

УДК 618.2/3+618.39-021.3+618.56-007.281:614.876

**Морфологічні та імунно-гістохімічні особливості пошкодження плаценти
внаслідок інкорпорування ^{137}Cs**

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

Задорожна^A, В. Б. Ткаченко^C, Ю. М. Бондаренко^B, С. К. Стрижак^B

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

Дослідження присвячується 36-й річниці аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС). Екологічна катастрофа, що сталася через аварію на ЧАЕС, немає світових аналогів за різноманіттям радіонуклідів, які потрапили у навколишнє середовище, площею ураження й тяжкістю біологічних наслідків. Радіоізотопне забруднення природних екосистем - джерело зовнішнього і внутрішнього опромінення людини. Плацента це орган, що віддзеркалює здоров'я матері та екологічне благополуччя. Функціональна спроможність плаценти визначає сценарії вагітності. Враховуючи, що невиношування вагітності (НВ) є універсальною, інтегрованою відповіддю жіночого організму на порушення мікросередовища під впливом ендогенних або екзогенних факторів, цікавим було дізнатися, як через 36 років після аварії її наслідки впливають на перебіг гестаційного процесу.

Мета роботи – визначити морфологічні, а також імунно-гістохімічні особливості пошкодження плаценти внаслідок інкорпорування ^{137}Cs .

Матеріали та методи. В зразках плаценти жінок з НВ (основна група) та жінок із фізіологічним перебігом гестації (контрольна група) за допомогою β -спектрометрії виявили інкорпорування ^{137}Cs . Характер ушкодження плацентарних структур ^{137}Cs вивчали за допомогою морфологічного дослідження, а експресію CD45/T200/LCA, CD56/NCAM-1, CD31/PECAM-1, Vimentin, CEA/CD66e Ab-2, використовуючи імунно-гістохімічну реакцію.

Результати. Довели, що внутрішнє опромінення порушує архітектуру плацент. Характер змін пов'язаний з об'ємною активністю радіонуклідів. Інкorpорування у плаценті до 1,0 Бк/кг ^{137}Cs не загрожує вагітності. В разі накопичення 1,1 - 4,4 Бк/кг

^{137}Cs вагітність ускладнюється загрозою переривання, але завершується своєчасними пологами. Іонізуюче опромінення 4,5 - 10,4 Бк/кг ^{137}Cs - причина пізніх передчасних пологів; понад 10,4 Бк/кг ^{137}Cs - тригер ранніх передчасних пологів та антенатальної загибелі плода.

Висновки. В зв'язку з тим, що природа НВ мультифакторна, радіаційний стрес слід вважати ще одною, важливою ланкою патогенезу ПН, НВ, антенатальних втрат. Наслідки плацентарного опромінення дозо-залежні. Ушкодження плаценти внаслідок інкорпорування понад 10,4 Бк/кг ^{137}Cs спричиняють летальний ефект. СЕА - маркер інтра-плацентарного опромінення.

Ключові слова: вагітність, плацента, ^{137}Cs , репродуктивні втрати, експресія CD45/T200/LCA, CD56/NCAM-1, CD31/PECAM-1, Vimentin, СЕА/CD66e Ab-2.

Morphological and immuno-histochemical features of placental damage due to the incorporation of ^{137}Cs

A. A. Zhyvetska-Denysova, T. D. Zadorozhna, I. I. Vorobiova, N. Ya. Skrypchenko, V. B. Tkachenko, Yu. M. Bondarenko, S. K. Stryzhak

The study is dedicated to the 36th anniversary of the accident at the Chernobyl nuclear power plant. The accident has no analogues in the world in terms of the diversity of radionuclides found in the environment, the area of damage and the severity of biological consequences. The contamination of natural ecosystems with radioisotopes is a source of both external and internal human irradiation. The placenta is an organ that reflects the well-being of maternal health and the environment. The functionality of the placenta determines pregnancy scenarios. The termination of pregnancy is a universal, complex response of the female body to the problems that have arisen associated with endogenous or exogenous influences. In this regard, it is interesting to know how the consequences of the Chernobyl accident after 36 years affect the course of pregnancy.

The aim of the work is to study the morphological and immuno-histochemical features of placental damage due to the incorporation of ^{137}Cs .

Materials and methods. The placenta of women with reproductive losses (RL) (the main group) and women with physiological of pregnancy (control group) was studied. In

placentas through β -spectrometry the incorporate ^{137}Cs was revealed. The nature of placental damage by ^{137}Cs investigated with morphological method. The expression of CD 45 / T200 / LCA, CD56 / NCAM-1, CD31 / PECAM-1, Vimentin, CEA / CD66eAb-2 was determined by immuno-histochemical reaction.

Results. It was proved that internal irradiation violates the architecture of the placenta. The changes associated with volume activity of ^{137}Cs . Incorporation in the placenta up to 1.0 Bq / kg ^{137}Cs does not affect the course of pregnancy. In the case of accumulation of 1.1 to 4.4 Bq / kg ^{137}Cs , pregnancy is complicated by the threat of interruption, but ends with on timely delivery. Ionizing irradiation with an activity of 4.5 - 10.4 Bq / kg ^{137}Cs - the cause of late premature birth; from 10.4 Bq/kg ^{137}Cs - trigger of early premature birth and antenatal fetal death.

Conclusions. Due to the fact that the nature of RL is multifactorial, radiation stress should be considered another important link in the pathogenesis of PN, RL, antenatal losses. The consequences of placental radiation the dependent of dose. Lethal is damage to the placenta as a result of incorporation of more than 10.4 Bq / kg ^{137}Cs . CEA is a marker of intra-placental irradiation.

Key words: pregnancy, placenta, reproductive losses, ^{137}Cs , CD45 / T200 / LCA, CD56 / NCAM-1, CD31 / PECAM-1, Vimentin, CEA / CD66e Ab-2.

Морфологические и иммуно-гистохимические особенности повреждения плаценты вследствие инкорпорации ^{137}Cs

А.А. Живецкая-Денисова, Т. Д. Задорожная, И. И. Воробьева, Н. Я. Скрипченко,
В. Б. Ткаченко, Ю. М. Бондаренко, С. К. Стрижак

Исследование посвящено 36-й годовщине аварии на Чернобыльской атомной электростанции, не имеющей мировых аналогов по многообразию радионуклидов, попавших в окружающую среду, площади поражения и тяжести биологических последствий. Загрязнение природных экосистем радиоизотопами - источник как внешнего, так и внутреннего облучения человека. Плацента - орган, отражающий благополучие материнского организма и окружающей среды. Функциональная эффективность плаценты определяет сценарии беременности. Исходя из того, что

невынашивание беременности (НБ) - универсальная и комплексная реакция женского организма на проблемы, вызванные эндогенным или экзогенным влиянием, спустя 36 лет интересно знать как последствия аварии влияют на гестационный процесс.

Цель работы – изучить морфологические, а также иммуно-гистохимические особенности повреждения плаценты вследствие инкорпорации ^{137}Cs .

Материалы и методы. В плацентах женщин с НБ (основная группа) и женщин с физиологическим течением беременности (контрольная группа) посредством β -спектрометрии обнаружили ^{137}Cs различной интенсивности. Характер повреждений плаценты в результате воздействия ^{137}Cs исследовали морфологическим методом; экспрессию CD 45/T200/LCA, CD56/NCAM-1, CD31/PECAM-1, Vimentin, CEA/CD66e Ab-2a изучали с помощью иммуно-гистохимической реакции.

Результаты. Доказали, что внутреннее облучение нарушает гистоархитектуру плаценты. Характер повреждений зависит от дозы ^{137}Cs . Включение в плаценту до 1,0 Бк/кг ^{137}Cs не влияет на исход беременности. В случае накопления 1,1- 4,4 Бк/кг ^{137}Cs беременность осложняется угрозой прерывания, но заканчивается срочными родами. Ионизирующее облучение с активностью 4,5-10,4 Бк/кг ^{137}Cs - причина поздних преждевременных родов; от 10,4 Бк/кг ^{137}Cs - триггер ранних преждевременных родов и антенатальной гибели плода.

Выводы. В связи с тем, что природа НБ многофакторна, радиационный стресс следует считать еще одним важным звеном в патогенезе ПН, НБ, антенатальных потерь. Последствия интраплацентарного облучения дозо-зависимы. Повреждение плаценты в результате инкорпорации более 10,4 Бк/кг ^{137}Cs является летальным. РЭА - маркер интраплацентарного облучения.

