

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ СИСТЕМИ «МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД» ПІД ВПЛИВОМ МАЛИХ ДОЗ РАДІАЦІЇ

А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, Н. Я. Скрипченко, С. М. Толкач, Н. В. Рудакова,
Ю. М. Бондаренко, С. К. Стрижак

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

(м. Київ, Україна)

Резюме

Вступ. Забруднення екосистеми ^{137}Cs – джерело радіації в людини. Найбільш уразливі до іонізуючого випромінювання - недиференційовані клітини, які здатні до швидкого поділу. Звідси, саме від фето-плацентарної та імунної систем слід очікувати потужну реакцію на дію іонізуючого випромінювання. Функціональність плаценти визначає сценарії вагітності.

Мета дослідження. Встановити особливості формування фето-плацентарної системи в умовах впливу малих доз радіації.

Матеріали і методи дослідження. Вагітні були розділені на групи, згідно з дизайном дослідження: до основної (1) увійшли 60 жінок з репродуктивними втратами в анамнезі та ознаками передчасного переривання поточної вагітності, до контрольної (2) - 30 осіб з фізіологічною вагітністю та неускладненим анамнезом. Накопичення в плаценті ^{137}Cs встановили шляхом β -спектрометрії. Характер ушкоджень визначали за допомогою патоморфологічного дослідження плацент. В плацентах методом імуногістохімії вивчали експресію віментину і РЕА. Вплив радіації на функціональну систему «мати-плацента-плід» оцінювали за результатами імунологічних, гормональних, біохімічних та бактеріологічних досліджень.

Результати обробляли статистично на ПК за допомогою пакета Microsoft Excel-2016, використовуючи критерій кутової трансформації Фішера. Відмінності порівняльних значень вважаються ймовірними, якщо $p < 0,05$ (індекс вірогідності більше 95%).

Пакет досліджень затверджено Комісією 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 дослідження. Довели, що хронічний радіаційний стрес відіграє визначну роль у багатобактерній природі плацентарної дисфункції та антенатальних втрат. Встановили, що активність ^{137}Cs до 1,0 Бк/кг не впливає на перебіг гестації. Компенсаторна здатність плаценти зберігається при інкорпоруванні 1,1 - 4,4 Бк/кг ^{137}Cs . Можливо зберегти вагітність до терміну пологів. В результаті внутрішнього опромінення 4,5-10,4 Бк/кг ^{137}Cs ушкодження зазнає строма материнської поверхні плацент. При цьому вагітність переривається передчасно - у 28-36 тижнів + 6 днів. Але діти народжуються живими завдяки збереженню компенсаторних реакцій у плаценті. Накопичення понад 10,4 Бк/кг ^{137}Cs - ймовірний чинник антенатальної загибелі плоду та ранніх передчасних пологів, оскільки ушкоджень зазнають як материнська, так і плодова структура плацент.

Висновки. Внутрішнє опромінення ^{137}Cs порушує архітекtonіку плаценти, що ускладнює перебіг вагітності. Екстремальні ефекти залежать від об'ємної активності включеного ^{137}Cs та компенсаторної спроможності плаценти. Дисбаланс стероїдних гормонів та системи перекисного гемостазу - провідники плацентарної дисфункції та невиношування вагітності. Експресія віментину - маркер плацентарної деструкції при внутрішньому впливі радіонуклідів. Експресія РЕА в плаценті - маркер передчасних пологів та антенатальної загибелі плоду.

Ключові слова: вагітність; плацента; репродуктивні втрати; ^{137}Cs ; віментин; раково-ембріональний антиген (РЕА).

PECULIARITIES OF THE FORMATION OF THE FUNCTIONAL SYSTEM "MOTHER-PLACENTA-FETUS" BY THE INFLUENCE OF SMALL DOSES OF RADIATION

A. A. Zhyvetska-Denysova, I. I. Vorobiova, N. Ya. Skrypchenko, S. M. Tolkach, N. V. Rudakova, Yu. M. Bondarenko, S. K. Stryzhak

Summary

Introduction. ^{137}Cs ecosystem pollution is a source of radiation for humans. Undifferentiated cells capable of rapid division are the most vulnerable to ionizing radiation. Therefore, the fetoplacental and immune systems should be expected powerful respond to ionizing radiation. The functional capacity of the placenta determines pregnancy scenarios.

Aim: to study the features of the formation of the fetoplacental system under the influence of low doses of radiation.

Materials and methods. Pregnant women were in two groups, according to the design. The main (1) group included 60 women with reproductive losses in their history and a threat of

termination to the current pregnancy, control (2) group - 30 women with a physiological course of pregnancy and an uncomplicated anamnesis. The found incorporation of ^{137}Cs in the placentas of the women of the studied groups was on β -spectrometry. The nature of placental damage was studied using the pathomorphological examination. The expressions of vimentin and CEA were studied in the structures of the placenta using immunohistochemistry. The effects of radiation on the functional system "mother-placenta-fetus" was determined in immunological, hormonal, biochemical, and bacteriological studies.

Research results. According to the results, chronic radiation stress plays a decisive role in the multifactorial nature of placental dysfunction and antenatal losses. Activity up to 1.0 Bq/kg of ^{137}Cs does not affect the course of gestation. The compensatory capacity of the placenta remains preserved at the accumulation of 1.1 to 4.4 Bq / kg of ^{137}Cs . It is possible to prolong the pregnancy until term delivery. As a result of exposure to 4.5-10.4 Bq/kg of ^{137}Cs , the stroma of the maternal surface of the placentas is damaged. At the same time, the pregnancy is terminated prematurely, at 28-36 weeks + 6 days, but thanks to the preservation of compensatory reactions in the placenta, the children are born alive. Accumulation in placentas of more than 10.4 Bq/kg of ^{137}Cs is a probable factor in antenatal death of the fetus and early premature birth, as both maternal and fetal structures of the placenta are damaged.

Conclusions. Internal irradiation by incorporated ^{137}Cs disrupts the architecture of the placenta, which complicates the course of gestation. Extreme effects depend on the volumetric activity incorporating ^{137}Cs and compensatory placental properties. The placentas accumulation of 4.5 to 10.4 Bq / kg of ^{137}Cs triggers premature labor. Accumulation in the placenta of more than 10.4 Bq / kg ^{137}Cs is a probable factor in antenatal fetal death and premature birth. An imbalance of steroid hormones and peroxide hemostasis system are predictors of placental dysfunction and termination of pregnancy. Expression vimentin is a marker of placental destruction by internal exposure to radionuclides. Expression CEA is a marker of premature birth and the antenatal death of the fetus.

