УДК 618.36:614.876:618.39-021.3-085:615.332

ПЕКТИНОТЕРАПІЯ - МЕТОД ПРОФІЛАКТИКИ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ІНТРАПЛАЦЕНТАРНИМ НАКОПИЧЕННЯМ РАДІОНУКЛІДІВ.

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

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

Резюме

Вступ. На сьогоднішній день фактори зовнішнього середовища відіграють вирішальну роль у патогенезі невиношування вагітності. Екологія України постраждала через аварію на Чорнобильській АЕС, яка не має аналогів за кількістю радіонуклідів, що потрапили у довкілля, площею ураження і наслідками. У сучасних умовах люди піддаються впливу радіоактивних речовин через їжу. Серед 200 радіонуклідів, які потрапили в навколишнє середовище, ^{137}Cs становить найбільшу небезпеку в довгостроковій перспективі через забруднення ґрунту та води. Внутрішнє опромінення є однією з причин репродуктивних втрат. Накопичення ^{137}Cs у плаценті порушує її архітектуру, функціональну здатність та перекисний гемостаз. Дефекти детоксикації, викликані ^{137}Cs, потребують корекції для запобігання репродуктивним втратам.

Мета дослідження: визначити ефективність пектинової терапії щодо попередження репродуктивних втрат, пов'язаних із інкорпорацією ^{137}Cs у плаценту.

Матеріали і методи. Відповідно до плану дослідження до першої (дослідної) групи увійшли 153 жінки з репродуктивними втратами в анамнезі та ознаками переривання поточної вагітності; до другої (контрольної) групи - 30 жінок з неускладненим анамнезом і вагітністю. Стаття базується на результатах наших попередніх досліджень, які стосуються особливостей функціонування системи детоксикації при невиношуванні вагітності внаслідок накопичення ^{137}Cs у плаценті. Встановлено зв'язок між перебігом редокс-процесів, сценаріями вагітності та активністю ^{137}Cs у плаценті. Враховуючи те, що однією з причин передчасного переривання вагітності є реакція плаценти на опромінення ^{137}Cs, до заходів профілактики репродуктивних втрат включено «Яблупект антиоксидантий» («ЯПА»), що має високий сорбційний потенціал. Ефективність терапії оцінювали шляхом поділу вагітних на підгрупи: 1А - без «ЯПА» і 1В - з «ЯПА». Критеріями ефективності лікування були показники антиоксидантного захисту та сценарії вагітності.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою Microsoft Excel (2016) та кутового перетворення Фішера. Різницю між порівняльними значеннями вважали достовірною при $p < 0,05$ (індекс вірогідності більше 95 %).

Дозвіл на проведення досліджень отримано від Комісії з медичної етики ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (протокол № 3 від 07.06.2017).

НДР «Розробити новітні та вдосконалити існуючі технології діагностики, профілактики та лікування передчасного переривання вагітності у жінок з невиношуванням з урахуванням паспорта плаценти» (2018-2020 рр.). Шифр ВН.20.00.02.18, № держреєстрації 0118U000039, КПКВ 6561040.

Результати дослідження. Було встановлено, що внутрішнє опромінення ^{137}Cs порушує архітектоніку та функціональну здатність плаценти. Накопичення в плаценті до 1,0 Бк/кг ^{137}Cs не впливає на перебіг вагітності. Компенсаторна здатність плаценти залишається збереженою при накопиченні від 1,1 до 4,4 Бк/кг ^{137}Cs. Внутрішнє опромінення з активністю 4,5-10,4 Бк/кг ^{137}Cs призводить до пошкодження материнської строми плаценти та передчасних пологів у 28-36^{+6} тижнів. Внаслідок накопичення понад 10,4 Бк/кг ^{137}Cs пошкоджуються материнські та плодові структури плаценти, що призводить до ранніх передчасних пологів та антенатальної загибелі плода.

Біохімічним підсилювачем променевої дії є активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Малоновий діальдегід є індикатором активації ПОЛ. Підвищення вмісту МДА в крові в I триместрі на 8,7 % від референтних значень допустимо. Збільшення МДА на 17,4 % є тригером пізніх передчасних пологів. Збільшення МДА на 23,4 % вказує на високу ймовірність ранніх передчасних пологів. Потужним антиоксидантом, здатним нейтралізувати продукти ПОЛ є супероксиддисмутаза. Проявом оксидативного стресу та тригером передчасних пологів є зниження активності СОД у крові більше ніж на 11,1 % від референтних значень. Зниження активності СОД крові в II триместрі на 26,3 % свідчить про декомпенсацію адаптаційних механізмів, що призводить до ранніх передчасних пологів і антенатальної втрати плода.

Висновки. Розробити оптимальні заходи лікування і профілактики НВ з універсальною ефективністю неможливо через багатофакторність патології. Використання «ЯПА» у складі патогенетичної терапії НВ дозволяє розраховувати на його високу ефективність. Ефективність «ЯПА» пояснюється мінімізацією променевого впливу на плаценту за рахунок прискореного виведення ^{137}Cs при збереженні функціональної здатності плаценти.

На фоні «ЯПА» спостерігається зменшення дефіциту СОД та надлишку МДА в крові, збільшення кількості своєчасних пологів на 27,9 %, зменшення випадків передчасних пологів на 11,4 %, та спонтанних абортів на 11,0 %, зупинки розвитку ембріона на 5,5 %. Завдяки

«ЯПА» вдалося позбутися ранніх передчасних пологів, що призвело до збільшення частоти пізніх передчасних пологів на 0,9 %. Водночас мінімальний гестаційний термін передчасних пологів збільшено до 34 тижнів, що покращує перспективи новонароджених. «ЯПА» доцільно призначати з преґравідарного періоду та під час вагітності всім жінкам незалежно від регіону проживання.

Ключові слова: невиношування вагітності; плацента; ^{137}Cs; внутрішнє опромінення; перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист; пектинотерапія.

Вступ

Актуальною проблемою практичного акушерства донині залишається невиношування вагітності (НВ), частота якого в Україні досягає 25 % [1-3]. Причини НВ різноманітні [1-11]. Незважаючи на широкий спектр відомих факторів, у 41,2 % жінок неможливо встановити причину переривання вагітності [1, 2]. Висока частота невиношування спонукає до пошуку нових ланок у патогенезі цієї патології. У сучасному світі існує зв'язок НВ з екологічними та соціальними факторами [2, 9, 10].

