





Плацентарні маркери невиношування вагітності

А. А. Живецька-Денисова  *^{1,B,C,D,E}, І. І. Воробйова  ^{1,A,E,F}, Н. Я. Скрипченко  ^{1,A,F},
С. М. Толкач  ^{1,B}, С. М. Раздайбедін^{2,B}, Ю. М. Бондаренко^{1,B}

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, ²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

вагітність, невиношування, хоріон, плацента, експресія VEGF, CD31, PECAM-1, CD105, endoglin, TGFβ 1/3 receptor, TNF-α, CD45/T200/LCA, CD56, NCAM-1.

Патологія. 2021.

Т. 18, № 3(53).

С. 328-339

*E-mail:

alla.zhivetskaya.denisova@gmail.com

Успішна імплантація передбачає високий рівень розвитку спіральних артерій, проліферативну активність, що забезпечує повноцінний матково-плацентарний кровообіг і народження здорової дитини. Дисфункція ангиогенезу, проліферації, міграції та інвазії трофобласта ускладнює перебіг вагітності. Плацента – унікальний орган біологічного моніторингу, «дзеркало» вагітності. Визначення плацентарних маркерів невиношування вагітності (НВ) – перспективний напрям запобігання репродуктивним втратам.

Мета роботи – визначити маркери невиношування вагітності у структурах хоріона та плаценти.

Матеріали та методи. В основну групу включили жінок із репродуктивними втратами в анамнезі та передчасним перериванням поточної вагітності; в контрольну – вагітних із фізіологічним перебігом гестації та неускладненим анамнезом.

Дослідили 22 зразки хоріона та 64 плаценти від жінок основної групи, а також 20 зразків хоріона після штучного аборт, 20 плацент після термінових пологів у жінок контрольної групи. У названих структурах імуногістохімічним методом вивчали експресію VEGF, CD31/PECAM-1, CD105/Endoglin/TGFβ 1/3 Receptor, Bcl-2α Ab-1, TNF-α, CD45/T200/LCA, CD56/NCAM-1.

Результати. На підставі гістологічного й імуногістохімічного дослідження зразків хоріона та плаценти в жінок із репродуктивними втратами в анамнезі та перериванням поточної вагітності встановили: ембріо-ендометріальна дисфункція – причина НВ ранніх термінів, а запалення – передумова передчасних пологів. Визначили маркери невиношування вагітності різних термінів гестації.

Висновки. Патоморфологічні зміни ендометрія та ворсинчастого хоріона на тлі виразної експресії TNF-α і NK-CD56, слабкої експресії CD31/PECAM-1, негативної експресії VEGF – прояви порушеної цитотрофобластичної інвазії та маркери невиношування у I триместрі гестації. Вирішальну роль запалення в розвитку передчасних пологів підтверджують структурні та функціональні зміни плаценти на тлі помірної експресії TNF-α в синцитії, виразної експресії NK-CD56 у стромі ворсин, виразної експресії CD45 у децидуальній оболонці, що є маркерами невиношування у II триместрі гестації.

Key words:

pregnancy, miscarriage, chorion, placenta, VEGF, CD31, PECAM1, CD105, endoglin, TGFβ 1/3 receptor, TNF-alpha, CD45/T200/LCA, CD56, NCAM1.

Pathologia

2021; 18 (3), 328-339

Placental markers of miscarriage

A. A. Zhyvetska-Denysova, I. I. Vorobiova, N. Ya. Skrypchenko, S. M. Tolkach, S. M. Razdaibiedin, Yu. M. Bondarenko

Successful implantation involves a high degree of development of spiral arteries, combined with high proliferative activity, which ensures the formation of a healthy placenta, full uterine-placental circulation, and the birth of a healthy child. The placenta is the unique organ of the biological monitoring, the mirror of pregnancy. Identification of placental markers of miscarriage is a promising direction for preventing reproductive losses.

The aim of the work is to identify the markers of miscarriage and premature labor in the structures of the chorion and placenta.