Keywords: pregnancy; placenta; reproductive losses; ^{137}Cs ; vimentin; CEA.

Вступ

Визначення маркерів передчасних пологів – нагальна потреба сучасного акушерства. Передчасні пологи - це результат складних патофізіологічних феноменів, нерідко невизначеної етіології [1-5]. Частота передчасних пологів становить 75% від усіх втрат вагітності [3, 5]. Сучасна діагностика, прегравідарна підготовка, патогенетичне лікування та новітні технології розродження не завжди здатні запобігти втратам плода. Вчені намагаються знайти причини репродуктивних втрат, вивчаючи локальні процеси у плаценті [6-13]. Одним

з чинників, що порушує архітектуру плаценти, є внутрішнє опромінення радіонуклідами [6,14]. У цьому плані проблеми Чорнобиля цікаві з точки зору наслідків для функціональної системи «мати-плацента-плід». 36 років минуло після аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС), яка за різноманітністю радіонуклідів, площею ураження та наслідками немає аналогів [15, 16]. Найбільшу небезпеку для населення становить ^{137}Cs через забруднення ґрунту, питної води й сільськогосподарської продукції. Потужність внутрішнього опромінення визначається вмістом ізотопу в кінцевих продуктах сільськогосподарського призначення.

Площа радіоактивного забруднення ^{137}Cs в Україні у 1986 році становила 53,5 тис. км². У радіусі 300 км від ЧАЕС забруднення ^{137}Cs було найбільшим, що становило 1500 кБк/м². Через 30 років після аварії, внаслідок радіоактивного розпаду ^{137}Cs , вдвічі скоротилася площа сільськогосподарських угідь із забрудненням понад 37 кБк/м² [16]. Незважаючи на цей факт, радіоізотопне забруднення екосистеми залишається джерелом зовнішнього та внутрішнього опромінення людини. Найбільш уразливі до іонізуючого випромінювання недиференційовані клітини, що здатні до швидкого поділу, тому потужну реакцію на іонізуюче випромінювання слід очікувати саме від фето-плацентарної та імунної систем. Функціональність плаценти визначає сценарії вагітності.

Мета роботи - дослідити особливості формування фето-плацентарної системи в умовах впливу малих доз радіації.

Матеріали і методи дослідження

Обстеження вагітних проводилося в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». Усі вагітні - українки, 22-46 років (середній вік складає $33,4 \pm 5,2$ років), без хронічної соматичної патології. Більшість жінок (69,4 %) мешканки Києва та області. З західних, східних та центральних областей України, відповідно, 8,5 %, 4,8 % і 17,3 % жінок. За дизайном дослідження вагітних поділили на групи: до основної (1) увійшли 60 осіб з репродуктивними втратами в анамнезі та загрозою переривання поточної вагітності, до контрольної (2) - 30 жінок з фізіологічним перебігом вагітності та неускладненим анамнезом. Для детального аналізу в межах основної групи сформовано підгрупи: 1а підгрупа - 38 жінок, які народили в 37-40 тижнів, незважаючи на ускладнений перебіг поточної вагітності, 1в підгрупа - 13 жінок, які народили в 28-36 тижнів + 6 днів, 1с підгрупа - 9 жінок, які народили в 22-27 тижнів + 6 днів.

Благополуччя гестації багато в чому залежить від здоров'я репродуктивних органів напередодні запліднення. За результатами ретроспективного дослідження встановили, що 60% жінок основної групи в минулому лікувалися з приводу порушень менструального циклу, лейоміоми, кісти яєчників, гіперплазії ендометрію, що виникли через гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову дисфункцію. Гіперандрогенія як причина невиношування вагітності

(НВ) була в 12,8% жінок, а гіперпролактинемія - у 37,2% обстежених. В 76,7% жінок основної групи репродуктивні втрати відбувались переважно в I триместрі. У 37,2 % жінок НВ набуло звичний характер (до 9 епізодів в анамнезі). Майже 20,9 % жінок народжували передчасно. У 5 (14,0 %) вагітних плоди антенатально завмирили на 34, 36 та 38 тижнях гестації. Вірогідні причини репродуктивних втрат: гормональний дисбаланс - у 73,3 % жінок, спадкова тромбофілія - у 30,2 % осіб, статеві інфекції - у 53,5 %, цервікальна неспроможність - у 33,7 % жінок. У 90 % жінок спостерігали поєднання декількох чинників. Отже, напруга репродуктивних ресурсів сприяла їх виснаженню, що пояснює патологічний перебіг кожної наступної вагітності.

Вагітним визначали загально-клінічний, імунологічний, гормональний, біохімічний та бактеріологічний статус. Функціональний стан фето-плацентарного комплексу вивчали за показниками сироваткового прогестерону, 17β -естрадіолу та плацентарного лактогену (ПЛ), екскреції естріолу, співвідношення статевих гормонів у вагінальному середовищі. Добову екскрецію естріолу визначали після 20 тижнів гестації за методом Ittrich [17]. Цитологічне дослідження проводили за модифікованим методом М. Г. Арсеньєвої [18]. При цьому враховували співвідношення індексу дозрівання (ІД), каріопікнозу (ІК) та еозінофілії (ІЕ). Пероксидний гемостаз і адаптаційну здатність оцінювали за показниками прооксидантів, антиоксидантів і кортизолу. Для проведення імунологічних досліджень використовували фотометр «MultiscanPlus» (Фінляндія), аналізатор «Medtronic» (Швеція) та цитофлуориметр «D×Flekh» (США); гормональних дослідження - аналізатор «MSR-1000» (США); біохімічних досліджень - спектрофотометр «Special-11» (Німеччина), а бактеріологічних - нефелометр «BD PhoenixSpec» (США).