Екологія в Україні постраждала внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) [12-17]. У квітні 1986 року в навколишнє середовище було викинуто понад 200 ізотопів. Площа радіаційного забруднення досягла 53,5 тис. км^2. Радіаційне забруднення екосистем є джерелом опромінненя людини. Через 38 років екологічний стан України покращився завдяки розпаду і перерозподілу ізотопів у навколишньому середовищі. Незважаючи на це, питання віддалених наслідків Чорнобильської катастрофи не втратило своєї актуальності для населення.

Найбільш небезпечним у довгостроковій перспективі через забруднення ґрунту, питної води та продуктів рослинного походження є радіоцезій – радіонуклід хімічного елемента цезію атомним номером 55 і масовим числом 137. Радіоцезій є основним компонентом техногенного радіоактивного забруднення біосфера, що утворюється шляхом поділу ядер урану, плутонію і торію під впливом теплових і швидких нейтронів. ^{137}Cs є бета- та гамма-випромінювачем з періодом напіврозпаду 30 років і біологічним періодом напіврозпаду 100 днів у дорослих і 20-50 днів у дітей. ^{137}Cs інтенсивно сорбується ґрунтом і донними відкладеннями. Поведінка радіоцезію відповідає хімічним властивостям лужного металу та потужного відновника [18-20].

Через 38 років після аварії на ЧАЕС радіоактивне опромінення людини можливе через продукти харчування. Джерелами ^{137}Cs для людини є молоко, м'ясо, яйця, лісові ягоди, гриби. Рівень радіоактивного забруднення цих продуктів залишається високим [13-17, 20]. У зв'язку з активним продуктообміном між регіонами проживання на вільних від радіації територіях не гарантує відсутності радіонуклідів у їжі. Після надходження в організм ^{137}Cs накопичується в

органах і системах з підвищеною радіочутливістю. Таким органом є плацента, компенсаторна здатність якої визначає сценарії вагітності. Причиною репродуктивних втрат є декомпенсація плацентарної ємності.

Відсутність у вагітних еволюційної резистентності до радіоактивних речовин сприяє функціональним і органічним порушенням в системі «мати-плацента-плід». Накопичення у плаценті ^{137}Cs викликає напругу симпатоадреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем. Внутрішній вплив ^{137}Cs порушує архітектоніку плаценти, окисно-відновні процеси, синтез гормонів, матково-плацентарну та плацентарно-фетальну мікроциркуляцію. Наслідки залежать від дози ^{137}Cs, інтенсивності виведення з організму та адекватного антиоксидантного захисту [9, 10].

Будь-який патологічний процес розвивається на тлі активації прооксидантних реакцій, що вимагає мобілізації антиоксидантного захисту. Численні дослідження підтверджують роль радіаційно-індукованого оксидативного стресу в НВ [21-23].

Система антиоксидантного захисту складається з чотирьох ступенів. На першому етапі токсичні речовини перетворюються на кисень і воду за участю каталази, супероксиддисмутази (СОД) і церулоплазміну. На другому етапі гідрофільні метаболіти зв'язуються з глутатіоном. Ферментами другої фази детоксикації є ариламінацетил-, метил-, глюкуронозил- і глутатіон-S-трансфераза. Антиоксидантний захист заснований на реакціях кон'югації з глутатіоном. Виснаження його ендогенних резервів уповільнює детоксикацію. Третій етап - виведення кон'югованих похідних з організму через легені, нирки і кишечник. Четверта стадія пов'язана з репаративною регенерацією пошкоджених молекул. [24, 25].

Пектини забезпечують необхідну підтримку для правильного функціонування системи детоксикації. Завдяки комплексоутворенню вони можуть виводити з організму радіонукліди. Реакція плаценти на внутрішнє опромінення вимагає радіопротекції, щоб запобігти втратам вагітності. З огляду на це приділено увагу пектинотерапії [26-29].

Мета

Визначити ефективність пектинової терапії щодо попередження репродуктивних втрат, пов'язаних із інкорпорацією ^{137}Cs у плаценту.

Матеріали та методи

Стаття ґрунтується на результатах наших попередніх досліджень щодо функціонування системи детоксикації при НВ внаслідок накопичення ^{137}Cs у плаценті [9, 10, 22, 23].

Відповідно до плану дослідження вагітних поділено на групи: до першої увійшли 153 жінки з репродуктивними втратами в анамнезі та ознаками переривання поточної вагітності.

Групу контролю склали 30 жінок з неускладненим анамнезом і вагітністю. Найбільше жінок було з Києва та області (69,4 %); із західної, східної та центральної України відповідно 8,2 %, 5,5 % та 16,9 % вагітних. Середній вік обстежених - 33,4 ± 5,2 року. Понад 37,3 % жінок першої групи страждали від звичного НВ. У них було від 2 до 9 повторних викиднів, переважно в І триместрі. Майже 20,9 % жінок раніше народжували передчасно. З досвідом антенатальних втрат в 34, 36 і 38 тижні вагітності було 4,6 % жінок. У минулому гормональний дисбаланс був виявлений у 73,3 % жінок, тромбофілія - у 30,1 % випадків, інфекція - у 53,0 % пацієнтів, а цервікальна недостатність - у 33,3 % осіб. Поєднання факторів спостерігалося в 90 % випадків. Кожна невдала вагітність сприяла виснаженню репродуктивного резерву. Тому, напередодні зачаття і під час вагітності жінкам призначали патогенетичну терапію виявлених порушень, що не завжди було ефективним. Відповіддю на питання щодо різних сценаріїв вагітності на тлі схожих факторів було виявлення у плацентах ^{137}Cs. Його ефекти пов'язані з порушенням гістологічної будови плаценти, мікроциркуляції, окисно-відновних, гормональних та імунних процесів. Плацентарна дисфункція призводить до репродуктивних втрат. Екстремальні ефекти залежать від активності ^{137}Cs і компенсаторної здатності плаценти [22, 23].

Так, за даними β-спектрометрії в плацентах контрольної групи виявлено накопичення до 1,0 Бк/кг ^{137}Cs без порушення їх архітектоніки. Гістологічні зміни в плацентах першої групи залежні від поглиненої дози ^{137}Cs. Активність 1,1−4,4 Бк/кг ^{137}Cs порушує мікроциркуляцію та призводить до дистрофічних змін у плаценті. При цьому плацента залишається функціонально дієздатною. Виношування вагітності вважається перспективним. Внутрішнє опромінення 4,5–10,4 Бк/кг ^{137}Cs є тригером для пізніх передчасних пологів через пошкодження материнської поверхні плаценти. Внутрішнє опромінення з активністю понад 10,4 Бк/кг ^{137}Cs внаслідок пошкодження материнських і плодових структур плаценти є найбільш імовірною причиною ранніх передчасних пологів і внутрішньоутробної смерті плода [9, 10].

