

publisher.agency  
Norway

May, 2023

No 3



Oslo, Norway  
18-19.05.2023

International  
Scientific  
Conference

# Theoretical Hypotheses and Empirical Results

UDC 001.1

P 97

Publisher.agency: Proceedings of the 3rd International Scientific Conference «Theoretical Hypotheses and Empirical results» (May 18-19, 2023). Oslo, Norway, 2023. 523p



ISBN 978-6-2192-9116-3

DOI 10.5281/zenodo.7955600

**Editor:** Mary Olafsen, Professor, Nord University

**International Editorial Board:**

**Anja Kazemi**

Professor, University of South-Eastern Norway

**Ståle Shokri**

Professor, Universitetslektor - Universitetet i Sørøst-Norge

**Karen Foray**

Professor, University of Oslo

**Hosein Nilsen**

Professor, USN School of Business

**Aida Drake**

Professor, Buskerud University College

**Gjerdalen Rolfson**

Professor, University College Southeast Norway

**Etty Allern**

Professor, Norwegian Business School

**Dr. Irmelin Kujanpää**

Professor, University of South-Eastern Norway

**Terje Øivind Madsen**

Professor, Bergen National Academy of the Arts

**Sigurd Sunagic**

Professor, Inland Norway University of Applied Sciences

**Miika Vesin**

Professor, Norwegian Naval Academy

**Dag Anderson-Glenna**

Professor, Norwegian School of Economics

**Mirha Seierstad**

Professor, Norwegian University of Life Sciences

**Boban Tavassoli**

Professor, Norwegian University of Science and Technology

**Cathrine Vikhagen**

Professor, OsloMet - Oslo Metropolitan University

**Sara Stendal**

Professor, University of Agder

[editor@publisher.agency](mailto:editor@publisher.agency)

<https://publisher.agency/>

ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ БУХГАЛТЕРСКОГО И НАЛОГОВОГО УЧЕТА В ЭКОНОМИКЕ .....	415
<i>АЙНАБЕКОВА ИНДИРА ТАЙКОНЫРОВНА</i>	
ВЛИЯНИЕ КОРПОРАТИВНОГО МЕНЕДЖМЕНТА НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ БАНКОВ ВТОРОГО УРОВНЯ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН .....	419
<i>БУКЕЙХАНОВА ТАМАРА КОШКАРБАЕВНА</i>	
<i>ВАСЯКИН РОМАН ЛЕОНИДОВИЧ</i>	
<i>СЛЕПНЁВ СЕРГЕЙ БОРИСОВИЧ</i>	

## Physical and Mathematical Sciences

ОҚУШЫЛАРДЫҢ ТАНЫМДЫҚ ОЙЛАУЫН ДАМУДАҒЫ ЛОГИКАЛЫҚ ЕСЕПТЕРДІҢ ОРНЫ .....	424
<i>МУХАМЕР А.Ж.</i>	
НЕГІЗГІ МЕКТЕПТЕ ГЕОМЕТРИЯ КУРСЫН ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ҚҰРАЛДАРЫ КӨМЕГІМЕН ОҚЫТУДЫҢ ТЕОРИЯЛЫҚ НЕГІЗДЕРІ .....	428
<i>МАҚҰМЫТ ДИДАР</i>	
THEORETICAL FOUNDATIONS OF CONTINUITY IN TEACHING MATHEMATICS.....	439
<i>MADI ALYIA</i>	

## Literature

SAYINGS FROM EXAMPLES OF FOLKLORE GENRE CHARACTERISTICS.....	451
<i>VAGIF ALLAHVERDIYEV</i>	
<i>GARANFIL RZAYEVA</i>	
КӨРКЕМ ШЫҒАРМАЛАРДАҒЫ ОНИМДЕРДІ ЗЕРТТЕУ ЖОЛДАРЫ .....	456
<i>И. С. СУЛТАНИЯЗОВА</i>	
<i>А.К. СИСЕНБАЕВА</i>	

