

**Особливості цитокінового профілю в структурах хоріону та плаценти при
передчасному перериванні вагітності**

А. А. Живецька-Денисова^{B,D,E}, І. І. Воробйова^{A,E,F}, Н. Я. Скрипченко^{A,F}, В. Б.
Ткаченко^{C,D}

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової
НАМН України», м. Київ

Цитокіни контролюють ангиогенез, процеси ділення, проліферації та диференціювання клітин, інвазію трофобласта та розвиток плаценти. Велике зацікавлення викликають дослідження, щодо ролі цитокінів в регуляції гестаційного процесу при невиношуванні вагітності. Успішна імплантація - запорука формування здорової плаценти та, як наслідок, - здорового майбутнього покоління.

Мета роботи - визначити маркери невиношування вагітності на підставі вивчення особливостей цитокінового профілю в структурах хоріону та плаценти при передчасному перериванні вагітності.

Матеріали і методи. У дослідженні брали участь жінки з репродуктивними втратами в анамнезі та передчасним перериванням поточної вагітності (основна група). До контрольної групи увійшли вагітні з фізіологічним перебігом вагітності та неускладненим анамнезом. Матеріалом дослідження були 22 зразки хоріону і 26 плацент від жінок основної групи, отримані в результаті передчасного переривання вагітності в різні терміни, та 20 зразків хоріону після штучного аборту і 20 плацент від жінок контрольної групи, отриманих в результаті строкових пологів. В структурах хоріону і плаценти методом імуногістохімії визначали експресію TNF- α , CD31/PESAM-1, CD45/T200/LCA.

Результати. Основою невиношування вагітності в ранні терміни є ембріо-ендометріальна дисфункція. Цитокіновий профіль представлено виразною експресією TNF- α та низькою експресією CD31/PESAM-1, що свідчить про зміщення імунологічного балансу у бік прозапальної реакції та вказує на порушення цитотрофобластичної інвазії. У розвитку передчасних пологів визначна роль

відведена запаленню. Структурні та функціональні зміни в плаценті, саме на тлі запалення, складають морфологічний субстрат хронічної плацентарної дисфункції, що, в разі декомпенсації, сприяє передчасному розвитку пологової діяльності.

Висновки. Цитокиновим маркером невиношування вагітності ранніх термінів є виразна експресія TNF- α в структурах ворсинчастого хоріону і гравідарного ендометрія та низька експресія CD31/PECAM-1 в ендотелії спіральних артерій, внутрішньосудинному і інтерстиціальному цитотрофобласті. Передумовою передчасних пологів є запалення. Маркером запалення є помірна експресія TNF- α у інвазивному цитотрофобласті, децидуальних клітинах і термінальних ворсинах плаценти та надмірна експресія CD45/T200/LCA в децидуальній оболонці.

Ключові слова: вагітність, невиношування, хоріон, плацента, цитокіни TNF- α , CD31/PECAM-1, CD45/T200/LCA.

Features of the cytokine profile in the structures of the chorion and placenta with premature termination of pregnancy

A.A. Zhivetskaya-Denisova, I. I. Vorobyova, N. Ya. Skripchenko, V. B. Tkachenko

The placenta is a mirror of pregnancy. The formation of a healthy placenta predetermines embryo-endometrial relationships, which are regulated by cytokines. The study of the role of cytokines in the regulation of the gestation process in miscarriage is relevant.

The aim of the work – is to establish markers of miscarriage based on a study to features of the cytokine profile in the structures of the chorion and placenta with premature termination of pregnancy.

Materials and methods. 22 chorions and 26 placentas from women with a history of reproductive loss and termination of real pregnancy were examined (the main group). The control was the tissue of the chorion, taken after artificial abortion in 20 women, and 20 placentas from Uncomplicated pregnancy and physiological births in women with the first-pregnancy. The placenta was examined according to the protocol (form No. 013-1/0). Expression TNF- α , CD31/PECAM-1, CD45/T200/LCA in chorion and placenta structures were determined by immunohistochemistry.

Results. The termination of pregnancy in the first trimester is accompanied by a violation of the ratio of cytokines - an increase in the expression of TNF- α and a decrease in the expression of CD31/PECAM-1 in the structures of the endometrium and villous chorion. The results indicate a shift in the immunological balance towards an inflammatory response and a violation of the cytotrophoblastic invasion. Inflammation plays a leading role in the development of preterm birth. Structural and functional changes in the placenta against the background of inflammation make up the morphological substrate of chronic placental dysfunction, which, in a case of decompensation, triggers the process of preterm birth.

Conclusions. The cytokine marker of terminating pregnancy in the first trimester pregnancy is the high expression of TNF- α in the structures of chorion and endometrium in combination with low expression of CD31/PECAM-1 in the endothelial of the spiral arteries, in the cytotrophoblast of the intravascular and interstitial. The marker of inflammation is a moderate expression of TNF- α in the invasive cytotrophoblast, decidual cells and terminal villuses of placenta in combination with high expression of CD45/T200/LCA in the decidual membrane.

Key words: pregnancy, miscarriage, chorion, placenta, cytokines TNF- α , CD31/PECAM-1, CD45/T200/LCA.

Особенности цитокинового профиля в структурах хориона и плаценты при преждевременном прерывании беременности

А. А. Живецкая-Денисова, И. И. Воробьева, Н. Я. Скрипченко, В. Б. Ткаченко

Цитокины контролируют ангиогенез, процессы деления, пролиферации и дифференцировки клеток, инвазию трофобласта, формирование плаценты. Интерес представляют исследования относительно их роли в регуляции гестационного процесса при невынашивании беременности. Успешная имплантация - залог формирования здоровой плаценты и, в конечном итоге, - здорового поколения.

Цель исследования - определить маркеры невынашивания беременности на основе изучения особенностей цитокинового профиля в структурах хориона и плаценты при преждевременном прерывании беременности.

Материалы и методы. У женщин с репродуктивными потерями в анамнезе исследовали 22 хориона и 26 плацент, полученные в результате преждевременного прерывания настоящей беременности в разные сроки гестации (основная группа). Контролем служили 20 образцов хориона после искусственного аборта и 20 плацент от срочных родов у первобеременных с физиологическим течением гестации. В структурах хориона и плаценты методом иммуногистохимии определяли экспрессию TNF- α , CD31/PECAM-1, CD45/T200/LCA.

Результаты. В основе невынашивания беременности в ранние сроки - эмбрио-эндометриальная дисфункция. Цитокиновый профиль представлен высокой экспрессией TNF- α и низкой экспрессией CD31/PECAM-1, что свидетельствует о смещении иммунологического баланса в сторону провоспалительного ответа и указывает на нарушение цитотрофобластической инвазии. В развитии преждевременных родов ведущая роль отведена воспалению. Структурные и функциональные изменения в плаценте на фоне воспаления составляют морфологический субстрат хронической плацентарной дисфункции, которая, в случае декомпенсации, запускает процесс преждевременных родов.

Выводы. Цитокиновым маркером невынашивания беременности ранних сроков является выраженная экспрессия TNF- α в структурах ворсинчатого хориона и gravidарного эндометрия в комбинации с низкой экспрессией CD31/PECAM-1 в эндотелии спиральных артерий, внутрисосудистом и интерстициальном цитотрофобласте. Маркером воспаления является умеренная экспрессия TNF- α в инвазивном цитотрофобласте, децидуальных клетках и терминальных ворсинах плаценты в сочетании с высокой экспрессией CD45/T200/LCA в децидуальной оболочке.

Ключевые слова: беременность, невынашивание, хорион, плацента, цитокины TNF- α , CD31/PECAM-1, CD45/T200/LCA.

Невиношування вагітності (НВ), як мультифакторіальна патологія [1-3], на сьогодні залишається однією з найважливіших проблем сучасного акушерства, основним завданням якого є забезпечення та всебічне сприяння реалізації жінкою функції материнства, починаючи з етапу запліднення до народження здорової

дитини. Нормальне виконання репродуктивної функції у жінок відбувається завдяки гармонійному функціонуванню імунологічних механізмів, яке реалізується за допомогою цитокінів [4-10]. Цитокіни, як диригенти імунних реакцій, забезпечують інформаційний взаємозв'язок в межах імунної системи - між специфічним імунітетом та неспецифічною захисною реакцією організму, між гуморальним та клітинним імунітетом, між різними за своєю функцією лімфоцитами [5,7,11]. Цитокіни регулюють практично усі етапи гестаційного процесу: імплантацію бластоцисти, ангіогенез, апоптоз, формування плаценти, розвиток плоду, продукцію гормонів плацентою, дозрівання шийки матки та механізм пологів. Успіх імплантації визначає взаємодія зародка з епітелієм матки і готовність ендометрія до імплантації, яка включає в себе високу ступінь розвитку спіральних артерій та високу проліферативну активність. Високий рівень проліферації та клітинної диференціації, низький рівень апоптозу під час імплантації зародка визначають формування повноцінного матково-плацентарного кровообігу [4,5,12,13].

