связано снижение эффективности гемодинамики в маточно-плацентарном звене, что может являться патофизиологической основой дисфункции плаценты с последующей характерной клинической реализацией.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 03.02.2021. В доработанном виде: 01.03.2021.	Received: 03.02.2021. Revision received: 01.03.2021.
Принята к печати: 15.03.2021. Опубликована онлайн: 16.03.2021.	Accepted: 15.03.2021. Published online: 16.03.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Юпатов Е.Ю., Мальцева Л.И., Игнатьев И.М. – разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста рукописи; Зефирова Т.П., Замалеева Р.С. – статистический анализ данных; Кравцова О.А. – получение данных для анализа.	Iupatov E.Ju., Maltseva L.I., Ignatiev I.M. – study concept and design, literature review, text writing and editing; Zefirova T.P., Zamaleeva R.S. – statistical data analysis; Kravtsova O.A. – data collected for analysis.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
На проведение исследования получено разрешение этического комитета КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 1/104 от 06.04.2016.	The study was approved by Local Ethics Committee of Kazan State Medical Academy, protocol № 1/104 dated of 06.04.2016.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа, все данные об отдельных участниках, собранные в ходе испытания, после деидентификации будут доступны исследователям, чье предполагаемое использование данных было одобрено назначенным для этой цели независимым комитетом по рассмотрению («обученный посредник»), для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик evguenii@yahoo.com. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	Study protocol, statistical analysis plan, analytic code, all of the individual participant data collected during the trial, after deidentification will be available to investigators whose proposed use of the data has been approved by an independent review committee (“learned intermediary”) identified for this purpose, for individual participant data meta-analysis beginning 3 months and ending 5 years following article publication. Proposals should be directed to evguenii@yahoo.com. To gain access, data requestors will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

## Литература:

- Milman N., Graudal N., Nielsen O.J., Agger A.O. Serum erythropoietin during normal pregnancy: relationship to hemoglobin and iron status markers and impact of iron supplementation in a longitudinal, placebo-controlled study on 118 women. *Int J Hematol.* 1997;66(2):159–68. [https://doi.org/10.1016/s0925-5710\(97\)00031-5](https://doi.org/10.1016/s0925-5710(97)00031-5). PMID: 9277046.
- Bille-Brahe N.E., Rørth M. Red cell 2,3-diphosphoglycerate in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1979;58(1):19–21. <https://doi.org/10.3109/00016347909154906>. PMID: 419949.
- de Haas S., Ghossein-Doha C., van Kuijk S.M. et al. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(2):177–87. <https://doi.org/10.1002/uog.17360>. PMID: 28169502.
- Nadel A.S., Ballermann B.J., Anderson S., Brenner B.M. Interrelationships among atrial peptides, renin, and blood volume in pregnant rats. *Am J Physiol.* 1988;254(5 Pt 2):R793–800. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1988.254.5.R793>.
- Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. *Практическая медицина.* 2012;(5):22–9.
- Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Затевахин И.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению и хронических заболеваний вен. *Флебология.* 2018;12(3):146–240.
- Gardenghi L.A., Dezotti N.R.A., Dalio M.B. et al. Lower limb venous diameters and haemodynamics during pregnancy and postpartum period in healthy primigravidae. *Phlebology.* 2017;32(10):670–8. <https://doi.org/10.1177/0268355516671586>.
- Серов В.Н., Жаров Е.В. Современные принципы диагностики и лечения хронической венозной недостаточности у беременных. *М.: ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий,* 2007. 24 с.
- Серебровская Т.В. Гипоксия-индуцибельный фактор: роль в патофизиологии дыхания (обзор). *Украинский пульмонологический журнал.* 2005;(3):77–81.
- Игнатьев И.М., Бредихин Р.А., Ахунова С.Ю. Значение венозного тонуса в диагностике варикозной болезни. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2002;(4):76–81.
- Игнатьев И.М., Бредихин Р.А., Фомина Е.Е. Ультразвуковая диагностика венозных тромбозов. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2009;15(4):35–9.
- Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data

