





Особливості цитокінового профілю у структурах хоріона та плаценти при передчасному перериванні вагітності

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

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

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Цитокіни контролюють ангіогенез, процеси поділу, проліферації та диференціювання клітин, інвазію трофобласта та розвиток плаценти. Викликають інтерес дослідження щодо ролі цитокінів у регуляції гестаційного процесу при невиношуванні вагітності. Успішна імплантація – запорука формування здорової плаценти, а отже здорового майбутнього покоління.

Мета роботи – визначити маркери невиношування вагітності на підставі вивчення особливостей цитокінового профілю у структурах хоріона та плаценти при передчасному перериванні вагітності.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь жінки з репродуктивними втратами в анамнезі та передчасним перериванням поточної вагітності (основна група). У контрольну групу ввійшли вагітні з фізіологічним перебігом вагітності та неускладненим анамнезом. Матеріал дослідження – 22 зразки хоріона і 26 плацент від жінок основної групи, що отримані в результаті передчасного переривання вагітності в різні терміни, а також 20 зразків хоріона після штучного абортів і 20 плацент від жінок контрольної групи, одержаних у результаті строкових пологів. У структурах хоріона та плаценти методом імуногістохімії визначали експресію TNF- α , CD31/PECAM-1, CD45/T200/LCA.

Результати. Основою невиношування вагітності в ранні терміни є ембріо-ендометріальна дисфункція. Цитокіновий профіль представлений виразною експресією TNF- α та низькою експресією CD31/PECAM-1, що свідчить про зміщення імунологічного балансу в бік прозапальної реакції та вказує на порушення цитотрофобластичної інвазії. У розвитку передчасних пологів визначальна роль належить запаленню. Структурні та функціональні зміни у плаценті саме на тлі запалення утворюють морфологічний субстрат хронічної плацентарної дисфункції, що в разі декомпенсації спричиняє передчасний розвиток пологової діяльності.

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

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

Патологія. 2020.
Т. 17, № 2(49).
С. 191-201

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

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

A. A. Zhyvetska-Denysova, I. I. Vorobiova, N. Ya. Skrypchenko, V. B. Tkachenko

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

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

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

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

Conclusions. The cytokine marker of terminating pregnancy in the first trimester is the high expression of TNF- α in the structures of chorion and endometrium in combination with low expression of CD31/PECAM-1 in the endothelium of the spiral

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

Pathologia
2020; 17 (2), 191-201

arteries, in the intravascular and interstitial cytotrophoblast. The marker of inflammation is a moderate expression of TNF- α in the invasive cytotrophoblast, decidual cells and terminal villi of placenta in combination with high expression of CD45/T200/LCA in the decidual membrane.

Ключевые слова:

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

Патологія. 2020. Т. 17, № 2(49). С. 191-201

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

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

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

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

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

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

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

Невиношування вагітності (НВ) як мультифакторна патологія [1–3] залишається однією з найважливіших проблем сучасного акушерства, основним завданням якого є забезпечення та всебічне сприяння реалізації жінкою функції материнства, починаючи з етапу запліднення до народження здорової дитини. Нормальне виконання репродуктивної функції в жінок відбувається завдяки гармонійному функціонуванню імунологічних механізмів, що реалізується за допомогою цитокінів [4–10]. Цитокіни як диригенти імунних реакцій забезпечують інформаційний взаємозв'язок у межах імунної системи між специфічним імунітетом та неспецифічною захисною реакцією організму, між гуморальним і клітинним імунітетом, між різними за функціями лімфоцитами [5, 7, 11]. Цитокіни регулюють майже всі етапи гестаційного процесу: імплантацію бластоцисти, ангиогенез, апоптоз, формування плаценти, розвиток плода, продукцію гормонів плацентою, дозрівання шийки матки та механізм пологів. Успіх імплантації визначає взаємодія зародка з епітелієм матки та готовність ендометрія до імплантації, що передбачає високий ступінь розвитку спіральних артерій і високу проліферативну активність. Високий рівень проліферації та клітинної диференціації, низький рівень апоптозу під час імплантації зародка визначають формування повноцінного матково-плацентарного кровообігу [4, 5, 12, 13].

Відомо, що фізіологічна вагітність залежить від переваги протизапальних цитокінів, які сприяють

розвитку трофобласта, контролюють ангиогенез, підвищують продукцію хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), здійснюють імносупресію. Прозапальні цитокіни стимулюють діяльність натуральних кілерів, активують каскад коагуляції, здатні руйнувати клітини трофобласта. Надмірна кількість у крові прозапальних цитокінів спричиняє викидень у I триместрі гестації. За умови збереження вагітності надалі формується первинна плацентарна недостатність. Упродовж фізіологічної вагітності співвідношення прозапальних/протизапальних цитокінів у крові змінюється. Прозапальні цитокіни переважають на етапі імплантації бластоцисти, що зумовлено локальною активацією медіаторів запалення у відповідь на її проникнення. Фізіологічному перебігу вагітності притаманна перевага протизапальних цитокінів. Зменшення супресивного впливу відбувається, починаючи з 37 тижня вагітності, водночас із підвищенням хелперного ефекту – провісника пологів. Передчасні пологи пов'язують із підвищеним вмістом у крові прозапальних цитокінів, як-от TNF- α , що індукують синтез простагландинів [7, 10–12, 14, 15].

Імуногистохімічним маркером запалення є CD45RO⁺ RA⁺, який виконує важливу роль у процесі імунологічної адаптації плода до материнського організму на ранніх етапах розвитку [14], регулює мітотичний цикл, диференціацію та проліферацію клітин. Рівень експресії CD45 – параметр, що визначає функції імунокомпетентних клітин. Зниження експресії

CD45 призводить до дефектів позитивної та негативної селекції лімфоцитів, потенціює апоптоз.

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

Аналітичний огляд сучасної наукової літератури дав змогу оцінити значення фактора некрозу пухлини (TNF- α), загального лейкоцитарного антигена (CD45), ендотеліального клітинного маркера CD31/PECAM-1 у розвитку різних патологічних станів і соматичних розладів [20]. Досліджень щодо ролі цих факторів у розвитку плаценти в нормі та при патології, особливо у випадку формування звичного НВ, небагато [6, 14, 21], вони містять результати пошукового характеру.

Враховуючи, що хоріон/плацента – важливий діагностичний об'єкт, має високий інформаційний потенціал [13, 22, 23], дослідження цитокинових маркерів НВ у цих структурах сприятиме розширенню знань про механізм репродуктивних втрат і розробці новітніх технологій запобігання НВ на прегравідарному етапі та впродовж гестації.

Мета роботи

Визначити маркери невиношування вагітності на підставі вивчення особливостей цитокинового профілю у структурах хоріона та плаценти при передчасному перериванні вагітності.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь жінки із репродуктивними втратами в анамнезі та передчасним перериванням поточної вагітності (основна група), які перебували під спостереженням в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». У контрольну групу ввійшли вагітні з фізіологічним перебігом вагітності та неускладненим анамнезом. Вік обстежених в обох групах становив 22–46 років.