Materials and methods. The main group included tissue samples of the 22 chorions and 64 placentas after termination of current pregnancy from women with a history of reproductive losses. The control group included tissue samples of the 20 chorions after artificial abortion and 20 placentas after physiological pregnancy and birth. The placenta was examined according to the protocol (form No. 013-1/0). The expressions of VEGF, CD31/PECAM1, CD105/Endoglin/TGFβ 1/3 Receptor, Bcl-2α Ab-1, TNF-α, CD45/T200/LCA, CD56/NCAM1 were studied in the structures of chorion and placenta by immunohistochemistry.

Results. Based on histological and immuno-histochemical study of chorion and placenta samples in women with reproductive history and termination of the current pregnancy, it was established that embryo-endometrial dysfunction is the cause of miscarriage in the first trimester, and inflammation is the precondition of preterm birth; markers of miscarriage and premature labor in the structures of the chorion and placenta have been identified.

Conclusions. The markers of miscarriage are pathomorphological changes in endometrium and chorion combined with high expression of TNF-α and NK-CD56, low expression of CD31/PECAM1, negative expression of VEGF to indicate a violation of cytotrophoblast invasions. The markers of inflammation and premature labor are structural and functional changes of placenta in combination with moderate expression of TNF-α in syncytium, high expression of NK-CD56 in villous stroma, high expression of CD45/T200/LCA in the decidual membrane.

Плацентарные маркеры невынашивания беременности

А. А. Живецкая-Денисова, И. И. Воробьева, Н. Я. Скрипченко, С. Н. Толкач,
С. Н. Раздайбедин, Ю. М. Бондаренко

Успешная имплантация предполагает высокий уровень развития спиральных артерий, пролиферативную активность, что обеспечивает формирование полноценного маточно-плацентарного кровообращения и рождение здорового ребенка. Дисфункция ангиогенеза, пролиферации, миграции, инвазии трофобласта осложняет течение гестации. Плацента – уникальный орган биомониторинга, «зеркало» беременности. Определение плацентарных маркеров невынашивания беременности (НВ) – перспективное направление предупреждения репродуктивных потерь.

Цель работы – установить маркеры невынашивания беременности в структурах хориона и плаценты.

Материалы и методы. В основную группу включены женщины с репродуктивными потерями в анамнезе и прерыванием текущей беременности; в контрольную – беременные с неосложненным анамнезом и физиологическим течением гестации. Исследовали 22 хориона и 64 плаценты от женщин основной группы, а также 20 хорионов после искусственного аборта, 20 плацент после срочных родов у женщин контрольной группы. В указанных структурах иммуногистохимическим методом изучали экспрессию VEGF, CD31/PECAM-1, CD105/Endoglin/TGFβ 1/3 Receptor, Vcl-2α Ab-1, TNF-α, CD45/T200/LCA, CD56/NCAM-1.

Результаты. На основе гистологического и иммуногистохимического исследования образцов хориона и плаценты у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе и прерыванием текущей беременности установлено: эмбрио-эндометриальная дисфункция – причина невынашивания беременности в I триместре, а воспаление – предпосылка преждевременных родов. Определены маркеры невынашивания беременности различных гестационных периодов.

Выводы. Патоморфологические изменения эндометрия и ворсинчатого хориона в сочетании с выраженной экспрессией TNF-α и NK-CD56, слабой экспрессией CD31/PECAM-1, негативной экспрессией VEGF – проявления нарушенной цитотрофобластической инвазии и маркеры невынашивания в I триместре беременности. Структурные и функциональные изменения плаценты на фоне умеренной экспрессии TNF-α в синцитии, выраженной экспрессии NK-CD56 в строме ворсин, выраженной экспрессии CD45 в децидуальной оболочке подтверждают ведущую роль воспаления в развитии преждевременных родов и являются маркерами НВ во II триместре.