Відомо, що фізіологічна вагітність залежить від переваги протизапальних цитокінів, які сприяють розвитку трофобласта, контролюють ангіогенез, підвищують продукцію хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), здійснюють імуносупресію. Прозапальні цитокіни, навпаки, стимулюють діяльність натуральних кілерів, активують каскад коагуляції, здатні руйнувати клітини трофобласта. Надмірна кількість в крові прозапальних цитокінів сприяє викидню в I триместрі гестації. За умов збереження вагітності, в подальшому формується первинна плацентарна недостатність. Впродовж фізіологічної вагітності співвідношення прозапальних/протизапальних цитокінів в крові змінюється. Прозапальні цитокіни переважають на етапі імплантації бластоцисти, що обумовлено локальною активацією медіаторів запалення у відповідь на її проникнення. Подальшому фізіологічному перебігу вагітності притаманна перевага протизапальних цитокінів. Відміна супресивного впливу відбувається з 37-го тижня вагітності, водночас, з підвищенням хелперного ефекту - провісника пологів. Передчасні пологи пов'язують з підвищеним вмістом в крові прозапальних цитокінів, зокрема TNF- α , які індукують синтез простагландинів [7,10-12,14,15].

Імуно-гістохімічним маркером запалення є (CD45RO⁺ RA⁻), який виконує важливу роль в процесі імунологічної адаптації плода до материнського організму на ранніх етапах розвитку [14], регулює мітотичний цикл, диференціацію та проліферацію клітин. Рівень експресії CD45 є параметром, що визначає функції імуно-компетентних клітин. Зниження експресії CD45 призводить до дефектів позитивної та негативної селекції лімфоцитів, потенціює апоптоз.

Початок вагітності супроводжується ангіогенезом - важливим біологічним процесом, з яким пов'язують нормальний розвиток судин плаценти та формування матково-плацентарної циркуляції. Дисфункція процесу ангіогенезу, водночас з порушенням процесу проліферації, міграції та інвазії трофобласту, призводить до відхилень в нормальному перебігу вагітності. Тригером внутрішньосудинної цитотрофобластичної інвазії в ендометрії є CD31/PECAM-1 (Endothelial Cell Marker) [4,5,16-19].

Аналітичний огляд сучасної наукової літератури дозволив оцінити значення фактору некрозу пухлини (TNF- α), загального лейкоцитарного антигену (CD45), ендотеліального клітинного маркеру CD31/PECAM-1 в розвитку різних патологічних станів та соматичних розладів [20]. Досліджень, щодо ролі зазначених факторів в розвитку плаценти в нормі та при патології, особливо при формуванні звичного НВ, - небагато [6,14,21]; вони містять результати пошукового характеру.

Враховуючи, що хоріон/плацента є важливим діагностичним об'єктом, наділеним високим інформаційним потенціалом [13,22,23], дослідження цитокінових маркерів НВ в зазначених структурах сприятиме розширенню наших знань, щодо механізму репродуктивних втрат, та розробці новітніх технологій попередження НВ на прегравідарному етапі та впродовж гестації.

Мета роботи

Визначити маркери невиношування вагітності на підставі вивчення особливостей цитокінового профілю в структурах хоріону та плаценти при передчасному перериванні вагітності.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні брали участь жінки із репродуктивними втратами в анамнезі та

передчасним перериванням поточної вагітності (основна група), які перебували під спостереженням в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». До контрольної групи увійшли вагітні з фізіологічним перебігом вагітності та неускладненим анамнезом. Вік обстежених обох груп становив 22 - 46 років.

З анамнезу встановлено, що майже 77,1 % жінок основної групи втрачає вагітність в I триместрі; з них, на звичне НВ (від 2 до 9 переривань) страждає 37,1 % жінок. Гормональний дисбаланс в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, присутній у 72,9 % обстежених основної групи, представлено за рахунок порушень оваріально-менструального циклу, гормонозалежних доброякісних пухлин матки та додатків, патології ендометрія - в 60 % випадків, гіперандрогенії - 12,9 % спостережень, гіперпролактинемії - у 37,1 % жінок. У 30 % жінок основної групи виявлено антифосфоліпідний синдром, мутацію V фактору G1691A (FV Leiden), мутацію гену протромбіну G20210A і MTHFR C677T.

Близько 41 % жінок основної групи хворіли на хламідіоз, уреоплазмоз, мікоплазмоз. Інфікування піхви & шийки матки (до 53,3 % випадків) сприяє виникненню дисплазії шийки матки (до 33,3 % випадків) та припускає наявність запального процесу ендометрія. В урогенітальному тракті у 44,3 % жінок основної групи виявлено умовно-патогенну флору, зокрема - ентерокок, у концентрації lg 4,0 - lg 6,2 КУО/мл. Висока концентрація lg 6,2 - lg 8,1 КУО/мл грибів роду *Candida* у піхві 30 % обстежених, вказує на пригнічення системного та місцевого імунітету [24]. Неодноразове інструментальне втручання з приводу штучного або мимовільного абортів на тлі хронічної інфекції створило умови для розвитку істмико-цервікальної недостатності.

До видового спектру бактерій урогенітального тракту жінок групи порівняння входили *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans* у концентрації не більшої за lg 1,6 - lg 2,0 КУО/мл. Наявність високого титру IgG до TORCH у майже половини жінок обох груп свідчить про перенесене інфікування в минулому; загострення TORCH впродовж вагітності у них не було. Цікаво, що жінки основної

групи більш вразливі до вірусу простого герпесу людини 2-го типу (HSV₂), а жінки групи контролю - до цитомегаловірусу, ($p < 0,05$).

У 45,8 % жінок основної групи поточна вагітність припинила свій розвиток до 12 тижнів гестації, у решти жінок вагітність збереглась, але її подальший перебіг відбувався з порушенням компенсаторно-приспосувальних механізмів у фетоплацентарному комплексі у вигляді затримки росту плода та дистресу плода - 13,3 % та 33,3 % спостережень, відповідно; утробного інфікування, ознаками якого були маловоддя/багатоводдя, - в 46,7 % випадків. Хронічний запальний процес у 86,7 % вагітних спровокував передчасний розрив плодових оболонок, що позначило початок розвитку передчасних пологів.

Матеріалом для гістологічного, морфометричного та імуно-гістохімічного дослідження були 22 зразки хоріону і 26 плацент від жінок основної групи, отримані в результаті передчасного переривання вагітності в різні терміни, а також 20 зразків хоріону після штучного аборту і 20 плацент після строкових пологів, отриманих від жінок контрольної групи. Плаценту досліджено згідно протоколу (форма № 013-1/0) [13,22]. Гістологічне дослідження проводили за стандартною схемою: серійні зрізи завтовшки (5 ± 1 мкм) фарбували за Ван-Гізон з використанням гематоксилін-еозину та пікрофуксину; за допомогою мікроскопів «Olympus BX51» і «Axioskop 40» в структурах хоріону та плаценти визначали наявність інволюційно-дистрофічних, дисциркуляторних та запальних змін. Згідно рекомендацій [25], методом морфометричного дослідження із залученням цитологічного аналізатора «Інтеграл-2 МТ» та каліброваної крапкової сітки, вмонтованої в окуляр мікроскопу, визначали співвідношення основних гістологічних структур хоріону та плаценти. За даними кількісних морфометричних вимірювань підраховували загальну площу ворсинчастого хоріону, площу предецидуальних клітин, інтерстиціального цитотрофобласту, артерій, індекс васкуляризації (середнє арифметичне коефіцієнтів васкуляризації ворсин, де коефіцієнтом васкуляризації ворсини є співвідношення сумарної площі капілярів ворсини до площі самої ворсини).

В зазначених структурах визначали експресію TNF- α (клон 2C8, Santa Cruz Biotechnology; кат. № MA1-22744; непрямий стрептавидин-пероксидазний метод

виявлення), CD31/PECAM-1 (клон JC/70A, Thermo Scientific; № MS-353-S0) та CD45/T200/LCA (клон PD7/26/16+2B11, Thermo Scientific; № MS-353-P0) за допомогою імуно-гістохімічної реакції (ІГХР) з використанням «UltraVision Quanto Detection System HRP DAB» (Thermo Scientific; № TL-015-QHD). Методом напівкількісного аналізу визначали розповсюдженість та виразність реакції (в 100 клітинах у 10 полях зору при збільшенні $\times 400$), в балах. Розповсюдженість реакції оцінювали, як 0 - немає забарвлення; 1 бал - позитивно забарвлених клітин менше, ніж 10 %; 2 бали - позитивно забарвлених клітин від 10 % до 50 %; 3 бали - забарвлених клітин більше, ніж 50 %. Виразність реакції оцінювали, як 0 - немає забарвлення; 1 бал - слабе забарвлення; 2 бали - помірне забарвлення; 3 бали - виразне забарвлення.

Індекс експресії цитокінів розраховували за формулою:

$$IE = \sum P(i) \times i/100,$$

де ІЕ - індекс експресії; і - виразність фарбування, в балах; P(i) - відсоток структур, пофарбованих з різною виразністю.

Отримані результати оброблено статистично на ПК за допомогою пакету «Microsoft Excel-2016», з використанням кутового критерію перетворення Фішера. Вірогідною вважали різницю між двома порівняльними величинами за умов, що $p < 0,05$ (показник вірогідності вищий за 95 %).

Пакет досліджень схвалено комісією з медичної етики ДУ «І ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМНУ» (протокол № 3 від 07.06.2017 р.).