- using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) method. *Methods*. 2001;25(4):402–8. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>. PMID: 11846609.
- Caniggia I., Winter J.L. Adriana and Luisa Castellucci Award lecture 2001. Hypoxia inducible factor-1: oxygen regulation of trophoblast differentiation in normal and pre-eclamptic pregnancies – a review. *Placenta*. 2002;23(Suppl A):S47–57. <https://doi.org/10.1053/plac.2002.0815>.
  - Lee Y.M., Ting A.C., Cheng S.W. Diagnosing deep vein thrombosis in the lower extremity: correlation of clinical and duplex scan findings. *Hong Kong Med J*. 2002;8(1):9–11.
  - Цуканов Ю.Т. Лекарственное лечение заболеваний сосудов. Омск: Омич, 1992. 102 с.
  - Кропмаер К.П. Плацентарные нарушения у беременных с варикозной болезнью: Автореф. дис. канд. мед. наук. Омск, 2012. 22 с.
  - Kurlak L.O., Williams P.J., Bulmer J.N. et al. Placental expression of adenosine A(2A) receptor and hypoxia inducible factor-1 alpha in early pregnancy, term and pre-eclamptic pregnancies: interactions with placental renin-angiotensin system. *Placenta*. 2015;36(5):611–3. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.02.011>. PMID: 25745823.
  - Tissot van Patot M.C., Bendrick-Pearl J., Beckey V.E. et al. Greater vascularity, lowered HIF-1/DNA binding, and elevated GSH as markers of adaptation to in vivo chronic hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;287(3):L525–32. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00203.2003>. PMID: 15132953.
  - García-Honduvilla N., Ortega M.A., Asúnsolo A. et al. Placentas from women with pregnancy-associated venous insufficiency show villi damage with evidence of hypoxic cellular stress. *Hum Pathol*. 2018;77:45–53. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.03.022>. PMID: 29626597.

## References:

- Milman N., Graudal N., Nielsen O.J., Agger A.O. Serum erythropoietin during normal pregnancy: relationship to hemoglobin and iron status markers and impact of iron supplementation in a longitudinal, placebo-controlled study on 118 women. *Int J Hematol*. 1997;66(2):159–68. [https://doi.org/10.1016/s0925-5710\(97\)00031-5](https://doi.org/10.1016/s0925-5710(97)00031-5). PMID: 9277046.
- Bille-Brahe N.E., Rørth M. Red cell 2,3-diphosphoglycerate in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1979;58(1):19–21. <https://doi.org/10.3109/00016347909154906>. PMID: 419949.
- de Haas S., Ghossein-Doha C., van Kuijk S.M. et al. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(2):177–87. <https://doi.org/10.1002/uog.17360>. PMID: 28169502.
- Nadel A.S., Ballermann B.J., Anderson S., Brenner B.M. Interrelationships among atrial peptides, renin, and blood volume in pregnant rats. *Am J Physiol*. 1988;254(5 Pt 2):R793–800. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1988.254.5.R793>.
- Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva J.Kh. et al. Thrombophilia as the most important link in the pathogenesis of pregnancy complications. [Trombofilija kak vazhnejshee zveno patogeneza oslozhnenij beremennosti]. *Prakticheskaya medicina*. 2012;(5):22–9. (In Russ.).
- Stoyko Yu.M., Kirienko A.I., Zatevakhin I.I. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic venous diseases. [Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu i hronicheskikh zabolevanij ven]. *Phlebology*. 2018;12(3):146–240. (In Russ.).
- Gardenghi L.A., Dezotti N.R.A., Dalio M.B. et al. Lower limb venous diameters and haemodynamics during pregnancy and postpartum period in healthy primigravidae. *Phlebology*. 2017;32(10):670–8. <https://doi.org/10.1177/0268355516671586>.
- Serov V.N., Zharov E.V. Current principles of diagnosis and treatment of chronic venous insufficiency in pregnant women. [Sovremennye principy diagnostiki i lecheniya hronicheskoy venoznoj nedostatochnosti u beremennyh]. *Moscow: FGU Nauchnyj centr akusherstva, ginekologii i perinatologii Rosmedtehnologii*, 2007. 24 p. (In Russ.).
- Serebrovskaya T.V. Hypoxia-inducible factor: role in the pathophysiology of respiration (review). [Gipoksiya-inducibel'nyj faktor: rol' v patofiziologii dyhaniya (obzor)]. *Ukrainskij pul' monologicheskij zhurnal*. 2005;(3):77–81. (In Russ.).
- Ignatiev I.M., Bredikhin R.A., Akhunova S.Yu. Importance of venous tone in the diagnosis of varicose veins. [Znachenie venoznogo tonusa v diagnostike varikočnoj bolezni]. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2002;(4):76–81. (In Russ.).
- Ignatiev I.M., Bredikhin R.A., Fomina E.E. Ultrasonographic diagnosis of venous thromboses. [Ul'trazvukovaya diagnostika venoznyh trombozov]. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*. 2009;15(4):35–9. (In Russ.).
- Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) method. *Methods*. 2001;25(4):402–8. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>. PMID: 11846609.
- Caniggia I., Winter J.L. Adriana and Luisa Castellucci Award lecture 2001. Hypoxia inducible factor-1: oxygen regulation of trophoblast differentiation in normal and pre-eclamptic pregnancies – a review. *Placenta*. 2002;23(Suppl A):S47–57. <https://doi.org/10.1053/plac.2002.0815>.
- Lee Y.M., Ting A.C., Cheng S.W. Diagnosing deep vein thrombosis in the lower extremity: correlation of clinical and duplex scan findings. *Hong Kong Med J*. 2002;8(1):9–11.
- Tsukanov Yu.T. Medicinal treatment of vascular diseases. [Leкарственное lechenie zabolevanij sosudov]. *Omsk: Omich*, 1992. 102 p. (In Russ.).
- Cropmaer K.P. Placental disorders in pregnant women with varicose veins. [Placentarnye narusheniya u beremennyh s varikočnoj boleznyu]. *Avtoref. dis. kand. med. nauk. Omsk*, 2012. 22 p. (In Russ.).
- Kurlak L.O., Williams P.J., Bulmer J.N. et al. Placental expression of adenosine A(2A) receptor and hypoxia inducible factor-1 alpha in early pregnancy, term and pre-eclamptic pregnancies: interactions with placental renin-angiotensin system. *Placenta*. 2015;36(5):611–3. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.02.011>. PMID: 25745823.
- Tissot van Patot M.C., Bendrick-Pearl J., Beckey V.E. et al. Greater vascularity, lowered HIF-1/DNA binding, and elevated GSH as markers of adaptation to in vivo chronic hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;287(3):L525–32. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00203.2003>. PMID: 15132953.
- García-Honduvilla N., Ortega M.A., Asúnsolo A. et al. Placentas from women with pregnancy-associated venous insufficiency show villi damage with evidence of hypoxic cellular stress. *Hum Pathol*. 2018;77:45–53. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.03.022>. PMID: 29626597.