З анамнезу встановили, що 77,1 % жінок основної групи втрачали вагітність у I триместрі. 3-поміж них звичне НВ (від 2 до 9 переривань) діагностували в 37,1 % жінок. Гормональний дисбаланс у системі гіпоталамус – гіпофіз – яєчники наявний у 72,9 % обстежених основної групи: порушення оваріально-менструального циклу, гормонозалежні доброякісні пухлини матки та придатків, патології ендометрія – 60,0 %, гіперандрогенія – 12,9 %, гіперпролактинемія – у 37,1 % жінок. У 30 % обстежених з основної групи виявили антифосфоліпідний синдром, мутацію V фактора G1691A (FV Leiden), мутацію гена протромбіну G20210A і MTHFR C677T.

Майже 41 % жінок основної групи хворіли на хламідіоз, уреоплазмоз, мікоплазмоз. Інфікування

піхви та шийки матки (до 53,3 % випадків) зумовлює виникнення дисплазії шийки матки (до 33,3 % випадків) та наявність запального процесу ендометрія. В урогенітальному тракті 44,3 % жінок основної групи виявили умовно-патогенну флору – ентерокок у концентрації Ig 4,0–6,2 КУО/мл. Висока концентрація (Ig 6,2–8,1 КУО/мл) грибів роду *Candida* у піхві 30 % обстежених вказує на пригнічення системного та місцевого імунітету [24]. Неодноразове інструментальне втручання з приводу штучного або мимовільного абортів на тлі хронічної інфекції створило умови для розвитку істміко-цервікальної недостатності.

Видовий спектр бактерій урогенітального тракту жінок групи порівняння включав *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans* у концентрації не більше ніж Ig 1,6–2,0 КУО/мл. Наявність високого титру IgG до TORCH у майже половини жінок обох груп свідчить про інфікування в минулому; загострення TORCH протягом вагітності не діагностували. Жінки основної групи вразливіші до вірусу простого герпесу людини 2 типу (HSV₂), а жінки групи контролю – до цитомегаловірусу ($p < 0,05$).

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

Матеріал для гістологічного, морфометричного та імуногістохімічного дослідження – 22 зразки хоріона та 26 плацент від жінок основної групи, що отримані в результаті передчасного переривання вагітності в різні терміни, а також 20 зразків хоріона після штучного абортів і 20 плацент після строкових пологів, котрі отримані від жінок контрольної групи. Плаценту дослідили згідно з протоколом (форма № 013-1/0) [13, 22]. Гістологічне дослідження виконали за стандартною схемою: серійні зрізи завтовшки 5 ± 1 мкм забарвлювали за ван Гізеном, використовуючи гематоксилін-еозин і пікрофуксин. За допомогою мікроскопів Olympus BX51 і Axioskop 40 у структурах хоріона та плаценти визначали наявність інволюційно-дистрофічних, дисциркуляторних і запальних змін. За рекомендаціями [25], методом морфометричного дослідження з залученням цитологічного аналізатора «Інтеграл-2 МТ» та калібрувальної точкової сітки, що вмонтована в окуляр мікроскопа, визначали співвідношення основних гістологічних структур хоріона та плаценти. За даними кількісних морфометричних вимірювань підраховували загальну площу ворсинчастого хоріона, площу предецидуальних клітин, інтерстиціального цитотрофобласта, артерій, індекс васкуляризації (середнє арифметичне коефіцієнтів васкуляризації ворсин, де коефіцієнтом васкуляризації ворсини є співвідношення сумарної площі капілярів ворсини до площі самої ворсини).

У названих структурах визначали експресію TNF- α (клон 2C8, Santa Cruz Biotechnology; кат. № MA1-22744; непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення), CD31/PECAM-1 (клон JC/70A, Thermo Scientific; № MS-353-S0) та CD45/T200/LCA (клон PD7/26/16+2B11, Thermo Scientific; № MS-353-P0) за допомогою імуногістохімічної реакції (IГХР) з використанням «UltraVision Quanto Detection System HRP DAB» (Thermo Scientific; № TL-015-QHD). Методом напівкількісного аналізу визначали поширеність, виразність реакції (в 100 клітинах у 10 полях зору при збільшенні $\times 400$) у балах. Поширеність реакції оцінювали за шкалою: 0 – немає забарвлення; 1 бал – позитивно забарвлених клітин менше ніж 10 %; 2 бали – забарвлених клітин понад 10 % до 50 %; 3 бали – забарвлених клітин понад 50 %. Виразність реакції оцінювали за шкалою: 0 – немає забарвлення; 1 бал – слабе забарвлення; 2 бали – помірне забарвлення; 3 бали – виразне забарвлення.

Індекс експресії цитокінів розраховували за формулою: $IE = \sum P(i) \times i/100$, де IE – індекс експресії; i – виразність забарвлення в балах; P(i) – відсоток структур, що забарвлені з різною виразністю.

Результати опрацювали статистично на ПК за допомогою пакета Microsoft Excel-2016, використовуючи кутовий критерій перетворення Фішера. Вірогідно 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

У лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМНУ» дослідили зразки хоріона та плаценти, що отримані від жінок після передчасного переривання поточної вагітності в різні терміни, – основна група; а також зразки хоріона і плаценти, які одержані від неускладненої вагітності, – група контролю.

У результаті дослідження встановлено, що в 16 (72,7 %) зразках хоріона основної групи переважали аваскулярні ворсини, вкриті одношаровим синцитіотрофобластом. У стромі 5 (22,7 %) гіповаскулярних ворсин визначали 1–2 капіляри, в отворах яких містились ядерні або без'ядерні еритроцити. Через мезенхімальні ворсини без ознак диференціювання ворсинчастий хоріон був монотрофним. Ворсинчастий хоріон із вогнищами некрозу та набряком строми виявили в 15 (68,2 %) зразках, зі склерозом строми – в 4 (18,2 %), з некрозом, десквамацією епітелію та оголенням базальної мембрани – в 7 (31,8 %) зразках. Частина ворсин виглядала наче «замурованою» у фібрин. Від 5 до 12 тижня гестації прогресивно зменшувалася (майже в 1,5 раза) загальна площа ворсинчастого хоріона, що пов'язано зі склерозом строми. Порівняно з контролем зменшилася (в 4,3 раза) товщина епітеліального покриву ворсинчастого хоріона ($p < 0,001$). Ядра склерозованих ворсин синцитіотрофобласта виглядали витягнутими, з розташованим субмембранно

або по центру гетеро- та еухроматином. Частина клітин цитотрофобласта неправильної форми внаслідок інвагінації ядра; інша частина клітин без'ядерна, з мінімальною кількістю цитоплазми та органел. У стромі аваскулярних і склерозованих ворсин відсутні клітини Кащенко–Гофбауера; в гіповаскулярних ворсинах їхня кількість зменшена у 3–4 рази. У випадку мимовільного викидня в 5–6 тижнів гестації індекс васкуляризації у ворсинчастому хоріоні зменшений щодо контролю у 2,6 раза (до 0,002 ум. од.). У разі мимовільного викидня, що стався ближче до 12 тижня вагітності, індекс васкуляризації (0,035 ум. од.) зменшений щодо показника контролю у 2,9 раза. Унаслідок недостатньої васкуляризації, що залежить від формування судин і розвитку периваскулярної строми, у зразках хоріона основної групи спостерігали порушення диференціювання ворсин у стовбурі.