Результати

В лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМНУ» досліджено зразки хоріону і плаценти, отримані від жінок основної групи після передчасного переривання поточної вагітності в різні терміни, та зразки хоріону і плаценти, отримані від неускладненої вагітності жінок групи контролю.

За результатами дослідження встановлено, що в 16 (72,7 %) зразках хоріону основної групи переважали аваскулярні ворсини, вкриті одношаровим синцитіотрофобластом. В стромі 5 (22,7 %) гіповаскулярних ворсин визначали 1-2

капіляри, в отворах яких знаходились ядерні або без'ядерні еритроцити. За рахунок мезенхимальних ворсин без ознак диференціювання ворсинчастий хоріон був мономорфним. Ворсинчастий хоріон з вогнищами некрозу та набряком строми виявлено в 15 (68,2 %) зразках, із склерозом строми - в 4 (18,2 %) зразках, із некрозом, десквамацією епітелію та оголенням базальної мембрани - в 7 (31,8 %) зразках. Частина ворсин виглядала наче «замурованою» у фібрин. З 5-го по 12-й тиждень гестації прогресивно зменшилась (майже в 1,5 рази) загальна площа ворсинчастого хоріону, що пов'язано із склерозом строми. Порівняно з контролем, також зменшилась (в 4,3 рази) товщина епітеліального покриву ворсинчастого хоріону, ($p < 0,001$). Ядра склерозованих ворсин синцитіотрофобласту виглядали витягнутими, з розташованим субмембранно або по центру гетеро- та еухроматином. Частина клітин цитотрофобласту - неправильної форми, за рахунок інвагінації ядра; інша частина клітин - без'ядерна, з мінімальною кількістю цитоплазми та органел. У стромі аваскулярних та склерозованих ворсин відсутні клітини Кашенко-Гофбауера; в гіповаскулярних ворсинах їх кількість зменшена в 3-4 рази. У випадку мимовільного викидня в 5-6 тижнів гестації, індекс васкуляризації у ворсинчастому хоріоні зменшений, відносно контролю, в 26 рази (до 0,002 ум.од.). У випадку мимовільного викидня, що стався ближче до 12-го тижня вагітності, індекс васкуляризації (0,035 ум.од.), все одно, зменшений відносно показника контролю в 2,9 рази. За рахунок недостатньої васкуляризації, яка залежить від формування судин та розвитку периваскулярної строми, в зразках хоріону основної групи спостерігали порушення диференціювання ворсин в стовбурові.

В зразках ендометрія основної групи виявлено вогнищевий набряк та фокальний некроз строми на тлі неповноцінної секреції та мікрокістозної трансформації залоз. В 13 (59,1 %) зразках ендометрія переважали незрілі й дозрівали предецидуальні клітини зі зменшеною площею, у цитоплазмі яких визначали розширені цистерни ретикулуму, вогнищеву деструкцію і дегрануляцію мембрани з формуванням мієліноподібних структур. Децидуалізація строми ендометрія відбувалась сповільнено. У стромі спостерігали перигландулярну, периваскулярну або дифузну лімфоцитарну запальну інфільтрацію; багатоядерні

трофобластичні клітини були відсутні. Інтерстиціальна інвазія цитотрофобласту в 59,1 % випадків відбулась лише в поверхневих відділах функціонального шару ендометрія. Середня площа клітин інтерстиціального цитотрофобласту коливалась від $(94,9 \pm 1,6)$ мкм² до $(104,3 \pm 2,1)$ мкм². Зрозуміло, що на якість кровопостачання хоріону впливає загальна площа судин ендометрія. Природне максимальне збільшення площі артерій, що відбувається в 7-8 тижнів гестації у зв'язку з піком інвазії цитотрофобласту, складає приблизно $(3482,3 \pm 158,3)$ мкм². При НВ артерії ендометріальних сегментів виглядали спіралеподібно, мали тонку стінку, в структурі якої визначались поодинокі клітини цитотрофобласту і розрізнені депозити фібрину; при цьому, ендотеліальна вистілка залишалась збереженою. В зразках ендометрія основної групи, впродовж I триместру прогресивно зменшувалась середня площа артерій, яка в 5-6 тижнів гестації сягала $(733,8 \pm 65,5)$ мкм², в 11-12 тижнів - $(235,1 \pm 10,7)$ мкм², на відміну від показника групи контролю - $(1497,1 \pm 115,7)$ мкм² та $(7634,4 \pm 618,7)$ мкм², відповідно, ($p < 0,001$).

Типовим представником прозапальних цитокінів є TNF- α , продукція якого несприятливо впливає на розвиток ембріону та плоду. При НВ спостерігали виразну експресію TNF- α у синцитіотрофобласті та цитотрофобласті, а саме: ІЕ TNF- α в клітинних острівцях цитотрофобласту і вільних симпластах ворсинчастого хоріону перевищував показник контролю щонайменше в 1,25 рази, ($p < 0,001$), в децидуальних клітинах базального шару ендометрія - в 1,5 рази, ($p < 0,01$), у внутрішньосудинному цитотрофобласті - в 2,9 рази, ($p < 0,001$) (таблиця 1).

Таблиця 1. Індекс експресії TNF- α в структурах ворсинчастого хоріону та ендометрію груп порівняння, ($M \pm m$), ум.од.

Індекс експресії (ІЕ)	Група порівняння	
	контрольна (n=20)	основна (n=22)
Епітелій хоріону	$1,9 \pm 0,06$	$(2,4 \pm 0,01)^{***}$
Цитотрофобласт клітинних островків	$1,5 \pm 0,03$	$(2,2 \pm 0,01)^{***}$
Децидуальні клітини	$1,4 \pm 0,02$	$(2,1 \pm 0,01)^{**}$
Внутрішньосудинний цитотрофобласт	$0,7 \pm 0,04$	$(2,0 \pm 0,1)^{***}$

Примітка. ** - вірогідність різниці відносно показника контролю, ($p < 0,01$); *** - вірогідність різниці відносно показника контролю, ($p < 0,001$).

Надмірна експресія TNF- α в структурах ворсинчастого хоріону і гравідарного ендометрія при НВ свідчить про зміщення імунологічного балансу у бік прозапальної реакції. На загальну імунну агресію, кінцевим проявом якої є загибель плодового яйця, вказує підвищений вміст TNF- α у сироватці крові обстежених жінок з НВ ранніх термінів за даними [20,21].

Тригером внутрішньосудинної цитотрофобластичної інвазії у ендометрії є цитокін CD31/PESAM-1. На відміну від контролю, в зразках абортівного матеріалу основної групи (5-12 тижнів гестації) виявлено низьку експресію CD31/PESAM-1 в ендотелії спіральних артерій ($p < 0,01$), внутрішньосудинному і інтерстиціальному цитотрофобласті, ($p < 0,001$) (таблиця 2), що вказує на відсутність своєчасної трансформації ендометріальних фрагментів спіральних артерій та відображає порушення цитотрофобластичної інвазії.

Таблиця 2. Індекс експресії CD31/PESAM-1 в структурах ворсинчастого хоріону (ВХ) та ендометрію груп порівняння, ($M \pm m$), ум.од.

Індекс експресії (ІЕ)	Група порівняння	
	контрольна (n=20)	основна (n=22)
Епітелій хоріону	1,52 $\pm$ 0,04	1,55 $\pm$ 0,01
Ендотелій судин ВХ	1,45 $\pm$ 0,03	1,5 $\pm$ 0,02
Ендотелій спіральних артерій	1,5 $\pm$ 0,03	(1,12 $\pm$ 0,01)**
Інтерстиціальний цитотрофобласт	1,56 $\pm$ 0,02	(1,32 $\pm$ 0,01)**
Внутрішньосудинний цитотрофобласт	2,5 $\pm$ 0,02	(0,2 $\pm$ 0,01)***

Примітка. ** - вірогідність різниці відносно показника контролю, ($p < 0,01$); *** - вірогідність різниці відносно показника контролю, ($p < 0,001$).

Таким чином, порушення диференціювання ворсин хоріону, набряк і склероз строми ворсин, неповноцінна децидуалізація строми ендометрія, неспроможність першої хвилі інвазії цитотрофобласту, порушення гестаційного ремоделювання ендометріальних фрагментів спіральних артерій на тлі виразної експресії TNF- α в

синцитіотрофобласті, цитотрофобласті, стромі ендометрія та низької експресії CD31/PECAM-1 в ендотелії спіральних артерій, внутрішньосудинному і інтерстиціальному цитотрофобласті, - складають основу первинної плацентарної дисфункції, що завершується викиднем.

Подальше дослідження пов'язане з визначенням цитокінового профілю та морфо-функціональних змін в плаценті, що призводять до розвитку передчасних пологів. За результатами макроскопічного дослідження встановлено, що плаценти від передчасних пологів в 33-36 тижнів гестації варіабельні за масою: гіперплазію органу виявлено в 5 (19,2 %) зразках, гіпоплазію - в 14 (53,8 %) зразках. Аномальною була форма 14 (53,8 %) плацент: неправильно-овальною - 10 (38,5 %) зразків, фестончатою - 3 (11,5 %) зразки; 1 (3,8%) плацента виглядала подвійною, з вузьким перешийком між частками; по краю 12 (46,2 %) плацент сформований тонкий, переривчастий обідок, або, як у 2 (7,7 %) зразках - щільний валик.