Ключевые слова: беременность, плацента, ^{137}Cs , репродуктивные потери, экспрессия CD45/T200/LCA, CD56/NCAM-1, CD31/PECAM-1, Vimentin, CEA/CD66e Ab-2.

Демографічна проблема в Україні в останнє десятиліття ознаменувалась безпрецедентним зниженням народжуваності на тлі погіршення репродуктивного здоров'я населення – непліддя, мертвонароджуваності, невиношування вагітності

(НВ), вродженої патології, материнської та дитячої смертності. Незважаючи на наявність сучасних діагностичних та лікувальних технологій, проблема НВ на початку третього тисячоліття виявляє тенденцію до зростання практично в усіх країнах світу. Частота НВ сягає 15-20 % від загальної кількості вагітностей [1-4]. Це змушує шукати нові шляхи патогенезу зазначеної патології. Без сумнівів, подолання НВ, збереження вагітності та народження здорової дитини – ключ до вирішення демографічної кризи.

Спостерігаючи за розвитком гестаційного процесу, виникає питання: «чому під впливом аналогічних ендогенних факторів й патологічних станів, в одному випадку, вагітність зривається, а в іншому - прогресує?». Науковцями визнано мультифакторну природу НВ, залежну від стану материнського організму, плодового яйця, спадкових і екологічних чинників [3-5]. Антенатальна загибель плода відбувається через складні патофізіологічні феномени, серед яких вирішальне значення відіграє функціональна спроможність плаценти. Обмеження «плацентарної ефективності» підвищує ризик НВ та репродуктивних втрат. Визначити причини репродуктивних втрат науковці намагаються шляхом вивчення локальних процесів в плаценті [6-9]. Враховуючи, що НВ – універсальна відповідь жіночого організму на порушення мікросередовища під впливом ендогенних або екзогенних факторів, актуальними є дослідження наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) на перебіг гестації.

Екологія України постраждала через аварію на ЧАЕС - найбільшу радіаційну катастрофу в історії людства, яка немає аналогів за площею впливу, різноманітням радіонуклідів, тяжкістю наслідків [10-12]. Із 200 радіонуклідів, найбільшу небезпеку у віддалений період після аварії представляє ^{137}Cs через контамінацію ґрунту, питної води та сільськогосподарської продукції рослинного і тваринного походження. При цьому, населення піддається внутрішньому опроміненню, потужність якого визначає вміст ізотопу у кінцевих продуктах сільськогосподарського виробництва.

Радіоактивний слід квітня 1986 року сформувався внаслідок фракціонування радіоактивних випадінь під впливом певних погодних умов. Площа радіоактивного забруднення ^{137}Cs в Україні у 1986 році становила 53,5 тис. км². Найбільшим ^{137}Cs -забруднення було в радіусі до 200-300 км від ЧАЕС. Зокрема, в 30 км від реактора щільність забруднення становила майже 1500 кБк/м²; на відстані 300-500 км

забруднення не перевищувало 600 кБк/м²; за 500-кілометровою зоною були райони із щільністю ¹³⁷Cs 37-200 кБк/м² [12].

З аварії на ЧАЕС минуло 36 років. За цей час радіаційна обстановка в Україні покращилась через радіоактивний розпад ¹³⁷Cs. Площа сільськогосподарських земель із забрудненням ¹³⁷Cs понад 37 кБк/м² скоротилась навпіл. Насьогодні виявляється близько 83,3 % угідь із щільністю забруднення менше, ніж 37 кБк/м². Проте, й понині українські ліси залишаються забрудненими ¹³⁷Cs із щільністю понад 37 кБк/м² [12].

Радіоізотопне забруднення екосистем - джерело зовнішнього й внутрішнього опромінення. При цьому, найбільш уразливими до впливу іонізуючого опромінення є недиференційовані клітини, що швидко діляться. Тому, основні ефекти іонізуючого опромінення слід очікувати збоку фето-плацентарної та імунної системи вагітних.

Ембріо-ендометріальні відносини регулюються на ауто- і паракринному рівнях. Вони є визначальними у патогенезі НВ [7-9]. Враховуючи знання щодо різноманіття ендогенних чинників НВ, насьогодні недостатньо вивченими залишаються механізми впливу екстремальних факторів на гестаційний процес. В цьому зв'язку, цікавими та актуальними є дослідження щодо наслідків іонізуючого опромінення з акцентом на морфологічний субстрат. Плацента це унікальний орган, який з'являється напочатку гестації, забезпечує розвиток плода та припиняє існування з народженням дитини. Плацента - діагностичний об'єкт, що наділений високим інформаційним потенціалом. Плацента віддзеркалює стан материнського організму та навколишнього середовища. Гістоархітектоніка плаценти визначає сценарії гестації та перспективи для плода.

Мета роботи

Визначити морфологічні, а також імунно-гістохімічні особливості ушкодження плаценти внаслідок внутрішнього опромінення різними дозами ¹³⁷Cs.

Матеріали і методи дослідження

У відділенні наукових проблем невиношування вагітності за участю лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» дослідили особливості ушкодження плаценти внаслідок опромінення ¹³⁷Cs. Слід зазначити, саме ДУ «І ПАГ імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» виступає провідною установою щодо досліджень в даній галузі.

В основну (1) групу включили 60 жінок із репродуктивними втратами в анамнезі та передчасним перериванням поточної вагітності, в контрольну (2) - 30 вагітних без ускладнень анамнезу та перебігу гестації. Дослідницькі зразки основної групи поділили на підгрупи: 1а – 38 плацент від жінок із НВ, які народили у 37-40 тижнів, незважаючи на ознаки переривання впродовж поточної вагітності; 1в – 13 плацент від жінок із НВ у 28-36 тижнів + 6 днів; 1с – 9 плацент від жінок із НВ у 22-27 тижнів + 6 днів. Вагітні з обох груп - українки, 22-46 років (в середньому - $33,4 \pm 5,2$ років), без хронічної соматичної патології. Левова частка жінок (69,4 %) – мешканки Києва й області; жительок західних, східних і центральних областей України – 8,5 %, 4,8 % та 17,3 % жінок, відповідно.

У вагітних в акушерському департаменті ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» дослідили показники імунного, гормонального, біохімічного, бактеріального та вірусологічного профілю, згортання крові. У 73,3 % жінок основної групи виявили гормональну дисфункцію, у 30,2 % - вроджену тромбофілію, в 53,5 % осіб - статеві інфекції, в 33,7 % вагітних - цервікальну неспроможність. В 90 % випадків патологія була поєднаною.

Раніше, 60 % жінок лікувались з приводу порушення менструального циклу, кіст яєчників, лейоміоми матки, гіперплазії ендометрія, спричинених внаслідок розладу у системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники. З анамнезу жінок основної групи відомо про тривалий період невдалих репродуктивних спроб, серед яких звичне НВ (від 2 до 9 епізодів) було в 37,2 % обстежених. При цьому, в 76,7 % жінок вагітність переривалась у I триместрі; передчасно народжували 20,9 % осіб; плід завмирав на 34, 36 і 38 тижні гестації в 5 (14,0 %) жінок. В патогенезі НВ метаболізм стероїдних гормонів відіграє важливу роль [3, 13]. Дефіцит прогестерону впливає на секреторну трансформацію ендометрія, зростання, розвиток та васкуляризацію міометрію, активує продукцію про-запальних цитокінів; на початку вагітності вказує на функціональну недостатність жовтого тіла, а після 16 тижнів - на плацентарну неспроможність. Рівень естрадіолу в крові - маркер НВ у I триместрі; у II триместрі показник характеризує якість матково-плацентарного кровообігу. Гормон впливає на метаболізм, гідратацію, васкуляризацію та розмноження клітин міометрія. Реалізація дисбалансу статевих гормонів впродовж

вагітності в жінок основної групи представлена в таблицях 1 та 2.

Таблиця 1. Концентрація прогестерону в сироватці крові обстежених у динаміці вагітності, $M \pm m$, нмоль/л

Група	n	Концентрація прогестерону у крові за терміном вагітності		
		до 12 тижнів	13-24 тижні	25-36 тижнів
Основна (1)	30	$(57,5 \pm 5,03)^*$	$(93,4 \pm 4,87)^*$	$(157,5 \pm 11,72)^*$
Контрольна (2)	30	$84,6 \pm 8,9$	$139,06 \pm 5,7$	$283,76 \pm 9,26$

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

Таблиця 2. Концентрація естрадіолу в сироватці крові обстежених у динаміці вагітності, $M \pm m$, нмоль/л

Група	n	Концентрація естрадіолу у крові за терміном вагітності		
		до 12 тижнів	13-24 тижні	25-36 тижнів
Основна (1)	30	$(39,2 \pm 2,04)^*$	$(28,72 \pm 2,1)^*$	$(35,61 \pm 3,94)^*$
Контрольна (2)	30	$22,2 \pm 1,9$	$36,9 \pm 3,8$	$56,9 \pm 9,4$

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

В 12,8 % жінок імовірною причиною репродуктивних втрат є гіперандрогенія, у 37,2 % осіб - гіперпролактинемія.