Ключевые слова: беременность, невынашивание, хорион, плацента, экспрессия VEGF, CD31, PECAM-1, CD105, endoglin, TGFβ 1/3 receptor, TNF-α, CD45/T200/LCA, CD56, NCAM-1.

Патология. 2021.
Т. 18, № 3(53).
С. 328-339

Незважаючи на наукові досягнення останніх років, невиношування вагітності (НВ) – надважлива проблема сучасного акушерства. Частота НВ в Україні становить 15–20 % від загальної кількості вагітностей, а щорічні прямі репродуктивні втрати – 36–40 тисяч ненароджених дітей. Ризик втрати вагітності після першого викидня становить 13–17 %, при кожній наступній вагітності – 24–40 % [1–3]. Стабільно висока частота НВ змушує науковців шукати нові шляхи до визначення патогенезу захворювання, оскільки, знаючи патогенез переривання вагітності, можна успішно здійснювати лікування.

Безумовно, плацента – «дзеркало» вагітності [3–9], а успішна імплантація – запорука народження здорової дитини. Ангіогенез – провідний чинник імплантації, пов'язаний з активацією факторів росту судин, зокрема васкулоендотеліального (VEGF) та трансформувального (TGFβ-1) [10–16], що забезпечують функціонування жовтого тіла, трансформацію ендометрія, адекватну васкуляризацію та матково-плацентарну циркуляцію. Дисфункція ангиогенезу ускладнює перебіг гестації [11, 12, 15]. Вишальна роль у патогенезі ранніх репродуктивних утрат належить пригніченню VEGF, порушенню маткової гемодинаміки та активації у крові натуральних кілерів (NK). Експресія VEGF – індикатор ендометріальної або судинної дисфункції [13]. Інактивація VEGF спричиняє загибель ембріона через порушення перфузії, розгалуження судин або дефект утворення судинного просвіту. Недостатня васкуляризація та склероз строми внаслідок надмірного синтезу TGFβ-1 порушують диференціювання ворсин [15, 16].

Успішна імплантація реалізується завдяки імунним механізмам [17–21] і передбачає «діалог» між мате-

ринськими і плодовими тканинами: між інвазивним екстраворсинчастим трофобластом (ЕВТ) та *decidua basalis*, між неінвазивним ЕВТ та *decidua parietalis*, «діалог» у місці прикріплення хориона, яким є *decidua capsularis*, а також під час занурення флотуючих ворсин хориона в материнську кров. Майже 70 % імунокомпетентних клітин децидуальної оболонки – нетоксична популяція CD56+ CD16- децидуальних NK клітин (dNK) [20–22]. Цікаво, що dNK сприяють інвазії трофобласта через синтез цитокинів, хемокінів та ангиогенних факторів, а також інгібують інвазію через цитотоксичний ефект, посилений підвищеною продукцією фактора некрозу пухлини (TNF-α), TGFβ та інтерферона-γ (IFN-γ), негативно впливаючи на глибину занурення ЕВТ. Припускають, що dNK – натуральні кілери периферичної крові (НКПК), які в результаті хемотаксису мігрують до децидуальної оболонки, де набувають децидуального фенотипу й отримують унікальну функціональну здатність, сприятливу для фізіологічного перебігу вагітності [20]. Головними ефекторами втрати вагітності вважають не справжні dNK, а активовані ембріотоксичні НКПК-мігранти [20, 21]. За допомогою моноклональних антитіл можна відрізнити лімфоцити залежно від типу, стадії диференціювання та функціонального стану.

Основні чинники ангиогенезу – dNK і трофобласт. Доведено, що внаслідок активації VEGF dNK спричиняють судинне ремоделювання, яке відбувається до інвазії трофобласта та супроводжується значущим накопиченням dNK і плацентарних макрофагів у стінці судин, порушуючи цілісність її ендотеліального шару, тобто судини втрачають м'язово-опорну структуру [13, 20, 21]. Інвазивний трофобласт, перетворившись на ендovasкулярний, глибоко занурюється в ендометрій.