У зразках ендометрія основної групи виявили вогнищевий набряк і фокальний некроз строми на тлі неповноцінної секреції та мікрокістозної трансформації залоз. У 13 (59,1 %) зразках ендометрія переважали незрілі й дозрівали предецидуальні клітини зі зменшеною площею, в цитоплазмі яких визначали розширені цистерни ретикулуму, вогнищеву деструкцію та деградуляцію мембрани з формуванням мієліноподібних структур. Децидуалізація строми ендометрія відбувалася сповільнено. У стромі спостерігали перигландулярну, периваскулярну або дифузну лімфоцитарну запальну інфільтрацію; багатоядерні трофобластичні клітини відсутні. Інтерстиціальна інвазія цитотрофобласта в 59,1 % випадків відбулась тільки в поверхневих відділах функціонального шару ендометрія. Середня площа клітин інтерстиціального цитотрофобласта коливалася від $94,9 \pm 1,6$ мкм² до $104,3 \pm 2,1$ мкм². Зрозуміло, на якість кровопостачання хоріона впливає загальна площа судин ендометрія. Природне максимальне збільшення площі артерій, що відбувається в 7–8 тижнів гестації у зв'язку з піком інвазії цитотрофобласта, становить майже $3482,3 \pm 158,3$ мкм². При НВ артерії ендометріальних сегментів виглядали спіралеподібно, мали тонку стінку, у структурі якої визначені поодинокі клітини цитотрофобласта та розрізнені депозити фібрину; ендотеліальна вистілка збережена. У зразках ендометрія основної групи впродовж I триместру прогресивно зменшувалася середня площа артерій, яка в 5–6 тижнів гестації становила $733,8 \pm 65,5$ мкм², в 11–12 тижнів – $235,1 \pm 10,7$ мкм²; у групі контролю – $1497,1 \pm 115,7$ мкм² та $7634,4 \pm 618,7$ мкм² відповідно, $p < 0,001$.

Типовим представником прозапальних цитокінів є TNF- α , продукція має несприятливий вплив на розвиток ембріона та плода. У випадку НВ спостерігали виразну експресію TNF- α у синцитіотрофобласті та цитотрофобласті: IE TNF- α у клітинних острівцях цитотрофобласта та вільних симпластах ворсинчастого хоріона перевищував показник контролю щонайменше в 1,25 раза ($p < 0,001$), в децидуальних клітинах базального шару ендометрія – в 1,5 раза ($p < 0,01$), у внутрішньосудинному цитотрофобласті – у 2,9 раза ($p < 0,001$) (табл. 1).

Надмірна експресія TNF- α у структурах ворсинчастого хоріона (ВХ) і гравідарного ендометрія при НВ

свідчить про зміщення імунологічного балансу в бік прозапальної реакції. На загальну імунну агресію, кінцевим проявом якої є загибель плодового яйця, вказує підвищений вміст TNF- α у сироватці крові обстежених жінок із НВ ранніх термінів, за даними [20,21].

Тригером внутрішньосудинної цитотрофобластичної інвазії в ендометрії є цитокин CD31/PECAM-1. На відміну від контролю, у зразках абортівного матеріалу основної групи (5–12 тижнів гестації) виявили низьку експресію CD31/PECAM-1 в ендотелії спіральних артерій ($p < 0,01$), внутрішньосудинному й інтерстиціальному цитотрофобласті ($p < 0,001$) (табл. 2). Це вказує на відсутність своєчасної трансформації ендометріальних фрагментів спіральних артерій і є проявом порушення цитотрофобластичної інвазії.

Отже, порушення диференціювання ворсин хоріона, набряк і склероз строми ворсин, неповноцінна децидуалізація строми ендометрія, неспроможність першої хвилі інвазії цитотрофобласта, порушення гестаційного ремоделювання ендометріальних фрагментів спіральних артерій на тлі виразної експресії TNF- α в синцитіотрофобласті, цитотрофобласті, стромі ендометрія та низької експресії CD31/PECAM-1 в ендотелії спіральних артерій, внутрішньосудинному й інтерстиціальному цитотрофобласті становлять основу первинної плацентарної дисфункції, що завершується викиднем.

Надалі дослідження пов'язане з визначенням цитокинового профілю та морфологічних змін у плаценті, що призводять до розвитку передчасних пологів. У результаті макроскопічного дослідження встановили: плаценти від передчасних пологів у 33–36 тижнів гестації варіабельні за масою: гіперплазія органа – 5 (19,2 %) зразків, гіпоплазія – 14 (53,8 %). Аномальною була форма 14 (53,8 %) плацент: неправильно-овальною – 10 (38,5 %), фестончатою – 3 (11,5 %) зразки; 1 (3,8%) плацента виглядала подвійною, з вузьким перешийком між частками; по краю 12 (46,2 %) плацент сформований тонкий, переривчастий обідок, у 2 (7,7 %) зразках – щільний валик.

За результатами мікроскопічного дослідження, майже в половині плацент основної групи виявили зміни ворсинчастого дерева, що свідчать про порушення процесу дозрівання та васкуляризації ворсин. Синцитіотрофобласт плоский, розташований ланцюжком паралельно базальній мембрані, з деформованими ядрами – пікноз або ізольовані фрагменти. Цитоплазма синцитію представлена великими порожніми цистернами у зоні деструкції органел. Середня площа ворсин плаценти зменшена внаслідок дисоційованого розвитку ворсин у 6 (23,1 %) зразках, склерозу та хаотичного розташування ворсин – у 5 (19,2 %), гіпоплазії термінальних ворсин – у 6 (23,1 %), незрілості проміжних ворсин – в 1 (3,8 %) випадку. Мікрворсини поодинокі, з вакуолями, частина з них – у стадії некрозу та відторгнення. Відповідно зменшена й сумарна площа ворсин у судинах, індекс васкуляризації становив $0,41 \pm 0,04$ ум. од. Цитотрофобласт плоский, розташований уздовж мембрани, з ядрами неправильної форми. Основна речовина базальної мембрани потовщена внаслідок наявності колагену та фібрину. Клітин-

Таблиця 1. Індекс експресії TNF- α у структурах ворсинчастого хоріона й ендометрія груп дослідження, $M \pm m$, ум. од.

Індекс експресії (IE)	Група	
	контрольна, n = 20	основна, n = 22
Епітелій хоріона	$1,90 \pm 0,06$	$2,40 \pm 0,01^{**}$
Цитотрофобласт клітинних острівців	$1,50 \pm 0,03$	$2,20 \pm 0,01^{**}$
Децидуальні клітини	$1,40 \pm 0,02$	$2,10 \pm 0,01^{**}$
Внутрішньосудинний цитотрофобласт	$0,70 \pm 0,04$	$2,00 \pm 0,10^{**}$

*: вірогідність різниці щодо показника контролю $p < 0,01$; **: вірогідність різниці щодо показника контролю $p < 0,001$.

Таблиця 2. Індекс експресії CD31/PECAM-1 у структурах ворсинчастого хоріона та ендометрія груп дослідження, $M \pm m$, ум. од.

Індекс експресії	Група	
	контрольна, n = 20	основна, n = 22
Епітелій хоріона	$1,52 \pm 0,04$	$1,55 \pm 0,01$
Ендотелій судин ВХ	$1,45 \pm 0,03$	$1,50 \pm 0,02$
Ендотелій спіральних артерій	$1,50 \pm 0,03$	$1,12 \pm 0,01^{*}$
Інтерстиціальний цитотрофобласт	$1,56 \pm 0,02$	$1,32 \pm 0,01^{**}$
Внутрішньосудинний цитотрофобласт	$2,50 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,01^{**}$

*: вірогідність різниці щодо показника контролю $p < 0,01$; **: вірогідність різниці щодо показника контролю $p < 0,001$.