За результатами мікроскопічного дослідження, майже у половини плацент основної групи, виявлено зміни ворсинчастого дерева, які свідчать про порушення процесу дозрівання та васкуляризації ворсин. Синцитіотрофобласт - плаский, розташований ланцюжком паралельно базальній мембрані, з деформованими ядрами у вигляді пікнозу або ізольованих фрагментів. Цитоплазма синцитію представлена великими, порожніми цистернами у зоні деструкції органел. Середня площа ворсин плаценти зменшена за рахунок дисоційованого розвитку ворсин - в 6 (23,1 %) зразках, склерозу та хаотичного розташування ворсин - в 5 (19,2 %) зразках, гіпоплазії термінальних ворсин - в 6 (23,1 %) зразках, незрілості проміжних ворсин - в 1 (3,8 %) випадку. Мікрворсини поодинокі, з вакуолями, частина з них - в стадії некрозу та відторгнення. Відповідно, зменшена й сумарна площа ворсин в судинах, при цьому, індекс васкуляризації сягає $(0,41 \pm 0,04)$ ум/од. Цитотрофобласт - плаский, розташований уздовж мембрани, з ядрами неправильної форми. Основна речовина базальної мембрани потовщена за рахунок колагену та фібрину. Клітинний склад базальної мембрани знаходиться в стані денуклеації та деструкції органел і цитоплазми, з формуванням оптично порожніх структур, подібних вакуолям. Порівнюючи з контролем, середня площа клітин базальної децидуальної оболонки

зменшена до $(263,6 \pm 11,8)$ мкм², а площа артерій з незавершеною гестаційною перебудовою, навпаки, збільшена в 8,3 рази, ($p < 0,01$). Отримані результати свідчать про незавершену трансформацію ендометріальних фрагментів спіральних артерій, що, в свою чергу, негативно впливає на трансформацію децидуальних клітин та є одним з вагомих чинників розвитку передчасних пологів.

Ознаки висхідного інфікування плодових оболонок (субхоріальний інтервілузит, вілузит та ексудативний хоріонамніоніт) визначено в 22 (84,6 %) зразках посліду. Базальний децидуїт, що виявлено майже у половини плацент, є наслідком хронічного запального процесу ендометрія. На генералізацію запального процесу за участю судинного русла плода вказує аналіз 17 (65,4 %) зразків плаценти. На порушення плодового кровообігу вказують: вогнища псевдоінфаркту - в 12 (46,2 %) зразках плаценти, стеноз судин і склероз строми усіх типів ворсин - в 7 (26,9 %) та 16 (61,5 %) зразках, відповідно. Про розлад материнського кровообігу свідчать ділянки хронічного геморагічного інфаркту - в 3 (11,5 %) зразках плаценти, тромбозу міжворсинчастого простору - у 2 (7,7 %) зразках, тромбозу венозних синусів - у 2 (7,7 %) зразках. Гостре порушення матково-плацентарного кровообігу (відшарування плаценти) встановлено у 3 (11,5 %) випадках. В 1 (3,8 %) випадку відшаруванню плаценти передували розлади саме материнського кровообігу - тромбоз міжворсинчастого простору й венозних синусів.

Адаптивні процеси у більшості плацент основної групи (57,7 %) представлено дилатацією капілярів термінальних ворсин. Компенсація, як відповідь на пошкодження, супроводжується утворенням «синцитіальних бруньок» - у 24 (92,3 %) випадках, гіперплазією термінальних ворсин - у 12 (46,2 %) випадках, формуванням синцитіокапілярних мембран - у 6 (23,1 %) випадках та гіперплазією капілярів термінальних ворсин - у 2 (7,7 %) випадках. В зразках плаценти основної групи, на підставі співставлення деструктивних, адаптивних та компенсаторних процесів, виявлено субкомпенсовану та декомпенсовану форму хронічної плацентарної дисфункції - в 8 (30,8 %) та 3 (11,5 %) випадках, відповідно.

Таким чином, структурні та функціональні зміни в плаценті, а саме: гіпоплазія органу, запалення, порушення дозрівання ворсин хоріону, розлади матково-

плацентарного кровообігу, порушення трансформації спіральних артерій, - складають морфологічний субстрат хронічної плацентарної дисфункції, що в разі декомпенсації сприяє передчасному розвитку пологової діяльності.

Цитокіновий профіль у випадку передчасних пологів представлено помірною експресією TNF- α у інвазивному цитотрофобласті - $(1,6 \pm 0,02)$ ум.од., децидуальних клітинах - $(1,5 \pm 0,01)$ ум.од. та термінальних ворсинах - $(0,8 \pm 0,01)$ ум.од., порівняно з неускладненим перебігом вагітності, ($p < 0,001$) (рис. 1).

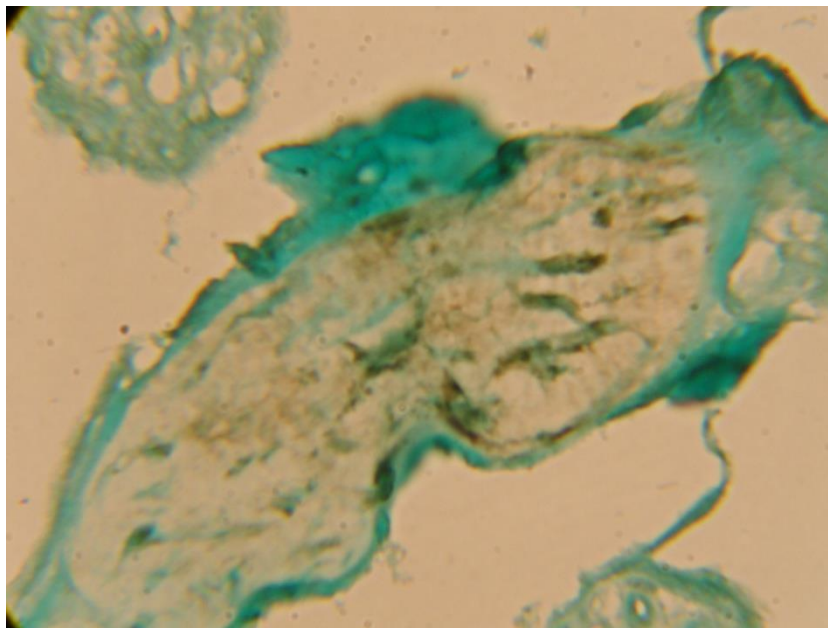


Рис. 1. Плацента основної групи (23 тижня гестації). Проміжна ворсина. Помірна експресія TNF- α . ІГХР з МКАТ. 36.10x40

ІЕ CD31 в ендотелії судин ворсин плаценти не відрізняється від показника контролю і становить $(2,22 \pm 0,01)$ ум.од. В інших структурах плаценти експресія CD31/PESAM-1 сумнівна.

Наявність запального процесу в структурах плаценти при НВ визначено на підставі експресії CD45/T200/LCA після 22 тижнів гестації (таблиця 3). Згідно таблиці 3, маркером передчасних пологів є надмірна, прогресуюча з терміном вагітності, експресія CD45/T200/LCA саме в децидуальній оболонці (ДО) (рис. 2-4). В міжворсинчастому просторі (МВП) та стромі частини ворсин, навпроти, експресія CD45/T200/LCA в рази менша.

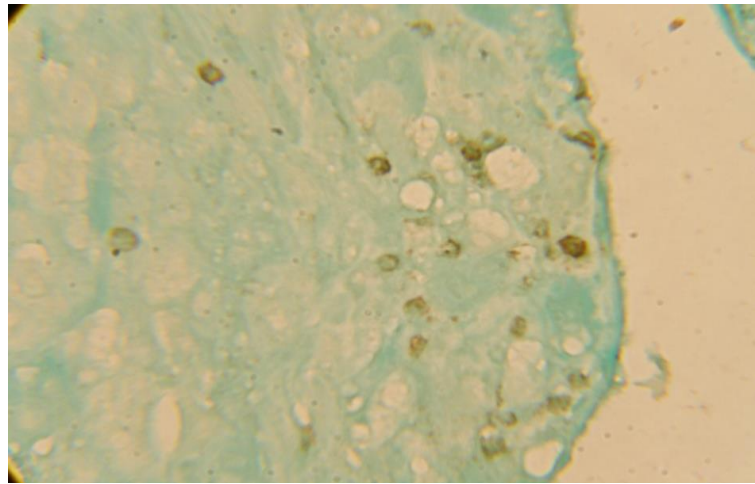


Рис. 2. Плацента основної групи (28 тижнів гестації). Децидуальна оболонка. Помірна експресія CD45 в. ІГХР з МКАТ. 36.10x40