## Art History

ҚАЗАҚ ХОР ӨНЕРІНІҢ ҚАЛЫПТСАУЫ МЕН ДАМУ ЖОЛДАРЫ.....	460
<i>НАЗЫМ ПАДСАБЕК</i>	
<i>КАСИМОВА ЗУЛЬФИЯ МАЛИКОВНА</i>	

## Geographic Sciences

БІРШОҒЫРДЫҢ ӘЛЕУМЕТІК-ЭКОЛОГИЯЛЫҚ ПРОБЛЕМАЛАРЫ .....	464
<i>ТЕЛЕУОВ АҚЫЛЖАН НУРХАИРОВИЧ</i>	
<i>ИСЕНГАЛИЕВА ГУЛЯ АМИРЖАНОВНА</i>	
<i>ТОЛЕУОВА ЭЛЬМИРА АДІЛБЕККЫЗЫ</i>	
<i>АМАНЖОЛОВ ТАМЕРЛАН ШЫҢБОЛАТОВИЧ</i>	

## Geological and Mineralogical Sciences

RESULTS OF THE DIRECT-PROSPECTING METHODS FOR SATELLITE IMAGES FREQUENCY-RESONANCE PROCESSING USING WITHIN AREAS OF WELLS LOCATION ON OFFSHORE AND ONSHORE .....	470
<i>SERGIY LEVASHOV</i>	
<i>МЫКОЛА ЯКУМЧУК</i>	
<i>IGNAT KORCHAGIN</i>	

## Medical Sciences

REPRODUCTIVE RESULTS AFTER HYSTEROSCOPIC METROPLASTY USING A MONOPOLAR RESECTOSCOPE IN WOMEN WITH REPRODUCTIVE DISORDERS .....	496
<i>GLADCHUK IHOR ZINOVIOVYCH</i>	
<i>ROZHKOVSKA NATALIYA MYKOLAYIVNA</i>	
<i>NOSENKO OLENA MYKOLAYIVNA</i>	
<i>YEVSEYEVA OKSANA ANATOLIYIVNA</i>	
КЛІТИННА ВІДПОВІДЬ НА ГІПОКСІЮ У ВОРСИНЧАТОМУ ХОРІОНІ ПЛАЦЕНТ ВІД ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ВАГІТНІСТЮ, ІНДУКОВАНОЮ В ПРОГРАМАХ IVF .....	502
<i>НОСЕНКО ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА</i>	
<i>ХАНЧА ФЕДІР ОЛЕКСАНДРОВИЧ</i>	
EPIDEMIOLOGY OF CERVICAL CANCER AND ONCOGYNECOLOGICAL SCREENING IN KAZAKHSTAN.....	509
<i>ARMAN KHOZHAYEV</i>	
<i>DINA ALISHEVA</i>	
<i>ZULFIYA ALIEVA</i>	
<i>GULAIYM ORAZBEKOVA</i>	
<i>ALMASH TOGUZBAYEVA</i>	
<i>SAULE ESTAEVA</i>	
<i>AZAMAT AKANOV</i>	
<i>SNEZHANA RASPUTNAYA</i>	
<i>MOLDIR MUKHAMEDINA</i>	
<i>AIGERIM TURGALIYEVA</i>	

## Political Studies

STRATEGY OF MATHEMATICAL MODELING OF CONFLICTS BASED ON GAME THEORY.....	514
<i>YSKAK ORALBEK</i>	

# Клітинна відповідь на гіпоксію у ворсинчастому хоріоні плацент від жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах IVF

Носенко Олена Миколаївна

професор, доктор медичних наук, професор кафедри акушерства та гінекології,  
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Ханча Федір Олександрович