Тяжкість радіаційного ураження пропорційна швидкості виведення радіонуклідів з організму. Основним принципом етіотропної терапії є припинення або зниження променевого навантаження на відповідальний орган [30]. Серед засобів індивідуального радіозахисту особлива увага приділяється пектинам, які утворюють комплекси з радіонуклідами для виведення з організму [26, 27]. Виходячи з цього, «Яблупект антиоксидантий» («ЯПА») включено до комплексної терапії НВ. «ЯПА» містить яблучний пектин, екстракти шипшини, кропиви, м'яти, ехінацеї, стевії. «ЯПА» призначали жінкам до зачаття по три таблетки на добу впродовж місяця. Кількість курсів не обмежена. На протязі вагітності лікування проводили в І, ІІ і ІІІ триместрах. Ефективність терапії оцінювали шляхом поділу вагітних на підгрупи: 1А - без «ЯПА» і 1В - з «ЯПА». Критеріями ефективності лікування були показники

антиоксидантного захисту та сценарії вагітності. Особливості окисно-відновних процесів у вагітних першої групи вивчали шляхом проведення біохімічного дослідження.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою Microsoft Excel (2016) та кутового перетворення Фішера. Різницю між порівняльними значеннями вважали вірогідною при $p < 0,05$ (індекс вірогідності більше 95%).

Дозвіл на проведення досліджень отримано від Комісії з медичної етики ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (протокол № 3 від 07.06.2017).

НДР «Розробити новітні та вдосконалити існуючі технології діагностики, профілактики та лікування передчасного переривання вагітності у жінок з невиношуванням з урахуванням паспорта плаценти» (2018-2020 рр.). Шифр ВН.20.00.02.18, № держреєстрації 0118U000039, КПКВ 6561040.

Результати та обговорення

Плацентарна недостатність супроводжує майже всі гестаційні ускладнення, основу яких складають анатомічні порушення і аномальний ангіогенез. Функціонування клітинних мембран пов'язане зі станом перекисного гемостазу. Радіація в організмі людини викликає окислювальний стрес. У жінок 1А підгрупи з І триместру в крові підвищується рівень дієнових кон'югатів (ДК), гідропероксидів ліпідів, малонового діальдегіду (МДА) і аніон-радикального кисню. Високі концентрації реактивного кисню в міжворсинчастому просторі спричиняють пошкодження хоріального дерева, крововиливи та інфаркти плаценти. Виснаження системи антиоксидантного захисту активує арахідоновий каскад і синтез простагландинів. Надмірна експресія CO_2 викликає денатурацію білка, деструкцію тканин і внутрішньоутробну загибель плода. Вирішальну роль відіграє поглинена доза радіації [9, 10, 22, 23].

Малоновий діальдегід є індикатором активації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Його рівень у крові вагітних має значення для прогнозування результатів вагітності. Високий вміст МДА в крові на початку вагітності свідчить про вірогідність плацентарної дисфункції, передчасних пологів і внутрішньоутробної втрати плода. Підвищення МДА на 8,7 % порівняно з контролем у вагітних 1А підгрупи до 12 тижнів було прийнятним, оскільки вагітність у них закінчилася своєчасними пологами (СП). Підвищення МДА в І триместрі на 17,4 % є тригером для пізніх передчасних пологів (ППП). Збільшення МДА у І триместрі на 23,4 % порівняно з контролем підвищує ризик ранніх передчасних пологів (РПП) (табл. 1, рис. 1) [23].

Таблиця 1

Динаміка МДА залежно від сценарію вагітності та методу лікування, M ± m

Групи з підгрупами		МДА, мкмоль/мл		
		до 12 тижнів	13-24 тижнів	25-28 36 тижнів
1А	СП (n=38)	139,6 ± 4,1[1]	137,6 ± 2,9	144,5 ± 3,2
	ППП (n=13)	150,8 ± 2,6[1, 2]	144,0 ± 2,0[1, 2]	152,1 ± 2,9[1, 2]
	РПП [NB!] (n=9)	158,4 ± 4,2[1, 2, 3]	151,6 ± 2,9[1, 2, 3]	160,0 ± 3,2[1, 2, 3]
1В	СП (n=64)	135,5 ± 4,1	134,7 ± 2,9	141,3 ± 3,2
	ППП (n=15)	151,2 ± 3,4[1]	145,4 ± 2,5[1]	153,0 ± 3,1[1]
Контрольна (n=30)		128,4 ± 3,7	136,4 ± 2,9	142,6 ± 3,6

Примітки: [1]вірогідність різниці щодо показника контролю, $p < 0,05$;

[2]вірогідність різниці щодо показника 1А підгрупи (СП), $p < 0,05$;

[3]вірогідність різниці щодо показника 1А підгрупи (ППП), $p < 0,05$;

[NB!]для РПП - 25-27^{+6} тижнів.

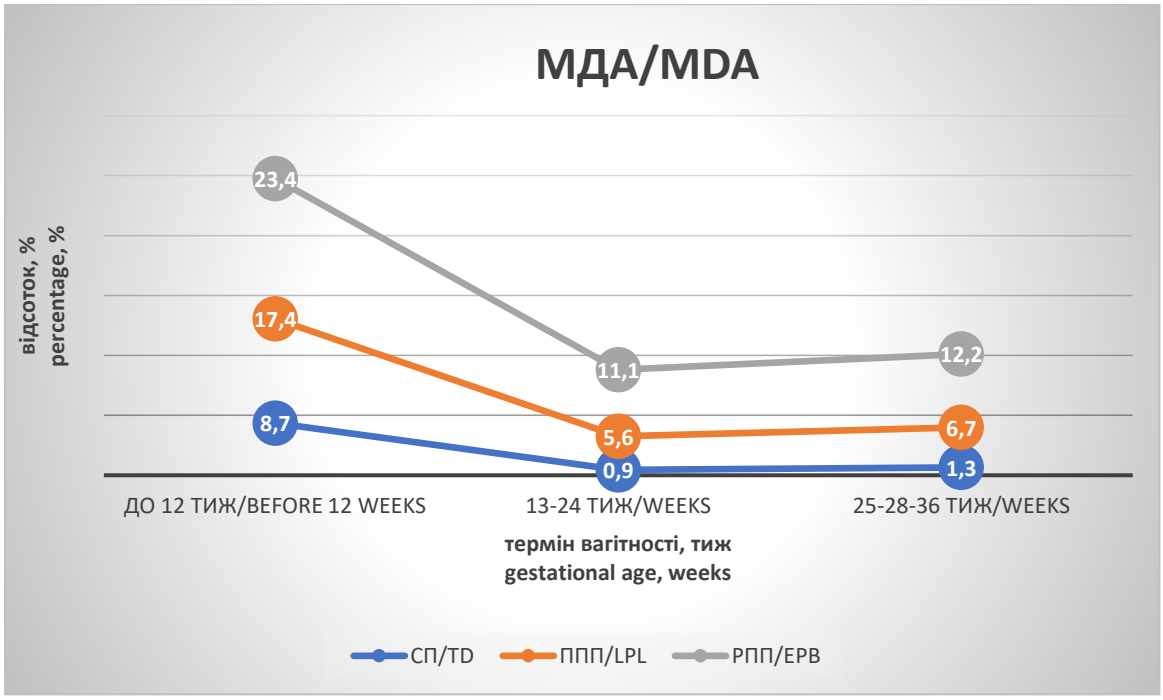

Рис. 1. Відсоткове підвищення рівня МДА в крові вагітних 1А підгрупи відносно контролю.