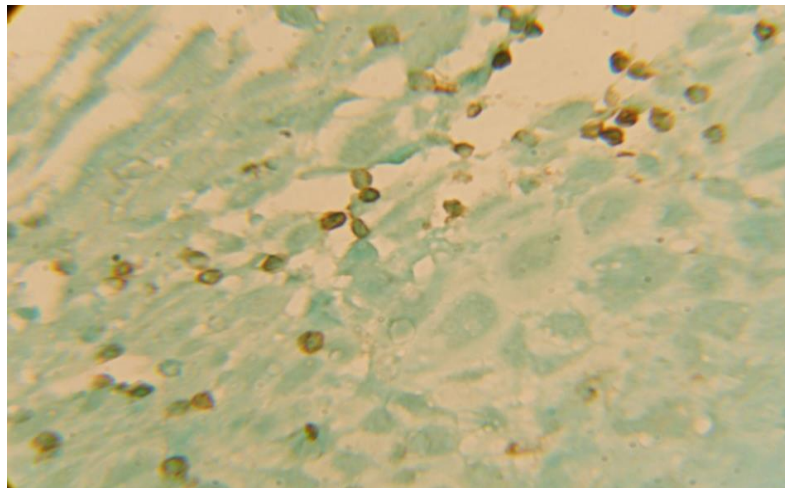


Рис. 3. Плацента основної групи (30 тижнів гестації). Децидуальна оболонка. Помірна та поширена експресія CD45. ІГХР з МКАТ. 36.10x40

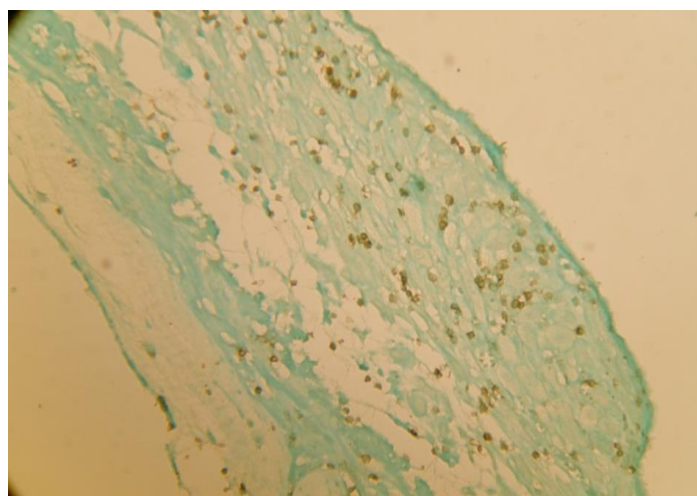


Рис. 4. Плацента основної групи (35 тижнів гестації). Децидуальна оболонка. Розповсюджена і виразна експресія CD45. ІГХР з МКАТ. 36.10x20

Таблиця 3. Показник експресії CD45/T200/LCA в структурах плаценти при НВ в різні терміни гестації, %

Термін гестації (тижні)	Структури плаценти							
	ДО	МВП	Ворсини					
			стовбурові		проміжні		термінальні	
			судини	строма	судини	строма	судини	строма
23-29	5-15	0-1	1	1	2	2	0	0
30-34	15-40	0-2	2	1	2	2	0-1	0-1
35-37	40-50	2-5	2	1-2	3	3	1-2	1-2

Поряд із змінами запального характеру, в 2 (7,7 %) зразках плаценти від передчасних пологів в 23-29 тижнів гестації виявлено ворсини, що мають справжні синцитіокапілярні мембрани, і за структурою схожі на термінальні спеціалізовані ворсини, наявність яких лише з 32-х тижнів гестації рахується нормою. Отже, передчасне дозрівання ворсин негативно впливає на подальший перебіг вагітності та призводить до прямих репродуктивних втрат. Водночас із вказаними змінами, в децидуальній оболонці визначено помірну експресію TNF- α .

В зразках плаценти від пологів в 30-34 тижня гестації виявлено колагенізацію та фіброз строми із зменшенням фетальних судин, проліферацію фібробластів строми, збільшення міжворсинчастого фібрину. Зміни запального характеру прогресують. Експресія CD45/T200/LCA стає більш виразною в децидуальній оболонці, міжворсинчастому просторі та в судинах стовбурових ворсин.

У випадку передчасних пологів в 35-37 тижнів гестації запальні зміни в плаценті набувають надмірний і розповсюджений характер. Позитивна експресія CD45/T200/LCA зосереджена в децидуальній оболонці, міжворсинчастому просторі, судинах та стромі ворсин. За морфологічною картиною, в зразках плаценти прогресують дистрофічні зміни синцитію та цитотрофобласту, деструкція строми ворсин, повнокров'я судин усіх типів ворсин, з'являються вогнища крововиливу в міжворсинчастий простір та велика кількість ворсин, що «замуровано» у фібрин.

Обговорення

У 45,8 % жінок основної групи поточна вагітність припинила свій розвиток до 12 тижнів гестації. Передумовою переривання вагітності були: гіперкоагуляція - в 71,4 % випадків, запальний процес статевих органів - у 42,9 % обстежених та порушена секреція статевих гормонів - в 42,9 % спостережень. Тромбофілія відокремлена в самостійну групу чинників, які сприяють НВ [26]. Відомо, що генетично обумовлені або набуті зміни гемостазу порушують процеси імплантації, плацентації і зростання плоду за рахунок розвитку системної ендотеліальної дисфункції, активації прозапальної відповіді, формування прокоагуляційного потенціалу, що в основі патогенезу ранніх преємбріональних втрат та пізніх акушерських ускладнень. Серед факторів, що забезпечують збереження вагітності на ранніх термінах, особливе місце належить статевим гормонам, продукцію яких на початку вагітності здійснює жовте тіло. Наслідком гіперпролактинемії, яка виявлена у 37,1 % жінок основної групи, є блокування секреції лютеїнізуючого гормону, зниження чутливості яєчників до дії екзогенних та ендогенних гонадотропінів, зниження секреції прогестерону. Дефіцит прогестерону сприяє порушенню секреторного розвитку ендометрія та «вікна для імплантації», впливає на біосинтез ХГЛ та призводить до загрози переривання вагітності/аборту на ранніх термінах [1].

Результати проведеного гістологічного дослідження підтверджують, що мимовільному викидню в I триместрі передують структурні зміни ендометрія, а саме: сповільнена децидуалізація строми, вогнищеве запалення, редукція цитотрофобластичних проліфератів, порушене гестаційне ремоделювання ендометріальних фрагментів спіральних артерій; у зв'язку з чим неспроможною виглядає перша хвиля інвазії цитотрофобласту. У ворсинчастому хоріоні порушуються темпи зростання ворсин, зменшується їх площа; сповільнено відбувається диференціювання мезенхимальних ворсин. У ворсинах визначається недостатня васкуляризація, набряк та склероз. Паралельно, порушується співвідношення цитокінів, яке представлено виразною експресією TNF- α в структурах ендометрію і ворсинчастого хоріону та низькою експресією CD31/PECAM-1 в ендотелії спіральних артерій, внутрішньосудинному і інтерстиціальному цитотрофобласті. У відповідь на проникнення бластоцисти

виникає запальна реакція. До ділянки імплантації із крові мігрують лімфоцити, макрофаги, гранулоцити, які відіграють імунорегуляторну роль в модуляції чутливості рецепторів ендометрія. Через систему TNF- α відбувається зсув імунної відповіді у бік вродженого імунітету з перевагою Th-2 типу відповіді, що важливо на етапі ранніх термінів вагітності. Але, TNF- α є типовим представником прозапальних цитокінів, надмірна експресія якого уразливо діє на трофобласт за рахунок цитотоксичного ефекту [15]. Так, при НВ (5-12 тижнів гестації) саме виразну експресію TNF- α спостерігали у синцитіотрофобласті та цитотрофобласті. ІЕ TNF- α в клітинних острівцях цитотрофобласту і вільних симпластах ворсинчастого хоріону перевищував показник контролю щонайменше в 1,25 рази; в децидуальних клітинах базального шару ендометрія - в 1,5 рази; у внутрішньосудинному цитотрофобласті - в 2,9 рази. Виразна експресія TNF- α в структурах ворсинчастого хоріону і гравідарного ендометрія при НВ свідчить на користь зміщення імунологічного балансу у бік прозапальної реакції. На тлі виразної експресії TNF- α епітелій ворсин хоріону знаходиться в стані гіпорегенерації з субтотальною редукцією цитотрофобласту. Крім того, TNF- α здатен викликати апоптоз клітин строми ендометрія і пригнічувати децидуалізацію, відставання темпів якої призводить до формування первинної плацентарної дисфункції. Передумовою надмірної продукції TNF- α є хронічний запальний процес статевих органів [19,24,27]. Низька експресія CD31/PECAM-1 в ендотелії спіральних артерій, внутрішньосудинному і інтерстиціальному цитотрофобласті вказує на відсутність своєчасної трансформації ендометріальних фрагментів спіральних артерій та відображає порушення цитотрофобластичної інвазії.

Таким чином, патоморфологічні зміни, які відбуваються в ендометрію та ворсинчастому хоріону, на тлі виразної експресії TNF- α в синцитіотрофобласті, цитотрофобласті, стромі ендометрія та низької експресії CD31/PECAM-1 в ендотелії спіральних артерій, внутрішньосудинному і інтерстиціальному цитотрофобласті, - складають основу первинної плацентарної дисфункції, що завершується викиднем.

Структурні та функціональні зміни в плаценті - гіпоплазія органу, запалення, порушення дозрівання ворсин хоріону, розлади матково-плацентарного кровообігу,

порушення трансформації спіральних артерій, - складають морфологічний субстрат хронічної плацентарної дисфункції, що в разі декомпенсації сприяє передчасному розвитку пологової діяльності.