кандидат медичних наук (PhD), асистент кафедри акушерства та гінекології, Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ризик несприятливих результатів, пов'язаних із субоптимальною плацентацією, у вагітних після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) значно вищий, ніж у спонтанно зачатих вагітностей. **Мета** – дослідити експресію маркера гіпоксії фактора 1, що індукується гіпоксією (HIF-1 $\alpha$ ), у ворсинчастому хоріоні плацент від жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ. **Матеріал і методи.** Проведено морфологічне дослідження 65 плацент групи ДРТ від одноплідних доношених вагітностей, індукованих в циклах штучного запліднення, і 30 плацент від одноплідних доношених вагітностей після природної концепції в умовно соматично і гінекологічно здорових жінок. Плаценти групи ДРТ були розділені на 2 підгрупи: підгрупа I – плаценти від породіль з вилікуванням первинним безпліддям (n = 33); підгрупа II – плаценти від породіль з вилікуванням вторинним безпліддям (n = 32). Для імуногістохімічної оцінки експресії HIF-1 $\alpha$  в плацентах використовували мишачі моноклональні антитіла до HIF-1 $\alpha$  (Abcam, клон H1alpha67, 1:50). **Результати.** Дослідження експресії маркера гіпоксії HIF-1 $\alpha$  у ворсинчастому хоріоні плацент від жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, показало збільшення площі імунозabarвлення HIF-1 $\alpha$  у групі ДРТ до 5,38 $\pm$ 0,11 % відносно 2,96 $\pm$ 0,05 % в контролі (p<0,01), при цьому її розміри при вилікуваному первинному безплідді перевищували аналогічні у пацієток з вилікуванням вторинним безпліддям – 5,97 $\pm$ 0,12% проти 4,81 $\pm$ 0,10% (p<0,01). У плацентах групи ДРТ реєструвалося підвищення оптичної щільності імунозabarвлення HIF-1 $\alpha$  (0,23 $\pm$ 0,01 ум.од.) при зіставленні з групою контролю (0,16 $\pm$ 0,01 ум.од., p<0,01), в підгрупі I (0,23 $\pm$ 0,01 ум.од.) – при зіставленні з такою в підгрупі II (0,20 $\pm$ 0,01 ум.од., p<0,01). **Висновки.** У ворсинчастому хоріоні плацент жінок, вагітність у яких була індукована в програмах ДРТ, спостерігається надлишковий рівень HIF-1 $\alpha$ , більш високий у першопороділь. Відповідно у тканинах плаценти під впливом гіпоксії йде активація певних шляхів метаболізму, що призводить до неадекватного утворення в ендотелії та секреції біологічно активних речовин, викликає системну судинну дисфункцію ендотеліальних клітин та може мати такі клінічні наслідки, як плацентаасоційовані захворювання під час вагітності.

**Ключові слова:** безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, пізній репродуктивний вік, плацента, гіпоксія, фактор, що індукується гіпоксією, плацентаасоційовані захворювання.

## Вступ

Плацента необхідна для нормального внутрішньоутробного розвитку ссавців. У людей дефективне формування плаценти є основою поширених порушень вагітності [1]. Ризик несприятливих результатів, пов'язаних із субоптимальною плацентациєю, у вагітних після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) значно вищий, ніж у спонтанно зачатих вагітностей [2-4]. Епідеміологічні дослідження показали, що навіть одноплідні вагітності, зачаті після програм ДРТ, більш схильні до розвитку недоношеності, гестаційної гіпертензії, відшарування плаценти, низької ваги при народженні та внутрішньоутробної затримки росту плода [5 - 9].

Декілька метааналізів і досліджень на моделях тварин встановили, що це явище пов'язане не тільки з діагнозом безпліддя, але й з самими ДРТ [10 - 12]. На початку плацентарна імплантація включає ряд важливих подій, а саме ранню міграцію трофобласту, злиття клітин, ремоделювання тканин, імунну толерантність, зміни обміну речовин і деградацію позаклітинного матриксу [13 - 15]. За даними L. Zhao et al. (2019) [2], у плацентах жінок після ДРТ у першому триместрі загалом 3 405 диференціально регульованих генів були ідентифіковані як значно нерегульовані (> 2-кратна зміна;  $p < 0,05$ ): 1 910 генів було з підвищеною та 1 495 генів зі зниженою регуляцією. Аналіз функціонального збагачення диференціально регульованих генів продемонстрував, що гени брали участь у більш, ніж 50 біологічних процесах та шляхах, які, як було показано, відіграють важливу роль у першому триместрі *in vivo*. Ці шляхи можуть бути згруповані в каскади коагуляції, імунної відповіді, трансмембранної передачі сигналів, метаболізму, клітинного циклу, контролю стресу, інвазії та васкуляризації. Майже однакова кількість генів з підвищеною та негативною регуляцією брали участь в одних і тих же біологічних процесах, пов'язаних з розвитком та підтримкою плаценти [2].

Плацентация у жінок пізнього репродуктивного віку при вагітності, індукованій у програмах ДРТ, відбувається в умовах, які ще більше відрізняються від фізіологічної норми. Це пов'язано з віковими змінами в репродуктивній системі та в організмі в цілому, частим обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, високою питомою вагою коморбідної екстрагенітальної патології, застосуванням великих доз гормональних препаратів, використанням донорських гамет та ембріонів [6].