ний склад базальної мембрани перебував у стані денуклеації та деструкції органел і цитоплазми з формуванням оптично порожніх структур, що подібні до вакуолей. Порівняно з контролем середня площа клітин базальної децидуальної оболонки зменшена до $263,6 \pm 11,8$ мкм², а площа артерій з незавершеною гестаційною перебудовою збільшена у 8,3 раза ($p < 0,01$).

Результати свідчать про незавершену трансформацію ендометріальних фрагментів спіральних артерій, що негативно впливає на трансформацію децидуальних клітин і є одним із чинників розвитку передчасних пологів.

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

Адаптивні процеси в більшості плацент основної групи (57,7 %) представлені дилатацією капілярів термінальних ворсин. Компенсація, як відповідь на пошкодження, супроводжувалась утворенням

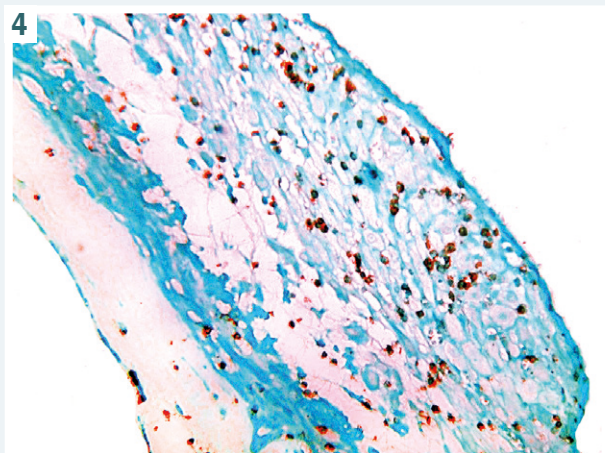
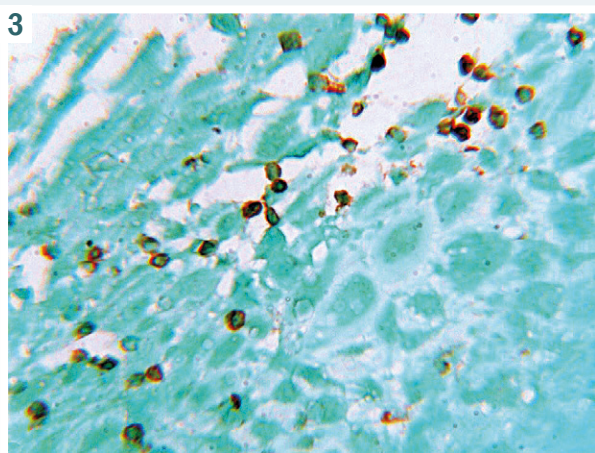
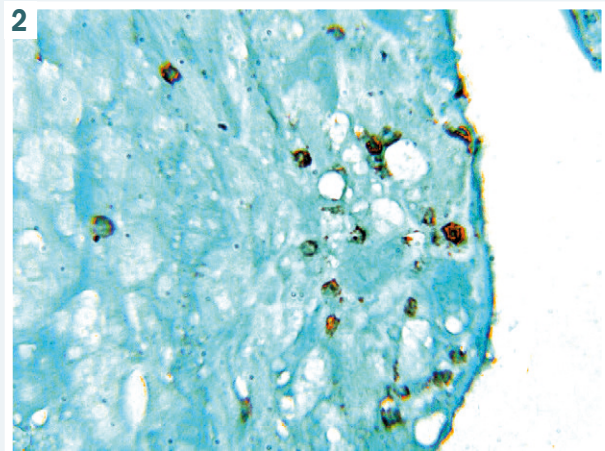
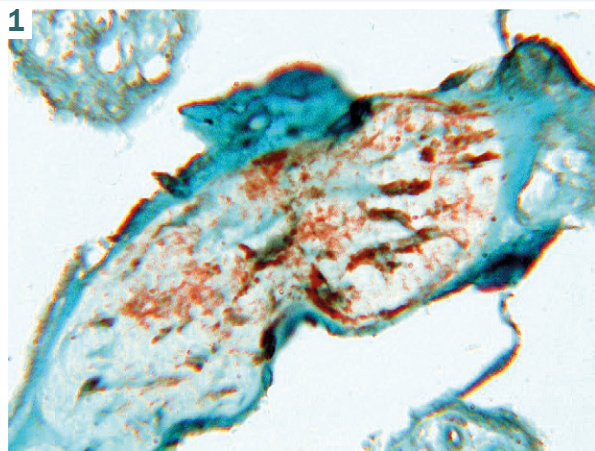


Рис. 1. Плацента основної групи (23 тижнів гестації). Проміжна ворсина. Помірна експресія TNF- α . 36. 10 \times 40.
 Рис. 2. Плацента основної групи (28 тижнів гестації). Децидуальна оболонка. Помірна експресія CD45 в. 36. 10 \times 40.
 Рис. 3. Плацента основної групи (30 тижнів гестації). Децидуальна оболонка. Помірна та поширена експресія CD45. 36. 10 \times 40.
 Рис. 4. Плацента основної групи (35 тижнів гестації). Децидуальна оболонка. Поширена та виражена експресія CD45. 36. 10 \times 20.

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

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

«синцитіальних бруньок» у 24 (92,3 %) випадках, гіперплазією термінальних ворсин – у 12 (46,2 %), формуванням синцитіокапілярних мембран – у 6 (23,1 %), гіперплазією капілярів термінальних ворсин – у 2 (7,7 %) випадках. У зразках плаценти основної групи на підставі зіставлення деструктивних, адаптивних і компенсаторних процесів виявили субкомпенсовану та декомпенсовану форму хронічної плацентарної дисфункції – 8 (30,8 %) і 3 (11,5 %) випадки відповідно.

Отже, структурні та функціональні зміни у плаценті: гіпоплазія органа, запалення, порушення дозрівання ворсин хоріона, розлади матково-пла-

центарного кровообігу, порушення трансформації спіральних артерій, – утворюють морфологічний субстрат хронічної плацентарної дисфункції, що в разі декомпенсації зумовлює передчасний розвиток пологової діяльності.

Цитокиновий профіль у випадку передчасних пологів представлений помірною експресією TNF- α в інвазивному цитотрофобласті – $1,60 \pm 0,02$ ум. од., децидуальних клітинах – $1,50 \pm 0,01$ ум. од. і термінальних ворсинах – $0,80 \pm 0,01$ ум. од. порівняно з неускладненим перебігом вагітності ($p < 0,001$) (рис. 1).

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

Наявність запального процесу у структурах плаценти при НВ визначили на підставі експресії CD45/T200/LCA після 22 тижнів гестації. За даними, що наведені в таблиці 3, маркером передчасних пологів є надмірна експресія CD45/T200/LCA, що прогресує з терміном вагітності, саме в децидуальній оболонці (ДО) (рис. 2–4). У міжворсинчастому просторі (МВП) та стромі частини ворсин експресія CD45/T200/LCA в рази менша.