Цитокіновий профіль у випадку передчасних пологів представлено помірною експресією TNF- α у інвазивному цитотрофобласті, децидуальних клітинах та термінальних ворсинах. ІЕ CD31 в ендотелії судин ворсин плаценти знаходиться в межах норми. В інших структурах плаценти експресія CD31/PESAM-1 сумнівна.

Вирішальну роль в розвитку передчасного переривання вагітності відведено запаленню. Інфекційний збудник активує фагоцитоз та синтез низькомолекулярних медіаторів запалення, стимулює продукцію прозапальних цитокінів, як результат - розм'якшення та вкорочення шийки матки, передчасний вплив навколоплідних вод.

Морфологічний субстрат запального компонента в плаценті є специфічним до терміну передчасних пологів (рис. 5-7).

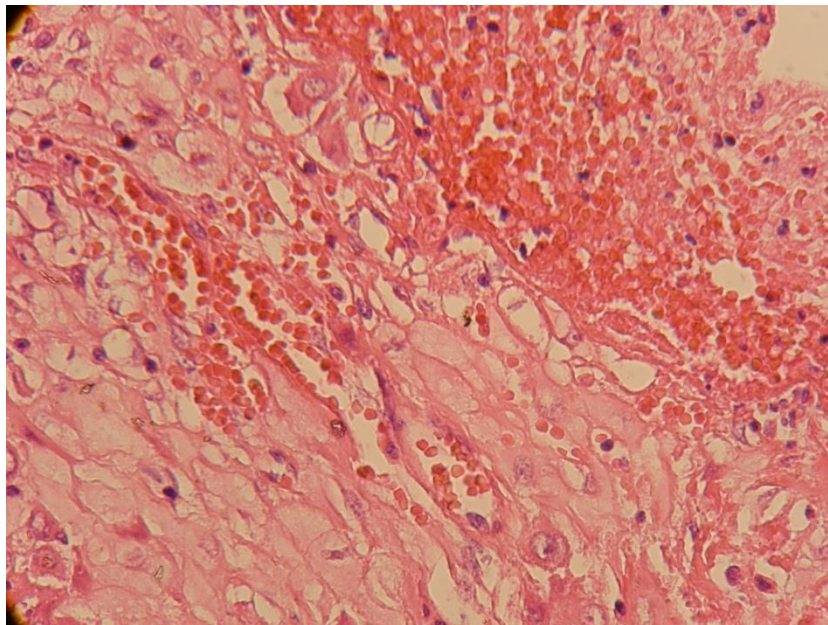


Рис. 5. Плацента основної групи (23 тижня гестації). Децидуальна оболонка. Вогнище крововиливу та повнокров'я судин. Заб. за Ван-Гізон. 3б.10х20

У випадку передчасних пологів в 23-29 тижнів гестації в структурах плацентарного бар'єру виявлено розлад кровообігу зі стазом та повнокров'ям судин, крововилив у децидуальну оболонку, набряк строми частини ворсин, дистрофічні

зміни синцитію і цитотрофобласту, збільшення обсягу міжворсинчастого фібрину з ділянками ворсин, що повністю «замуровано» у фібрин. Водночас, виявлено ворсини, за структурою схожі на термінальні, що вказує на їх передчасне дозрівання, яке негативно впливає на подальший перебіг вагітності.

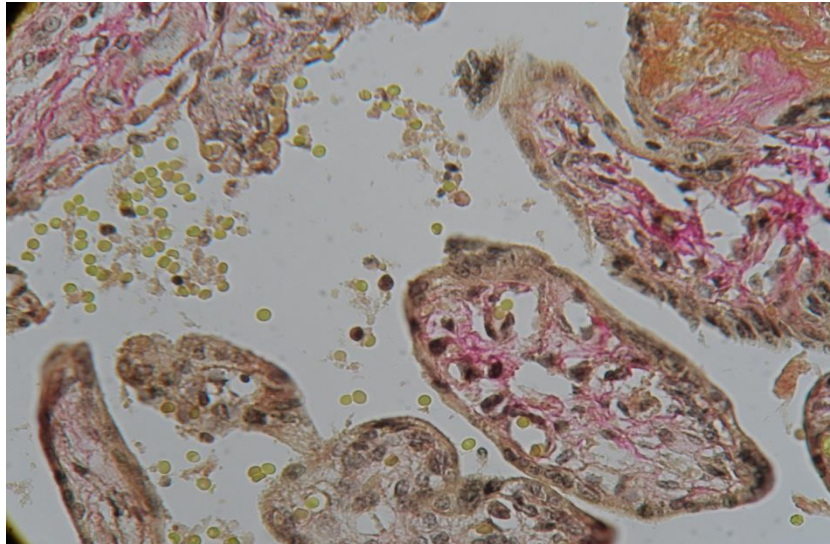


Рис. 6. Плацента основної групи (23 тижня гестації). набряк строми та дистрофічні зміни синцитію і цитотрофобласту. Заб. за Ван-Гізон. 36.10x20

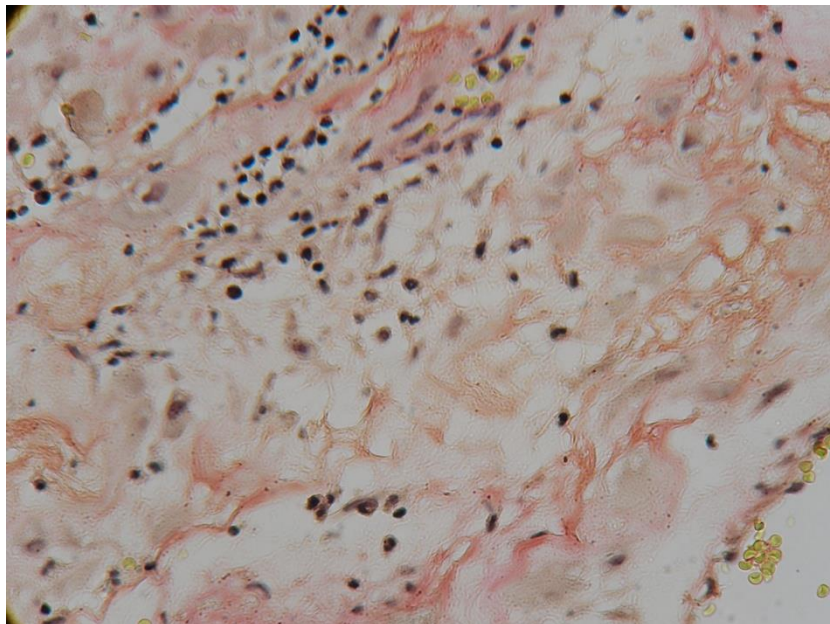


Рис. 7. Плацента основної групи (28 тижнів гестації). Децидуальна оболонка. Вогнища запальної інфільтрації та набряку. Заб. за Ван-Гізон. 36.10x20

Маркером передчасних пологів після 22 тижнів гестації є прогресуюча, вкрай виразна експресія CD45/T200/LCA в децидуальній оболонці. В міжворсинчастому просторі та стромі частини ворсин експресія CD45/T200/LCA в рази менша.

В зразках плаценти від передчасних пологів в 30-34 тижня гестації прогресують зміни запального характеру - експресія CD45/T200/LCA стає більш виразною в децидуальній оболонці, міжворсинчастому просторі, судинах стовбурових ворсин; відбувається колагенізація та фіброз стромі із зменшенням фетальних судин, проліферація фібробластів стромі, збільшення міжворсинчастого фібрину. У випадку передчасних пологів в 35-37 тижнів гестації зміни запального характеру в плаценті набувають вкрай виразний і розповсюджений характер - ділянки запальної інфільтрації зосереджено в децидуальній оболонці, міжворсинчастому просторі, судинах та стромі ворсин. Прогресують дистрофічні зміни синцитію та цитотрофобласту, деструкція стромі ворсин, повнокров'я судин усіх типів ворсин, з'являються вогнища крововиливу в міжворсинчастий простір.

Таким чином, на підставі імуно-гістохімічного аналізу зразків хоріону і плаценти, отриманих в результаті передчасного переривання вагітності в різні терміни, та визначення цитокінових маркерів НВ, - вдалось поглибити уяву, щодо механізму репродуктивних втрат, де пусковим моментом є ембріо-ендометріальна дисфункція. Отримані результати є підґрунтям для створення стандарту лікувальних заходів попередження репродуктивних втрат на прегравідарному етапі і впродовж гестації у жінок з невиношуванням вагітності.

Висновки

1. Основою невиношування вагітності в ранні терміни є ембріо-ендометріальна дисфункція. Цитокіновим маркером невиношування вагітності ранніх термінів є виразна експресія TNF- α в структурах ворсинчастого хоріону і гравідарного ендометрія та низька експресія CD31/PESAM-1 в ендотелії спіральних артерій, внутрішньосудинному і інтерстиціальному цитотрофобласті.

2. Передумовою передчасних пологів є запалення. Маркером запалення є помірна експресією TNF- α у інвазивному цитотрофобласті, децидуальних клітинах і

термінальних ворсинах плаценти та надмірна експресія CD45/T200/LCA в децидуальній оболонці.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати є підґрунтям для створення стандарту лікувальних заходів попередження репродуктивних втрат на прегравідарному етапі і впродовж гестації у жінок з невиношуванням вагітності.

