

А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, Н. В. Рудакова, Л. А. Лозова, О. В. Шамасва,
С. К. Стрижак

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», вул Платона Майбороди, 8, Київ, 04050, Україна

ПРОФІЛАКТИКА РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ВНУТРІШНЬОПЛАЦЕНТАРНИМ НАКОПИЧЕННЯМ РАДІОНУКЛІДІВ

Матеріали статті базуються на результатах наших минулих досліджень морфологічних та імуногістохімічних особливостей пошкодження плаценти внаслідок інкорпорації ^{137}Cs [1].

Мета: визначити ефективність радіопротекторної терапії для попередження репродуктивних втрат і перинатальних наслідків, пов'язаних з інкорпорацією радіонуклідів у плаценті.

Матеріали та методи. Згідно дизайну основну групу складали 153 жінки з репродуктивними втратами (РВ) в анамнезі та ознаками переривання поточної вагітності, контрольну – 30 жінок з фізіологічною вагітністю і неускладненим анамнезом. Виходячи з того, що однією з причин передчасного переривання вагітності є вразливий вплив інкорпорованого в плаценті ^{137}Cs , до заходів профілактики РВ і перинатальних наслідків включений «Яблупект антиоксидантний» («ЯПА») з високим сорбційним потенціалом. Ефективність терапії з «ЯПА» оцінювали за показниками фетоплацентарного комплексу та сценаріями вагітності. Результати порівнювали з ефективністю стандартного лікування звичного невиношування вагітності.

Результати. Встановлено, що руйнівна дія інкорпорованого ^{137}Cs призводить до плацентарної дисфункції та дистресу плода. Терапія з «ЯПА» більш істотно, ніж стандартна, покращує прогестерон-синтезуючу функцію плаценти, її мікроциркуляцію, адаптаційний потенціал та антиоксидантний захист клітин з ефективністю 7,5 %, 10,7 %, 17,7 % та 43,4 % відповідно. «ЯПА» позитивно впливає на сценарії вагітності. «ЯПА» у складі зберігаючої терапії сприяв зниженню частоти передчасних пологів на 11,4 % та подовженню їх терміну до 34 тижнів гестації. Збільшення гестаційного терміну при передчасних пологах знизило частоту важкої асфіксії на 18,7 %, гіпоксично-ішемічного ураження ц.н.с на 13,5 %, респіраторного дистресу на 17,3 %, внутрішньо-шлуночкового крововиливу II та III ступенів на 12,7 %. Усі діти народилися живими завдяки збереженню компенсаторної здатності плаценти.

Висновки. Невиношування вагітності є універсальною реакцією матері та плода на негативні екзогенні та ендогенні впливи. Дисфункція плаценти є частою причиною репродуктивних втрат. Інкорпорований ^{137}Cs є одним із факторів, що порушують архітекtonіку плаценти. Екстремальні ефекти залежать від обсягу інкорпорованого ^{137}Cs і компенсаторної здатності плаценти. Сьогодні внутрішнє опромінення ^{137}Cs можливе за умов вживання продукції сільськогосподарського виробництва. На жаль, рівень забруднення продуктів харчування радіонуклідами залишається вищим за допустимий. Проживання в районах зі стандартним радіаційним фоном не гарантує відсутності радіонуклідів у сільськогосподарській продукції. Підтвердженням є накопичення ^{137}Cs в плацентах жінок із різних регіонів України. Висока ефективність терапії із включенням «Яблупекту антиоксидантного» пов'язана з виведенням радіонуклідів та мінімізацією впливу внутрішнього опромінення, що дозволило знизити частоту передчасного переривання вагітності на 28,0 %. Враховуючи вищевикладене, для попередження репродуктивних втрат доцільно призначати «ЯПА» до зачаття всім жінкам України незалежно від регіону проживання.

Ключові слова: невиношування вагітності, репродуктивні втрати, плацентарна дисфункція, ^{137}Cs , пектинотерапія.

ВСТУП

Проблема репродуктивних втрат на сьогодні залишається актуальною, незважаючи на чисельні наукові досягнення щодо вирішення питання попередження патології. Репродуктивні втрати внаслідок невиношування вагітності (НВ) становлять 36-40 тис. ненароджених бажаних дітей щороку [2]. Сучасна діагностика, технології лікування, прегравідарна підготовка не завжди здатні попередити репродуктивні втрати. Стабільно висока частота НВ змушує вчених шукати нові ланки патогенезу зазначеної патології, оскільки знання механізмів переривання вагітності є ключовим фактором успішного лікування.

Преморбідний фон відіграє вирішальну роль у розвитку акушерських і перинатальних ускладнень. На репродуктивне здоров'я впливає екологічний стан країни. Медицина безсила проти захворювань, пов'язаних із забрудненням довкілля. Екологія України погіршилася через найбільшу екологічну катастрофу ХХ століття - аварію на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) [3-6], яка немає аналогів у світі за кількістю радіонуклідів, що потрапили в навколишнє середовище, площею ураження і тяжкістю наслідків [3,7-12]. Радіаційне забруднення екосистем є джерелом опромінення людини. У квітні 1986 р. площа ізотопного забруднення України досягла 53,5 тис. км² [3]. Сьогодні радіаційна ситуація в країні покращилася внаслідок розпаду, фіксації і перерозподілу ізотопів в довкіллі та завдяки діям, спрямованим на створення безпечних умов життя. Проте, не втрачає актуальності 37 років по тому питання віддалених цитогенетичних ефектів та успадкованих мутацій у нащадків, уражених радіацією батьків. Наразі відомо, що незначне, але тривале опромінення призводить до більш виражених змін клітинних мембран, ніж потужне їх одноразове опромінення [5,7,13].