Підтримка належного рівня антиоксидантів має вирішальне значення для пролонгації вагітності. Дослідження [24, 24, 28] показують, що такі ферменти, як супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатіонпероксидаза і відновлений глутатіон, відіграють життєво важливу роль у забезпеченні належного антиоксидантного захисту організму. Проте у вагітних 1А підгрупи з І триместру в крові було виявлено недолік каталази, відновленого глутатіону, глутатіонпероксидази і СОД [9, 22, 23]. Вичерпання резерву відновленого глутатіону викликає накопичення в організмі вільних радикалів. Інтенсифікація утворення активного кисню

призводить до окисного стресу і загибелі клітин. Антиоксидантна система нейтралізує його руйнівну дію.

З активністю СОД пов'язані компенсаторні можливості системи «мати-плацента-плід». Зниження активності СОД у вагітних 1А підгрупи у І триместрі на тлі високого рівня МДА у крові свідчить про порушення механізму детоксикації та формування первинної плацентарної недостатності. Проявом оксидативного стресу та тригером передчасних пологів у вагітних 1А підгрупи було зниження активності СОД у крові на 11,1 %. Зниження активності СОД крові в ІІ триместрі на 26,3 % свідчить про декомпенсацію адаптаційних механізмів, що призводить до ранніх передчасних пологів і антенатальної втрати плода (табл. 2, рис. 2).

Таблиця 2

Динаміка СОД залежно від сценарію вагітності та методу лікування, M ± m

Групи з підгрупами		СОД, ум.од. акт/мл/хв		
		до 12 тижнів	13-24 тижнів	25-28-36 тижнів
1А	СП (n=38)	51,0 ± 2,6	57,6 ± 2,7	57,9 ± 2,3
	ППП (n=13)	47,7 ± 2,8	54,2 ± 2,9[1]	51,7 ± 2,4[1]
	РПП [NB!] (n=9)	44,8 ± 2,7[1, 2]	45,1 ± 2,8[1, 2, 3]	39,8 ± 2,2[1, 2, 3]
1В	СП (n=64)	53,6 ± 2,8	60,3 ± 2,9	60,2 ± 2,4
	ППП (n=15)	50,6 ± 2,8	57,2 ± 2,9	52,1 ± 2,4[1]
Контрольна (n=30)		54,8 ± 3,6	61,2 ± 1,4	62,4 ± 2,6

Примітки: [1]вірогідність різниці щодо показника контролю, $p < 0,05$;

[2]вірогідність різниці щодо показника 1А підгрупи (СП), $p < 0,05$;

[3]вірогідність різниці щодо показника 1А підгрупи (ППП), $p < 0,05$;

[NB!]для РПП - 25-27^{+6} тижнів.

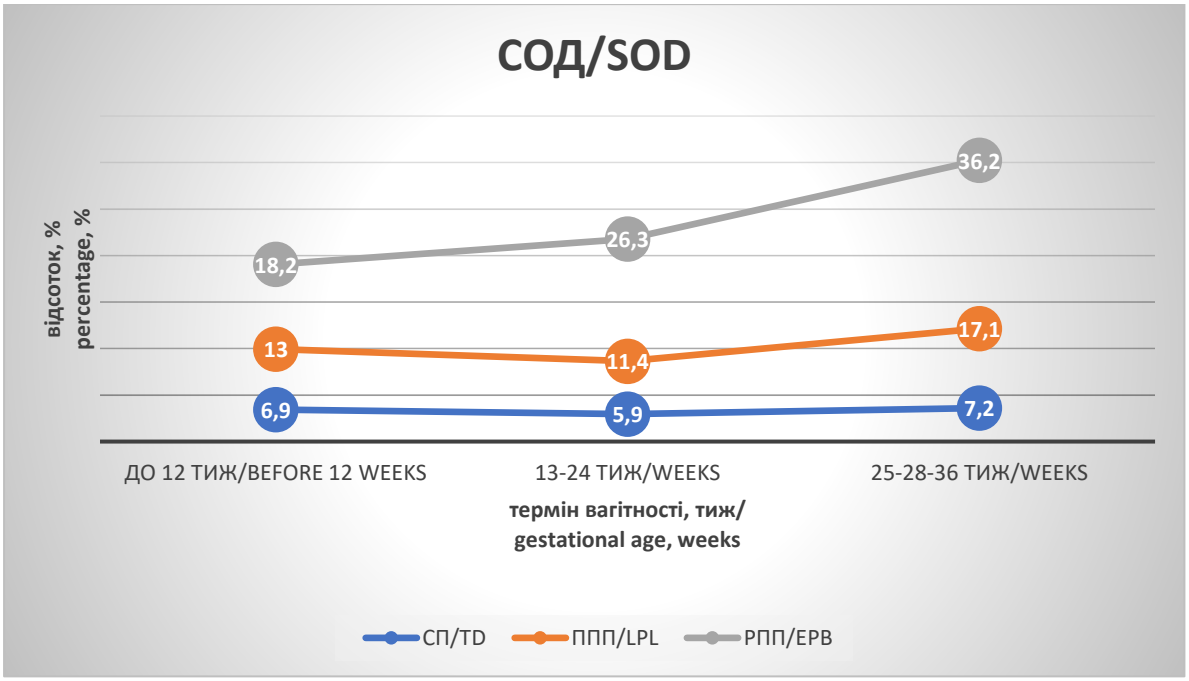

Рис. 2. Відсоток дефіциту СОД в крові вагітних 1А підгрупи відносно контролю.

Таким чином, дефекти ПОЛ та системи антиоксидантного захисту викликають органну і тканинну гіпоксію. Підвищення вмісту в крові малонового діальдегіду і зниження активності супероксиддисмутази пов'язані з тяжкістю променевого ураження. Накопичення реактивного кисню призводить до руйнування клітин. Надекспресія CO_2 запускає механізми переривання вагітності: арахідоновий каскад і синтез простагландинів [9, 25]. У 38 жінок 1А підгрупи вагітність закінчилася своєчасними пологами, у 13 осіб – пізніми передчасними пологами, у 9 жінок – ранніми передчасними пологами.