Код джерела фінансування - 7713 (державні кошти).

Подяка. Автори роботи висловлюють щиру подяку за допомогу в проведенні дослідження хоріону та плаценти керівнику лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» доктору медичних наук, професору, члену-кореспонденту НАМН України Т.Д. Задорожній та молодшому науковому співробітнику лабораторії патоморфології Г.Г. Стратійчук.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Список літератури

1. Живецька-Денисова А.А., Воробйова І.І., Ткаченко В.Б., Рудакова Н.В. Невиношування вагітності: сучасні підходи до діагностики, профілактики та лікування. Перинатологія та педіатрія. 2017. № 2 (70). С. 91-98. <https://doi.org/10.15574/pp.2017.70.91>
2. Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Свитич О.А. Клиническое значение Toll-подобных рецепторов в патогенезе преждевременных родов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016. Т. 15. № 1. С. 35-40. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2016-1-35-40>
3. Воробйова І.І., Скрипченко Н.Я., Ткаченко В.Б., Живецька-Денисова А.А., Рудакова Н.В., Толкач С.М. Визначення ролі поліморфізму генів-кандидатів у передчасному перериванні вагітності різних термінів. Перинатологія та педіатрія. 2016. № 3. С. 61-65. http://nbuv.gov.ua/UJRN/perynatology_2016_3_16
4. Семенцова Н.А., Пономарева Ю.Н., Барсанова Т.Г., Зайратьянц О.В. Нарушение процессов ангиогенеза, апоптоза и пролиферации в тканях плодного яйца и

- эндометрии при неразвивающейся беременности в I триместре. Клиническая и экспериментальная морфология. 2012. № 3. С. 11-16.
5. Лебедева О.П., Пахомов С.П., Ивашова О.Н., Старцева Н.Ю., Чурносков М.И. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета в индукции апоптоза при невынашивании беременности ранних сроков. Акушерство и гинекология. 2015. № 2. С. 39-43.
6. Alijotas-Reig J., Llorba E., Gris J.M. Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells. Placenta. 2014. Vol. 35. P. 241-248. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.02.004>
7. Батрак Н.В., Малышкина А.И., Крошкина Н.В. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. Акушерство и гинекология. 2014. № 12. С. 10-14.
8. Jones N. M., Holzman C., Friderici K. H., Jernigan K., Chung H., Wirth J. et al. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery. American Journal of Reproductive Immunology. 2010. Vol. 87. Issue 1-2. P. 82-89. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.06.158>
9. Чернобай Л.В., Тищенко А.Н., Лазуренко В.В., Мурызина И.Ю., Юркова О.В. Роль нарушения цитокинового профиля в снижении фертильности. Міжнародний медичний журнал. 2016. № 2. С. 38-43. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mmzh_2016_22_2_10
10. Yuan J., Li J., Huang S.Y., Sun X. Characterization of the subsets of human NK T-like cells and the expression of Th1/Th2 cytokines in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. J. Reprod. Immunol. 2015. Vol. 110. P. 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2015.05.001>
11. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Свитич О.А., Малушенко С.В., Магомедова А.М. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности. Акушерство и гинекология. 2016. № 7. С. 5-10. <http://doi.org/10.18565/aig.2016.7.5-10>
12. Живецька-Денисова А.А., Воробйова І.І., Ткаченко В.Б., Подольський Вол.В., Тиха В.Г. Плацента як дзеркало вагітності (Огляд літератури). Здоровье женщины. 2019. № 3. С. 101-106. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2019_3_20

13. Патология плаценты (современные аспекты) / под ред. Ю.Г. Антипкина, Т.Д. Задорожной, О.И. Парницкой. Киев: ООО «Атопол». 2016. 127 с.
14. Gomez-Lopez N., StLouis D., Lehr M.A. Immune cells in term and preterm labor. *Cell. Mol. Immunol.* 2014. Vol. 11. Issue 6. P. 571-581. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.46>
15. Azizieh F.Y., Raghupathy R.G. Tumor necrosis factor- α and pregnancy complications: a prospective study. *Med. Princ. Pract.* 2015. Vol. 24. P. 165-170. <https://doi.org/10.1159/000369363>
16. Brooke C. Matson, Kathleen M. Caron. Uterine natural killer cells as modulators of the maternal-fetal vasculature. *Int. J. Dev. Biol.* 2014. Vol. 58. P. 199-204. <https://doi.org/10.1387/ijdb.140032kc>
17. Cöl-Madendag I., Madendag Y., Altinkaya S.Ö., Bayramoglu H., Danisman N. The role of VEGF and its receptors in the etiology of early pregnancy loss. *Gynecol. Endocrinol.* 2014. Vol. 30. Issue 2. P. 153-156. <https://10.3109/09513590.2013.864272>
18. Okada H., Tsuzuki T., Shindoh H., Nishigaki A., Yasuda K., Kanzaki H. Regulation of decidualization and angiogenesis in the human endometrium. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2014. Vol. 40. Issue 5. P. 1180-1187. <https://doi.org/10.1111/jog.12392>
19. Перетятко Л.П., Фатеева Н.В., Кузнецов Р.А., Малышкина А.И. Васкуляризация ворсин хориона в первом триместре беременности при физиологическом течении и привычном невынашивании на фоне хронического эндометрита. *Рос. медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.* 2017. Т. 25. № 4. С. 612-620. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ20174612-620>
20. Brogin Moreli J., Cirino Ruocco A.M., Vernini J.M., Rudge M.V., Calderon I.M. Interleukin 10 and tumor necrosis factor-alpha in pregnancy: aspects of interest in clinical obstetrics. *Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 23. P. 72-74. <https://doi.org/10.5402/2012/230742>
21. Ashford K., Chavan N.R., Wiggins A.T., Sayre M.M., McCubbin A., Critchfield A.S., O'Brien J. Comparison of Serum and Cervical Cytokine Levels throughout Pregnancy between Preterm and Term Births. *AJP Rep.* 2018. Vol. 8. Issue 2. P. 113-120. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1656534>

22. Щеголев А.И. Современная морфологическая классификация повреждений плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2016. № 4. С. 16-23. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.4.16-23>
23. Pathology of the Placenta: A Practical Guide / Eds. T.Y. Khong, E.E. Mooney, Peter G. J. Nikkels, T.K. Morgan, S.J. Gordijn / Switzerland: Springer Nature. 2019. - 395 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-97214-5>
24. Воробйова І.І., Живецька-Денисова А.А., Рудакова Н.В., Ткаченко В.Б., Толкач С.М., Наквасюк Т.С. Особливості місцевого імунітету у жінок з невиношуванням. *Перинатологія та педіатрія*. 2017. № 4 (72). С. 49-53. http://nbuv.gov.ua/UJRN/perynatology_2017_4_9
25. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: «Медицина». 1990. 384 с.
26. Путилова Н.В. Тромбофилии и беременность: прогнозирование перинатальных осложнений и оптимизация тактики ведения. *Акушерство и гинекология*. 2011. № 4. С. 31-35.
27. McQueen D.B., Perfetto C.O., Hazard F.K., Lathi R.B. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil. Steril*. 2015. Vol. 104. Issue 4. P. 927-931. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.044>

References

1. Zhivetskaya-Denisova, A.A., Vorobyova, I.I., Tkachenko, V.B., & Rudakova, N.V. (2017). Nevynoshuvannia vahitnosti: suchasni pidkhody do diahnostyky, profilaktyky ta likuvannia [Miscarriage of pregnancy: modern approaches to diagnostics, prevention, treatment]. *Perynatolohiia i pediatriia - Perinatology and pediatric. Ukraine*, 2, 91-98. <https://doi.org/10.15574/pp.2017.70.91> [in Ukrainian].
2. Strizhakov, A.N., Belousova, V.S., & Svitich, O.A. (2016). Klinicheskoe znachenie Toll-podobnyh receptorov v patogeneze prezhdevremennyh rodov [Clinical significance of Toll-like receptors in the pathogenesis of preterm labor]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii - Gynecology, obstetrics and perinatology*, 15 (1), 35-40. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2016-1-35-40> [in Russian].
3. Vorobyova, I.I., Skripchenko, N.I., Tkachenko, V.B., Rudakova, N.V., Zhyvetskaya-Denisova, A.A., & Tolkach, S.M. (2016). Vyznachennia roli polimorfizmu heniv-

kandydativ u peredchasnomu pereryvanni vahitnosti riznykh terminiv [Defining the role of polymorphism of genes of different classes in premature termination of pregnancy by various terms]. *Perynatolohiia i pediatriia - Perinatology and pediatric. Ukraine*, 3, 61-65. http://nbuv.gov.ua/UJRN/perynatology_2016_3_16 [in Ukrainian].

4. Sementsova, N.A., Ponomareva, Ju.N., Barsanova, T.G., & Zayratyants, O.V. (2012). Narushenie processov angiogeneza, apoptoza i proliferacii v tkanyah plodnogo jajca i endometrii pri nerazvivayushejsya beremennosti v I trimestre. [Disorders of angiogenesis, apoptosis and proliferation in the tissue of the gestational sac and endometrium in non-developing pregnancy]. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya morfologiya - Clinical and experimental morphology*, 3, 11-16 [in Russian].