Поряд зі змінами запального характеру у 2 (7,7 %) зразках плаценти від передчасних пологів у 23–29 тижнів гестації виявили ворсини, що мають справжні синцитіокапілярні мембрани й за структурою схожі на термінальні спеціалізовані ворсини, наявність яких тільки з 32 тижнів гестації вважають нормальною. Отже, передчасне дозрівання ворсин негативно впливає на перебіг вагітності, призводить до прямих репродуктивних утрат. Одночасно зі змінами, що описали, в децидуальній оболонці визначили помірну експресію TNF- α .

У зразках плаценти від пологів у 30–34 тижні гестації встановили колагенізацію та фіброз стромі зі зменшенням фетальних судин, проліферацію фібробластів стромі, збільшення міжворсинчастого фібрину. Зміни запального характеру прогресують. Експресія CD45/T200/LCA стає виразнішою в децидуальній оболонці, міжворсинчастому просторі та в судинах стовбурових ворсин.

У випадку передчасних пологів у 35–37 тижнів гестації запальні зміни у плаценті набувають надмірного й поширеного характеру. Позитивна експресія CD45/T200/LCA зосереджена в децидуальній оболонці, міжворсинчастому просторі, судинах і стромі ворсин. За морфологічними ознаками, у зразках плаценти прогресують дистрофічні зміни синцитію та цитотрофобласта, деструкція стромі ворсин, повнокров'я судин усіх типів ворсин, з'являються вогнища крововиливу в міжворсинчастий простір і велика кількість ворсин, які «замуровані» у фібрин.

Обговорення

У 45,8 % жінок основної групи поточна вагітність припинила розвиток до 12 тижнів гестації. Передумови переривання вагітності: гіперкоагуляція – 71,4 % випадків, запальний процес статевих органів – 42,9 %, порушена секреція статевих гормонів – 42,9 % спостережень. Тромбофілію визначили в самостійну групу чинників, що спричиняють НВ [26]. Генетично зумовлені або набуті зміни гемостазу порушують процеси імплантації, плацентарної та зростання плода шляхом розвитку системної ендотеліальної дисфункції, активації прозапальної відповіді, формування прокоагуляційного потенціалу, що утворює основу патогенезу ранніх преембріональних втрат і пізніх акушерських ускладнень. Серед факторів, що забезпечують збереження вагітності на ранніх термінах, особливе місце належить статевим гормонам, продукцію яких на початку вагітності здійснює жовте тіло. Наслідком гіперпролактинемії, що виявлена у 37,1 % жінок основної групи, є блокування секреції лютеїнізуючого гормону, зниження чутливості яєчників до дії екзогенних та ендогенних гонадотропінів, зниження секреції прогестерону. Дефіцит прогестерону призводить до порушення секреторного розвитку ендометрія та «вікна для імплантації», впливає на біосинтез ХГЛ і зумовлює загрозу переривання вагітності/абортів на ранніх термінах [1].

Результати гістологічного дослідження підтверджують, що мимовільному викидню в I триместрі передують структурні зміни ендометрія: сповільнена

децидуалізація стромі, вогнищеве запалення, редукція цитотрофобластичних проліфератів, порушене гестаційне ремоделювання ендометріальних фрагментів спіральних артерій; у зв'язку з цим неспроможною є перша хвиля інвазії цитотрофобласта.

У ворсинчастому хоріоні порушуються темпи зростання ворсин, зменшується їхня площа; сповільнено відбувається диференціювання мезенхімальних ворсин. У ворсинах визначили недостатню васкуляризацію, набряк і склероз. Паралельно порушується співвідношення цитокінів, яке представлене виразною експресією TNF- α у структурах ендометрія та ворсинчастого хоріона, низькою експресією CD31/PECAM-1 в ендотелії спіральних артерій, внутрішньосудинному й інтерстиціальному цитотрофобласті. У відповідь на проникнення бластоцисти виникає запальна реакція. У ділянку імплантації з крові мігрують лімфоцити, макрофаги, гранулоцити, що відіграють імунорегуляторну роль у модуляції чутливості рецепторів ендометрія. Через систему TNF- α відбувається зсув імунної відповіді в бік вродженого імунітету з перевагою Th-2 типу відповіді, що важливо на етапі ранніх термінів вагітності. Але TNF- α – типовий представник прозапальних цитокінів, надмірна експресія якого пошкоджує трофобласт унаслідок цитотоксичного ефекту [15]. Так, при НВ (5–12 тижнів гестації) саме виразну експресію TNF- α спостерігали в синцитіотрофобласті та цитотрофобласті. ІЕ TNF- α у клітинних острівцях цитотрофобласта й вільних симпластах ворсинчастого хоріона перевищував показник контролю щонайменше в 1,25 раза; в децидуальних клітинах базального шару ендометрія – в 1,5 раза; у внутрішньосудинному цитотрофобласті – у 2,9 раза. Виразна експресія TNF- α у структурах ворсинчастого хоріона та гравідарного ендометрія при НВ свідчить про зміщення імунологічного балансу в бік прозапальної реакції. На тлі виразної експресії TNF- α епітелій ворсин хоріона перебуває у стані гіпорегенерації з субтотальною редукцією цитотрофобласта. Крім того, TNF- α здатен викликати апоптоз клітин стромі ендометрія, пригнічувати децидуалізацію, відставання темпів якої призводить до формування первинної плацентарної дисфункції. Передумовою надмірної продукції TNF- α є хронічний запальний процес статевих органів [19,24,27]. Низька експресія CD31/PECAM-1 в ендотелії спіральних артерій, внутрішньосудинному й інтерстиціальному цитотрофобласті вказує на відсутність своєчасної трансформації ендометріальних фрагментів спіральних артерій і показує порушення цитотрофобластичної інвазії.

Отже, патоморфологічні зміни, що відбуваються в ендометрії, ворсинчастому хоріоні, на тлі виразної експресії TNF- α в синцитіотрофобласті, цитотрофобласті, стромі ендометрія та низької експресії CD31/PECAM-1 в ендотелії спіральних артерій, внутрішньосудинному й інтерстиціальному цитотрофобласті, утворюють основу первинної плацентарної дисфункції, що завершується викиднем.

Структурні та функціональні зміни у плаценті: гіоплазія органа, запалення, порушення дозрівання ворсин хоріона, розлади матково-плацентарного кровообігу, порушення трансформації спіральних ар-