Придбання клітинами трофобластів спеціалізацій, що сприяють інвазії та ремоделюванню спіральних артерій матки, є лабільним процесом, чутливим до навколишнього середовища, уразливим для дисморфогенезу при патологічних станах [16]. Гіпоксія - це сигнал, що управляє розвитком плаценти, і молекулярні механізми, що управляють клітинними адаптаціями до низької напруги кисню, є невід'ємною частиною диференціювання клітин трофобласта та плацентациї. Центральним елементом клітинної відповіді на гіпоксію є комплекс факторів транскрипції, що називається фактором, що індукується гіпоксією HIF (hypoxia-inducible factor), який діє як головний регулятор експресії генів, що активуються гіпоксією, забезпечуючи адаптацію до гіпоксії [16, 17].

HIF являє собою гетеродимер, що складається з регульованої киснем  $\alpha$ -субодиниці (HIF-1 $\alpha$  або HIF-2 $\alpha$ ) та  $\beta$ -субодиниці (HIF- $\beta$ ). У присутності кисню 2 пролінові ланцюги HIF-1 $\alpha$  гідроксилуються пролілгідроксилазами з киснем. Гідроксильовані пролілові залишки розпізнаються білком фон Хіппель-Ліндау як компонент убіквітинлігази E3, яка націлена на HIF-1 $\alpha$  для протеасомної деградації. Навпаки, при низькому тиску кисню HIF-1 $\alpha$  накопичується у клітині та індукує транскрипцію генів-мішеней [18, 19]. За даними літератури, HIF-1 $\alpha$  бере участь у регуляції експресії більш, ніж 60 генів. Відомо, що HIF-1 $\alpha$  інгібує диференціювання трофобластів у бік інвазивних екстравільозних трофобластів [20]. HIF-1 $\alpha$  інтенсивно експресується у плаценті з ранньої вагітності (між 5-8 тижнями), а потім рівні цього білка раптово падають приблизно на 10-12 тижні гестації, коли починають

збільшуватися міжворсинчастий кровотік та оксигенація плаценти [21]. Це зниження рівня HIF-1 $\alpha$  дозволяє диференціюватися трофобластам до інвазивних екстравілляозних трофобластів, які проникають глибоко в матку матері [20]. Аномально підвищений HIF-1 $\alpha$  може призводити до зупинки трофобластів у відносно незрілому стані диференціювання, що призводить до неглибокої інвазії трофобластів у матку, тобто дефективної плацентації, та зниження матково-плацентарної перфузії [6].

Порушення ремоделювання спіральних артерій матки у свою чергу призводять до поганої плацентарної перфузії, ендотеліальної дисфункції та гіпоксії. Характерною особливістю преекламптичної плаценти є підвищене регулювання передачі сигналів гіпоксії / HIF [22, 23]. Є деякі свідчення порушень чутливості до кисню та порушень у протеасомах, відповідальних за деградацію білка HIF-1 $\alpha$  у преекламптичній плаценті [16]. Гіпоксія та плацентарна дисфункція можуть призвести до дефіциту плацентарного естрогену, що може у подальшому підвищувати рівні плацентарного HIF-1 $\alpha$  і замкне порочне коло [24].

**Мета** – дослідити експресію маркера гіпоксії HIF-1 $\alpha$  у ворсинчастому хоріоні плацент від жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованій в програмах ДРТ.

### **Матеріал та методи дослідження**

Проведено морфологічне дослідження 65 плацент групи ДРТ від одноплідних доношених вагітностей, індукованих в циклах штучного запліднення, і 30 плацент від одноплідних доношених вагітностей після природної концепції в умовно соматично і гінекологічно здорових жінок.

Плаценти групи ДРТ були розділені на 2 підгрупи: підгрупа I – плаценти від породіль з вилікуваним первинним безпліддям ( $n = 33$ ); підгрупа II – плаценти від породіль з вилікуваним вторинним безпліддям ( $n = 32$ ). Серед плацент групи контролю 15 (50,00%) були після першої одноплідної доношеної вагітності, 15 (50,00%) – після повторної одноплідної доношеної вагітності.

З дослідження були виключені плаценти від недоношеної і перенесеної вагітності, інфіковані плаценти, плаценти від жінок з аутоімунними і ендокринними захворюваннями, плаценти від вагітності, індукованої в зв'язку з чоловічим фактором безпліддя.