У довгостроковій перспективі найбільшу загрозу представляє ¹³⁷Cs через забруднення ґрунту, води, продукції рослинного і тваринного походження. Джерелами ¹³⁷Cs, що надходять в організм людини за біологічним ланцюжком «сільськогосподарські рослини - травний тракт тварин - продукти харчування» є молоко, м'ясо, яйця, лісові ягоди та гриби [14,15]. Україна - найбільша сільськогосподарська країна світу за ґрунтово-кліматичним потенціалом. Аграрний сектор України представлений тисячами великих, середніх і малих підприємств, орієнтованих на сировину і споживача. Завдяки розвиненому логістичному ланцюжку споживач не відчуває зональної спеціалізації харчової промисловості. Рівень забруднення харчових продуктів ¹³⁷Cs залишається вище допустимих значень. В результаті обміну продуктами нівелюється різниця між «чистими» та радіаційно забрудненими територіями. Екологічне благополуччя регіону не гарантує, що продукти харчування не містять радіоізотопів. Ефекти надходження ¹³⁷Cs в організм аліментарним шляхом пов'язані з всмоктуванням у кров і накопиченням в органах і системах з підвищеною радіочутливістю. Високу чутливість до іонізуючого випромінювання мають стовбурові клітини, здатні до поділу. Фетоплацентарна та імунна системи виступають донорами стовбурових клітин. Вони потужно реагують на іонізуюче випромінювання.

Внутрішнє опромінення є одним із чинників багатофакторності репродуктивних втрат [1,6]. Патологічні зміни внаслідок іонізуючого пошкодження статевих залоз пояснюються прямим впливом на органи-мішені і залози внутрішньої секреції, в результаті чого виникає загальний гормональний дисбаланс. Дія радіонуклідів на ембріональний розвиток залежить від стадії ембріогенезу. Внутрішнє опромінення в передімплантаційному періоді, під час імплантації та плацентації, підвищує ризик антенатальної загибелі ембріона/плода внаслідок пригнічення поділу клітин і диференціювання тканин. В експериментальних умовах доведена можливість проникнення радіонуклідів крізь плаценту. Внутрішнє опромінення в другій половині гестації може викликати тератогенний ефект через пошкодження окремих клітинних структур плода [6,13].

Матеріали статті ґрунтуються на результатах минулих досліджень морфологічних та імуногістохімічних особливостей пошкодження плаценти внаслідок інкорпорації ¹³⁷Cs [1]. За попередніми дослідженнями було встановлено, що в результаті внутрішнього опромінення порушується архітектура плаценти, підвищується активність прозапальних цитокінів CD45 і CD56, активізується каскад коагуляції. Екстремальні ефекти залежать від об'ємної активності ¹³⁷Cs та компенсаторної здатності плаценти. Плацентарне накопичення до 1,0 Бк/кг ¹³⁷Cs не

впливає на перебіг гестації. Активність 1,1–4,4 Бк/кг ^{137}Cs в плаценті викликає порушення мікроциркуляції та дистрофічні зміни. Своєчасне лікування допомагає продовжити вагітність до 37-40 тижнів. Внутрішнє опромінення з активністю 4,5–10,4 Бк/кг ^{137}Cs діє як тригер пізніх передчасних пологів. При цьому пошкоджується материнська строма. Активність ^{137}Cs вище 10,4 Бк/кг є ймовірною причиною ранніх передчасних пологів та антенатальної загибелі плода. При цьому пошкоджуються материнські і плодові структури плаценти.

Внутрішнє опромінення, спричинене накопиченням у плаценті ^{137}Cs , являє променевий стрес. Загальним патерном будь-якого стресу є пристосувальна реакція організму, пов'язана з напруженням стрес-реалізуючих систем: симпато-адреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової. Через дисфункцію плаценти під впливом ^{137}Cs , порушується синтез гормонів, окисні процеси, матково-плацентарний і плацентарно-фетальний кровообіг [16]. Дисфункція плаценти - найчастіша з причин репродуктивних втрат [16-19]. Плацента реагує на радіаційне опромінення, і це вимагає радіозахисної підтримки, щоб запобігти репродуктивним втратам. У цьому аспекті пектинотерапія привернула нашу увагу [13,20].

МЕТА

Визначити ефективність радіопротекторної терапії у попередженні репродуктивних втрат та перинатальних наслідків, пов'язаних із включенням радіонуклідів у плаценту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до дизайну дослідження вагітні були розділені на групи. До першої групи увійшли 153 жінки без соматичної патології, але з репродуктивними втратами в анамнезі та ознаками переривання поточної вагітності. Друга група складалася з 30 жінок з фізіологічним перебігом вагітності і неускладненим анамнезом (контроль). Середній вік обстежених склав $33,4 \pm 5,2$ року. Найбільше жінок з Києва та області (69,4 %); із Заходу, Сходу та Центру України - 8,2%, 5,5 % та 16,9 % вагітних відповідно.

В анамнезі 37,25 % жінок першої групи мали від 2 до 9 вагітностей, лівова частка яких переривалася переважно в I триместрі; передчасно народили 20,9 % жінок; у 7 (4,6 %) жінок діти народились мертвими в 34, 36 та 38 тижнів вагітності. Причинами НВ були: гормональний дисбаланс - у 73,3 % випадків, спадкова тромбофілія - у 30,1 % жінок, інфекція - у 53,0 % осіб, обтураційна неспроможність шийки матки - у 33,3 % пацієнток. У більшості жінок було кілька причин переривання вагітності. Виявлені фактори коригували за допомогою патогенетичної терапії. Проте, передчасне переривання вагітності у цієї когорти жінок стало звичним явищем. Чому це сталося? Відповідь ми надали в попередньому дослідженні, за результатами якого встановили, що НВ це універсальна реакція організму матері і плода на негативний екзогенний і ендогенний вплив. Більшість ускладнень вагітності супроводжується дисфункцією плаценти (ПД), частота якої при НВ досягає 24 % [17]. Формування первинної плацентарної дисфункції відбувається з періоду раннього ембріогенезу на тлі генетичних, ендокринних, інфекційних та інших чинників [16-19]. Після 16 тижнів розвивається вторинний плацентарний дисбаланс під впливом екзогенних факторів. За даними попереднього дослідження виявлено накопичення ^{137}Cs в усіх без винятку плацентах першої і контрольної груп. Сценарії вагітності були залежні від об'ємної активності ^{137}Cs і компенсаторної здатності плаценти [1].