Відомості щодо перебігу гестації в жінок 1-ї групи наведені в таблиці 3.

Таблиця 3. Ускладнення вагітності в жінок основної групи, абс. (%)

Група	n	Нозологія ускладнень					
		ПН	ЗВУР плода	анемія	оліго-, гідрамніон	пієлонефрит	гіпер коагуляція
1a	38	10 (26,3)	8 (21,1)	9 (23,7)	11 (28,9)	8 (21,1)	10 (26,3)
1b	13	9 (69,2)	5 (38,5)	5 (38,5)	6 (46,1)	4 (30,8)	4 (30,8)
1c	9	7 (77,8)	-	4 (44,4)	-	2 (22,2)	4 (44,4)
Загалом	60	26 (43,3)	-	18 (30,0)	-	14 (23,3)	18 (30,0)

Найчастішим ускладненням вагітності є плацентарна недостатність (ПН), яка зазвичай формується з періоду імплантації та раннього ембріогенезу. В основі ПН - розбалансованість окисних процесів й кровопостачання, які пов'язані з порушенням структури плаценти та імунного гомеостазу [2,14,15]. Особливої уваги заслуговують дослідження морфологічної складової ПН, сформованої внаслідок впливу хронічного опромінення інкорпорованими радіонуклідами.

В лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» плаценту дослідили за протоколом (форма № 013-1/0) [6]. Об'ємну активність радіонукліда ^{137}Cs в плаценті вимірювали із залученням аналізатора ізотопних зразків Scaler RC-101. Гістологію проводили за стандартом: серійні зрізи 5 ± 1 мкм обробляли в парафіновій заливці, забарвлювали гематоксиліном та еозином або пікрофуксином. За допомогою мікроскопів Olympus BX51 та Axioskop 40 у плаценті визначали наявність інволюційно-дистрофічних, дисциркуляторних або запальних змін, а також експресію CD31/PECAM-1 (клон JC/70A, Thermo Scientific; № MS-353-S0), CD45/T200/LCA (клон PD7/26/16+2B11, Thermo Scientific; № MS-353-P0), CD56/NCAM-1 (клон 56C04, Thermo Scientific; № MS-353-P0), CEA/CD66e Ab-2 (Thermo Scientific; № RB-368-A0), Vimentin (клон SP20, Thermo Scientific; № RM-9120-SO), використовуючи непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення та систему візуалізації «UltraVision Quanto Detection System HRP DAB» (Thermo Scientific; № TL-015-QHD). Поширеність і виразність імунно-гістохімічної реакції (ІГХР) (в 100 клітинах у 10 полях зору при збільшенні $\times 400$) оцінювали в балах:

- поширеність: 0 - немає забарвлення; 1 бал - менше ніж 10 % позитивно забарвлених клітин; 2 бали - 10-50 %; 3 бали - понад 50 % забарвлених клітин;
- виразність: 0 - немає забарвлення; 1 бал - слабке; 2 бали - помірне; 3 бали - виразне забарвлення.

Результати статистично опрацювали на ПК за допомогою пакета Microsoft Excel-2016, використовуючи кутовий критерій перетворення Фішера. Вірогідною вважали різницю між двома величинами, які порівнювали, за умови $p < 0,05$ (показник вірогідності понад 95 %).

Пакет досліджень схвалено комісією з медичної етики ДУ «ІПАГ імені академіка О. М. Лук'янової НАМНУ» (протокол № 3 від 07.06.2017 р.).

Результати

За результатами дослідження в зразках плаценти контрольної групи виявили до $1,0 \text{ Бк/кг } ^{137}\text{Cs}$. При цьому, структурні зміни плацент в 39-40 тижнів вагітності були природними. Середня вага посліду - $550,0 \pm 35,5 \text{ г}$. Пуповина, здебільшого, кріпилася парацентрально або по центру; визначався помірний набряк вартонових драглів і звуження вен. Плодові оболонки виглядали тонкими, сірувато-білими, з незначним набряком. Материнська поверхня повнокровна, губчаста, з неглибокими борознами. Амніон було вкрито одношаровим кубічним або циліндричний епітелієм з ознаками дистрофії та десквамації. Сполучна тканина хоріальної пластинки з нерівномірною щільністю, просвіт судин розширений, венозна стінка повнокровна й потовщена. У децидуальному шарі 10 % зразків визначали незначну лімфоцитарну інфільтрацію, набряк, крововилив, кальциноз. Ворсинчасте дерево з пропорційним розгалуженням та щільністю ворсинок, достатнім кровопостачанням. Будова ворсинок відповідна до терміну 39-40 тижнів. Скупчення кальцію в 40 % зразків вказує на старіння плаценти.

У плаценті існує система цитокінового контролю репродуктивного процесу [7-9]. Особливості ІГХР в структурах плаценти обстежених жінок представлені в таблиці 4. Імунологічну адаптацію плода до організму матері, мітоз, диференціацію та проліферацію клітин забезпечує CD45/T200/LCA - загальний лейкоцитарний антиген (LCA). Експресія CD45 - маркер запалення. У поодиноких зразках контрольної групи виявили невиразну запальну інфільтрацію децидуальної (ДО) оболонки та ворсин хоріона (ВХ), слабку (1 бал) експресію CD45. Відомості щодо поширеності дозозалежної експресії CD45 в структурах плаценти наведені в таблиці 5.

Таблиця 4. Особливості ІГХР в структурах плаценти обстежених жінок, бали

Групи з підгрупами		n	Показники				
			CD45	CD56	CD31	Vimentin	CEA
Контрольна		30	1 - ДО, ВХ	1 - ДО	3 - ендотелій СВ, ПВ, ТВ	3 - строма СВ, ПВ, ТВ; мембрана фетальних судин	-
Основна	1a	38	1 - ДО, ВХ, ПО	1-2 - ДО	2-3 - ендотелій ПВ, ТВ	3 - строма СВ, ПВ, ТВ, мембрана фетальних судин	-
	1в	13	2 - ДО, ПО, МВП	2 - ДО	2-3 - ендотелій ПВ, ТВ	2 - строма СВ, ПВ, ТВ	1-2 - ДО, ХО, синцитій ворсин, ендотелій фетальних судин
	1с	9	3 - ДО, ПО; 2 - ВХ, МВП, EVT	2 - ДО, ПО; 1 - EVT	2 - ендотелій ПВ, ТВ	2 - строма ВХ, фетальних судин	3 - ДО, ХО, синцитій ворсин, ендотелій фетальних судин

Таблиця 5. Поширеність експресії CD45 в структурах плаценти в залежності від накопиченої дози ^{137}Cs , % клітин

Групи з підгрупами		n	Структури плаценти					
			ДО	ПО	ХО	ВХ	МВП	EVT
Контрольна		30	5	0-1	0-1	2-3-5	0-1	0-1
Основна	1a	38	5-10	2-5	1-2	2-3-5	2-3	2-3
	1b	13	10-20	5-10	1-2	2-3-5	5-10	1-2-3
	1c	9	20-40-50	20-40-50	0-1-2	5-10	10-20	20-30

Майже 80 % імунних клітин ендометрія це великі гранулярні лімфоцити CD56, які контролюють глибину занурення трофобласта під час інвазії, синтез прогестерон-індукованого блокуючого фактору, факторів росту, активацію Th2 [9]. Мембрана молекула CD56 – ексклюзивний маркер НК-клітинної токсичності. Природні кілери (NK) контролюють ранню фазу розвитку інфекції, вроджений та адаптивний імунітет. Для НВ притаманне зростання кількості активованих лейкоцитів в ДО. В поодиноких випадках у ДО групи контролю спостерігали невиразну експресію CD56. Відомості щодо поширеності дозо-залежної експресії CD56 в структурах плаценти наведені в таблиці 6.