З відібраних для дослідження плацент вирізали по 5 шматочків невеликих розмірів (0,5 см  $\times$  0,5 см  $\times$  0,5 см) з крайової, парацентральної і центральної зони. Фіксацію матеріалу проводили в 10%-вому розчині нейтрального забуференого формаліну з рН 7,4 протягом доби. Отримані зразки збезводнювали в спиртах зростаючої концентрації (70-96%), заливали в рідкий парафін, виготовляли парафінові блоки. Парафінові зрізи товщиною 4-5 мкм фарбували гематоксиліном та еозином, вивчали за допомогою світлової мікроскопії. Оцінювали морфологію амніотичної оболонки, хоріальної і базальної пластини, крайової зони, ворсин хоріона і стан міжворсинчастого простору.

Для імуногістохімічної (ІГХ) оцінки експресії HIF-1 $\alpha$  використовувалися мишачі моноклональні антитіла (МАТ) до HIF-1 $\alpha$  (Abcam, клон H1alpha67, 1:50). У якості вторинних антитіл використовували антитіла, кон'юговані з пероксидазою (універсальний набір EnVision Flex, High pH, Dako). Мікропрепарати досліджували під мікроскопом AX70 Provis («Olympus», Японія) за допомогою програми аналізу зображення Analysis 3.2 Pro (Soft Imaging, Німеччина) відповідно з рекомендаціями виробника програмного забезпечення. Фотозйомку здійснювали цифровим апаратом C200o ZOOM Olympus Dp-Soft.

Кількісну оцінку результатів імуногістохімічної реакції проводили в 5 полях зору для кожного мікропрепарату. Оцінювали площу експресії і оптичну щільність HIF-1 $\alpha$  в ворсинчастому хоріоні плацент. Розрахунок відносної площі експресії HIF-1 $\alpha$  проводили як відношення площі, займаної імунопозитивними клітинами, до загальної площі клітин в полі зору і висловлювали у відсотках. Оптичну щільність виявлених продуктів вимірювали в

умовних одиницях. Перший показник показував експресію HIF-1 $\alpha$  в клітинній популяції, другий показник – в окремих клітинах.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням загальноприйнятих параметричних методів з використанням стандартного пакету «Microsoft Excel». Проводили підрахунок середнього значення (M), помилки стандартного відхилення ( $\pm$ SE), оцінку міжгрупових відмінностей значень з використанням t-критерію Ст'юдента.

### Результати та їх обговорення

Середній вік породіль групи ДРТ склав  $33,86 \pm 0,50$  років, групи контролю –  $33,87 \pm 0,54$  року ( $p > 0,05$ ). Середній вік породіль з вилікуванням первинним безпліддям у підгрупі I дорівнював  $32,81 \pm 0,67$  років, а з вилікуванням вторинним безпліддям у підгрупі II –  $34,88 \pm 0,70$  років ( $p < 0,04$ ). Тривалість лікування з приводу безпліддя в жінок групи ДРТ сягала  $5,71 \pm 0,30$  років, у підгрупі I –  $5,91 \pm 0,48$  років, у підгрупі II –  $5,52 \pm 0,38$  років ( $p > 0,05$ ). Середня кількість вагітностей на одну жінку в підгрупі II і в контролі статистично вірогідно не відрізнялася ( $0,73 \pm 0,18$  и  $0,87 \pm 0,19$ ). Тривалість гестаційного періоду на момент пологів у підгрупі I дорівнювала  $38,72 \pm 0,20$  тижнів, у підгрупі II –  $38,73 \pm 0,33$  тижнів, у групі К –  $38,80 \pm 0,23$  тижнів і не мала статистично значимої різниці.

Дослідження експресії маркера гіпоксії HIF-1 $\alpha$  у ворсинчастому хоріоні плацент від жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, показало збільшення площі імунозабарвлення у групі ДРТ до  $5,38 \pm 0,11$  % відносно  $2,96 \pm 0,05$  % в контролі ( $p < 0,01$ ), при цьому її розміри при вилікованому первинному безплідді перевищували аналогічні у пацієток з вилікуванням вторинним безпліддям –  $5,97 \pm 0,12$  % проти  $4,81 \pm 0,10$  % ( $p < 0,01$ ) (рис.).