Мінімізація впливу внутрішнього опромінення пов'язана з обмеженням надходження радіонуклідів в організм людини, блокуванням всмоктування та прискоренням виведення. Визначення шляхів зменшення кількості радіонуклідів під час міграції трофічними ланцюгами є актуальною проблемою радіобіології та радіоекології. Медицина спрямована на розробку механізмів прискореного виведення радіоізотопів з організму. Ефективним засобом видалення радіонуклідів є сорбція. Високий сорбційний потенціал мають пектини, які адсорбують до 30-40 % ^{137}Cs, зменшуючи його руйнівний вплив. Цілющі властивості пектинів визначаються їх комплексоутворювальною здатністю, яка залежить від наявності карбоксильних груп [26-29].

Виходячи з цього, до лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на збереження вагітності, рекомендовано включати «Яблупект антиоксидантний». «ЯПА» підвищує окисно-відновну, фагоцитарну активність, стійкість до інфекцій, детоксикаційну функцію печінки. «ЯПА» є тригером подій, які індукують експресію СОД, каталази, глутатіон-S-трансферази (GST), глутатіонпероксидази. Глутатіон (GSH) нейтралізує надлишок активних форм кисню, що утворюються в організмі вагітної внаслідок радіаційного стресу. Гідрофільний глутатіон зв'язується з гідрофобними токсичними речовинами для виведення із жовчю. GST каталізує реакції кон'югації з глутатіоном. В еритроцитах вагітних 1В підгрупи активність GST була в 1,8 рази вищою, ніж у 1А підгрупі (3,32 ± 0,18 ХДНБ-СГ мкмоль/мг білка/хв проти 1,88 ± 0,16 ХДНБ-СГ мкмоль/мг білка/хв; $p < 0,05$). Це підтверджує ефективність «ЯПА».

Внутрішнє опромінення порушує архітектуру плаценти. Тяжкість наслідків залежить від тривалості опромінення і компенсаторної здатності плаценти. Супероксиддисмутаза - потужний антиоксидант, який інактивує вільні радикали в місці утворення, перешкоджаючи їх дифузії. Інформація про динаміку СОД та МДА залежно від перебігу вагітності та методу лікування наведена в таблицях 1 та 2 та доповнена рисунками 3 та 4. Достовірне зниження дефіциту СОД та надлишку МДА в крові спостерігалося у вагітних, які приймали «ЯПА».

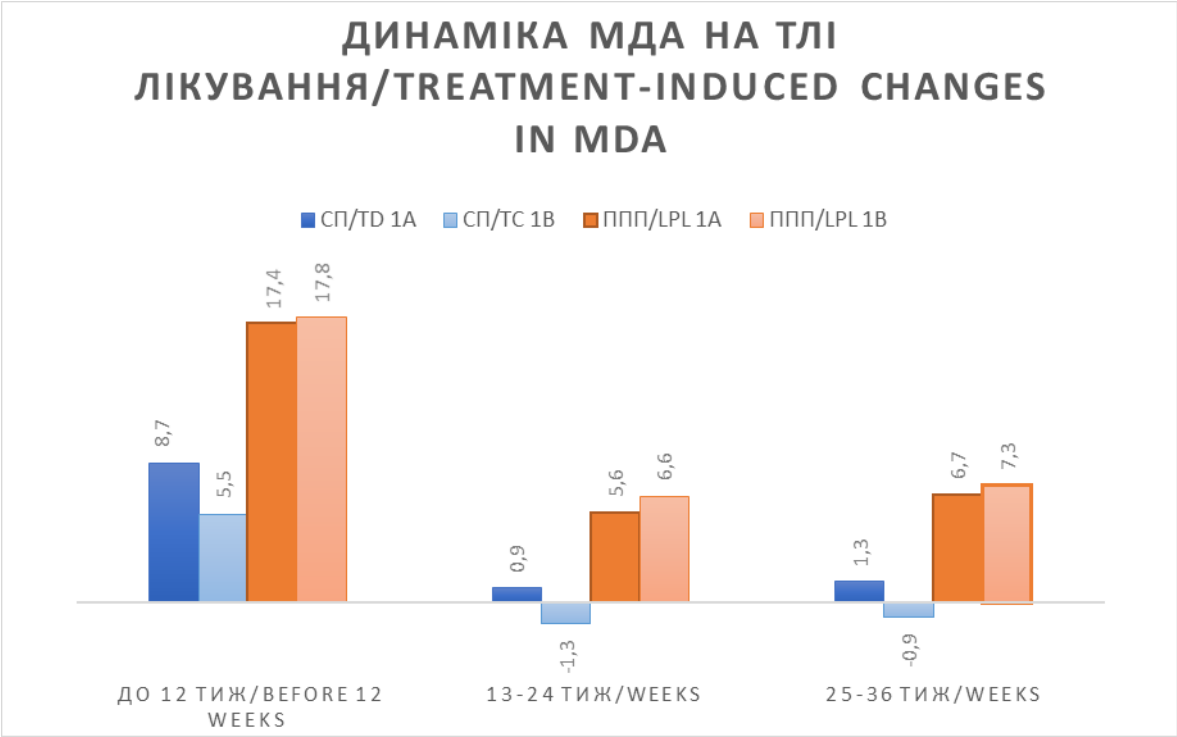

Рис. 3. Динаміка МДА відносно контролю в крові вагітних першої групи під впливом лікування, у відсотках.