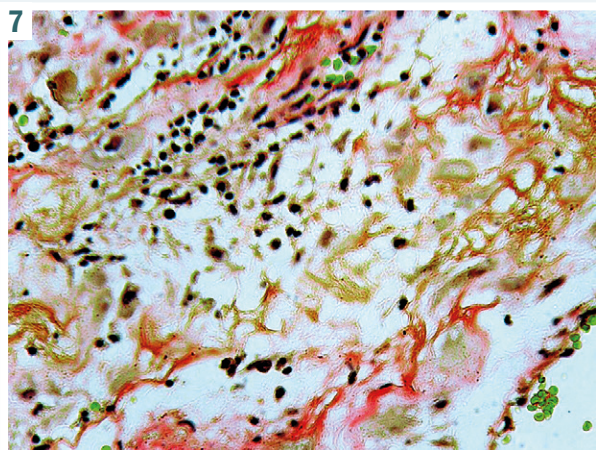
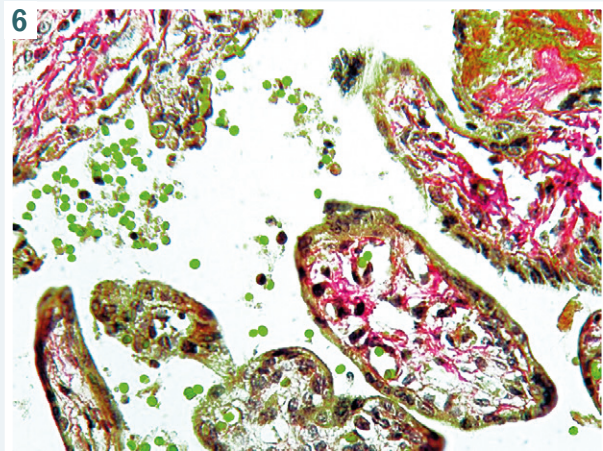
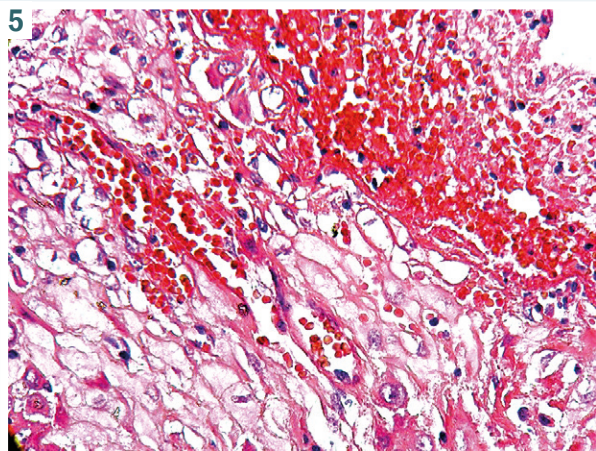


Рис. 5. Плацента основної групи (23 тижні гестації). Децидуальна оболонка. Вогнище крововиливу та повнокров'я судин. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб. 10×20.

Рис. 6. Плацента основної групи (23 тижні гестації). набряк стромі та дистрофічні зміни синцитію та цитотрофобласта. Забарвлення за ван Гізоном. Зб. 10×20.

Рис. 7. Плацента основної групи (28 тижнів гестації). Децидуальна оболонка. Вогнища запальної інфільтрації та набряку. Забарвлення за ван Гізоном. Зб. 10×20.

терій, – становлять морфологічний субстрат хронічної плацентарної дисфункції, що в разі декомпенсації зумовлює передчасний розвиток пологової діяльності.

Цитокиновий профіль у випадку передчасних пологів представлений помірною експресією TNF- α в інвазивному цитотрофобласті, децидуальних клітинах і термінальних ворсинах. IE CD31 в ендотелії судин ворсин плаценти перебував у межах норми. В інших структурах плаценти експресія CD31/PECAM-1 сумнівна.

Вишальна роль у розвитку передчасного переривання вагітності належить запаленню. Інфекційний збудник активує фагоцитоз і синтез низькомолекулярних медіаторів запалення, стимулює продукцію прозапальних цитокинів; результат – розм'якшення та вкорочення шийки матки, передчасний вилів навколоплідних вод.

Морфологічний субстрат запального компонента у плаценті – специфічний до терміну передчасних пологів (рис. 5–7).

У випадку передчасних пологів у 23–29 тижнів гестації у структурах плацентарного бар'єра виявили розлад кровообігу зі стазом і повнокров'ям судин, крововилив у децидуальну оболонку, набряк стромі частини ворсин, дистрофічні зміни синцитію та цитотрофобласта, збільшення об'єму міжворсинчастого фібрину з ділянками ворсин, що повністю «замуро-

вані» у фібрин. Водночас визначили ворсини, які за структурою схожі на термінальні. Це вказує на їхнє передчасне дозрівання, що негативно впливає на перебіг вагітності.

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

У зразках плаценти від передчасних пологів у 30–34 тижні гестації прогресують зміни запального характеру: експресія CD45/T200/LCA стає виразнішою в децидуальній оболонці, міжворсинчастому просторі, судинах стовбурових ворсин; відбувається колагенізація та фіброз стромі зі зменшенням фетальних судин, проліферація фіброblastів стромі, збільшення міжворсинчастого фібрину. У випадку передчасних пологів в 35–37 тижнів гестації зміни запального характеру в плаценті набувають у край виразного й поширеного характеру: ділянки запальної інфільтрації зосереджено в децидуальній оболонці, міжворсинчастому просторі, судинах і стромі ворсин. Прогресують дистрофічні зміни синцитію та цитотрофобласта, деструкція стромі ворсин, повнокров'я судин усіх типів ворсин, з'являються вогнища крововиливу в міжворсинчастий простір.

У результаті імуногістохімічного аналізу зразків хоріона та плаценти, що отримані в результаті пе-

редчасного переривання вагітності в різні терміни, та визначення цитокінових маркерів HB, вдалося поглибити уявлення щодо механізму репродуктивних втрат, де пусковим моментом є ембріо-ендометріальна дисфункція.

Висновки

1. Основа невиношування вагітності в ранні терміни – ембріо-ендометріальна дисфункція. Цитокіновим маркером невиношування вагітності ранніх термінів є виражена експресія TNF- α у структурах ворсинчастого хоріона та гравідарного ендометрія, низька експресія CD31/PECAM-1 в ендотелії спіральних артерій, внутрішньосудинному й інтерстиціальному цитотрофобласті.

2. Передумова передчасних пологів – запалення. Маркером запалення є помірна експресія TNF- α в інвазивному цитотрофобласті, децидуальних клітинах і термінальних ворсинах плаценти та надмірна експресія CD45/T200/LCA в децидуальній оболонці.

Перспективи подальших досліджень. Результати є підґрунтям для створення стандарту лікувальних заходів щодо запобігання репродуктивним втратам на прегравідарному етапі та протягом гестації в жінок із невиношуванням вагітності.

Подяка

Автори роботи висловлюють подяку за допомогу у здійсненні дослідження хоріона та плаценти керівнику лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» доктору медичних наук, професору, члену-кореспонденту НАМН України Т. Д. Задорожній та молодшому науковому співробітнику лабораторії патоморфології Г. Г. Стратійчук.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.03.2020

Після доопрацювання / Revised: 30.04.2020

Прийнято до друку / Accepted: 08.05.2020

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: [0000-0001-8418-5740](https://orcid.org/0000-0001-8418-5740)

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

ORCID ID: [0000-0002-6836-5845](https://orcid.org/0000-0002-6836-5845)

Скрипченко Н. Я., д-р мед. наук, керівник відділення впровадження та вивчення ефективності сучасних медичних технологій в акушерстві та перинатології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

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

ORCID ID: [0000-0001-6622-9324](https://orcid.org/0000-0001-6622-9324)

Information about authors:

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

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

Skrypchenko N. Ya., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Introduction and Research of Modern Medical Technologies Effectiveness in Obstetrics and Perinatology, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. M. Lukyanova of 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 after academician O. M. Lukyanova of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Сведения об авторах:

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

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

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

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

Список літератури

- Невиношування вагітності: сучасні підходи до діагностики, профілактики та лікування / А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, В. Б. Ткаченко, Н. В. Рудакова. *Перинатологія і педіатрія*. 2017. № 2. С. 91-98. <https://doi.org/10.15574/pp.2017.70.91>
- Стрижаков А. Н., Белоусова В. С., Свитич О. А. Клиническое значение Toll-подобных рецепторов в патогенезе преждевременных родов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016. Т. 15. № 1. С. 35-40. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2016-1-35-40>
- Визначення ролі поліморфізму генів-кандидатів у передчасному перериванні вагітності різних термінів / І. І. Воробйова, Н. Я. Скрипченко, В. Б. Ткаченко та ін. *Перинатологія і педіатрія*. 2016. № 3. С. 61-65.
- Нарушение процессов ангиогенеза, апоптоза и пролиферации в тканях плодного яйца и эндометрии при неразвивающейся беременности в I триместре / Н. А. Семенцова, Ю. Н. Пономарева, Т. Г. Барсанова, О. В. Зайратьянц. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2012. № 3. С. 11-16.
- Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета в индукции апоптоза при невынашивании беременности ранних сроков / О. П. Лебедева, С. П. Пахомов, О. Н. Ивашова и др. *Акушерство и гинекология*. 2015. № 2. С. 39-43.
- Alijotas-Reig J., Lurba E., Gris J. M. Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells. *Placenta*. 2014. Vol. 35, Iss. 4. P. 241-248. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.02.004>
- Батрак Н. В., Малышкина А. И., Крошкина Н. В. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2014. № 12. С. 10-14.
- Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery / N. M. Jones, C. Holzman, K. H. Frederici et al. *Journal of reproductive immunology*. 2010. Vol. 87, Iss. 1-2. P. 82-89. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.06.158>
- Роль нарушения цитокінового профіля в зниженні фертильності / Л. В. Чернобай, А. Н. Тищенко, В. В. Лазуренко и др. *Міжнародний медичний журнал*. 2016. № 2. С. 38-43. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mmzh_2016_22_2_10

- [10] Characterization of the subsets of human NKT-like cells and the expression of Th1/Th2 cytokines in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion / J. Yuan, J. Li, S. Y. Huang, X. Sun. *Journal of reproductive immunology*. 2015. Vol. 110. P. 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2015.05.001>
- [11] Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности / Ю. Э. Доброхотова, Л. В. Ганковская, И. В. Бахарева и др. *Акушерство и гинекология*. 2016. № 7. С. 5-10. <http://doi.org/10.18565/aig.2016.7.5-10>
- [12] Плацента як дзеркало вагітності (Огляд літератури) / А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, В. Б. Ткаченко та ін. *Здоров'я жінки*. 2019. № 3. С. 101-106.
- [13] Патология плаценты (современные аспекты) / под ред. Ю. Г. Антипкина, Т. Д. Задорожной, О. И. Парницкой. Киев : ООО «Атополл», 2016. 127 с.
- [14] Immune cells in term and preterm labor / N. Gomez-Lopez, D. StLouis, M. A. Lehr et al. *Cellular & molecular immunology*. 2014. Vol. 11, Iss. 6. P. 571-581. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.46>
- [15] Azizieh F. Y., Raghupathy R. G. Tumor necrosis factor- α and pregnancy complications: a prospective study. *Medical principles and practice*. 2015. Vol. 24, Iss. 2. P. 165-170. <https://doi.org/10.1159/000369363>
- [16] Matson B. C., Caron K. M. Uterine natural killer cells as modulators of the maternal-fetal vasculature. *The International journal of developmental biology*. 2014. Vol. 58, Iss. 2-4. P. 199-204. <https://doi.org/10.1387/ijdb.140032kc>
- [17] The role of VEGF and its receptors in the etiology of early pregnancy loss / I. Cöl-Madendag, Y. Madendag, S. Ö. Altinkaya et al. *Gynecological endocrinology*. 2014. Vol. 30, Iss. 2. P. 153-156. <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.864272>
- [18] Regulation of decidualization and angiogenesis in the human endometrium / H. Okada, T. Tsuzuki, H. Shindoh et al. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2014. Vol. 40, Iss. 5. P. 1180-1187. <https://doi.org/10.1111/jog.12392>
- [19] Васкуляризація ворсин хориона в першому триместрі вагітності при фізіологічному теченні і звичайному невынаванні на фоні хронічного ендометриозу / Л. П. Перетятко, Н. В. Фатеева, Р. А. Кузнецов, А. И. Малышкина. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова*. 2017. Т. 25. № 4. С. 612-620. <https://doi.org/10.23888/PAVLQVJ20174612-620>
- [20] Interleukin 10 and tumor necrosis factor-alpha in pregnancy: aspects of interest in clinical obstetrics / J. Brogin Moreli, A. M. Cirino Ruocco, J. M. Vernini et al. *ISRN obstetrics and gynecology*. 2012. Vol. 2012. P. 230742. <https://doi.org/10.5402/2012/230742>
- [21] Comparison of Serum and Cervical Cytokine Levels throughout Pregnancy between Preterm and Term Births / K. Ashford, N. R. Chavan, A. T. Wiggins et al. *AJP reports*. 2018. Vol. 8, Iss. 2. P. e113-e120. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1656534>
- [22] Щеголев А. И. Современная морфологическая классификация повреждений плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2016. № 4. С. 16-23. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.4.16-23>
- [23] Pathology of the Placenta: A Practical Guide / eds. T. Y. Khong, E. E. Mooney, P. G. J. Nikkels et al. Switzerland: Springer Nature, 2019. 395 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-97214-5>
- [24] Особливості місцевого імунітету у жінок з невиношуванням / І. І. Воробйова, А. А. Живецька-Денисова, Н. В. Рудакова та ін. *Перинатологія і педіатрія*. 2017. № 4. С. 49-53.
- [25] Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. Москва : Медицина. 1990. 384 с.
- [26] Путилова Н. В. Тромбофилии и беременность: прогнозирование перинатальных осложнений и оптимизация тактики ведения. *Акушерство и гинекология*. 2011. № 4. С. 31-35.
- [27] Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss / D. B. McQueen, C. O. Perfetto, F. K. Hazard, R. B. Lathi. *Fertility and sterility*. 2015. Vol. 104, Iss. 4. P. 927-931. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.044>
- [4] Sementsova, N. A., Ponomareva, Ju. N., Barsanova, T. G., & Zayratyants, O. V. (2012). Narushenie protsessov angiogeneza, apoptoza i proliferatsii v tkanyakh plodnogo yaitsa i endometrii pri nerazvivayushcheysya beremennosti v I trimestre. [Disorders of angiogenesis, apoptosis and proliferation in the tissue of the gestational sac and endometrium in non-developing pregnancy]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*, (3), 11-16. [in Russian].
- [5] Lebedeva, O. P., Pakhomov, S. P., Ivashov, O. N., Startseva, N. Yu., & Churnosov, M. I. (2015). Signalnye receptory vrozhdennoho immuniteta v indukcii apoptoza pri nevnashivanii beremennosti rannih srokov [Signal receptors of congenital immunity in the induction of apoptosis in the case of miscarriages of early pregnancy]. *Akusherstvo i ginekologiya*, (2), 39-43. [in Russian].
- [6] Alijotas-Reig, J., Llurba, E., & Gris, J. M. (2014). Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells. *Placenta*, 35(4), 241-248. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.02.004>
- [7] Batrak, N. V., Malyshkina, A. I., & Kroshkina, N. V. (2014). Immunologicheskie aspekty privychnogo nevnashivaniya beremennosti [Immunological aspects of habitual miscarriage]. *Akusherstvo i ginekologiya*, (12), 10-14. [in Russian].
- [8] Jones, N. M., Holzman, C., Friderici, K. H., Jernigan, K., Chung, H., Wirth, J., & Fisher, R. (2010). Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery. *Journal of reproductive immunology*, 87(1-2), 82-89. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.06.158>
- [9] Chernobai, L. V., Tyshchenko, A. N., Lazurenko, V. V., Muryzina, I. Yu., & Yurkova, O. V. (2016). Rol' narusheniya tsitokinovogo profilya v snizhenii fert'lnosti [The role of cytokine profile disruption in fertility reduction]. *Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal*, (2), 38-43. [in Russian].
- [10] Yuan, J., Li, J., Huang, S. Y., & Sun, X. (2015). Characterization of the subsets of human NKT-like cells and the expression of Th1/Th2 cytokines in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Journal of reproductive immunology*, 110, 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2015.05.001>
- [11] Dobrokhotova, Yu. E., Gankovskaya, L. V., Bakhareva, I. V., Svitch, O. A., Malushenko, S. V., & Magomedova, A. M. (2016). Rol' immunnikh mekhanizmov v patogeneze nevnashivaniya beremennosti [Role of immune mechanisms in the pathogenesis of miscarriage]. *Akusherstvo i hinekologiya*, (7), 5-10. [in Russian]. <http://doi.org/10.18565/aig.2016.7.5-10>
- [12] Zhivetskaya-Denisova, A. A., Vorobyova, I. I., Tkachenko, V. B., Podolskiy, V. V., & Tykha, V. G. (2019). Placenta yak dzerkalo vahitnosti (Ohliad literatury) [Placenta - mirror of pregnancy (literature review)]. *Zdorov'e zhenshchiny*, (3), 101-106. [in Ukrainian].
- [13] Antipkin, Yu. G., Zadorozhnaya, T. D., & Parnitskaya, O. I. (Eds.). (2016). *Patologiya placenty (sovremennye aspekty)* [Pathology of placenta: modern aspects]. Kyiv. [in Russian].
- [14] Gomez-Lopez, N., StLouis, D., Lehr, M. A., Sanchez-Rodriguez, E. N., & Arenas-Hernandez, M. (2014). Immune cells in term and preterm labor. *Cellular & molecular immunology*, 11(6), 571-581. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.46>
- [15] Azizieh, F. Y., & Raghupathy, R. G. (2015). Tumor necrosis factor- α and pregnancy complications: a prospective study. *Medical principles and practice*, 24(2), 165-170. <https://doi.org/10.1159/000369363>
- [16] Matson, B. C., & Caron, K. M. (2014). Uterine natural killer cells as modulators of the maternal-fetal vasculature. *The International journal of developmental biology*, 58(2-4), 199-204. <https://doi.org/10.1387/ijdb.140032kc>
- [17] Cöl-Madendag, I., Madendag, Y., Altinkaya, S. Ö., Bayramoglu, H., & Danisman, N. (2014). The role of VEGF and its receptors in the etiology of early pregnancy loss. *Gynecological endocrinology*, 30(2), 153-156. <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.864272>
- [18] Okada, H., Tsuzuki, T., Shindoh, H., Nishigaki, A., Yasuda, K., & Kanzaki, H. (2014). Regulation of decidualization and angiogenesis in the human endometrium: mini review. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 40(5), 1180-1187. <https://doi.org/10.1111/jog.12392>
- [19] Peretiak, L. P., Fateeva, N. V., Kuznetsov, R. A., & Malyshkina A. I. (2017). Vaskulyarizatsiya vorsin khoriона v pervom trimestre beremennosti pri fiziologicheskom techenii i privychnom nevnashivanii na fone khronicheskogo endometrita [Vascularization of chorion villi in the first trimester of gestation with physiological course and in recurrent miscarriage with underlying chronic endometritis]. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*, 25(4), 612-620. [in Russian]. <https://doi.org/10.23888/PAVLQVJ20174612-620>
- [20] Brogin Moreli, J., Cirino Ruocco, A. M., Vernini, J. M., Rudge, M. V., & Calderon, I. M. (2012). Interleukin 10 and tumor necrosis factor-alpha in pregnancy: aspects of interest in clinical obstetrics. *ISRN obstetrics and gynecology*, 2012, 230742. <https://doi.org/10.5402/2012/230742>