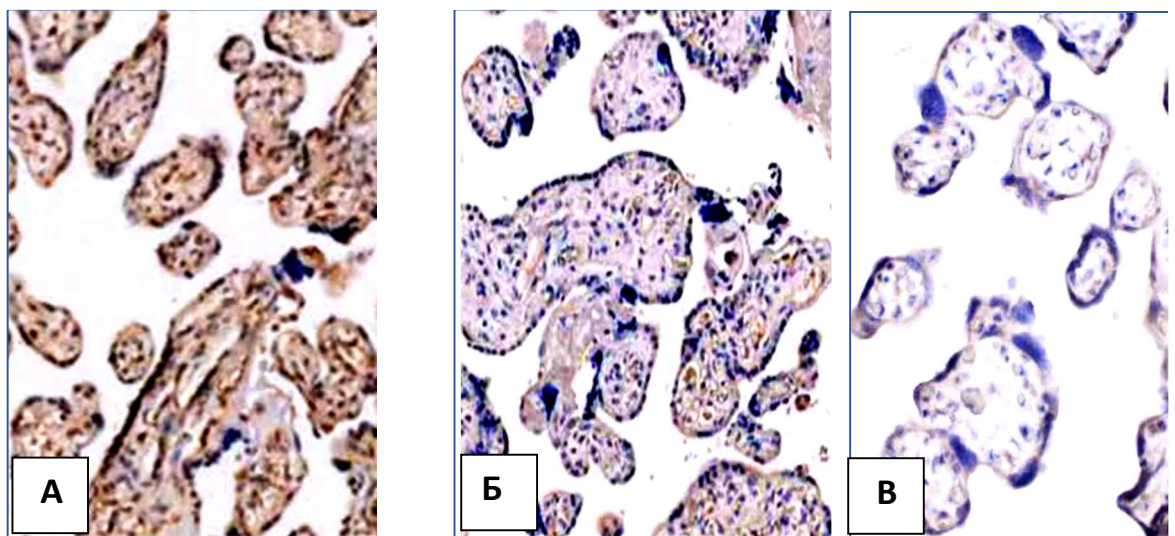


Рисунок – Експресія HIF-1 $\alpha$  у ворсинчастому хоріоні плацент від жінок пізнього репродуктивного віку: А – від пацієтки з вилікуванням первинним безпліддям в циклах ДРТ; Б – від пацієтки з вилікуванням вторинним безпліддям в циклах ДРТ; В – від пацієтки з природною концепцією. ІГХ. Забарвлення МАТ до HIF-1 $\alpha$ . Збільшення  $\times 200$ .

Як видно з рисунку, у плацентах групи ДРТ реєструвалося підвищення оптичної щільності імунозабарвлення HIF-1 $\alpha$  ( $0,23 \pm 0,01$  ум.од.) при зіставленні з групою контролю ( $0,16 \pm 0,01$  ум.од.,  $p < 0,01$ ), в підгрупі I плацент від жінок з вилікуванням первинним безпліддям ( $0,23 \pm 0,01$  ум.од.) – при зіставленні з такою в підгрупі II від жінок з вилікуванням вторинним безпліддям ( $0,20 \pm 0,01$  ум.од.,  $p < 0,01$ ), що можна пояснити тим, що в умовах гіпоксії

спостерігається надлишкове накопичення HIF-1 $\alpha$  не тільки в цитоплазмі клітин, але й в їх ядрах.

Переходячи до обговорення отриманих результатів, слід сказати, що у зв'язку з широким застосуванням методів ДРТ виникає питання щодо повноцінності плацентарного комплексу при індукованих вагітностях. Незважаючи на величезну кількість публікацій, присвячених вивченню плаценти, роботи з оцінки морфофункціонального стану плацент при вагітності, що настала після ДРТ, виконувалися переважно у зарубіжних лабораторіях. Автори при цьому виявляли патологічні зміни на ультраструктурному рівні, зміни у функціях плацентарних генів. Однак, даних за функціональну та структурну організацію плаценти після ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку на доношеному терміні дуже небагато.