Накопичення ^{137}Cs в плаценті виявили шляхом β -спектрометрії. Об'ємну активність радіонукліда ^{137}Cs вимірювали за допомогою аналізатору «Scaler RC-101» (Японія). Характер пошкоджень вивчали за протоколом морфологічного дослідження плацент (форма № 013-1/0) [6]. Зрізи плаценти 5 ± 1 мкм обробляли парафіном, фарбували гематоксиліном і еозином або пікрофуксином. Структурні зміни в плацентах виявляли за допомогою мікроскопів Olympus BX51 та Axioskop 40. У плацентах дослідили експресію CEA/CD66e Ab-2 (ThermoScientific; № RB-368-A0) та віментину (клон SP20, ThermoScientific; № RM-9120-SO), використовуючи непрямий метод детекції стрептавідинпероксидази та систему візуалізації «UltraVisionQuanto HRP DAB» (ThermoScientific; № TL-015-QHD). Імуногістохімічну реакцію (ІГХР) (у 100 клітинах у 10 полях зору при збільшенні $\times 400$) оцінювали у балах. Поширеність ІГХР: 0 балів - немає забарвлення, 1 бал - менше 10 % позитивно забарвлених клітин; 2 бали - 10-50 % забарвлених клітин; 3 бали - понад 50 % забарвлених клітин. Виразність ІГХР: 0 балів -

немає забарвлення, 1 бал - слабе забарвлення; 2 бали - помірне забарвлення; 3 бали - виразне забарвлення.

Результати обробляли статистично на ПК за допомогою пакета Microsoft Excel-2016, використовуючи критерій кутової трансформації Фішера. Відмінності порівняльних значень вважаються ймовірними, якщо $p < 0,05$ (індекс вірогідності більше 95%).

Пакет досліджень затверджено Комісією 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 дослідження та їх обговорення.

У патогенезі репродуктивних втрат вирішальна роль належить метаболізму стероїдних гормонів [19, 20]. У таблицях 1 і 2 наведені рівні статевих гормонів під час вагітності у жінок першої групи. Дефіцит прогестерону вказує на функціональну неспроможність жовтого тіла на початку вагітності та плаценти після 16 тижнів. Високий рівень естрадіолу в сироватці є маркером викидня. З II триместру вагітності 17β -естрадіол синтезується в плаценті. Вміст гормону в крові віддзеркалює якість матково-плацентарного кровообігу. Знижений рівень 17β -естрадіолу в крові у вагітних першої групи є маркером плацентарної дисфункції.

Таблиця 1

Концентрація прогестерону в крові вагітних у динаміці гестації, $M \pm m$, нмоль/л

Група	n	Концентрація прогестерону у крові за терміном вагітності		
		до 12 тижнів	13-24 тижні	25-36 тижнів
Основна	30	$57,5 \pm 5,03 *$	$93,4 \pm 4,9 *$	$157,5 \pm 11,7 *$
Контрольна	30	$84,6 \pm 8,9$	$139,1 \pm 5,7$	$283,8 \pm 9,3$

Примітка: *вірогідність різниці щодо показника контролю, $p < 0,01$.

Таблиця 2

Концентрація естрадіолу в крові вагітних у динаміці гестації, $M \pm m$, нмоль/л

Група	n	Концентрація естрадіолу у крові за терміном вагітності		
		до 12 тижнів	13-24 тижні	25-36 тижнів
Основна	30	$39,2 \pm 2,04 *$	$28,7 \pm 2,1 *$	$35,6 \pm 3,9 *$
Контрольна	30	$22,2 \pm 1,9$	$36,9 \pm 3,8$	$56,9 \pm 9,4$

Примітка: *вірогідність різниці щодо показника контролю, $p < 0,01$.

Визначення співвідношення статевих гормонів у вагінальному середовищі дозволяє передбачити ускладнення вагітності (табл. 3).

Таблиця 3

Показники кольпоцитологічного дослідження в обстежених у динаміці вагітності, $M \pm m$, %

Термін вагітності	Група	n	Індекс дозрівання (клітини)			ІК	ІЕ
			парабазальні	проміжні	поверхневі		
до 12 тижнів	Контрольна	20	0	$81,4 \pm 7,6$	$18,6 \pm 2,9$	$15,0 \pm 4,1$	$10,7 \pm 3,1$
	1-а	30	$0,018 \pm 0,017$	$59,0 \pm 4,9 *$	$40,98 \pm 4,9 *$	$36,5 \pm 5,1 *$	$38,7 \pm 5,0 *$
	1-в	20	$0,018 \pm 0,017$	$58,5 \pm 6,0 *$	$41,4 \pm 6,0 *$	$37,7 \pm 6,2 *$	$37,4 \pm 5,9 *$
	1-с	20	$0,05 \pm 0,02 *$	$59,96 \pm 2,9 *$	$39,98 \pm 2,9 *$	$35,6 \pm 2,9 *$	$37,1 \pm 2,9 *$
13-24 тижня	Контрольна	20	0	$88,8 \pm 4,7$	$11,2 \pm 2,2$	$8,9 \pm 2,0$	$6,1 \pm 1,3$
	1-а	30	$0,16 \pm 0,04 *$	$67,2 \pm 2,2 *$	$32,6 \pm 2,2 *$	$28,3 \pm 2,2 *$	$30,5 \pm 2,2 *$
	1-в	20	$0,06 \pm 0,03 *$	$66,5 \pm 3,0 *$	$33,4 \pm 3,0 *$	$29,4 \pm 2,8 *$	$30,9 \pm 3,0 *$
	1-с	20	$0,07 \pm 0,03 *$	$59,3 \pm 3,6 *$	$40,6 \pm 3,6 *$	$36,3 \pm 3,7 *$	$38,4 \pm 3,7 *$
25-36 тижнів	Контрольна	20	0	$90,9 \pm 5,0$	$9,0 \pm 0,36$	$7,9 \pm 0,23$	$5,6 \pm 0,3$
	1-а	30	$0,2 \pm 0,07 *$	$77,7 \pm 3,1 *$	$21,98 \pm 3,1 *$	$21,7 \pm 1,8 *$	$18,5 \pm 3,1 *$
	1-в	20	$0,37 \pm 0,06 *$	$69,3 \pm 2,9 *$	$30,4 \pm 2,9 *$	$26,4 \pm 2,8 *$	$29,3 \pm 3,1 *$
25-28 тижнів	1-с	20	$0,98 \pm 0,06 *$	$61,4 \pm 3,1 *$	$37,6 \pm 3,1 *$	$39,7 \pm 1,8 *$	$41,8 \pm 3,1 *$

Примітка: *вірогідність різниці щодо показника контролю, $p < 0,05$.

Гестагенний тип мазка - ознака фізіологічної вагітності; естрогенний або атрофічний типи мазків супроводжують ускладнену вагітність. На підтвердження дефіциту прогестерону, починаючи з I триместру, у вагінальному середовищі вагітних основної групи виявляли високий відсоток поверхневих клітин, індексів каріопікнозу та еозинофілії. Тобто, у жінок основної групи переважав естрогенний тип мазка. Парабазальні клітини в мазках першої групи вказують на дистрес плоду. Кольпоцитологічні мазки в кожній третій жінки мали ознаки запалення.