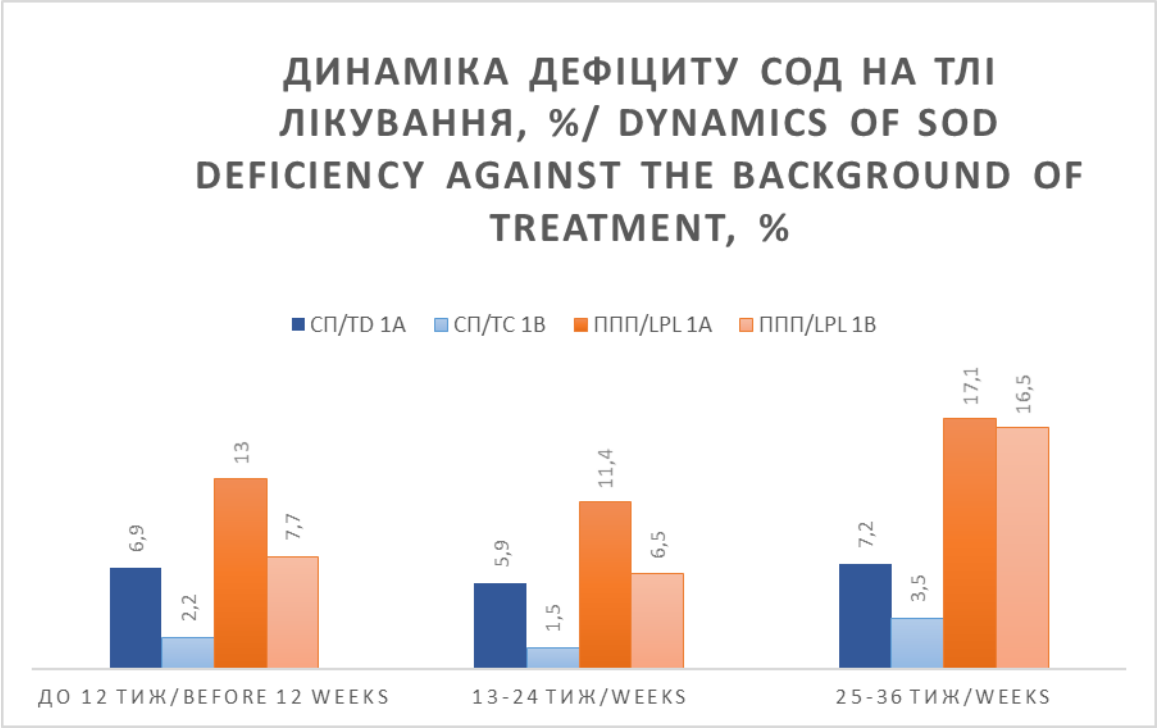

Рис. 4. Динаміка дефіциту СОД відносно контролю в крові вагітних першої групи на тлі лікування, у відсотках.

Терапія з «ЯПА» покращує сценарії вагітності (табл. 3). «ЯПА» у складі патогенетичної терапії НВ сприяв збільшенню кількості своєчасних пологів на 27,9 % за рахунок зменшення випадків передчасних пологів на 11,4 %, самовільних абортів на 11,0 %, зупинки розвитку

ембріона на 5,5 %. З «ЯПА» стало можливим уникнути ранніх передчасних пологів. Однак, це призвело до збільшення частоти пізніх передчасних пологів на 0,9 %. Термін передчасних пологів при цьому збільшився до 34 тижнів, що покращило перспективи для новонароджених (табл. 4). Збільшення гестаційного терміну передчасних пологів сприяло зниженню частоти тяжкої асфіксії у новонароджених на 18,7 %, гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи на 13,5 %, респіраторного дистресу на 17,3 %, внутрішньо-шлуночкового крововиливу II-III ступеня на 12,7 %.

Таблиця 3

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

Сценарії вагітності	Підгрупа		Ефективність, %
	1А (n=73)	1В (n=80)	
Своєчасні пологи	38 (52,1)	64 (80,0)	+ 27,9
Передчасні пологи: Ранні передчасні пологи Пізні передчасні пологи	22 (30,1) 9 (12,3) 13 (17,8)	15 (18,7) - 15 (18,7)	- 11,4 - 12,3 + 0,9
Мимовільний викидень: а) в I триместрі б) у II триместрі	9 (12,3) 4 (5,5) 5 (6,8)	1 (1,3) 1 (1,3) -	- 11,0 - 4,2 - 6,8
Зупинка розвитку ембріона	4 (5,5)	-	- 5,5

Таблиця 4

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

Патологічні стани	Підгрупа		Ефективність, %
	1А (n=57)	1В (n=79)	
Тяжка асфіксія	15 (26,3)	6 (7,6)	-18,7
Помірна асфіксія	10 (17,5)	5 (6,3)	-11,2
Гіпоксично-ішемічне ураження цнс	12 (21,1)	6 (7,6)	-13,5
Синдром пригнічення	13 (22,8)	6 (7,6)	-15,2
Синдром збудження	2 (3,5)	-	- 3,5
Вроджена пневмонія	17 (29,8)	19 (24,1)	-5,7
Внутрішньошлуночковий крововилив I ступеня	4 (7,0)	3 (3,8)	-3,2
Внутрішньошлуночковий крововилив II-III ступеня	8 (14,0)	1 (1,3)	- 12,7
Субепендимальний крововилив	9 (15,8)	3 (3,8)	-12,0
Респіраторний дистрес-синдром	12 (21,1)	3 (3,8)	-17,3
Затримка внутрішньоутробного розвитку плода	13 (22,8)	6 (7,6)	-15,2

Таким чином, внутрішньоплацентарний вплив ^{137}Cs викликає окислювальний стрес, який порушує архітектуру і функціональну здатність плаценти. «Яблупект антиоксидантний»

у складі комплексної патогенетичної терапії НВ демонструє високу ефективність. «ЯПА» сприяє зниженню руйнівної дії радіоцезію шляхом декорпорації та прискореного виведення з організму. Профілактика плацентарної дисфункції - надійний спосіб збереження вагітності та здоров'я майбутніх поколінь.

Висновки

1. Біохімічним підсилювачем дії інкорпорованого в плаценті ^{137}Cs є активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ).

2. Рівень малонового діальдегіду є показником активації ПОЛ. Підвищення вмісту МДА в крові в I триместрі на 8,7 % від референтних значень допустимо, оскільки вагітність закінчується своєчасними пологами. Збільшення МДА на 17,4 % є тригером для пізніх передчасних пологів. Збільшення МДА на 23,4 % свідчить про високу ймовірність ранніх передчасних пологів.

3. Супероксиддисмутаза - потужний антиоксидант, що нейтралізує дію ПОЛ. Компенсаторна здатність системи «мати-плацента-плід» пов'язана з активністю СОД. Проявом оксидативного стресу та тригером передчасних пологів є зниження активності СОД у крові більше ніж на 11,1 % від референтних значень. Зниження активності СОД в крові у II триместрі на 26,3 % свідчить про декомпенсацію антиоксидантного захисту, що призводить до ранніх передчасних пологів і антенатальної втрати плода.

4. Дія «ЯПА» заснована на декорпорації та прискореному виведенні радіоцезію з організму. «ЯПА» знижує дефіцит СОД і надлишок МДА в крові. «ЯПА» покращує сценарії вагітності. При застосуванні «ЯПА» кількість своєчасних пологів зросла на 27,9 % за рахунок зменшення передчасних пологів на 11,4 %, спонтанних абортів на 11,0 %, зупинки розвитку ембріона на 5,5 %. З «ЯПА» вдається уникнути ранніх передчасних пологів. Збільшення терміну вагітності до 34 тижнів при передчасних пологах покращує перспективи новонароджених.