Отримані в проведеному дослідженні результати свідчать про надлишковий рівень HIF-1 $\alpha$  у ворсинчастому хоріоні і відповідно наявність гіпоксії у плацентах від жінок, вагітність у яких була індукована у програмах ДРТ. Рівень HIF-1 $\alpha$  був більшим у плацентах від першопороділь. Гіпоксичний стан плаценти може пояснити високий ризик розвитку плацентаасоційованих захворювань під час індукованої вагітності внаслідок інгібіції ендотелій-залежної релаксації [25-27]. Коли матково-плацентарні клітини стикаються з гіпоксією, мітохондрії надмірно продукують активні форми кисню. Надлишок активних форм кисню викликає перекисне окиснення ліпідів, карбонілбілка та пошкодження ДНК, що призводить до дисфункції мітохондрій. Дисфункціональні мітохондрії викликають дисфункцію плаценти за рахунок: (1) стимулювання апоптозу трофобластів, зменшення інвазії трофобластів і, отже, порушення ремоделювання спіральних артерій; (2) збільшення продукції / вивільнення прозапальних цитокінів, включаючи TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та продукції / вивільнення плацентарних гормонів, включаючи естрогени, хоріонічний гонадотропін та плацентарний лактоген; (3) гіпоксія також через активні мітохондріальні форми кисню стабілізує фактори, що індукуються гіпоксією, які у свою чергу індукують експресію мікроРНК-210 (miR-210) і розчинної Fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1). Надлишковий рівень HIF-1 $\alpha$  може також знижувати метаболізм мітохондрій. Після попадання в кровотік матері прозапальні цитокіни та sFlt-1 викликають ендотеліальну дисфункцію та/або порушення ангиогенезу [27].

При розвитку матково-плацентарної дисфункції дефективна плацентация та хронічна гіпоксія порушують ріст та розвиток плода й можуть призвести до затримки його внутрішньоутробного росту [28].

### Висновки

У зв'язку з широким застосуванням методів ДРТ виникає питання про повноцінність плацентарного комплексу при індукованих вагітності. Отримані дані свідчать про надлишковий рівень HIF-1 $\alpha$  і відповідну наявність гіпоксії у ворсинчастому хоріоні плацент жінок, вагітність у яких була індукована в програмах ДРТ. Рівень HIF-1 $\alpha$  більший у плацентах від першопороділь. У тканинах плаценти під впливом гіпоксії йде активація певних шляхів метаболізму, що призводить до неадекватного утворення в ендотелії та секреції біологічно активних речовин, викликає системну судинну дисфункцію ендотеліальних клітин та може мати такі клінічні наслідки, як плацентаасоційовані захворювання під час вагітності.

### References

1. Turco MY, Moffett A. Development of the human placenta. *Development*. 2019 Nov 27;146(22):dev163428. doi: 10.1242/dev.163428.
2. Zhao L, Zheng X, Liu J, Zheng R, Yang R, et al. The placental transcriptome of the first-trimester placenta is affected by in vitro fertilization and embryo transfer. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019 Jul 1;17(1):50. doi: 10.1186/s12958-019-0494-7.



3. Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012 Aug;98(2):368-77.e1-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.019.
4. Imudia AN, Awonuga AO, Kaimal AJ, Wright DL, Styer AK, Toth TL. Elective cryopreservation of all embryos with subsequent cryothaw embryo transfer in patients at risk for ovarian hyperstimulation syndrome reduces the risk of adverse obstetric outcomes: a preliminary study. *Fertil Steril*. 2013 Jan;99(1):168-173. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.08.060.
5. Heo JS, Lee HJ, Lee MH, Choi CW. Comparison of neonatal outcomes of very low birth weight infants by mode of conception: in vitro fertilization versus natural pregnancy. *Fertil Steril*. 2019 May;111(5):962-970. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.014.
6. Yu B, Vega M, Zaghi S, Fritz R, Jindal S, Buyuk E. Comparison of perinatal outcomes following frozen embryo transfer cycles using autologous versus donor oocytes in women 40 to 43 years old: analysis of SART CORS data. *J Assist Reprod Genet*. 2018 Nov;35(11):2025-2029. doi: 10.1007/s10815-018-1287-1.
7. Luke B, Gopal D, Cabral H, Diop H, Stern JE. Perinatal outcomes of singleton siblings: the effects of changing maternal fertility status. *J Assist Reprod Genet*. 2016 Sep;33(9):1203-13. doi: 10.1007/s10815-016-0757-6.
8. Declercq E, Luke B, Belanoff C, Cabral H, Diop H, Gopal D, et al. Perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART). *Fertil Steril*. 2015 Apr;103(4):888-95. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.119.
9. Zhu L, Zhang Y, Liu Y, Zhang R, Wu Y, Huang Y, et al. Maternal and Live-birth Outcomes of Pregnancies following Assisted Reproductive Technology: A Retrospective Cohort Study. *Sci Rep*. 2016 Oct 20;6:35141. doi: 10.1038/srep35141.
10. Sharpe RM. Of mice and men: long-term safety of assisted reproduction treatments. *Hum Reprod*. 2018 May 1;33(5):793-796. doi: 10.1093/humrep/dey071.
11. Donjacour A, Liu X, Lin W, Simbulan R, Rinaudo PF. In vitro fertilization affects growth and glucose metabolism in a sex-specific manner in an outbred mouse model. *Biol Reprod*. 2014 Apr 17;90(4):80. doi: 10.1095/biolreprod.113.113134.
12. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013 Mar-Apr;19(2):87-104. doi: 10.1093/humupd/dms044.
13. Turco MY, Gardner L, Kay RG, Hamilton RS, Prater M, Hollinshead MS, et al. Trophoblast organoids as a model for maternal-fetal interactions during human placentation. *Nature*. 2018 Dec;564(7735):263-267. doi: 10.1038/s41586-018-0753-3.
14. Feng Y, Ma X, Deng L, Yao B, Xiong Y, Wu Y, et al. Role of selectins and their ligands in human implantation stage. *Glycobiology*. 2017 May 1;27(5):385-391. doi: 10.1093/glycob/cwx009.
15. Evans J. Hyperglycosylated hCG: a Unique Human Implantation and Invasion Factor. *Am J Reprod Immunol*. 2016 Mar;75(3):333-40. doi: 10.1111/aji.12459.
16. Soares MJ, Iqbal K, Kozai K. Hypoxia and Placental Development. *Birth Defects Res*. 2017 Oct 16;109(17):1309-1329. doi: 10.1002/bdr2.1135.
17. Gaspar JM, Velloso LA. Hypoxia Inducible Factor as a Central Regulator of Metabolism - Implications for the Development of Obesity. *Front Neurosci*. 2018 Nov 1;12:813. doi: 10.3389/fnins.2018.00813.
18. Schofield CJ, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004 May;5(5):343-54. doi: 10.1038/nrm1366.