Тяжкість променевого ураження залежить від швидкості виведення радіонуклідів з організму. Швидке виведення може зменшити або зупинити подальше випромінювання. З засобів індивідуального радіозахисту важливу роль відіграють пектини, які завдяки утворенню комплексних сполук здатні виводити з організму радіонукліди, токсини, солі важких металів [13,20,21]. Виходячи з цього, до терапії НВ включений «Яблучний пектин антиоксидантний» («ЯПА»), який містить натуральний яблучний пектин, екстракти шипшини, кропиви, м'яти, ехінацеї та стевії. «ЯПА» призначали всім жінкам до зачаття. Рекомендували приймати по три таблетки на день протягом чотирьох тижнів. З настанням вагітності лікування проводили в I, II і III триместрах. Для оцінювання ефективності «ЯПА» у межах першої групи сформували підгрупи: 1а - з «ЯПА» (рекомендована терапія); 1б - без «ЯПА» (стандартне лікування).

Сценарії перебігу вагітності та пологів, розвиток плода і перспективи новонародженого визначаються функціональною здатністю фето-плацентарного комплексу. Тому, ефективність різних методів лікування і профілактики репродуктивних втрат і перинатальних наслідків оцінювали за показниками фетоплацентарного комплексу. Гормональну активність плаценти визначали за рівнем естрадіолу, прогестерону та плацентарного лактогену (ПЛ) у сироватці крові. Стан плода оцінювали шляхом визначення екскреції естріолу після 20 тижнів гестації методом Ittrich [22]. Компенсаторну спроможність фетоплацентарного комплексу вивчали за активністю глутатіонтрансферази (GST) та кортизолу в крові. Активність GST визначали за швидкістю утворення кон'югату між відновленим глутатіоном і 1-хлор-1,4-динітробензолом (ChDNB). Гормональні дослідження проводили на аналізаторі «MSR-1000» (США), біохімічні - із залученням «Spesol-11» (Німеччина). Діагностику порушень плаценти і плода проводили шляхом ультразвукового (УЗД) і доплерівського дослідження на «Acuson X-300» (Siemens, Німеччина). Швидкість кровотоку в артеріях матки (МА), артеріях пуповини (АП) і середній мозковій артерії (СМА) плода оцінювали за допомогою доплерометрії. Для кожної судини визначали індекс пульсації (ІП) і резистентності (ІР), систоло-діастолічний коефіцієнт (С/Д).

Статистичний аналіз даних

Статистичну обробку результатів дослідження проводили на ПК за допомогою Microsoft Excel (2016) та кутового перетворення Фішера. Достовірною вважали різницю між порівняльними значеннями при $p < 0,05$ (індекс вірогідності більше 95 %).

Етичні принципи медичних досліджень

Дозвіл щодо проведення наукових досліджень отримано від комітету з медичної етики ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України» (протокол № 3 від 07.06.2017 р.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Багато факторів забезпечує фізіологічний перебіг вагітності. Серед них провідну роль відіграє прогестерон, який покращує ультраструктурну організацію міометрія, блокує α -адренергічну стимуляцію, знижує кількість окситоцинових рецепторів, внутрішньоклітинного кальцію та простагландину $F_{2\alpha}$, підсилюючи β -адренергічний і токолітичний ефект. Дефіцит прогестерону є діагностичним критерієм плацентарної дисфункції (ПД) [19,23].

За результатами попередніх досліджень, в крові вагітних з невиношуванням виявлено значний недолік прогестерону в порівнянні з контрольною групою (в I і II триместрах на 32,8 %, в III триместрі на 44,5 %, $p < 0,01$) [1]. Одночасно визначався естрогенний тип вагінального мазка. Гормональний дисбаланс - найпоширена причина передчасного переривання вагітності. До вагітності через дисбаланс в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники 73,3 % жінок лікувались з приводу порушень менструального циклу, лейоміоми, кісти яєчників, гіперплазії ендометрія. Збільшення вмісту E_2 у крові вагітних I групи в I триместрі на 43,4 % порівняно з контролем ($p < 0,01$) пояснюється дефіцитом прогестерону. Після 16 тижнів рівень E_2 характеризує якість матково-плацентарного кровообігу. У вагітних I групи у II та III триместрах рівень естрадіолу був нижчим порівняно з контрольною групою на 22,2 % та 37,4 % ($p < 0,01$) відповідно [1]. Це свідчить про наявність у них дисфункції плаценти.

Маркером плацентарної дисфункції є плацентарний лактоген (ПЛ), який регулює обмін речовин між організмом матері і плода. Динаміка концентрації ПЛ у крові вагітних зі звичним невиношуванням показує, що рівень гормону майже на 25,5 % нижче гестаційної норми ($p < 0,05$) [1]. Зниження ПЛ у обстежених свідчить про виснаження компенсаторних можливостей плаценти під впливом внутрішнього опромінення ^{137}Cs , затримку розвитку плода та ризик передчасних пологів.

Морфофункціональність клітинних мембран пов'язана з перекисним гомеостазом [19]. Радіація впливає на обмін речовин, ферментативні процеси, проникність клітинних мембран. У крові вагітних зі звичним невиношуванням виявляється високий рівень дієнових кон'югатів,

гідропероксидів ліпідів, малонового діальдегіду та аніон-радикального кисню, починаючи з I триместру [1]. Виснаження антиоксидантного захисту (АОЗ) призводить до накопичення CO_2 , активації арахідонового каскаду і синтезу простагландинів. Надекспресія токсичних сполук сприяє утворенню денатурованих або мутантних білків, що загрожує руйнуванням тканин та внутрішньоутробною загибеллю плода [1,24,25].