5. Через багатофакторність НВ неможливо розробити оптимальні лікувально-профілактичні заходи з універсальною ефективністю. Високу ефективність «ЯПА» можна розглядати лише в складі комплексної патогенетичної терапії НВ. «ЯПА» доцільно призначати з преґравідного періоду та впродовж вагітності всім жінкам незалежно від регіону проживання.

Перспективи подальших досліджень спрямовані на вирішення проблеми НВ.

Фінансування за державні кошти (реєстраційний номер 0118U000039).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Prospects for further research are aimed at solving the problem of miscarriage.

Financing was carried out with state funds (registration number 0118U000039).

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Література

1. Шаргородська ЄВ, Меленчук ЛМ. Невиношування вагітності: сучасний погляд. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022; 22(2): 116-121. doi: 10.31718/2077-1096.22.2.116.
2. Веропотвелян ПМ. Репродуктивне здоров'я жінки - одна з найважливіших проблем держави. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2017;3: 34-46.
3. Воробйова ІІ, Скрипченко НЯ, Лівшиць ЛА, Живецька-Денисова АА, Писарєва СП, Ткаченко ВБ, Рудакова НВ, Толкач СМ, Черненко ТС. Імуно-генетичні підходи до діагностики невиношування вагітності як мультифакторіального захворювання (методичні рекомендації). Київ. 2016. 36 с.
4. Живецька-Денисова АА, Воробйова ІІ, Скрипченко НЯ, Толкач СМ, Раздайбєдін СМ, Бондаренко ЮМ. Плацентарні маркери невиношування вагітності. Патологія. 2021;3(53): 328-339. doi: 10.14739/2310-1237.2021.3.232302.
5. Шурпяк СО, Пирогова ВІ. Спорадичне та звичне невиношування – сучасні світові підходи до діагностики та лікування (системний огляд). Здоров'я жінки. 2017;10: 122-127.
6. Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. Postgrad. Med. J. 2015;91(1073):151-162. doi: 10.1136/postgradmedj-2014-132672.
7. Frazier T, Hogue CJR, Bonney EA, Yount KM, Pearce BD. Weathering the storm; a review of pre-pregnancy stress and risk of spontaneous abortion. Psychoneuroendocrinology. 2018; 92:142-54. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.03.001.
8. Живецька-Денисова АА, Воробйова ІІ, Ткаченко ВБ, Подольський ВлВ, Тиха ВГ. Плацента як дзеркало вагітності (огляд літератури). Здоров'я жінки. 2019;3: 101-106. https://med-expert.com.ua/journals/publishing-activity/zdorove-zhenshchiny/zdorove-zhenshhiny-%e2%84%9602-2019/#dflip-df_23661/101/
9. Живецька-Денисова АА, Воробйова ІІ, Скрипченко НЯ, Задорожна ТД, Ткаченко ВБ, Бондаренко ЮМ, Стрижак СК. Морфологічні та імуно-гістохімічні особливості пошкодження плаценти внаслідок інкорпорування ^{137}Cs. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2022;27: 452–472. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-474-494.
10. Живецька-Денисова АА, Воробйова ІІ, Скрипченко НЯ, Толкач СМ, Рудакова НВ, Бондаренко ЮМ, Стрижак СК. Особливості формування функціональної системи «мати-плацента-плід» під впливом малих доз радіації. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2022;4(46): 21–30. doi: 10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.4.
11. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. Science. 2014;345: 760-765. doi: 10.1126/science.1251816.
12. Тридцять пять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки, стратегії захисту та відродження: Національна доповідь України. Київ. 2021. 283 с. ISBN 978-966-7656-10-2.
13. Омельянець МІ, Хоменко ІМ. Оцінка стану нормативно-правового регулювання питань протирадіаційного захисту населення у зв'язку з Чорнобильською катастрофою. Медичні перспективи. 2011;1: 104-108.
14. Хоменко ІМ. Дози опромінення та оцінка заходів радіологічного захисту населення найбільш радіоактивно забруднених територій України. Медичні перспективи. 2014;3: 92-96. doi: 10.26641/2307-0404.2014.3.30410.
15. Гунько НВ, Іванова ОМ, Короткова НВ. Радіаційно забруднені території Чернігівської області України: радіаційно-екологічне та медико-демографічне минуле та сучасне. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2022;27: 167-187. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-167-187.
16. Василенко ВВ, Курята МС, Морозов ВВ. Комплексний радіаційно-гігієнічний моніторинг мешканців радіоактивно забруднених територій Житомирської області у 2021 році. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2022;27: 150-166. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-150-166.

17. Корзун ВН. Заходи з мінімізації дози внутрішнього опромінення населення (огляд літератури). Довкілля та здоров'я. 2012; 2: 23-29.
18. Пилипенко МІ. Радіаційна медицина: навчальний посібник. Київ: Медицина, 2013. 224 с. https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/2847.
19. Овчаренко ОП, Лазар АП, Матюшко РП. Основи радіаційної медицини: навчальний посібник. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002. 208 с. ISBN 966-7733-27-0.
20. Допустимі рівні вмісту радіонуклідів ^{137}Cs, ^{90}Sr в продуктах харчування: Гігієнічний норматив ГН 6.6.1.1-130-2006. Київ: МОЗ України, 2006. 22 с.
21. Дмитрук СМ. Ліпідно-ліпопротеїновий обмін в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС (огляд літератури). Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2012; 17: 379-392.
22. Живецька-Денисова АА, Воробйова ІІ, Рудакова НВ, Лозова ЛА, Шамаєва ОВ, Стрижак СК. Профілактика репродуктивних втрат, пов'язаних з внутрішньо-плацентарним накопиченням радіонуклідів. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2023;28: 468-485. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-468-485.
23. Живецька-Денисова АА, Воробйова ІІ, Лозова ЛА, Ткаченко ВБ, Волошин ОА, Толкач СМ, Шамаєва ОВ, Стрижак СК. Особливості функціонування системи детоксикації при загрозі переривання вагітності як наслідок накопичення ^{137}Cs. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024; 1(51):75-83. doi: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.11.
24. Пасієшвілі ЛМ, Железнякова НМ, Пасієшвілі ТМ. Антиоксидантна система в нормі та при патології. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2021;1: 40-46. doi: 10.15407/internalmed2021.01.040
25. Жуков ВІ, Васильєва ІМ, Вінник ЮА, Бєлєвцов ЮП. Стан антирадикального та антиперекисного захисту у хворих на гастроканцерогенез. Вісник проблем біології і медицини. 2013;4(1): 126-131. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2013_4(1)__27.
26. Васько ЛМ, Почерняєва ВФ, Баштан ВП. Засоби захисту організму від дії іонізувального випромінювання: навчальний посібник. Київ: «Медицина», 2019. 112 с.
27. Саидова (Мирзоева) РС. 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.
28. Козак ЮС. 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.
29. Paul P, Unnikrishnan M, Nagappa A. Phytochemicals as radioprotective agents – a review. Indian Journal of Natural Products and Resources. 2011;2: 137-150.
30. Базика ДА, Литвиненко ОО. Класифікація медичних засобів протирадіаційного захисту. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2022;27: 84-106. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-84-106.