5. Lebedeva, O.P., Pakhomov, S.P., Ivashov, O.N., Startseva, N.Yu., & Churnosov, M.I. (2015). Signalnye receptory vrozhdennogo immuniteta v indukcii apoptoza pri nevnashivanii beremennosti rannih srokov [Signal receptors of congenital immunity in the induction of apoptosis in the case of miscarriages of early pregnancy]. *Akusherstvo i ginekologiya - Obstetrics and Gynecology*, 2, 39-43 [in Russian].

6. Alijotas-Reig, J., Llurba, E., & Gris, J.M. (2014). Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells. *Placenta*, 35 (4), 241-248. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.02.004>

7. Batrak, N.V., Malysheva, A.I., & Kroshkina, N.V. (2014). Immunologicheskie aspekty privychnogo nevnashivaniya beremennosti [Immunological aspects of habitual miscarriage]. *Akusherstvo i ginekologiya - Obstetrics and Gynecology*, 12, 10-14 [in Russian].

8. Jones, N. M., Holzman, C., Friderici, K. H., Jernigan, K., Chung, H., Wirth, J., et al. (2010). Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery. *American Journal of Reproductive Immunology*, 87 (1-2), 82-89. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.06.158>

9. Chernobai, L.V., Tyshchenko, A.N., Lazurenko, V.V., Muryzina, I.Yu., & Yurkova, O.V. (2016). Rol narusheniya citokinovogo profilya v snizhenii fertilnosti [The role of cytokine profile disruption in fertility reduction]. *Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal*, 2, 38-43. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mmzh_2016_22_2_10 [in Russian].

10. Yuan, J., Li, J., Huang, S.Y., & Sun, X. (2015). Characterization of the subsets of human NK T-like cells and the expression of Th1/Th2 cytokines in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *J. Reprod. Immunol.*, 110, 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2015.05.001>
11. Dobrokhotova, Yu.E., Gankovskaya, L.V., Bakhareva, I.V., Svitich, O.A., Malushenko, S.V., & Magomedova, A.M. (2016). Rol immunnyh mehanizmov v patogeneze nevnashivaniya beremennosti [Role of immune mechanisms in the pathogenesis of miscarriage]. *Akusherstvo i hinekologhiia - Obstetrics and Gynecology*, 7, 5-10. <http://doi.org/10.18565/aig.2016.7.5-10> [in Russian].
12. Zhivetskaya-Denisova, A.A., Vorobyova, I.I., Tkachenko, V. B., Podolskyi, V.V., & Tykha, V.G. (2019). Platsenta yak dzerkalo vahitnosti (Ohliad literatury) [Placenta - mirror of pregnancy (literature review)]. *Zdorovie zhenshiny - Health of woman*, 3, 101-106. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2019_3_20 [in Ukrainian].
13. Antipkin, Yu.G., Zadorozhnaya, T.D., & Parnitskaya, O.I. (2016). Patologiya placenty (sovremennye aspekty) [Pathology of placenta: modern aspects]. Kyiv: Atopol. [in Russian].
14. Gomez-Lopez, N., StLouis, D., Lehr, M.A., et al. (2014). Immune cells in term and preterm labor. *Cell. Mol. Immunol.*, 11 (6), 571-581. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.46>
15. Azizieh F.Y., & Raghupathy R.G. (2015). Tumor necrosis factor- α and pregnancy complications: a prospective study. *Med. Princ. Pract.*, 24, 165-170. <https://doi.org/10.1159/000369363>
16. Brooke, C. Matson, & Kathleen, M. Caron. (2014). Uterine natural killer cells as modulators of the maternal-fetal vasculature. *Int. J. Dev. Biol.*, 58, 199-204. <https://doi.org/10.1387/ijdb.140032kc>
17. Cöl-Madendag, I., Madendag, Y., Altinkaya, S.Ö., Bayramoglu, H., & Danisman, N. (2014). The role of VEGF and its receptors in the etiology of early pregnancy loss. *Gynecol. Endocrinol.*, 30 (2), 153-156. <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.864272>
18. Okada, H., Tsuzuki, T., Shindoh, H., Nishigaki, A., Yasuda, K., & Kanzaki, H. (2014). Regulation of decidualization and angiogenesis in the human endometrium. *Journal of*

- Obstetrics and Gynaecology Research., 40 (5), 1180-1187.
<https://doi.org/10.1111/jog.12392>
19. Peretiak, L.P., Fateeva, N.V., Kuznetsov, R.A., & Malyshkina A.I. (2017). Vaskulyarizatsiya vorsin horiona v pervom trimestre beremennosti pri fiziologicheskom techenii i privychnom nevynashivani na fone hronicheskogo endometrita [Vascularization of chorion villi in the first trimester of gestation with physiological course and in recurrent miscarriage with underlying chronic endometritis]. Ros. mediko-biologicheskij vestnik im. akad. I.P. Pavlova - J. I.P. Pavlov Russian medical biological herald, 25 (4), 612-620. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ20174612-620> [In Russian].
20. Brogin Moreli, J., Cirino Ruocco, A.M., Vernini, J.M., Rudge, M.V., & Calderon, I.M. (2012). Interleukin 10 and tumor necrosis factor-alpha in pregnancy: aspects of interest in clinical obstetrics. Obstet. Gynecol., 23, 72-74. <https://doi.org/10.5402/2012/230742>
21. Ashford, K., Chavan, N.R., Wiggins, A.T., Sayre, M.M., McCubbin, A., Critchfield, A.S., et al. (2018). Comparison of Serum and Cervical Cytokine Levels throughout Pregnancy between Preterm and Term Births. AJP Rep., 8(2), 113-120. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1656534>
22. Shchegolev A.I. (2016). Sovremennaya morfologicheskaya klassifikatsiya povrezhdenij placenty [Current morphological classification of damages to the placenta]. Akusherstvo i ginekologiya - Obstetrics and Gynecology, 4, 16-23. <http://doi.org/10.18565/aig.2016.4.16-23> [In Russian].
23. Khong, T.Y., Mooney, E.E., Nikkels, Peter G. J., Morgan, T.K., & Gordijn, S.J. (Eds.). (2019). Pathology of the Placenta: A Practical Guide. Switzerland: Springer Nature. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-97214-5>
24. Vorobyova, I.I., Zhivetskaya-Denisova, A.A., Rudakova, N.V., Tkachenko, V.B., Tolkach, S.M., & Nakvasiuk, T.S. (2017). Osoblyvosti mistsevoho imunitetu u zhinok z nevynoshuvanniam [Features of local immunity in women with miscarriage]. Perynatolohiia i pediatriia - Perinatology and pediatric. Ukraine, 4 (72), 49-53. http://nbuv.gov.ua/UJRN/perynatology_2017_4_9 [in Ukrainian].
25. Avtandilov G.G. (1990). Medicinskaya morfometriya [Medical morphometry]. M.: Medicina [In Russian].

26. Putilova N.V. (2011). Trombofilii i beremennost: prognozirovanie perinatalnyh oslozhnenij i optimizaciya taktiki vedeniya [Thrombophilia and pregnancy: predicting perinatal complications and optimizing the tactics of conducting]. *Akusherstvo i ginekologiya - Obstetrics and Gynecology*, 4, 31-35 [in Russian].
27. McQueen, D.B., Perfetto, C.O., Hazard, F.K., & Lathi, R.B. (2015). Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil. Steril.*, 104 (4), 927-931. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.044>

Відомості про авторів:

Живецька-Денисова А. А., 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.
alla.zhivetskaya.denisova@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-8418-5740

Воробйова І. І., 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.

ORCID ID: 0000-0002-6836-5845

Скрипченко Н. Я., д-р мед. наук, керівник 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.

ORCID ID: 0000-0003-2849-8499

Ткаченко В. Б., канд. мед. наук, ведучий науковий співробітник відділення наукових проблем невиношування вагітності, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-6622-9324

Сведения об авторах:

Живецкая-Денисова А. А., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения научных проблем невынашивания беременности, ГУ «Институт педиатрии,

акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Воробьева И. И., д-р мед. наук, руководитель отделения научных проблем невынашивания беременности, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Скрипченко Н. Я., д-р мед. наук, руководитель отделения внедрения и изучения эффективности современных медицинских технологий в акушерстве и перинатологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Ткаченко В. Б., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения научных проблем невынашивания беременности, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Information about authors:

Zhivetskaya-Denisova A. A. MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Scientific Problems of Miscarriage, SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named academic E.M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv.

Vorobyova I. I., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Scientific Problems of Miscarriage SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named academic E.M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv.

Skripchenko N. Ya., MD, PhD, DSc, Head of the Department of introduction and research of modern medical technologies effectiveness in obstetrics and perinatology, SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named academic E.M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv.

Tkachenko V. B., MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Scientific Problems of Miscarriage, SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named academic E.M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv.

Алла Антонівна Живецька-Денисова alla.zhivetskaya.denisova@gmail.com тел. (050) 351-43-72

Воробйова Ірина Іванівна

Скрипченко Наталя Яківна

Ткаченко Вікторія Борисівна