Критерієм оцінки стану плода є екскреція естріолу. Залози внутрішньої секреції плоду виділяють дегідроепіандростерон, який синцитієм перетворюється в естріол. При нормальній вагітності добова екскреція естріолу збільшується. Екскреція гормону знижується задовго до клінічних проявів дистресу плоду. У вагітних 1в та 1с підгруп виявили низький вміст естріолу в сечі, що асоціюється з дистресом плода (табл. 4).

Таблиця 4

Концентрація естріолу в сечі вагітних у динаміці гестації, $M \pm m$, мкмоль/д

Група		n	Концентрація естріолу в сечі за терміном гестації			
			20-28 тижнів	29-32 тижні	33-36 тижнів	37-40 тижнів
Основна & підгрупи	1а	30	$28,1 \pm 2,1$	$35,9 \pm 3,8$	$46,1 \pm 7,6$	$67,0 \pm 7,9$
	1в	20	$24,6 \pm 2,6$	$23,95 \pm 2,2$ * **	$40,0 \pm 4,8$ *	-
	1с	15	$22,8 \pm 2,7$	-	-	-
Контрольна		30	$27,0 \pm 2,9$	$39,2 \pm 5,2$	$56,4 \pm 6,7$	$79,6 \pm 8,7$

Примітка: * вірогідність різниці щодо показника контролю, $p < 0,05$.

** вірогідність різниці щодо показника 1а підгрупи, $p < 0,05$.

Дослідження плацентарного лактогену (ПЛ) в крові дозволяє своєчасно діагностувати плацентарну недостатність. Недостатність ПЛ характеризує патологічний стан, при якому порушується транспортна функція плаценти -забезпечення плоду необхідними поживними речовинами та киснем. За наявності ПН концентрація ПЛ знижується на 50 %, при дистресі плода – майже втричі. Суттєве відхилення показників ідереферентних значень загрожує затримкою розвитку плода або його загибеллю. Відомості щодо концентрації ПЛ у сироватці вагітних у динаміці гестації наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Концентрація ПЛ в крові обстежених у динаміці вагітності, $M \pm m$, нмоль/л

Група	n	Концентрація ПЛ в крові за терміном гестації		
		20-24 тижні	25-28-36 тижнів	37-40 тижнів
Контрольна	30	109,7±11,9	204,5±45,2	279,0±28,6
1a	30	67,0 ± 7,9 *	144,9±15,8	255,0±18,2
1в	20	35,9 ± 8,8 * **	73,8± 2,2 * **	-
1с	15	30,6 ± 7,4 * **	60,9 ± 7,8 * **#	-

Примітка: *вірогідність різниці щодо показника контролю, $p < 0,05$.**вірогідність різниці щодо показника 1a підгрупи, $p < 0,05$.#вірогідність різниці щодо показника 1в підгрупи, $p < 0,05$.

Інформація про концентрацію стрес-асоційованого гормону кортизолу в біологічних середовищах вагітних у I триместрі представлена в таблиці 6. Високий вміст кортизолу в крові та сечі вагітних першої групи свідчить про глюкокортикоїдну активність надниркових залоз і напругу механізмів адаптації.

Таблиця 6

Концентрація кортизолу в біологічних середовищах обстежених у I триместрі гестації, $M \pm m$

Група	n	Концентрація кортизолу	
		в крові, нмоль/л	в добовій сечі, нмоль/доба
Основна	60	345,8 ± 6,1 *	283,7 ± 2,7 *
Контрольна	30	284,4 ± 4,3	136,4 ± 9,04

Примітка: *вірогідність різниці щодо показника контролю, $p < 0,05$.

Вагітність являє собою новий стан імунного гомеостазу [21, 22]. Фізіологічний перебіг вагітності забезпечує імуносупресія. Виявлення чужорідних антигенів та своєчасну відповідь забезпечують Т-лімфоцити, В-лімфоцити й природні кілери (NK), які різняться фенотипом (наявністю CD-маркерів) та функціями. Т-лімфоцити саме за фенотипом CD4 або CD8 CD4+ поділяються на Т-хелперити Т-супресори. CD4+ Т-лімфоцити - клітини імунної пам'яті, які завдяки продукції цитокінів виконують регуляторні функції. Клітинний імунітет контролюють CD8+, які складають близько 30 % усіх циркулюючих у крові лімфоцитів. За гуморальний імунітет відповідальні В-лімфоцити, які складають майже 20 % циркулюючих лімфоцитів. NK контролюють ранню фазу інфекції шляхом секреції прозапальних цитокінів. Ексклюзивним маркером цитотоксичності NK є мембранна молекула CD56. Найчастіше NK представлені CD3-CD56+. Показники імунітету вагітних під час гестації наведені в таблиці 7.

Відносна кількість лімфоцитів у вагітних основної групи не відрізнялась від показника контролю. Проте, абсолютна кількість лімфоцитів перевищувала контрольний показник у I та II триместрах, $p < 0,05$. Відносна кількість CD3+ у крові вагітних першої групи не відрізнялася від контрольної групи. Проте, абсолютна кількість CD3+ у них зростала протягом гестації. У крові вагітних основної групи в I триместрі виявлена редукція CD4+. Проте, вміст CD4+ у II триместрі не відрізнявся від контрольного показника. Відносна кількість CD8+ у крові жінок основної групи відрізнялася від показника контролю лише у II триместрі. Проте, абсолютна кількість CD 8+ перевищувала контрольний показник, починаючи з I триместру, $p < 0,05$. Кількість CD16+ NK в крові пацієток основної групи в динаміці вагітності була вища за аналогічний показник контролю, $p < 0,05$. CD 16+ відповідає за NK-цитотоксичність [9]. Фізіологічну вагітність характеризують низькі показники CD16+ в крові. Висока кількість CD16+ та CD3-CD16/56+ в крові вагітних основної групи свідчить про несприятливий імунобіологічний симбіоз між матір'ю та плодом.