Підвищення концентрації кортизолу в крові та його екскреції у вагітних першої групи свідчить про напруженість нейроендокринних механізмів адаптації під впливом внутрішнього опромінення ^{137}Cs [1].

Згідно попередніх досліджень, інкорпорований у плаценті ^{137}Cs порушує її гістологічну структуру та функціональну здатність. Зниження рівня ПЛ і прогестерону в крові напочатку вагітності свідчить про формування первинної ПД. Компенсована ПД із затримкою розвитку плода характеризується зниженням рівня плацентарних і фетальних гормонів в крові на 30-50 %. Зниження рівня плацентарних і фетальних гормонів на 80-90 % притаманне плацентарної декомпенсації [1,16,17,19].

Ентеросорбція є ефективним і водночас простим методом виведення радіонуклідів з організму. Завдяки своїм адсорбційним властивостям, пектини здатні зменшити навантаження внутрішнього випромінювання, не завдаючи шкоди організму [13,20,25]. З огляду на це «ЯП» було включено до комплексної терапії НВ.

Ефективність різних методів лікування НВ у жінок першої групи оцінювалася шляхом порівняння показників фетоплацентарного комплексу, антиоксидантного захисту, сценаріїв гестації. В ході дослідження встановлено, що концентрація прогестерону в обстежених жінок першої групи в динаміці вагітності відповідає гестаційній нормі. Проте, у вагітних 1б підгрупи з I триместру встановлено зниження рівня прогестерону на 14,4 % відносно контрольного показника (1б підгрупа - $72,4 \pm 2,0$ нмоль/л, контрольна група - $84,6 \pm 8,9$ нмоль/л; $p < 0,01$) (табл. 1). Подальший дефіцит прогестерону у жінок 1б підгрупи обумовлений прогресуванням плацентарної дисфункції. Терапія з включенням «ЯПА» позитивно вплинула на прогестерон-синтезуючу функцію плаценти. Ефективність понад 7,5 % ($p < 0,01$).

Таблиця 1

Table 1

Концентрація прогестерону в сироватці крові обстежених у динаміці вагітності, ($M \pm m$)
The concentration of progesterone in the serum of the subjects in the dynamics of pregnancy, ($M \pm m$)

Група / Groups		n	Прогестерон, нмоль/л + Progesterone, nmol/l		
			до 12 тижнів / before 12 weeks	13-24 тижнів / weeks	25-36 тижнів / weeks
Основна & підгрупи / Main group & subgroups	1a	30	$78,5 \pm 0,9$	$128,6 \pm 0,9$	$267,5 \pm 5,7$
	1б/b	30	$72,4 \pm 2,0^{1,2}$	$119,0 \pm 5,3^{1,2}$	$247,4 \pm 8,3^{1,2}$
Контрольна / Control group		30	$84,6 \pm 8,9$	$139,1 \pm 5,7$	$283,8 \pm 9,3$
Примітка. ¹ Вірогідність різниці щодо показника контролю, $p < 0,01$; ² вірогідність різниці щодо показника 1a підгрупи, $p < 0,01$. Note. ¹ The probability of difference with control, $p < 0.01$; ² the probability of difference with subgroup 1a, $p < 0.01$.					

Середня концентрація E_2 в крові вагітних першої групи в I триместрі відповідає нормі. Проте, концентрації E_2 у вагітних 1б підгрупи на 13,3 % перевищувала контрольний показник (1б підгрупа - $10,5 \pm 0,08$ нмоль/л, контрольна група - $9,1 \pm 0,1$ нмоль/л; $p < 0,01$) (табл. 2). У II і III триместрах інтенсивність синтезу E_2 була недостатньою, що свідчить про напруженість компенсаторної здатності плаценти. Дефіцит E_2 вказує на порушення плодово-плацентарної мікроциркуляції та ймовірність загибелі плода. Динаміка E_2 у жінок першої групи демонструє перевагу рекомендованої терапії (табл. 2) з ефективністю понад 10,7 % ($p < 0,01$).

Таблиця 2

Table 2

Концентрація естрадіолу в сироватці крові обстежених у динаміці вагітності, (M ± m)

The concentration of E₂ in the serum of the subjects in the dynamics of pregnancy, (M ± m)

Група / Groups		n	Естрадіол, нмоль/л + E ₂ , nmol/l		
			до 12 тижнів / before 12 weeks	13-24 тижнів / weeks	25-36 тижнів / weeks
Основна & підгрупи / Main group & subgroups	1a	30	9,3 ± 0,08	35,4 ± 1,2	50,7 ± 1,9
	1б/б	30	10,5 ± 0,08 ^{1, 2}	31,6 ± 0,4 ^{1, 2}	45,1 ± 1,5 ^{1, 2}
Контрольна / Control group		30	9,1 ± 0,1	36,9 ± 1,8	56,9 ± 4,4
Примітка. ¹ Вірогідність різниці щодо показника контролю, p < 0,01; ² вірогідність різниці щодо показника 1а підгрупи, p < 0,01. Note. ¹ The probability of difference with control, p < 0.01; ² the probability of difference with subgroup 1a, p < 0.01.					

Визначення екскреції естріолу дозволяє виявити дистрес плода на доклінічному етапі. Інформація про динаміку екскреції Е₃ у обстежених наведена в таблиці 3. Слід зазначити, що показник у вагітних обох груп був в межах гестаційної норми. Однак у вагітних 1б підгрупи після 28 тижнів гестації виявлено зниження екскреції Е₃ більш ніж на 22,9 % в порівнянні з показником контролю (p < 0,05), що свідчить про функціональну неспроможність плаценти та дистрес плода. Аналізуючи динаміку екскреції Е₃, ми дійшли висновку, що рекомендована терапія перевершує базову з ефективністю понад 11,7 % (p < 0,05).