Таблиця 6. Поширеність експресії CD56 в структурах плаценти в залежності від накопиченої дози ^{137}Cs , % клітин

Групи з підгрупами		n	Структури плаценти					
			ДО	ПО	ХО	ВХ	МВП	EVT
Контрольна		30	5	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1
Основна	1a	38	5-10-15	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1
	1b	13	10-20	0-1	0-1	1-5	0-1-2	0-1
	1c	9	20-30	10-20	0-1-2	1-5	0-1-2	0-1-2-5

CD31/PECAM-1 - тригер внутрішньо-судинної інвазії у ендометрій. Виразність ендотеліального маркеру позначає якість трансформації спіральних артерій [9]. В контрольних зразках виразну (3 бали) реакцію CD31 спостерігали в стовбурових (СВ), проміжних (ПВ) і термінальних (ТВ) ворсинах.

Пошкодження структури білків загрожує життєдіяльності клітин. Віментин це проміжний філамент мезенхімального походження, головний білок, який контролює форму, гнучкість, цілісність, взаємодію клітин в умовах механічного стресу, а також транспорт ліпопротеїдів низької щільності. У відповідь на клітинний стрес віментин сприяє утворенню агресом, які виконують цитопротекторну функцію. В контрольних зразках виразну (3 бали) реакцію віментину виявили у стромі СВ, ПВ, ТВ, мембрані фетальних судин.

Канцеро-ембріональний антиген (СЕА) утворюється в травній системі плода та відповідає за ділення клітин. З народженням дитини синтез антигену припиняється. Наукова література не містить жодних відомостей щодо експресії СЕА у плаценті.

За результатами ІГХР в плацентах групи контролю активність СЕА не виявлена.

Масив зразків плаценти основної (1) групи для детального аналізу поділили на підгрупи. У 1а підгрупу включили плаценту жінок з НВ, які народили у 37-40 тижнів. За результатами радіометричного вимірювання в плаценті 1а підгрупи накопичено *від 1,1 до 4,4 Бк/кг ¹³⁷Cs*. Здебільшого плаценти овальної форми, вагою 450,0-610,0 г. Плодова поверхня зразків гладенька, сірувато-блакитна, оболонки тонкі. Пупковий канатик прикріплений парацентрально; представлений двома артеріями та веною. Довжина пуповини не більше 55 см при ширині 1,5-1,7 см². Пуповина декілька потовщена через набряк. Материнську поверхню вкрито борознами з рівномірним кровонаповненням. Ділянки ішемічного інфаркту з парацентральною або крайовим розташуванням визначали в 30 % випадків; набряк ДО, ознаки запалення, крововилив під ДО, «афункціональні зони» - у 50 % зразків. Ворсинчастий хоріон з пропорційним розгалуженням та відповідною щільністю ворсинок. Міжворсинковий простір (МВП) містить поодинокі ділянки крововиливу та підвищену кількість фібрину: ворсини наче «замуровані» у фібрин. При цьому, суттєво зменшено площу синцитіального покриття ворсин та частково знижено перфузію материнських судин, що загрожує інфарктом ВХ та НВ.

У зразках ДО та ВХ з 1а підгрупи виявили слабку (1 бал) експресію CD45 та нерівномірну (1-2 бали) реакцію CD56, які позначають незначні запальні зміни названих структур (рис. 1) (табл. 5, 6). В ендотелії судин ПВ та ТВ спостерігали

нерівномірну (2-3 бали) активність CD31; у стромі СВ, ПВ й ТВ, мембрані фетальних судин - високу (3 бали) експресію віментину (рис. 1).

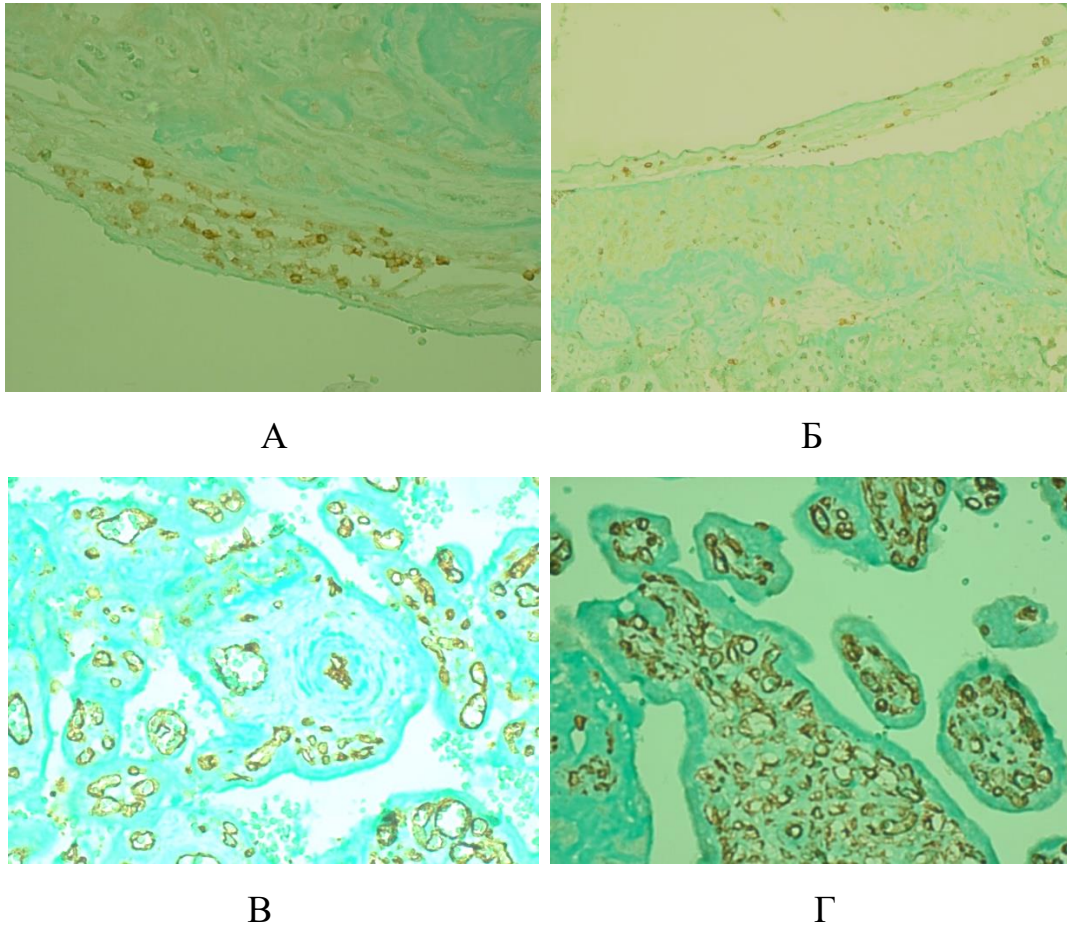


Рис. 1. Імуно-гістохімічні зміни в плаценті пацієток 1а підгрупи з активністю 1,1-4,4 Бк/кг ^{137}Cs . А: CD45/T200/LCA в ДО; Б: CD56/NCAM-1 в ДО; В: CD31/PECAM-1 в судинах ВХ; Г: Vimentin у стромі ВХ. 36. $\times 200$.

Активність СЕА в структурах плаценти 1а підгрупи не виявлялась.

Зразки плаценти 1в підгрупи від жінок, які народили живих дітей у 28-36 тижнів + 6 днів гестації, характеризувались накопиченням 4,5 - 10,4 Бк/кг ^{137}Cs і суттєвими структурними змінами. Плаценти зазвичай овальної форми з середньою масою 480,0 г; пуповина із варикозом. На материнській поверхні визначали ішемічний інфаркт, розлади кровообігу, відшарування ДО, крововиливи, повнокров'я ворсин, скупчення кальцію, а також наявність значної кількості зближених ПВ й ТВ з фіброзом стромы, так званих, «афункціональних зон» (рис. 2). Плідні оболонки в 80 % зразків витончені,

з крововиливом та запаленням. Згідно класифікації, названі порушення відносять до категорії материнсько-стромальних плацентарних ушкоджень [16-19].