Таблиця 7

Імунні показники обстежених вагітних у динаміці гестації, $M \pm m$, абс. к., %

Показник	I триместр		II триместр	
	Основна група n=18	Контрольна група n=13	Основна група n=18	Контрольна група n=12
Лейкоцити	7,4±0,3*	6,0±0,1	9,0±0,4*	5,9±0,2
Лімфоцити	24,0±3,8	19,0±2,4	22,5±4,9	21,0±4,1
×10 ⁹ /л	1,8±0,1*	1,1±0,1	2,0±0,1*	1,2±0,1
CD 3+, %	70,0±1,0	70,1±2,1	70,1±2,9	71,9±2,3
×10 ⁹ /л	1,2±0,02*	0,8±0,02	1,4±0,06*	0,9±0,01
CD 4+, %	37,1±0,6*	44,4±2,2	45,2±7,6	50,0±2,1
×10 ⁹ /л	0,6±0,01	0,5±0,02	0,9±0,2	0,6±0,02
CD 8+, %	26,7±0,7	25,4±1,2	27,6±0,9*	24,4±0,9
×10 ⁹ /л	0,5±0,01*	0,3±0,01	0,6±0,02*	0,3±0,01
CD4:CD8	1,4±0,1	1,7±0,2	1,8±0,9	2,0±0,3
CD 16+, %	12,5±1,8*	7,1±1,5	10,8±0,6*	6,8±0,2
×10 ⁹ /л	0,2±0,01*	0,1±0,01	0,2±0,01*	0,1±0,01
CD3-CD16/56+, %	19,4±4,3*	12,8±2,4	12,2±3,7	10,3±3,4
×10 ⁹ /л	0,25±0,08*	0,15±0,06	0,18±0,05	0,14±0,08
CD 19+, %	8,2±0,6	7,3±0,8	7,4±0,6	7,4±0,5
×10 ⁹ /л	0,1±0,01	0,1±0,01	0,1±0,01	0,1±0,01
ЦІК середньомолекулярні, ODU	16,5±2,3	14,2±3,6	13,5±4,3	16,7±5,6
ЦІК низькомолекулярні, ODU	59,4±6,5	48,6±5,6	49,6±7,7	54,6±6,1

Примітка: *вірогідність різниці щодо показника контролю, $p < 0,05$.

Запальні захворювання статевих органів є провісником репродуктивних втрат [23, 24]. Діагностика підтвердила поширеність серед обстежених інфекцій, що передаються статевим шляхом (ПСШ). Так, майже у 20,0% пацієток першої групи під час вагітності були виявлені ПСШ. Вагітні контрольної групи хворіли на ПСШ втричі рідше. *Staphylococcus epidermidis* в асоціації з *Candida* виявлявся у 33,4 % вагітних контрольної групи. *Staphylococcus epidermidis* з кишковими патогенами виявили у 63,4 % вагітних основної групи. Дефіцит лактобактерій, виявлений у вагіні вагітних основної групи, сприяє зсуву рН в лужний бік, підвищує ризик інфікування й розриву амніону, що призводить до передчасного завершення вагітності.

Найчастіше у жінок основної групи вагітність ускладнювалася дисфункцією плаценти (ПД), основу якої складають гормональний, імунний, переокисний та коагуляційний дисбаланс на тлі порушення архітекτονіки плаценти. Звідси науковий інтерес викликають дослідження морфологічної складової ПД, що формується в результаті внутрішнього опромінення.

За результатами радіоізотопного вимірювання у зразках плаценти контрольної групи інкорпорується до $1,0 \text{ Бк/кг } ^{137}\text{Cs}$. При цьому, структурні зміни плаценти на 39-40 тижні вагітності були закономірними. Середня маса плацент коливалася у межах $550,0 \pm 35,5 \text{ г}$.

Пошкодження структури білків загрожує життєдіяльності клітин. Віментин є білком мезенхімального походження, який контролює форму, гнучкість, цілісність, міжклітинну взаємодію в умовах механічного стресу, а також транспорт ліпопротеїдів низької щільності. Віментин сприяє утворенню агрегатів з цитопротекторною функцією у відповідь на клітинний стрес. У плацентах контрольної групи спостерігали високу експресію віментину.

У травній системі плода утворюється раково-ембріональний антиген (РЕА), який контролює поділ клітин. При народженні дитини синтез антигену припиняється. Доведено, що експресія РЕА, зазвичай, не виявляється в плаценті [6]. В результаті проведеного дослідження встановлено, що контрольна група плацент не має РЕА.

У плацентах підгрупи 1а за радіоізотопним вимірюванням накопичується близько $1,1-4,4 \text{ Бк/кг } ^{137}\text{Cs}$. Плаценти овальної форми. Маса послідів в межах $450,0-610,0 \text{ г}$. Плодова поверхня плацент гладенька. Амніотичні оболонки сірувато-блакитні, витончені. Пуповини довжиною не більше 55 см і шириною до $1,5-1,7 \text{ см}^2$. Пуповини декілька потовщені через набряк. Кровопостачання материнської поверхні плаценти відбувається рівномірно. Але у 30% випадків на материнській поверхні визначаються ділянки ішемічного інфаркту. Майже 50 % децидуальних мембран (ДМ) мають набряк, запалення, крововиливи та «афункціональні зони». Ворсинчастий хоріон (ВХ) пропорційно розгалужений з рівномірною ворсинковою щільністю. У міжворсинчатому просторі (МВП) виявляються поодинокі

ділянки крововиливу та багато фібрину. При цьому ворсинки як би «замуровані» фібрином, що значно зменшує площу синцитіальної вистілки ворсинок та частково знижує материнську судинну перфузію. Такий стан може призвести до інфаркту ВХ і, насамкінець, НВ.

Експресія віментину в плацентах 1а підгрупи була високою. РЕА не виявлявся.

До підгрупи 1в увійшли плаценти жінок, які народили живих дітей у 28–36 тижнів + 6 днів вагітності. Плаценти мали значні структурні зміни внаслідок накопичення $4,5–10,4$ Бк/кг ^{137}Cs . Плаценти овальної форми, із середньою масою 480,0 г; пуповини з варикозом. На материнській поверхні визначали ішемію, відшарування ДО, крововиливи, повнокровність, кальцифікати та ділянки зближених проміжних (ПВ) і термінальних (ТВ) ворсинок з фіброзом строми - «афункціональні зони». Амніотичні оболонки 80 % зразків витончені, з крововиливом і ознаками запалення. Ці порушення називають «материнсько-стромальними» ушкодженнями плаценти [10-13].

У стромі ворсинок 1в підгрупи визначалась помірна (2 бали) експресія віментину. У децидуальній та хоріальній оболонках (ХО) 1в підгрупи спостерігали високу експресію РЕА (рис. 1). У синцитії ворсинок та ендотелії судин плоду виявили поодинокі РЕА.