Таблиця 3

Концентрація естріолу (Е₃) в сечі обстежених у динаміці вагітності, (M ± m)

Table 3

The concentration of estriol in the urine of the subjects in the dynamics of pregnancy, (M ± m)

Група / Groups		n	Естріол, мкмоль/д + E ₃ , μmol/d			
			20-28 тижнів / weeks	29-32 тижнів / weeks	33-36 тижнів / weeks	37-40 тижнів / weeks
Основна & підгрупи / Main group & subgroups	1a	30	26,1 ± 2,1	36,9 ± 3,8	48,1 ± 3,6	67,4 ± 2,9
	1б/б	20	23,8 ± 2,7	30,2 ± 1,7 ^{1, 2}	42,0 ± 1,8 ^{1, 2}	59,5 ± 2,6 ^{1, 2}
Контрольна / Control group		30	27,0 ± 2,9	39,2 ± 5,2	56,4 ± 6,7	79,6 ± 8,7
Примітка. ¹ Вірогідність різниці щодо показника контролю, p < 0,05; ² вірогідність різниці щодо показника 1а підгрупи, p < 0,05. Note. ¹ The probability of difference with control, p < 0.05; ² the probability of difference with subgroup 1a, p < 0.05.						

Визначення ПЛІ в зв'язку з його суто плацентарним походженням заслуговує особливої уваги. Зниження рівня ПЛІ на 50 % свідчить про наявність плацентарної дисфункції. Маркером внутрішньоутробної загибелі плода є відставання ПЛІ на 75 %. Інформація про динаміку ПЛІ в обстежених наведена в таблиці 4. Під час дослідження встановлено, що середня концентрація ПЛІ у вагітних 1б підгрупи відповідає нижній межі гестаційної норми. Незважаючи на те, що базисна терапія сприяє нормалізації ПЛІ, гормоносинтезуюча функція плаценти у вагітних 1б підгрупи залишається в напруженому стані, що вважається проявом хронічної плацентарної

дисфункції. Порівнюючи динаміку ПЛ, встановили, що рекомендована терапія ефективніша за базову у II та III триместрах гестації майже на 10,1 % ($p < 0,05$).

Таблиця 4

Концентрація ПЛ в сироватці крові обстежених у динаміці вагітності, ($M \pm m$)

Table 4

The concentration of PL in the serum of the subjects in the dynamics of pregnancy, ($M \pm m$)

Група / Groups		n	Плацентарний лактоген, нмоль/л + PL, nmol/l		
			20-24 тижнів / weeks	25-36 тижнів / weeks	37-40 тижнів / weeks
Основна & підгрупи / Main group & subgroups	1a	30	102,6 $\pm$ 2,4	196,0 $\pm$ 7,8	272,9 $\pm$ 5,1
	1б/b	30	92,2 $\pm$ 5,9 ¹	175,9 $\pm$ 9,8 ¹	255,2 $\pm$ 8,2 ¹
Контрольна / Control group		30	109,7 $\pm$ 11,9	204,5 $\pm$ 45,2	279,0 $\pm$ 28,6
Примітка. ¹ Вірогідність різниці щодо показника 1а підгрупи, $p < 0,05$.					
Note. ¹ The probability of difference with subgroup 1a, $p < 0,05$.					

В організмі вагітних внаслідок внутрішнього опромінення ^{137}Cs утворюється велика кількість активних форм кисню (АФК) [1]. Інтенсифікація продукції АФК призводить до окисного стресу і загибелі клітин. Антиоксидантна система захисту нейтралізує їх руйнівну дію за допомогою глутатіону (GSH). Гідрофільна молекула GSH приєднується до гідрофобних токсичних речовин для виведення з жовчу. Глутатіон-S-трансфераза (GST) є каталізатором реакцій кон'югації та відновлення глутатіону. Враховуючи важливість системи детоксикації у збереженні вагітності, була визначена активність GST, яка сприяє дезактивації та виведенню з організму радіонуклідів. Активність GST в еритроцитах вагітних 1а підгрупи перевищувала показник 1б підгрупи в 1,8 раза ($3,32 \pm 0,18$ ХДНБ-SG мкмоль/мг білка/хв проти $1,88 \pm 0,16$ ХДНБ-SG мкмоль/мг білка/хв; $p < 0,05$). Отже, «ЯПА» підвищує активність GST. Ефективність застосування «ЯПА» становить 43,4%.

Концентрація стрес-асоційованого кортизолу в крові вагітних 1а підгрупи становила $317,7 \pm 13,8$ нмоль/л, 1б підгрупи - $373,9 \pm 6,2$ нмоль/л, контрольної групи - $284,43 \pm 14,3$ нмоль/л. Підвищення рівня кортизолу в крові вагітних 1б підгрупи свідчить про напруженість механізмів адаптації, що може бути причиною НВ. Застосування «ЯПА» сприяє збереженню вагітності за рахунок розширення адаптаційного потенціалу плаценти на 17,7 %.

Патогенетичною основою затримки внутрішньоутробного розвитку і дистресу плода є плацентарна дисфункція. Хронічний дистрес плода призводить до асфіксії, мертвонародження та ранньої неонатальної смертності [13]. Доплерівське дослідження дозволяє виявити його страждання раніше, ніж традиційними методами [26]. Плацентарний кровообіг у вагітних 1а підгрупи в II і III триместрах вагітності за даними доплерографії судин системи «матиплацента-плід» задовольняє потреби плода. Кінцеві відділи артерій пуповини є первинною ланкою порушення мікроциркуляції плода. Під час доплерографії підвищення пульсації (ПІ) та резистентності (РІ) в артеріях матки (АМ) та пуповини (ПК), а також середньої мозкової артерії (СМА) плода спостерігалось у 1б підгрупі ($p < 0,01$) (таблиця 5). S/D співвідношення у них не відрізнялося від контрольних значень ($p > 0,05$). Висока резистентність маткових артерій сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції, утворенню тромбів і зменшенню матково-плацентарної перфузії. Високий опір артерій пуповини свідчить про дистрес плода. Таке відбувається при порушенні матково-плацентарного та фетоплацентарного кровообігу.