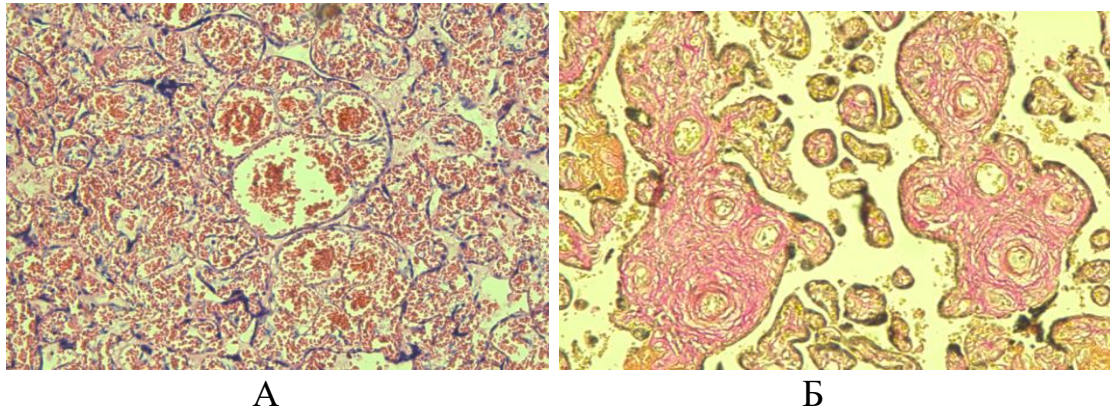


Рис. 2. Мікроскопічні зміни в плаценті пацієток 1в підгрупи з активністю 4,5-10,4 Бк/кг ^{137}Cs . А: «афункціональні зони»; Б: фіброз строми ворсин. Забарвлення: А - гематоксиліном та еозином; Б - за ван Гізоном. Зб.: А, Б $\times 100$.

Помірну (2 бали) експресію CD45 виявили у ДО, ПО, МВП; активність CD56 (2 бали) - у ДО (рис. 3), (табл. 5, 6).

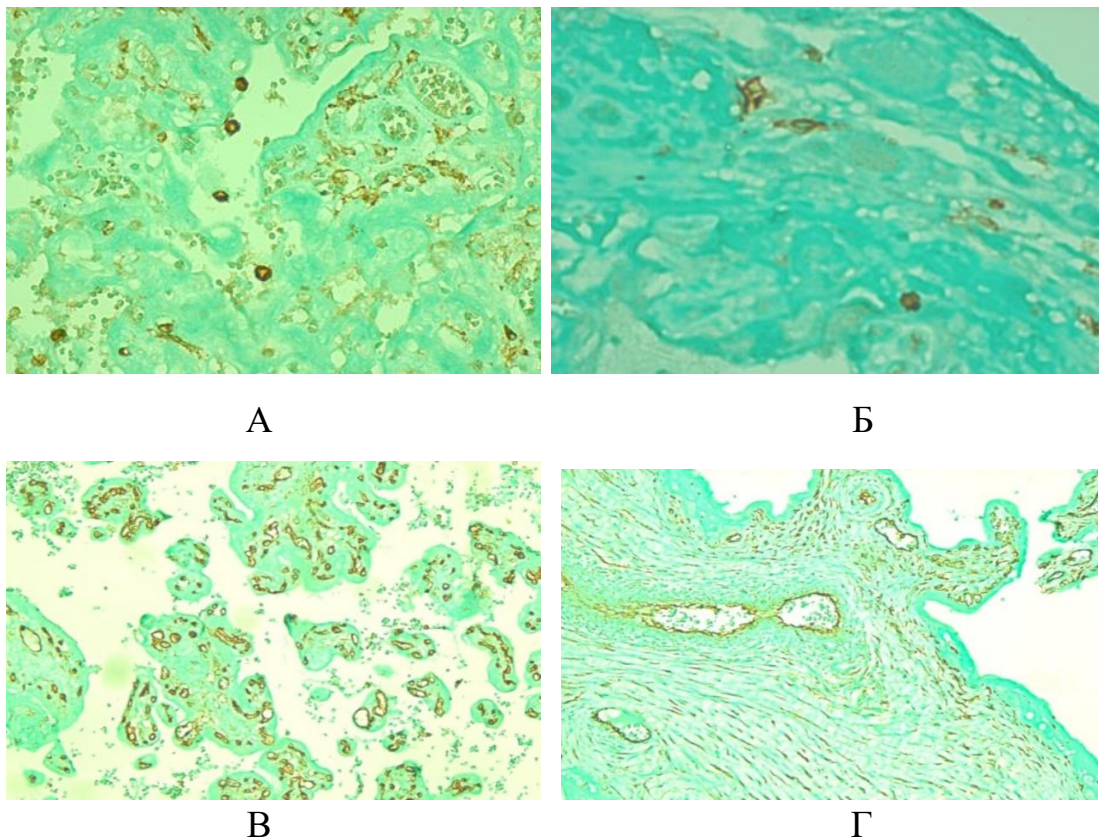


Рис. 3. Імуно-гістохімічні зміни в плаценті пацієток 1в підгрупи з активністю 4,5-10,4 Бк/кг ^{137}Cs . А: експресія CD45/T200/LCA у МВП; Б: CD56/NCAM-1 в ДО; В: CD31/PECAM-1 в судинах ВХ ; Г: Vimentin у стромі ВХ. Зб. $\times 200$.

У стромі СВ, ПВ та ТВ виявили помірну (2 бали) експресію віментину; у ендотелії судин названих ворсин - нерівномірну (2-3 бали) реакцію CD31 (рис. 3).

Зазвичай, канцеро-ембріональну активність не виявляють в плаценті. Але, в зразках 1в підгрупи в разі накопичення 4,5 - 10,4 Бк/кг ^{137}Cs спостерігали позитивну експресію СЕА у ДО та ХО, поодинокі реакцію - у синцитії ворсин та ендотелії фетальних судин (рис. 4).

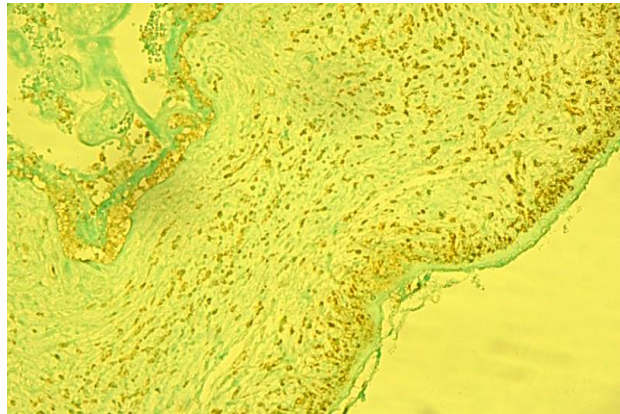


Рис. 4. Імуно-гістохімічні зміни в плаценті пацієток 1в підгрупи з активністю 4,5-10,4 Бк/кг ^{137}Cs . Експресія СЕА в ХО. Зб. $\times 100$.

Зразки плаценти з накопиченням 10,5 - 38,0 Бк/кг ^{137}Cs були отримані внаслідок ранніх передчасних пологів мертвим плодом (1с підгрупа), в яких виявили гострий децидуїт, відшарування ДО, незрілість ворсин, тотальне відшарування плаценти, виснаження компенсаторних реакцій збоку ПВ та ТВ на тлі глобального зниження фето-васкулярної перфузії (рис. 5).

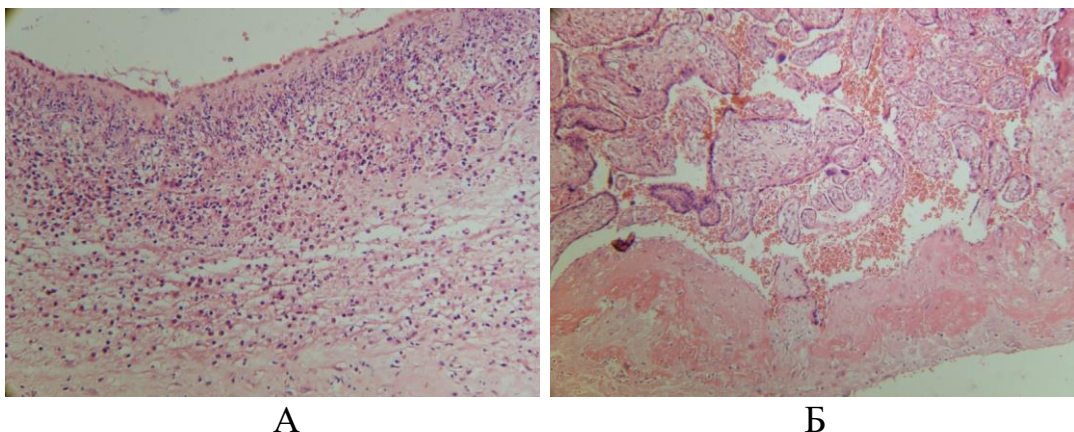


Рис. 5. Мікроскопічні зміни в плаценті пацієток 1с підгрупи з активністю 10,5-38,0 Бк/кг ^{137}Cs . А: гострий децидуїт; Б: тотальне відшарування материнської частини плаценти. Збарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: А - $\times 100$, Б - $\times 50$.