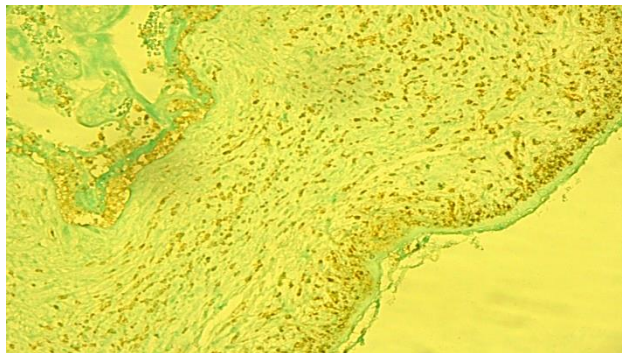


Рис. 1. Плацента 1в підгрупи з активністю $4,5–10,4$ Бк/кг ^{137}Cs . Експресія РЕА в ХО. 36. $\times 100$.

До підгрупи 1с увійшли плаценти жінок, які народили мертвих дітей у 22-27 тижнів + 6 днів гестації. У плацентах 1с підгрупи, в яких накопичилось $10,5–38,0$ Бк/кг ^{137}Cs , виявили гострий децидуїт, виснаження компенсаторних реакцій в проміжних і термінальних ворсинах, а також, глобальне зниження судинної перфузії на тлі тотального відшарування ДО. Внутрішнє опромінення ^{137}Cs з активністю понад 10,4 Бк/кг є фатальним для плода.

Помірну (2 бали) експресію віментину спостерігали в стромі ворсинок та ендотелії фетальних судин 1с підгрупи. Високу активність РЕА виявили в ДО та ХО, синцитії ворсинок та ендотелії фетальних судин 1с підгрупи (рис.2).

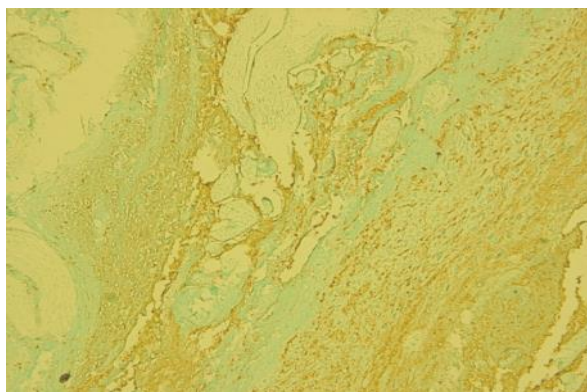


Рис. 2. Плацента Іс підгрупа за активністю 10,5–38,0 Бк/кг ^{137}Cs . Експресія СЕА в ПО. Зб. $\times 50$.

Функціональну спроможність клітинних мембран пов'язують з процесами перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Перекисний гемостаз, а саме баланс концентрацій прооксидантних та антиоксидантних компонентів, - необхідна умова життєдіяльності [25, 26]. Високий вміст у крові вагітних основної групи у І триместрі діє нових кон'югатів (ДК), гідропероксидів ліпідів, малонового діальдегіду (МДА), аніонно-радикального кисню свідчить про дисбаланс системи антиоксидантного захисту (АОЗ) (табл. 8, 9). Виснаження АОЗ призводить до формування плацентарної дисфункції (ПД) та НВ.

Таблиця 8

Показники ПОЛ в кровіобстежених у динаміці вагітності, $M \pm m$

Група	n	Триместр	Дієнові кон'югати, ум.од/мл	Гідроперекиси ліпідів, мкмоль/мл	Малоновий діальдегід, мкмоль/мл	O, OH, H ₂ O ₂
Основна	30	I	62,8 $\pm$ 4,1*	2,13 $\pm$ 0,06*	149,6 $\pm$ 3,8	63,8 $\pm$ 3,6*
		II	34,8 $\pm$ 3,2	2,12 $\pm$ 0,07	144,4 $\pm$ 2,6*	54,3 $\pm$ 4,3*
		III	46,8 $\pm$ 2,1*	3,34 $\pm$ 1,1*	152,2 $\pm$ 3,1	58,6 $\pm$ 2,5*
Контрольна	30	I	27,9 $\pm$ 1,2	1,67 $\pm$ 0,04	128,4 $\pm$ 3,7	35,3 $\pm$ 2,8
		II	29,5 $\pm$ 1,2	1,77 $\pm$ 0,06	136,4 $\pm$ 2,9	36,4 $\pm$ 1,7
		III	31,1 $\pm$ 2,9	1,99 $\pm$ 0,14	142,6 $\pm$ 3,6	38,7 $\pm$ 1,9

Примітка: *вірогідність різниці щодо показника контролю, $p < 0,01$.

Таблиця 9

Показники АОСЗ в обстежених у динаміці вагітності, $M \pm m$

Група	n	Триместр	Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ /мл	СОД, ум.од. акт./мл/хв	АОА, ум.од. акт./мл/хв	Глутатіонпероксидаза, мкмоль/мл	Відновлений глутатіон, мкмоль/мл
Основна	30	I	25,7 ± 1,5*	47,8 ± 2,7	1,37 ± 0,03*	2,16 ± 0,04*	2,78 ± 0,02*
		II	38,6 ± 2,4	52,3 ± 2,8	1,34 ± 0,05*	3,02 ± 0,06*	3,34 ± 0,06*
		III	32,5 ± 2,1*	49,8 ± 2,3*	1,28 ± 0,03*	2,26 ± 0,04*	3,02 ± 0,04*
Контрольна	30	I	38,5 ± 2,2	54,8 ± 3,6	1,77 ± 0,03	2,59 ± 0,02	3,58 ± 0,03
		II	40,6 ± 1,8	61,2 ± 1,4	1,67 ± 0,02	2,53 ± 0,04	3,62 ± 0,02
		III	44,8 ± 1,9	62,4 ± 2,6	1,62 ± 0,03	2,58 ± 0,02	3,74 ± 0,03

Примітка: *вірогідність різниці щодо показника контролю, $p < 0,01$.

Обговорення

Злагодженість функціональної системи «мати-плацента-плід» забезпечує фізіологічний перебіг гестації. При цьому важлива роль належить статевим стероїдним гормонам [19,20, 27]. Перебіг вагітності в I триместрі залежить від спроможності жовтого тіла виробляти прогестерон, який контролює секреторну трансформацію та децидуалізацію ендометрія, синтез простагландинів та експресію рецепторів окситоцину, транспорт кальцію у міометрій, синтез прогестероніндукуючого блокуючого фактору. Високий рівень естрадіолу і знижений вміст прогестерону в крові вагітних основної групи у I триместрі - маркери невиношування вагітності. Низький рівень 17β -естрадіолу та прогестерону в крові вагітних основної групи в II та III триместрах - маркери плацентарної дисфункції.