19. Pugh CW, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med.* 2003 Jun;9(6):677-84. doi: 10.1038/nm0603-677.
20. Caniggia I, Mostachfi H, Winter J, Gassmann M, Lye SJ, Kuliszewski M, et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGFbeta(3). *J Clin Invest.* 2000 Mar;105(5):577-87. doi: 10.1172/JCI8316.
21. Rajakumar A, Conrad KP. Expression, ontogeny, and regulation of hypoxia-inducible transcription factors in the human placenta. *Biol Reprod.* 2000 Aug;63(2):559-69. doi: 10.1095/biolreprod63.2.559.
22. van Uitert M, Moerland PD, Enquobahrie DA, Laivuori H, van der Post JA, Ris-Stalpers C, et al. Meta-Analysis of Placental Transcriptome Data Identifies a Novel Molecular Pathway Related to Preeclampsia. *PLoS One.* 2015 Jul 14;10(7):e0132468. doi: 10.1371/journal.pone.0132468.
23. Korkes HA, De Oliveira L, Sass N, Salahuddin S, Karumanchi SA, Rajakumar A. Relationship between hypoxia and downstream pathogenic pathways in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2017 May;36(2):145-150. doi: 10.1080/10641955.2016.1259627.
24. Cho GJ, Lee LH, Lee B, Lee J, Ahn KH, Hong SC, et al. Effects of estradiol on HIF-1 $\alpha$  expression and trophoblast differentiation in first trimester villous explant cultures. *Obstet Gynecol Sci.* 2018 Jan;61(1):71-78. doi: 10.5468/ogs.2018.61.1.71.
25. Guerby P, Tasta O, Swiader A, Pont F, Bujold E, Parant O, et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol.* 2021 Apr;40:101861. doi: 10.1016/j.redox.2021.101861.
26. Hu X, Zhang L. Uteroplacental Circulation in Normal Pregnancy and Preeclampsia: Functional Adaptation and Maladaptation. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 11;22(16):8622. doi: 10.3390/ijms22168622.
27. Hu XQ, Zhang L. Hypoxia and Mitochondrial Dysfunction in Pregnancy Complications. *Antioxidants (Basel).* 2021 Mar 8;10(3):405. doi: 10.3390/antiox10030405.
28. de Alwis N, Beard S, Binder NK, Pritchard N, Kaitu'u-Lino TJ, Walker SP, et al. DAAM2 is elevated in the circulation and placenta in pregnancies complicated by fetal growth restriction and is regulated by hypoxia. *Sci Rep.* 2021 Mar 10;11(1):5540. doi: 10.1038/s41598-021-84785-7.