Виразну (3 бали) реакцію CD45 і CD56 спостерігали в ДО і ПО (рис. 6); помірну реакцію CD45 - в ВХ, МВП та позаворсинковому цитотрофобласті (EVT) (табл. 5, 6).

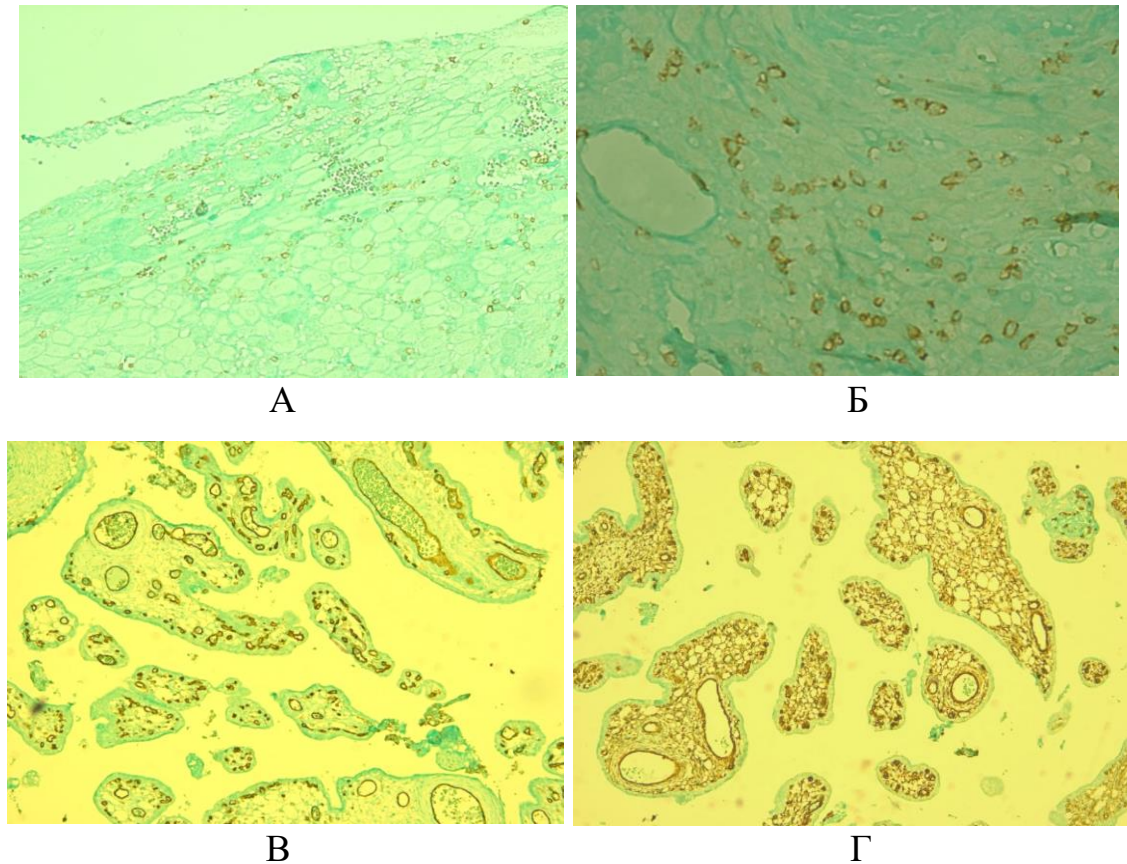


Рис. 6. Імуно-гістохімічні зміни в плаценті пацієток 1с підгрупи з активністю 10,5-38,0 Бк/кг ^{137}Cs . А: експресія CD45/T200/LCA в ДО; Б: CD56/NCAM-1 в ДО; В: CD31/PECAM-1 в судинах ВХ ; Г: Vimentin у стромі ВХ. Зб.: А - $\times 100$, Б - $\times 200$, В, Г - $\times 50$.

В ендотелії судин ПВ й ТВ виявили помірну (2 бали) активність CD31; у стромі ВХ та фетальних судин - помірну (2 бали) експресію віментину (рис. 6).

Накопичення у плаценті понад 10,4 Бк/кг ^{137}Cs супроводжувалось підвищеною активністю СЕА у ДО, ХО, синцитії ворсин та ендотелії фетальних судин (рис. 7).

Таким чином, результати дослідження підтвердили існуючу тезу, що внутрішнє випромінювання порушує архітекtonіку плаценти та ускладнює перебіг вагітності. Виразність ушкодження плаценти залежить від дози інкорпорованих радіонуклідів. Накопичення у плаценті понад 10,4 Бк/кг ^{137}Cs - ймовірний чинник антенатальної загибелі плода та НВ.

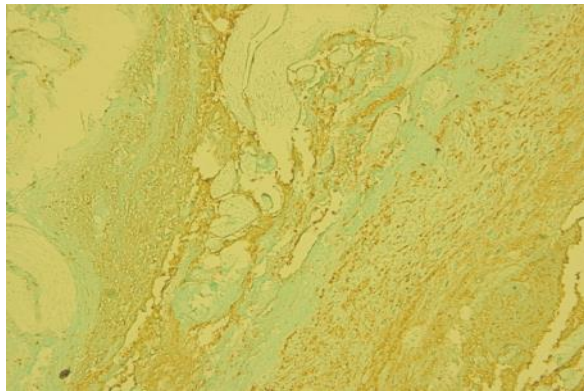


Рис. 7. Імуно-гістохімічні зміни в плаценті пацієнток 1с підгрупи з активністю 10,5-38,0 Бк/кг ^{137}Cs . Експресія СЕА в ПО. 3б. $\times 50$.

Функціональну спроможність клітинних мембран безпосередньо пов'язують з процесами перекисного окиснювання ліпідів (ПОЛ). Перекисний гемостаз: рівновага концентрацій прооксидантних і антиоксидантних компонентів - надважлива умова життєдіяльності [20]. Особливості впливу екологічного стресу на клітинні мембрани дослідили за певними біохімічними показниками (табл. 7, 8). Підвищена кількість в крові вагітних основної групи у I триместрі метаболітів ПОЛ - дієнових кон'югатів (ДК), гідроперекисів ліпідів, малондіальдегіду (МДА), аніон-радикального оксигену вказує на розлади у системі антиоксидантного захисту (АОСЗ). Виснаження АОСЗ призводить до формування плацентарної недостатності (ПН) та НВ.

Таблиця 7. Показники ПОЛ в крові обстежених у динаміці вагітності, $M \pm m$

Групи	n	Триместр	Дієнові кон'югати, ум.од/мл	Гідроперекиси ліпідів, мкмоль/мл	Малоновий діальдегід, мкмоль/мл	O, OH, H_2O_2
Основна	20	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	$31,1 \pm 2,9$	$1,99 \pm 0,14$	$142,6 \pm 3,6$	$38,7 \pm 1,9$

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

Таблиця 8. Показники АОСЗ в обстежених у динаміці вагітності, $M \pm m$

Групи	n	Триместр	Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ /мл	СОД, ум.од. акт./мл/хв	АОА, ум.од. акт./мл/хв	Глутатіон пероксидаза, мкмоль/мл	Відновлений глутатіон, мкмоль/мл
Основна	20	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

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

Обговорення

Невиношування вагітності - універсальна, інтегрована відповідь жіночого організму на будь-яке порушення стану здоров'я вагітної та плода, пов'язане з дією екзогенних або ендогенних чинників. Передумовою переривання в 73,3 % вагітних основної групи була гормональна дисфункція, в 30,2 % жінок - вроджена тромбофілія, в 53,5 % осіб - статеві інфекції. Найчастішим ускладненням вагітності в них виявилась плацентарна недостатність (ПН): 1а підгрупа - 26,3 % випадків, 1в підгрупа - 69,2 % спостережень, 1с підгрупа - в 77,8 % осіб (табл. 3). Відомо, що первинна ПН формується на етапі імплантації та раннього ембріогенезу під впливом генетичних, ендокринних, інфекційних, інших факторів. Вторинна ПН виникає на тлі екзогенних ефектів після 16 тижнів та характеризується порушенням васкуляризації, наявністю інволютивно-дистрофічних та запальних змін. Потужність наслідків залежать від гестаційного віку, тривалості дії, компенсаторних та пристосувальних можливостей функціональної системи «мати-плацента-плід». В разі збереження компенсаторних реакцій в плаценті ПН піддається лікуванню, вагітність пролонгується. За інших обставин, вагітність переривається або завершується загибеллю плода [7, 9].