Мінімізація впливу внутрішнього опромінення пов'язана з обмеженням надходження радіонуклідів в організм людини, блокуванням всмоктування в шлунково-кишковому тракті, прискоренням виведення інкорпорованих радіонуклідів. Виявлення шляхів зменшення впливу радіонуклідів на організм людини на етапах міграції трофічними ланцюгами це актуальна проблема радіобіології та радіоекології. Завданням медичної науки є визначення механізмів прискореного природного виведення радіонуклідів з організму. Сорбція є ефективним засобом

видалення радіонуклідів. Високий сорбційний потенціал мають пектини. Вони адсорбують до 30-40 % ^{137}Cs , знижуючи біологічну дію радіонуклідів. Цілющі властивості пектинів визначає їх комплексоутворювальна здатність, яка залежна від наявності карбоксильних груп [20,21].

Таблиця 5

Середньостатистичні показники судинного опору в досліджуваних групах, ($M \pm m$)

Table 5

Average statistical indices of vascular resistance in the study groups, ($M \pm m$)

Артерії / Arteries		1a підгрупа/subgroup	1b/1b підгрупа/subgroup	Контроль/Control
Маткові / Uterine	ПІ/PI	$0,82 \pm 0,02$	$0,92 \pm 0,02^{1,2}$	$0,80 \pm 0,02$
	ІР/RI	$0,68 \pm 0,02$	$0,82 \pm 0,02^{1,2}$	$0,66 \pm 0,02$
	С/Д S/D	$1,75 \pm 0,03$	$1,85 \pm 0,03$	$1,76 \pm 0,03$
Пуповини / Umbilical cord	ПІ/PI	$0,96 \pm 0,03$	$1,09 \pm 0,03^{1,2}$	$0,96 \pm 0,03$
	ІР/RI	$0,60 \pm 0,02$	$0,72 \pm 0,02^{1,2}$	$0,58 \pm 0,02$
	С/Д S/D	$3,49 \pm 0,03$	$3,46 \pm 0,03$	$3,57 \pm 0,09$
СМА/МСА	ПІ/PI	$1,92 \pm 0,03$	$2,08 \pm 0,03^{1,2}$	$1,88 \pm 0,03$
	ІР/R	$0,78 \pm 0,02$	$0,88 \pm 0,02^{1,2}$	$0,76 \pm 0,02$
	С/Д S/D	$3,79 \pm 0,03$	$3,76 \pm 0,04$	$3,86 \pm 0,04$

Примітка. ¹Вірогідність різниці щодо показника контролю, $p < 0,01$; ²вірогідність різниці щодо показника 1a підгрупи, $p < 0,01$.
 Note. ¹The probability of difference with control, $p < 0.01$; ²the probability of difference with subgroup 1a, $p < 0.01$.

Запропонований для профілактики репродуктивних втрат «ЯПА» покращує окисно-відновну та фагоцитарну активність клітин, опірність інфекціям, детоксикаційну функцію печінки, а завдяки комплексоутворюючим і адсорбційним властивостям сприяє видаленню радіонуклідів з організму. «ЯПА» позитивно впливає на сценарії вагітності. Інформація про результати вагітності в залежності від обраної терапії представлена в таблиці 6.

Таблиця 6

Показники ефективності терапії за результатами вагітності, абс.ч., (%)

Table 6

Indicators of the effectiveness of therapy according to pregnancy outcomes, abs., (%)

Сценарії вагітності / Pregnancy scenarios	Підгрупа / Subgroup		Ефективність / Efficiency, %
	1a (n=80)	1b/1b (n=73)	
Вчасні пологи / Timely childbirth	75 (93,7)	48 (65,7)	+28,0
Передчасні пологи / Premature birth	4 (5,0)	12 (16,4)	-11,4
Мимовільний викидень / Spontaneous miscarriage: а) в I триместрі / in the I trimester б) у II триместрі / in the II trimester	1 (1,3)	9 (12,3)	-11,0
	1 (1,3)	4 (5,5)	- 4,2
	-	5 (6,8)	- 6,8
Припинення розвитку ембріона / Termination of embryo development	-	4 (5,5)	- 5,5
Аntenатальна загибель плода / Antenatal death of the fetus	-	3 (4,1)	- 4,1

Таблиця 7

Показники ефективності терапії за станом новонароджених, абс.ч., (%)

Table 7

Indicators of effectiveness therapy according to the condition of newborns, abs., (%)

Патологічні стани / Pathological conditions	Підгрупа / Subgroup		Ефективність / Efficiency, %
	1a (n=79)	1b/1b (n=57)	
Важка асфіксія / Severe asphyxia	6 (7,6)	15 (26,3)	-18,7
Помірна асфіксія / Moderate asphyxia	5 (6,3)	10 (17,5)	-11,2
Гіпоксично-ішемічне ураження цнс/ Hypoxic-ischemic damage of the central nervous system	6 (7,6)	12 (21,1)	-13,5
Синдром пригнічення / Syndrome of oppression	6 (7,6)	13 (22,8)	-15,2
Синдром збудження / Arousal syndrome	-	2 (3,5)	- 3,5
Вроджена пневмонія / Congenital pneumonia	19 (24,1)	17 (29,8)	-5,7
Внутрішньошлуночковий крововилив I ступеня / Intraventricular hemorrhage of the 1st degree	3 (3,8)	4 (7,0)	-3,2
Внутрішньошлуночковий крововилив II-III ступеня / Intraventricular hemorrhage of the 2nd and 3rd degrees	1 (1,3)	8 (14,0)	- 12,7
Субепендимальний крововилив / Subependymal hemorrhage	3 (3,8)	9 (15,8)	-12,0
Респіраторний дистрес-синдром / Respiratory distress syndrome	3 (3,8)	12 (21,1)	-17,3
Затримка внутрішньоутробного розвитку плода / Intrauterine fetal growth retardation	6 (7,6)	13 (22,8)	-15,2

Включення «ЯПА» до складу терапії для збереження вагітності сприяло зниженню частоти передчасних пологів на 11,4 %. При цьому в підгрупі 1a в разі передчасних пологів термін вагітності становив не менше 34 тижнів. Термін вагітності при передчасних пологах визначає перспективи малюків. Чим довше гестаційний термін, тим більше у новонароджених шансів на життя. Чим він довший, тим більше шансів на життя у новонароджених.