References

- [1] Zhivetskaya-Denisova, A. A., Vorobyova, I. I., Tkachenko, V. B., & Rudakova, N. V. (2017). Nevnashuvannya vahitnosti: suchasni pidkhody do diahnostyky, profilyaktyky ta likuvannya [Miscarriage of pregnancy: modern approaches to diagnostics, prevention, treatment]. *Perinatologiya i pediatriya*, (2), 91-98. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15574/pp.2017.70.91>
- [2] Strizhakov, A. N., Belousova, V. S., & Svitch, O. A. (2016). Klinicheskoe znachenie Toll-podobnykh receptorov v patogeneze prezhdevremennykh rodov [Clinical significance of Toll-like receptors in the pathogenesis of preterm labor]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*, 15(1), 35-40. [in Russian]. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2016-1-35-40>
- [3] Vorobyova, I. I., Skripchenko, N. I., Tkachenko, V. B., Rudakova, N. V., Zhivetskaya-Denisova, A. A., & Tolkach, S. M. (2016). Vyznachennia roli polimorfizmu heniv-kandydativ u peredchasnomu pereryvanni vahitnosti riznykh terminiv [Defining the role of polymorphism of genes

- [21] Ashford, K., Chavan, N. R., Wiggins, A. T., Sayre, M. M., McCubbin, A., Critchfield, A. S., & O'Brien, J. (2018). Comparison of Serum and Cervical Cytokine Levels throughout Pregnancy between Preterm and Term Births. *AJP reports*, 8(2), e113-e120. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1656534>
- [22] Shchegolev, 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>
- [23] Khong, T. Y., Mooney, E. E., Nikkels, P. G. J., Morgan, T. K., & Gordijn, S. J. (Eds.). (2019). *Pathology of the Placenta: A Practical Guide*. Switzerland: Springer Nature. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-97214-5>
- [24] Vorobjova, I. I., Zhivetska-Denisova, A. A., Rudakova, N. V., Tkachenko, V. B., Tolkach, S. M., & Nakvasiuk, T. S. (2017). Osoblyvosti mistsevoho imunitetu u zhinok z nevyynoshuvanniam [Features of local immunity in women with miscarriage]. *Perinatologiya i pediatriya*, (4), 49-53. [in Ukrainian].
- [25] Avtandilov, G. G. (1990). *Medicinskaya morfometriya* [Medical morphometry]. Moscow: Meditsina. [in Russian].
- [26] Putilova, N. V. (2011). Trombofilii i beremennost': prognozirovanie perinatal'nykh oslozhenii i optimizatsiya taktiki vedeniya [Thrombophilia and pregnancy: prediction of perinatal complications and optimization of management tactics]. *Akusherstvo i ginekologiya*, (4), 31-35. [in Russian].
- [27] McQueen, D. B., Perfetto, C. O., Hazard, F. K., & Lathi, R. B. (2015). Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertility and sterility*, 104(4), 927-931. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.044>