PECTIN THERAPY IS A METHOD OF PREVENTION OF REPRODUCTIVE LOSSES ASSOCIATED WITH INTRAPLACENTARY ACCUMULATION OF RADIONUCLIDES.

A. A. Zhyvetska-Denysova, I. I. Vorobiova, N. Ya. Skrypchenko, L. A. Lozova, O. V. Shamaieva, N. V. Rudakova, S. K. Stryzhak

State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named academic Elena M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 8 Platona Mayborody Str., Kyiv, 04050, Ukraine

Summary

Introduction. To date, environmental factors play a decisive role in the pathogenesis of miscarriage. The ecology of Ukraine suffered due to the accident at the Chornobyl NPP, which has no analogs in terms of the number of radionuclides that entered the environment, the area affected, and the consequences. In modern conditions, people are exposed to radioactive substances through food. Among the 200 radionuclides that have entered the environment, ^{137}Cs represent the greatest danger in the long term due to soil and water contamination. Internal radiation is one of the causes of reproductive losses. The accumulation of ^{137}Cs in the placenta disrupts its architecture, functionality, and peroxide hemostasis. Detox defects due to ^{137}Cs require correction to prevent reproductive losses.

Aim of the study: to determine the effectiveness of pectin therapy in preventing reproductive losses associated with the incorporation of ^{137}Cs into the placenta.

Materials and methods. According to the study design, the first (research) group included 153 women with reproductive losses in anamnesis and signs of termination of the current pregnancy; the second (control) group included 30 women with an uncomplicated history and pregnancy. The article is based on the results of past studies, which relate to the peculiarities of the functioning of the detox system in the event of miscarriage due to the accumulation of ^{137}Cs in the placenta. We found a connection between the redox processes, pregnancy scenarios, and ^{137}Cs activity in the placenta. Taking into account that one cause of miscarriage is the reaction of the placenta to ^{137}Cs, measures preventing reproductive losses included "Apple Pectin Antioxidant" ("APA") with high sorption potential. The effectiveness of therapy was evaluated by dividing pregnant women into subgroups: 1A - without "APA" and 1B - with "APA". The criteria for treatment effectiveness were indicators of antioxidant protection and pregnancy scenarios.

Statistical data analysis was performed using Microsoft Excel (2016) and Fisher angular transformation. The difference between comparative values was considered significant at $p < 0.05$ (probability index greater than 95%).

Permission to conduct research was obtained from the Medical Ethics Committee of the SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named academic Elena M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” (protocol No 3 of 07.06.2017).

Scientific research work: "Develop the latest and improve existing technologies for diagnosis, prevention, and treatment of premature termination of pregnancy in women with miscarriage taking into account the passport of the placenta" (2018-2020). Code VN.20.00.02.18, state registration number 0118U000039, KPKV 6561040.

Research results. It has been established that internal irradiation with incorporated radiocesium disrupts the architecture and functional capacity of the placenta. Accumulation in the placenta up to 1.0 Bq/kg of ^{137}Cs does not affect the course of pregnancy. The compensatory capacity of the placenta remains preserved with the accumulation of 1.1 to 4.4 Bq/kg of ^{137}Cs. Internal irradiation with an activity of 4.5-10.4 Bq/kg ^{137}Cs damages the maternal stroma of the placenta and premature birth at 28-36^{+6} weeks. As a result of the accumulation of more than 10.4 Bq/kg of ^{137}Cs, maternal and fetal structures of the placenta are damaged, which leads to early premature birth and antenatal death of the fetus.

The biochemical amplifier of the radiation effect is the activation of lipid peroxidation (LPO). Malondialdehyde is an indicator of LPO activation. An increase in the content of MDA in blood in the 1st trimester by 8.7% against the reference values is acceptable. An increase in MDA by 17.4% is a trigger for late preterm labor. An increase in MDA by 23.4% indicates a high probability of early preterm birth. Superoxide dismutase is a powerful antioxidant capable of neutralizing POL products. A manifestation of oxidative stress and a trigger for premature birth is a decrease in the activity of SOD in the blood by more than 11.1% against the reference values. Decreased activity of SOD in the blood in 2nd trimester by 26.3% indicates decompensation of antioxidant protection, which leads to early premature birth and antenatal fetal loss.

Conclusions. It is impossible to develop optimal measures for the treatment and prevention of miscarriage with universal effectiveness due to the multifactorial nature of pathology. Using "APA" as part of the pathogenetic therapy of miscarriage allows you to count on its high efficiency. The effectiveness of "APA" is explained by the minimization of the radiation effect on the placenta due to the accelerated removal of ^{137}Cs while maintaining the functional capacity of the placenta. Against the background of "APF", there is a decrease in the deficiency of SOD and the excess of MDA in the blood, an increase in the number of timely births by 27.9%, and a decrease in cases of premature births by 11.4%, and spontaneous abortions by 11.0%, and halt develop of the embryo by 5.5 %. Thanks to "APA" it was possible to get rid of early preterm births, which led to a 0.9% increase in the frequency of late preterm births. At the same time, the minimum gestation age for premature births has been increased to 34 weeks, which improves the prospects of newborns. It is advisable to

prescribe "APA" from the pre-gravid period and during pregnancy to all women, regardless of the region of residence.

Keywords: pregnancy failure; placenta; ^{137}Cs; internal radiation; lipid peroxidation; antioxidant protection; pectin therapy.

Контактна інформація:

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, Україна).

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

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

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

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

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

Скрипченко Наталія Яківна - д-р мед. наук, завідувачка відділенням сучасних медичних технологій в акушерстві та перинатології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна).

e-mail: skripchenko.nataliya@gmail.com

ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2849-8499

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

e-mail: lilya.lozova@gmail.com

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

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

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

Стрижак Світлана Костянтинівна - науковий співробітник, лабораторія ендокринології та біохімії, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна).
e-mail: llanalana1@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8331-4050

Контакти:
Відповідальний автор - Живецька-Денисова Алла Антонівна
*e-mail: alla.zhivetskaya.denisova@gmail.com
Тел. +380503514372