Якісні показники стану новонароджених в залежності від обраної терапії представлені в таблиці 7. Збільшення гестаційного терміну при передчасних пологах знизило частоту важкої асфіксії на 18,7 %, гіпоксично-ішемічного ураження цнс (ГІУ ЦНС) на 13,5 %, респіраторного дистресу (РДС) на 17,3 %, внутрішньо-шлуночкового крововиливу (ВШК) II-III ступеня на 12,7 %. Радіаційний стрес, спричинений ^{137}Cs , порушує архітектуру плаценти. Дисфункція плаценти має різні наслідки, виразність яких залежить від терміну впливу екзогенного фактора і компенсаторних можливостей органу. Недостатня інтраплацентарна оксигенація й активація медіаторів запалення призводять до структурної перебудови шийки матки, розриву амніону та розвитку передчасної пологової діяльності. Декомпенсація плацентарної смності призводить до антенатальних втрат. «ЯПА» знижує уразливу дію ^{137}Cs шляхом декорпорації радіонукліду. Завдяки збереженню компенсаторної здатності плаценти діти матерів 1a підгрупи народилися живими.

Таким чином, інтраплацентарне опромінення інкорпорованими радіонуклідами це тривалий променевий стрес, в основі якого лежить активація вільнорадикального окиснення, антиоксидантна недостатність, нейроендокринна та імунна дерегуляція. Внаслідок тривалого опромінення низької інтенсивності порушується гістологічна будова плаценти. Зміни, що при цьому відбуваються, складають морфологічний субстрат хронічної плацентарної дисфункції. Комплексна терапія ПД із використанням «ЯПА» спрямована на декорпорацію радіонуклідів, зменшення патологічних змін і активацію адаптаційно-компенсаторних процесів у плаценті та

продовження вагітності. На жаль, наслідки Чорнобильської катастрофи нагадують про себе. Профілактика дисфункції плаценти, що утворюється під впливом внутрішнього опромінення інкорпорованими радіонуклідами, є важливим завданням для збереження здоров'я майбутніх поколінь.

ВИСНОВКИ

Невиношування вагітності є універсальною реакцією матері та плода на негативні екзогенні та ендогенні впливи. Дисфункція плаценти є частою причиною репродуктивних втрат. Інкорпорований ^{137}Cs є одним із факторів, що порушують архітектуру плаценти. Екстремальні ефекти залежать від обсягу інкорпорованого ^{137}Cs і компенсаторної здатності плаценти. Сьогодні внутрішнє опромінення ^{137}Cs можливе за умов вживання продукції сільськогосподарського виробництва. На жаль, рівень забруднення продуктів харчування радіонуклідами залишається вищим за допустимий. Проживання в районах зі стандартним радіаційним фоном не гарантує відсутності радіонуклідів у сільськогосподарській продукції. Підтвердженням є накопичення ^{137}Cs в плацентах жінок із різних регіонів України. Висока ефективність терапії із включенням «Яблупекту антиоксидантного» пов'язана з виведенням радіонуклідів та мінімізацією впливу внутрішнього опромінення, що дозволило знизити частоту передчасного переривання вагітності на 28,0 %. Враховуючи вищевикладене, для попередження репродуктивних втрат доцільно призначати «ЯПА» до зачаття всім жінкам України незалежно від регіону проживання.

ФІНАНСУВАННЯ

Дослідження виконувалось за державні кошти як науковий проект ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України» (реєстраційний номер 0118U000039).

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Відсутній.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Морфологічні та імунно-гістохімічні особливості пошкодження плаценти внаслідок інкорпорування ^{137}Cs / А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, Н. Я. Скрипченко та ін. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2022. Вип. 27. С. 452-472. <https://doi.org/10.33145/2304-8336-2022-27-474-494>.
2. Сучасний погляд на проблему передчасних пологів (Огляд літератури) / І. І. Воробйова, Т. С. Наквасюк, В. Б. Ткаченко, С. М. Толкач, А. А. Живецька-Денисова, Н. В. Рудакова. *Слово про здоров'я. Акушерство*. 2019. Вип. 22. №4. С.38-41.
3. Омелянець М. І., Хоменко М. І. Оцінка стану нормативно-правового регулювання питань протирадіаційного захисту населення у зв'язку з Чорнобильською катастрофою. *Медичні перспективи*. 2011. Т. XVI. № 1. С. 104–108.
4. A new era of low-dose radiation epidemiology / C. M. Kitahara, M. S. Linet, P. Rajaraman, E. Ntowe, A. Berrington de González. *Current Environmental Health Reports*. 2015. Vol. 2, issue 3. P. 236–249. <https://doi.org/10.1007/s40572-015-0055-y>.
5. Long-term effects of radiation exposure on health / K. Kamiya, K. Ozasa, S. Akiba, O. Niwa, K. Kodama, N. Takamura, E. K. Zharieva, Y. Kimura, R. Wakeford. *Lancet*. 2015. Vol. 386, no 9992. P. 469-478. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61167-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61167-9).
6. Chernobyl: prenatal loss of four hundred male fetuses in the Czech Republic / M. Peterka, R. Peterková, Z. Likovský. *Reproductive Toxicology*. 2004. Vol. 18, no 1. P. 75-79. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2003.10.010>.
7. Darby S. C., Inskip P. D. Ionizing radiation: future etiologic research and preventive strategies. *Environmental Health Perspectives*. 1995. Vol. 103, suppl. 8. P. 245-249. <https://doi.org/10.1289/ehp.95103s8245>.