Матеріалізація імунологічних змін залежить від домінуючого етіологічного чинника репродуктивних втрат та збереження балансу імунних зв'язків системи «мати-плацента-плід». Інфекція на тлі імуносупресії та ПД спричиняє дистрес плода, передчасного розриву амніону та переривання вагітності.

Плаценти від жінок основної групи мали порушену будову. Природньо, що структурні зміни позначаються на функціональних можливостях плацент. Морфологічний субстрат хронічної ПД у зразках плацент основної групи складають звуження та звивистість спіральних артерій, стаз, агрегацію/адгезію формених елементів, збільшення кількості фібрину в МВП, кальциноз, набряк та фіброз строми ворсинок. В результаті зменшення об'єму та площі ПВ і ТВ, наявність «афункціональних зон» та ендотеліальної дисфункції, порушується внутрішньоплацентарна оксигенація та кровообіг в артеріях пуповини, розвивається дистрес плода. Низькі показники ПЛ та знижена екскреція естріолу вказують на ПД та дистрес плода у вагітних основної групи.

Променевий стрес внаслідок внутрішнього опромінення ускладнює перебіг гестації. Включення ^{137}Cs у плаценту порушує її архітектуру. Екстремальні ефекти залежать від об'ємної активності включеного агента.

Активність інкорпорованого ^{137}Cs у плацентах жінок 1а підгрупи становить 1,1-4,4 Бк/кг. Незважаючи на те, що майже в 30% плацент спостерігали розлади кровообігу, а в 50% зразків - дистрофічні зміни, компенсаторна здатність плацент була збережена. Тому, своєчасно призначена патогенетична терапія дозволяє пролонгувати вагітність до терміну 37-40 тижнів.

Активність інкорпорованого ^{137}Cs у плацентах жінок 1в підгрупи становить 4,5 - 10,4 Бк/кг. Характер плацентарних ушкоджень відноситься до категорії «Ураження материнської строми». В результаті дистрофічних змін, зумовлених первинними судинними порушеннями, пригнічується внутрішньо плацентарна оксигенація й транспорт кисню з міжворсинчастого

простору до судин пуповини, що призводить до дистресу плода. Недостатня інтраплацентарна оксигенація, синтез низькомолекулярних медіаторів запалення, активація фагоцитозу - все це викликає структурні зміни шийки матки, розрив плодових оболонок і передчасні пологи. Хоча в жінок 1в підгрупи вагітність і перервалася передчасно, у 28-36 тижнів + 6 днів, але їхні діти народилися живими через збереження компенсаторних реакцій у плаценті. Зазвичай експресія СЕА не виявляється в плаценті, але в плацентах 1в підгрупи виявили високу експресію РЕА.

Хронічний радіаційний стрес внаслідок накопичення у плаценті понад 10,4 Бк/кг ^{137}Cs (1с підгрупа) формує системну ендотеліальну дисфункцію, активує прозапальну відповідь та прокоагуляційний потенціал. В результаті пошкодженими виявляються як материнські, так і плодові структури плаценти. Виснаження компенсаторних реакцій у плацентах 1с підгрупи зумовлено гострим дуцидуїтом, незрілістю проміжних і термінальних ворсинок, глобальним зниженням судинної перфузії на тлі тотального відшарування. Декомпенсація компенсаторно-адапційних механізмів системи «мати-плацента-плід» спричинює антенатальну загибель плода. При цьому в плацентах 1с підгрупи виявлялась висока експресія РЕА.

Морфо-функціональний стан клітинних мембран пов'язаний з процесами ПОЛ [26]. Автори [14-16] довели, що іонізуюче випромінювання порушує обмін речовин, ферментативні процеси та проникність клітинних мембран. Дефекти ПОЛ і АОЗ у вагітних основної групи призводять до накопичення гіперактивних продуктів CO_2 , що загрожує життєдіяльності клітин, а також, активують арахідоновий каскад, синтез простагландинів і передчасні пологи. Через надекспресію токсичних агрегатів утворюється велика кількість нерозчинних, частково денатурованих або мутантних білків, у зв'язку з чим виникає ризик руйнування тканин. На допомогу поспішає віментин - головний структурний білок, який відповідає за утворення агресом, що виконують цитопротекторну функцію. Проте експресія віментину в плацентах 1в та 1с підгруп була невиразною. Структурні зміни в плаценті призводять до порушення метаболізму, транспорту поживних речовин, газообміну. Кульмінацією є внутрішньоутробна загибель плода.

Таким чином, внутрішньому опроміненню належить визначна роль у багатофакторній природі ПД і антенатальних втрат, що включає гормональні, імунологічні, бактеріальні та гіперкоагуляційні розлади [21].

Висновки

Внутрішнє опромінення ^{137}Cs порушує архітектоніку плаценти, що ускладнює перебіг вагітності. Екстремальні ефекти залежать від об'ємної активності включеного ^{137}Cs та компенсаторної спроможності плаценти. Дисбаланс стероїдних гормонів та перекисного

гемостазу - провісники плацентарної дисфункції та невиношування вагітності. Експресія віментину - маркер плацентарної деструкції при внутрішньому впливі радіонуклідів. Експресія РЕА в плаценті - маркер передчасних пологів та антенатальної загибелі плоду.

Перспективи подальших досліджень у напрямках попередження репродуктивних втрат і патологічних станів, викликаних внутрішнім опроміненням.