В жінок основної групи виявили структурні та функціональні зміни в плаценті, які складають морфологічний субстрат хронічної плацентарної дисфункції (ХПД, ХПН): звуження та звивистість спіральних артерій, наявність стазу, агрегації або адгезії формених елементів, зменшення щільності артеріальної мережі, суттєве відкладення фібрину між ворсинками, скупчення кальцію, набряк та фіброз строми ворсин хоріона. В результаті зменшення об'єму та площі проміжних й термінальних ворсин, наявності «афункціональних зон» та ендотеліальної дисфункції порушується інтраплацентарна оксигенація, гальмується кровообіг в артеріях пуповини, виникає дистрес плода.

У плаценті існує збалансована система цитокінового контролю репродуктивних процесів. В вагітних основної групи спостерігалась виразна експресія про-запальних цитокінів (табл. 5, 6), дію яких пов'язують з відторгненням плода, порушенням гемостазу, мікроциркуляції, а також синтезом простагландинів і розвитком пологової діяльності.

На сьогодні відомо, що ендогенний прогестерон в результаті зміщення балансу Th-1/Th-2 у бік переваги протизапальних (Th-2) клітин створює супресорну домінанту майже до 32 тижнів гестації. Брак прогестерону активує продукцію про-запальних цитокінів. В крові вагітних основної групи у II триместрі виявили дефіцит стероїдних гормонів, який виступає маркером плацентарної неспроможності (табл. 1, 2).

Радіаційний стрес, спричинений внутрішнім опроміненням, негативно впливає на перебіг гестації. Інкорпорування радіонуклідів у плаценті, зокрема ^{137}Cs , порушує її архітектуру. Екстремальні ефекти різняться в залежності від об'ємної активності інкорпорованих агентів. В контрольних зразках плаценти накопичено до $1,0 \text{ Бк/кг}$ ^{137}Cs виявили, що не впливає на перебіг вагітності.

Активність інкорпорованого ^{137}Cs в плаценті жінок 1а підгрупи складала $1,1 - 4,4 \text{ Бк/кг}$. Розлади кровообігу знайдено в 30 % зразків плаценти, дистрофічні зміни - у половини зразків. При цьому, компенсаторні можливості плаценти були збережені. Тому, своєчасне призначення патогенетичної терапії сприяло пролонгації вагітності до 37-40 тижнів.

Плаценти від жінок 1в підгрупи зазнали опромінення ^{137}Cs питомою масою $4,5 - 10,4 \text{ Бк/кг}$. Пошкодження торкнулися материнської поверхні плаценти, де виявлені: ділянки ішемічного інфаркту, «афункціональні зони», відшарування децидуальної оболонки, крововиливи, скупчення кальцію; 80 % плодових оболонок із запаленням. Названі зміни відносять до категорії «материнсько-стромальних ушкоджень». Внаслідок дистрофічних змін, спричинених первинними судинними порушеннями, гальмуються інтраплацентарна оксигенація та транспорт кисню з міжворсинкового простору к судинам пуповини, виникає дистрес у плода. Зазвичай, у плаценті не виявляється канцеро-ембріональна експресія. Але, при накопиченні у плаценті $4,5 - 10,4 \text{ Бк/кг}$ ^{137}Cs в ДО й ХО спостерігалась позитивна експресія СЕА. Порушення інтраплацентарної оксигенації, синтез низькомолекулярних медіаторів запалення, активація фагоцитозу викликають структурні зміни шийки матки, розрив плодових оболонок, передчасну пологову діяльність. Незважаючи на те, що в жінок 1в підгрупи вагітність припинила розвиток у 28-36 тижнів + 6 днів, усі діти народились живими, завдяки збереженню компенсаторних реакцій у плаценті.

Хронічний радіаційний стрес внаслідок накопичення у плаценті від 10,4 Бк/кг ^{137}Cs (1с підгрупа) сприяв розвитку системної ендотеліальної дисфункції, активації про-запальної відповіді, формуванню прокоагуляційного потенціалу. Пошкодження торкнулися материнських й плодових структур плаценти. Морфологічні зміни характеризувались гострим децидуїтом, незрілістю ворсин, глобальним зниженням фето-васкулярної перфузії на тлі тотального відшарування плаценти, виснаженням компенсаторних реакцій в проміжних та термінальних ворсинах. Декомпенсація пристосувальних механізмів системи «мати-плацента-плід» - причина антенатальної загибелі плода. При цьому, інтенсивну реакцію СЕА визначали в ДО й ХО, синцитії ворсин, ендотелії фетальних судин.

Морфо-функціональний стан клітинних мембран безпосередньо пов'язаний з процесами ПОЛ. Доведено, що іонізуюче опромінення впливає на обмін речовин, ферментативні процеси, проникність клітинних мембран [15]. Дефекти ПОЛ і АОЗС, що виявили в жінок основної групи, призводять до акумуляції надактивних продуктів CO_2 , які загрожують життєдіяльності клітин, активують арахідоновий каскад, синтез простагландинів та індукують передчасну пологову діяльність. В результаті над-експресії токсичних агрегатів генерується велика кількість нерозчинних, частково денатурованих або мутантних білків, виникає загроза деструкції тканин. На допомогу поспішає головний структурний білок клітин - віментин, який сприяє утворенню агресом, що виконують цитопротекторну функцію. Проте, в плацентах 1с підгрупи активність віментину недостатня. Внаслідок структурних змін плаценти порушується її метаболічна, транспортна функції, газообмін, забезпечення плода живильними й пластичними речовинами. При цьому, кульмінацією є антенатальна загибель плода.

Таким чином, НВ є мультифакторним захворюванням на тлі гормонального, імунного, коагуляційного дисбалансу. Хронічне іонізуюче опромінення в результаті накопичення радіонуклідів у плаценті ініціює ПН, НВ, антенатальні втрати. СЕА - маркер інтраплацентарного опромінення. Нажаль, наслідки Чорнобиля й понині нагадують про себе. Передбачити репродуктивні втрати за сукупністю лабораторних ознак є можливим. Попередити - ймовірно! Дослідження тривають...

Висновки

1. В зв'язку з тим, що природа НВ мультифакторна, радіаційний стрес слід вважати ще одною, важливою ланкою патогенезу ПН, НВ, антенатальних втрат.
2. Наслідки плацентарного опромінення дозо-залежні.
3. Ушкодження плацентарного бар'єру в результаті інкорпорування понад 10,4 Бк/кг ^{137}Cs є летальним.
4. СЕА виступає маркером внутрішнього плацентарного опромінення.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці нових технологій профілактики репродуктивних втрат та патологічних станів, спричинених впливом внутрішнього опромінення радіонуклідами.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР «Розробити новітні та вдосконалити існуючі технології діагностики, профілактики та лікування передчасного переривання вагітності у жінок з невиношуванням з урахуванням паспорта плаценти», № держреєстрації 0118U000039.

Подяка

Автори роботи висловлюють подяку заступнику директора з наукової роботи, керівнику відділу структури ядра «Інституту ядерних досліджень НАН України», доктору фізико-математичних наук, професору, члену-кореспонденту НАН України В. Ю. Денисову, старшим науковим співробітникам лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» Т. М. Арчаковій та С. М. Кирихевич, а також молодшому науковому співробітнику лабораторії патоморфології Г. Г. Стратійчук за допомогу у здійсненні наукових досліджень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Список літератури

- [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] Плацента як дзеркало вагітності (Огляд літератури) / 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/
- [3] 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>
- [4] Romero R., Dey S. K., Fisher S. J. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014. № 345 (6198). P. 760-765. <https://dx.doi.org/10.1126/science.1251816>
- [5] Імуно-генетичні підходи до діагностики невиношування вагітності як мультифакторіального захворювання (методичні рекомендації) / І. І. Воробйова та ін. Київ. 2016. 36 с.
- [6] Патология плаценты (современные аспекты) / под ред. Ю. Г. Антипкина, Т. Д. Задорожной, О. И. Парницкой. Киев: ООО «Атопол», 2016. 127 с.
- [7] 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>
- [8] 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. http://nbuv.gov.ua/UJRN/repe_2020_3_9
- [9] Плацентарні маркери невиношування вагітності / А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, Н. Я. Скрипченко, С. М. Толкач, С. М. Раздайбедін, Ю. М. Бондаренко. *Патологія*. 2021. Т. 18. № 3 (53). С. 328-339. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.3.232302>
- [10] Радіаційна медицина / під ред. Д. А. Базики, Г. В. Кулініч, М. І. Пилипенко. Київ: «Медицина», 2013. 232 с.

- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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>
- [14] 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.
- [15] Epigenetic regulation and related diseases during placental development / L. Fulin, Z. Jin, Z. Wei, W. Hui. *Chuan*. 2017. № 39 (4). P. 263-275. <https://doi.org/10.16288/j.yczz.16-380>
- [16] 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>
- [17] 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>
- [18] 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>
- [19] 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>
- [20] Биохимия / под ред. Е. С. Северина. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 784 с.

References

- [1] Radzinsky, V. E., Orazmuradov, A. A., Savenkova, I. V., Damirova, K. F., & Haddad, H. (2020). Preterm labour: an open problem in XXI century. *Kuban Scientific Medical Bulletin*, 27 (4), 27-37. [in Russian]. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37>
- [2] 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)]. *Zdorov'e zhenshchiny*, (3), 101-106. [in Ukrainian]. https://med-expert.com.ua/journals/publishing-activity/zdorove-zhenshchiny/zdorove-zhenshhiny-%e2%84%9602-2019/#dfliip-df_23661/101/
- [3] Tetrushvili N. K. (2017). Privychnyy vykidysh [Habitual miscarriage]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye*, 4 (18), 70-87. [in Russian]. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2017-00010>
- [4] Romero, R., Dey, S. K., Fisher, S. J. (2014). Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*, 345 (6198), 760-765. <https://dx.doi.org/10.1126/science.1251816>
- [5] Vorobiova, I. I., Skrypchenko, N. Ya., Livshyts, L. A., Zhyvetska-Denysova, A. A., Pysarieva, S. P., Tkachenko V. B., Rudakova, N. V., Tolkach, S. M., & Chernenko, T. S. (2016). *Imuno-henetychni pidkhody do diahnozyky nevyynoshuvannia vahitnosti yak multyfaktorialnoho zakhvoriuvannia (metodychni rekomendatsii) [Immuno-genetic approaches to the diagnosis of miscarriage as a multifactorial illness]*. Kyiv. [In Ukrainian].
- [6] Antipkin, Yu. G., Zadorozhnaya, T. D., & Parnitskaya, O. I. (Eds.). (2016). *Patologiya placenty (sovremennye aspekty) [Pathology of placenta: modern aspects]*. Kyiv: Atopol. [in Russian].
- [7] Zhyvetska-Denysova A. A., Vorobiova I. I., Skrypchenko N. Ya., & Tkachenko V. B. (2020). Osoblyvosti tsytokinovoho profilu v strukturakh khorionu ta platsenty pry peredchasnomu pereryvanni vahitnosti [Features of the cytokine profile in the structures of chorion and placenta in premature termination of pregnancy]. *Pathologiya*, 17 (2), 191-201. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212790>
- [8] Vorobyova, I. I., Skrypchenko, N. Ya., Tkachenko, V. B., Tolkach, S. M., & Razdaybyedin, S. M. (2020). Osoblyvosti rozvytku zapal'nykh reaktsiy u platsenti pry polohakh na riznykh terminakh hestatsiyi [Peculiarities of the inflammatory reaction

- development in placenta at delivery in different gestational terms]. *Reproduktyvna endokrynolohiya*, (2), 44-48. [in Ukrainian]. http://nbuv.gov.ua/UJRN/repe_2020_3_9
- [9] Zhyvetska-Denysova, A. A., Vorobiova, I. I., Skrypchenko, N. Ya., Tolkach, S. M., Razdaibiedin, S. M., & Bondarenko, Yu. M. (2021). Platsentarni markery nevynoshuvannia vahitnosti [Placental markers of miscarriage]. *Pathologiya*, 18 (3), 328-339. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.3.232302>
- [10] Bazyka, D. A., Kulinich, G. V., & Pylypenko, M. I. (Eds.). (2013). *Radiatsiina medytsyna [Radiation Medicine]*. Kyiv: Meditsina. [in Ukrainian].
- [11] Omelyanets, M. I., & Khomenko, I. M. (2011). Otsinka stanu normatyvno-pravovoho rehuliuвання pytan' protyradiatsiinoho zakhystu naselennia u zviazku z Chornobyl'skoiu katastrofoiu [Assessment of the state of regulatory regulation of issues of anti-radiation protection of the population in connection with the Chernobyl disaster]. *Medychni perspektyvy*, (1), 104-108. [in Ukrainian].
- [12] Sanzharova, N. I., & Fesenko S. V. (Eds.). (2018). *Radioecological consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant: biological effects, migration, rehabilitation of contaminated areas*. Moscow: RAS [in Russian].
- [13] Polushkina, E. S., & Shmakov, R. G. (2020). Rol' didrogesterona v privychnom nevynashivannii beremennosti [The role of dydrogesterone in habitual miscarriage]. *Meditsynskiy sovet*, (3), 74-77. [in Russian]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-74-77>
- [14]. Korol' T. M. (2013). Morfohenetychni osoblyvosti fetoplatsentarnoi nedostatnosti (FPN) pry deiakykh zakhvoriuvanniakh u vahitnykh zhinok [Morphogenetic features of fetoplacental insufficiency (FPN) in some diseases in pregnant women]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu imeni M. I. Pyrohova*, (1), 241-244. [in Ukrainian].
- [15]. Fulin, L., Jin, Z., Wei, Z., & Hui, W. (2017). Epigenetic regulation and related diseases during placental development. *Chuan*, 39(4), 263-275. <https://doi.org/10.16288/j.yczz.16-380>
- [16] Redline, R. W. (2015). Classification of placental lesions. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 213(4), 21-28. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.056>

- [17] Veropotvelyan, N. P., Veropotvelyan, P. N., Tsekhmistrenko, I. S., Bondarenko, A. A., & Usenko, T. V. (2016). Morfologicheskaya klassifikatsiya povrezhdeniy platsenty [Morphological classification of lesions of the placenta]. *Zdorov'e zhenshchiny*, (8), 63-71. [in Russian]. <https://doi.org/10.15574/hw.2016.114.63>
- [18] Shegolev, A. I. (2016). Sovremennaya morfologicheskaya klassifikatsiya povrezhdenii platsenty [Current morphological classification of damages to the placenta]. *Akusherstvo i ginekologiya*, (4), 16-23. [in Russian]. <http://doi.org/10.18565/aig.2016.4.16-23>
- [19] 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>
- [20] Severin, E. S. (Eds.). (2004). *Biokhimiia [Biochemistry]*. Moscow: GEOTAR-MED [in Russian].

Відомості про авторів:

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

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

ORCID ID: 0000-0001-8418-5740

Задорожна Т. Д., д-р мед. наук, професор, член-кореспондент НАМН України, керівник лабораторії патоморфологічних досліджень, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

zadorozhnatd2018@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-8819-8901

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. doctor.irina.v@gmail.com

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. skripchenko.nataliya@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-2849-8499

Ткаченко В. Б., 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. mdviktoriiatkachenko@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-6622-9324

Бондаренко Ю. М., молодший науковий співробітник, лабораторія патоморфології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ. urabondarenko151@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-0635-3969

Стрижак С. К., науковий співробітник, лабораторія ендокринології та біохімії, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ. llanalana1@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-8331-4050

Information about authors:

Zhyvetska-Denysova A. A. 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.

Zadorozhna T. D. MD, DSc, professor, corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Laboratory of Pathomorfology, SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named academic E. M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv.

Vorobiova I. I., MD, 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.

Skrypchenko N. Ya., 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 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.

Bondarenko Yu. M., Junior Researcher, Laboratory of Pathomorfology, SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named academic E. M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv.

Stryzhak S. K., Researcher, Laboratory of Endocrinology and Biochemistry, SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named academic E. M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv.

Сведения об авторах:

Живецкая-Денисова А. А., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение научных проблем невынашивания беременности, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Задорожная Т. Д., д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент НАМН Украины, руководитель лаборатории патоморфологии, 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, отделение научных проблем невынашивания беременности, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Бондаренко Ю. М., младший научный сотрудник, лаборатория патоморфологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Стрижак С. К., научный сотрудник, лаборатория эндокринологии и биохимии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Конт. Живецька-Денисова Алла Антонівна alla.zhivetskaya.denisova@gmail.com тел. (050) 3514372