8. Бази́ка Д. А., Присяжнюк А. Є. Онкологічні ефекти Чорнобильської катастрофи у віддаленому 35-річному після аварійному періоді. *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2021. Т. 27, № 2. С. 133-139. <https://doi.org/10.37621/JNAMSU-2021-2-7>.
9. Хоменко І. М. Дози опромінення та оцінка заходів радіологічного захисту населення найбільш радіоактивно забруднених територій України. *Медичні перспективи*. 2014. Т. XIX. № 3. С. 92-96. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2014.3.30410>.
10. Тридцять п'ять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки, стратегії захисту та відродження: Національна доповідь України. Київ, 2021. 283 с. [ISBN 978-966-7656-10-2](https://doi.org/10.33145/2304-8336-2022-27-167-187).
11. Радіаційно забруднені території Чернігівської області України: радіаційно-екологічне та медико-демографічне минуле та сучасне / Н. В. Гунько, О. М. Іванова, Н. В. Короткова та ін. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2022. Вип. 27. С. 167-187. <https://doi.org/10.33145/2304-8336-2022-27-167-187>.
12. Комплексний радіаційно-гігієнічний моніторинг мешканців радіоактивно забруднених територій Житомирської області у 2021 році / В. В. Василенко, М. С. Курята, В. В. Морозов та ін. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2022. Вип. 27. С. 150-166. <https://doi.org/10.33145/2304-8336-2022-27-150-166>.
13. Основи радіаційної медицини: Навчальний посібник / О. П. Овчаренко, А. П. Лазар, Р. П. Матюшко. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002. 208 с. [ISBN 966-7733-27-0](https://doi.org/10.33145/2304-8336-2022-27-150-166).
14. Допустимі рівні вмісту радіонуклідів ^{137}Cs , ^{90}Sr у продуктах харчування: Гігієнічний норматив ГН 6.6.1.1-130-2006. Київ: МОЗ України, 2006. 22 с.
15. Пилипенко М. І. Радіаційна медицина: навчальний посібник. Київ: Медицина, 2013. 224 с. <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/2847>.
16. Особливості формування функціональної системи «мати-плацента-плід» під впливом малих доз радіації / А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, Н. Я. Скрипченко та ін. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2022. Т. XII, № 4 (46). С. 21-30. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.4>.
17. Плацента як дзеркало вагітності / А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, В. Б. Ткаченко та ін. *Здоров'я жінчини*. 2019. № 3. С. 101-106. <https://doi.org/10.15574/HW.2019.139.101>.
18. Плацентарні маркери невиношування вагітності / А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, Н. Я. Скрипченко, С. М. Толкач, С. М. Раздайбедін, Ю. М. Бондаренко. *Патологія*. 2021. Т. 18. № 3 (53). С. 328-339. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.3.232302>.
19. Гормонально-метаболическі особливості фетоплацентарного комплексу у вагітних-переміщених осіб / І. А. Жабченко, Н. Г. Корнієць, С. В. Тертична-Телюк. *Запорізький медичний журнал*. 2020. № 1. С. 79-85. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.1.194541>.
20. Засоби захисту організму від дії іонізуючого випромінювання: навчальний посібник / Л. М. Васько, В. Ф. Почерняєва, В. П. Баштан. Київ: «Медицина», 2019. 112 с.
21. Саидова (Мирзоева) Р. С. Сорбционная активность пектиновых полисахаридов к ионам двухвалентных металлов: дис. ... канд. технич. наук: 02.00.04 / ГНУ «Институт химии имени В. И. Никитина» НАН Таджикистана. Душанбе, 2021. 124 с.
22. Ittrich G. Eine methode zur chemischen bestimmung von oestrogenen hormonen in blut, milch und colostrums. *Ztschr. Physiol. Chem.* 1960. Bd. 320. no 1. P. 103-110. <https://doi.org/10.1515/bchm2.1960.320.1.103>.
23. Мікронізований прогестерон у профілактиці і лікуванні невиношування вагітності / І. І. Воробйова, С. М. Толкач, В. Б. Ткаченко, А. А. Живецька-Денисова, Н. В. Рудакова. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2019. Т. 9. № 3. С. 3-11.
24. Козак Ю. С. Механізми дії антиоксидантів у модуляції терапевтичного ефекту протипухлинних препаратів на моделях експериментальних пухлин у миші: дис. ... канд. біол. наук: 03.00.04 / Львівський національний університет імені Івана Франка. Львів, 2019. 216 с.
25. Paul P., Unnikrishnan M., Nagappa A. Phytochemicals as radioprotective agents – a review. *Indian Journal of Natural Products and Resources*. 2011. Vol. 2. no 2. P. 137-150.

26. Значення оцінки імпульсної доплерометрії судин матково-фетоплацентарного комплексу при плацентарній дисфункції / Ю. П. Вдовиченко, Т. М. Бабкіна, Н. К. Волик, А. М. Марченко. *Здоровье женщины*. 2013. № 9. С. 87-90.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Живецька-Денисова Алла Антонівна - канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділення наукових проблем невиношування вагітності, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

*E-mail: alla.zhivetskaya.denisova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8418-5740>

Воробйова Ірина Іванівна - д-р мед. наук, керівник відділення наукових проблем невиношування вагітності, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

e-mail: doctor.irina.v@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6836-5845>

Рудакова Надія Валеріївна - канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення наукових проблем невиношування вагітності ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна).

e-mail: nadiyarudakova2020@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7605-8792>

Лозова Лілія Анатоліївна - молодший науковий співробітник відділення впровадження та вивчення ефективності сучасних медичних технологій в акушерстві та перинатології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

e-mail: lilya.lozova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7118-6899>

Шамасва Олена Володимирівна - канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення впровадження та вивчення ефективності сучасних медичних технологій в акушерстві та перинатології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

Стрижак Світлана Костянтинівна - науковий співробітник лабораторії ендокринології та біохімії, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

e-mail: llanalana1@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8331-4050>

Конт. Живецька-Денисова Алла Антонівна alla.zhivetskaya.denisova@gmail.com

тел. (050) 3514372