Фінансування: Державне фінансування № 0118U000039.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Література

- [1] Преждевременные роды - нерешенная проблема XXI века / В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадов, И. В. Савенкова и др. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020. № 27. С. 27-37. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37>
- [2] Аганезов С. С., Аганезова Н. В. Возможности снижения риска преждевременных родов с позиции доказательной медицины. *Акушерство и гинекология*. 2015. № 4. С. 62-68.
- [3] Порівняльна характеристика різних методів лабораторної діагностики передчасних пологів / С. І. Жук, І. В. Ус, О. Г. Бикова та ін. *Здоров'я жінки*. 2015. № 5 (101). С. 38-40. https://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2015_5_8
- [4] Роль експресії Ki67 та iNOS у ранньому невиношуванні вагітності / І. Заставний, А. Яценко, І. Ткач, І. Шпонька, О. Луцик. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. Т. 1 (142). С. 280-285. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-280-285>
- [5] Romero, R., Dey, S. K., Fisher, S. J. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014. Vol. 345 (6198). P. 760-765. <https://dx.doi.org/10.1126/science.1251816>
- [6] Патология плаценты (современные аспекты) / под ред. Ю. Г. Антипкина, Т. Д. Задорожной, О. И. Парницкой. Киев: ООО «Атопол», 2016. 127 с.
- [7] Особливості розвитку запальних реакцій у плаценті при пологах на різних термінах гестації / І. І. Воробйова, Н. Я. Скрипченко, В. Б. Ткаченко та ін. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020. № 2. С. 44-48. https://nbuv.gov.ua/UJRN/repe_2020_3_9
- [8] Особливості цитокінового профілю в структурах хоріону та плаценти при передчасному перериванні вагітності / А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, Н. Я. Скрипченко, В. Б. Ткаченко. *Патологія*. 2020. Т. 17. № 2 (49). С. 191-201. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212790>
- [9] Плацентарні маркери невиношування вагітності / А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, Н. Я. Скрипченко, С. М. Толкач, С. М. Раздайбєдін, Ю. М. Бондаренко. *Патологія*. 2021. Т. 18. № 3 (53). С. 328-339. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.3.232302>

- [10] Redline R. W. Classification of placental lesions. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2015. № 213 (suppl. 4). P. 21-28. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.056>
- [11] Морфологическая классификация повреждений плаценты / Н. П. Веропотвелян, П. Н. Веропотвелян, И. С. Цехмистренко и др. *Здоровье женщины*. 2016. № 8. С. 63-71. <https://doi.org/10.15574/hw.2016.114.63>
- [12] 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>
- [13] Pathology of the Placenta: A Practical Guide / eds. T. Y. Khong, E. E. Mooney, P. G. J. Nikkels et al. Switzerland: Springer Nature, 2019. 395 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-97214-5>
- [14] Радіаційна медицина / підред. Д. А. Бази́ка, Г. В. Кулі́ніч, М. І. Пили́пенко. Київ: «Медицина», 2013. 232 с.
- [15] Омелянець М. І., Хоменко І. М. Оцінка стану нормативно-правового регулювання питань протирадіаційного захисту населення у зв'язку з Чорнобильською катастрофою. *Медичні перспективи*. 2011. Т. XVI. № 1. С. 104-108.
- [16] Радиоэкологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС: биологические эффекты, миграция, реабилитация загрязненных территорий / под ред. Н. И. Санжаровой, С. В. Фесенко. Москва: «РАН», 2018. 278 с.
- [17] Ittrich G. Eine methode zur chemischen bestimmung von oestrogenen hormonen in blut, milch und colostrums. *Ztschr. Physiol. Chem.* 1960. Bd. 320. № 1. P. 103-110. <https://doi.org/10.1515/bchm2.1960.320.1.103>
- [18] Арсеньева М. А. Кольпоцитологические исследования в диагностике и терапии эндокринных гинекологических заболеваний. М.: Медицина. 1977. 365 с.
- [19] Тетруашвили Н.К. Привычный выкидыш. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2017. № 4 (18). С. 70-87. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2017-00010>
- [20] Полушкина Е.С., Шмаков Р.Г. Роль дидрогестерона в привычном невынашивании беременности. *Медицинский Совет*. 2020. № 3. С. 74-77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-74-77>
- [21] Плацента як дзеркало вагітності (Оглядлітератури) / А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, В. Б. Ткаченко та ін. *Здоровье женщины*. 2019. № 3. С. 101-106. https://med-expert.com.ua/journals/publishing-activity/zdorove-zhenshchiny/zdorove-zhenshhiny-%e2%84%9602-2019/#dfliip-df_23661/101/
- [22] Оцінювання цитокінового статусу жінок з невиношуванням вагітності / Н. Я. Скрипченко, І. І. Воробйова, Т. М. Мазур, В. Б. Ткаченко. *Здоровье женщины*. 2019. № 4. С. 59-63. <https://doi.org/10.15574/HW.2019.140.59>

- [23] Микробиом влагалища у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке от 22 до 28 недель беременности / Н. Б. Кузнецова, И. О. Буштырева, В. С. Дыбова, В. В. Барина, Д. Е. Полев, М. В. Асеев, В. В. Дудурич. *Акушерство и гинекология*. 2021. № 1. С. 93-101. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.1.94-102>
- [24] Характеристика микробиоты влагалища у беременных с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек / З. С. Ходжаева, Г. Э. Гусейнова, В. В. Муравьева, А. Е. Донников, Н. Д. Мишина, Т. В. Припутневич. *Акушерство и гинекология*. 2019. № 12. С. 66-74. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.66-74>
- [25] Биохимия / под ред. Е. С. Северина. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 784 с.
- [26] Пирогова В. И., Шурпак С. А., Ошуркевич А. А. Терапия репродуктивных нарушений с позиций преодоления оксидативного стресса. *Здоровье женщины*. 2018. № 10. С. 26-30. <https://doi.org/10.15574/HW.2018.136.26>
- [27] Король Т.М. Морфогенетичні особливості фетоплацентарної недостатності (ФПН) при деяких захворюваннях у вагітних жінок. Вісник Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. 2013. № 1. С. 241-244.

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).

Alla A. Zhyvetska-Denysova - MD, Ph.D., Leading Researcher of the Department of Scientific Problems of Miscarriage, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

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

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

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

Iryna I. Vorobiova - MD, DSc, Head of the Department of Scientific Problems of Miscarriage SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

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

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

Скрипченко Наталія Яківна - 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, Україна).

Nataliya Ya. Skrypchenko - MD, 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 after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

e-mail: skripchenko.nataliya@gmail.com

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

Толкач Сергій Миколайович - кандидат медичних 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).

Sergij M. Tolkach - MD, Ph.D., Leading Researcher of the Department of Scientific Problems of Miscarriage, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

e-mail: sergij.tolkach@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0753-8869>

Рудакова Надія Валеріївна - кандидат медичних 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).

Nadiya V. Rudakova - MD, Ph.D., Leading Researcher of the Department of Scientific Problems of Miscarriage, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

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

e-mail: nadiyarudakova2020@gmail.com

Бондаренко Юрій Михайлович - молодший науковий співробітник, лабораторія патоморфології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна).

Yurij M. Bondarenko - Junior Researcher, Laboratory of Pathomorfology, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

e-mail: urabondarenko151@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0635-3969>

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).

Svitlana K. Stryzhak - Researcher, Laboratory of Endocrinology and Biochemistry, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

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