### Сведения об авторах:

**Юпатов Евгений Юрьевич** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия; доцент кафедры хирургии и последипломного образования Института фундаментальной медицины и биологии ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия. E-mail: [e.yupatov@mcclinics.ru](mailto:e.yupatov@mcclinics.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8945-8912>. Scopus Author ID: 57201192778.

**Мальцева Лариса Ивановна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0999-4374>.

**Зефирова Татьяна Петровна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6785-6063>.

Клиническое значение экспрессии маркера адаптации к гипоксии HIF-1 $\alpha$  у беременных с начальными формами заболевания вен

**Замалева Роза Семеновна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9579-4277>.

**Игнатьев Игорь Михайлович** – д.м.н., член-корреспондент АН Республики Татарстан, профессор кафедры сердечно-сосудистой и эндovasкулярной хирургии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7759-405X>.

**Кравцова Ольга Александровна** – к.м.н., доцент кафедры биохимии и биотехнологий Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4227-008X>.

#### About the authors:

**Evgenii Iu. Iupatov** – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia; Associate Professor, Department of Surgery and Postgraduate Education, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia. E-mail: [e.yupatov@mcclinics.ru](mailto:e.yupatov@mcclinics.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8945-8912>. Scopus Author ID: 57201192778.

**Larisa I. Maltseva** – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0999-4374>.

**Tatiana P. Zefirova** – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6785-6063>.

**Roza S. Zamaleeva** – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9579-4277>.

**Igor M. Ignatiev** – MD, Dr Sci Med, Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, Professor, Department of Cardiovascular and Endovascular Surgery, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7759-405X>.

**Olga A. Kravtsova** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Biochemistry and Biotechnology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4227-008X>.