Ендотеліальний клітинний маркер (CD31/PECAM-1) – тригер внутрішньосудинної цитотрофобластичної інвазії в ендометрії [5,11–13,15,21]. Слабка експресія CD31 вказує на порушення трансформації спіральних артерій; слабка експресія білка Bcl-2α свідчить про апоптоз клітин ендотелію [15].

Імуносупресія має вирішальне значення для збереження вагітності [17,18]. Трансформувальний фактор росту бета (TGFβ-1) забезпечує локальну імунологічну толерантність через блокування ембріотоксичних CD56-CD16+ NKПК. Білок ендоглін (CD105), який опосередковано впливає на ангіогенез, диференціювання, проліферацію та апоптоз, входить до складу рецепторного комплексу TGFβ [15,16].

На поверхні лімфоцитів відбувається експресія загального лейкоцитарного антигена CD45, який на початку вагітності, блокуючи материнські NK, забезпечує імунологічний гомеостаз через регуляцію мітозу, диференціацію та проліферацію клітин [5,23]. Рівень експресії CD45 – параметр, який визначає функції імунокомпетентних клітин: слабка експресія потенціює апоптоз через дефекти позитивної та негативної селекції лімфоцитів, а виразна експресія – маркер запалення.

Кінцевий прояв порушеної імплантації та плацентазії – переривання вагітності через апоптоз клітин, модулятором якого є білки родини Bcl-2 [15], розташовані в зовнішній оболонці мітохондрій. Частина білків, як-от Bcl-2α, перешкоджають апоптозу; інші – стимулюють апоптоз через порушення проникності мітохондріальної мембрани, вивільнення цитохрому С, активацію каспаз.

Сучасна наукова література засвідчує вирішальну роль VEGF, TGFβ, CD31, Bcl-2α, CD45, CD56 та TNF-α в розвитку онкологічного процесу, доброякісних утворень репродуктивної системи, інших патологічних станів і соматичних розладів [24]. Але досліджень щодо впливу названих факторів на формування звичного НВ обмаль [5,12,16,20,23,25,26]. Враховуючи, що хоріон і плацента – діагностичні об'єкти з високим інформаційним потенціалом, визначення ймовірних маркерів НВ у цих структурах є перспективним напрямом запобігання репродуктивним утратам.

Мета роботи

Визначити маркери невиношування вагітності у структурах хоріона та плаценти

Матеріали і методи дослідження

Обстежених вагітних без хронічної соматичної патології, які перебували під спостереженням в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» у 2018–2020 рр., поділили на групи. В основну (1) групу включили жінок із репродуктивними втратами в анамнезі та ознаками передчасного переривання поточної вагітності на різних термінах. Для детального аналізу в межах 1 групи сформували підгрупи: 1а – 26 жінок, в яких вагітність завершилася викиднем (у 4 – після завершення плацентазії); 1б – 22 жінки, вагітність яких закінчилася

передчасними пологами; 1в – 38 жінок, які доносили вагітність до пологів. Зазначимо, що більшість вагітних 1а і 1б підгруп не отримували прегравідарну підготовку; вони звернулись за медичною допомогою у зв'язку з вираженими проявами переривання поточної вагітності. Жінкам 1в підгрупи прегравідарно встановили причини НВ, здійснили їхню корекцію, що дало шанс для сприятливого завершення гестації. З настанням вагітності жінки перебували під ретельним спостереженням в акушера-гінеколога. Мета першої госпіталізації в акушерський стаціонар (одразу після настання вагітності) – розроблення індивідуального алгоритму ведення вагітної з НВ. Обов'язкові госпіталізації в терміни: 20–24 тижні – «критичний» щодо ранніх передчасних пологів; 28–36 тижнів – «критичний» період щодо пізніх передчасних пологів. У контрольну (2) групу включили вагітних із фізіологічним перебігом гестації та неускладненим анамнезом.

Середній вік жінок обох груп – 33,4 ± 5,2 року. Розподіл обстежених за віком наведено в таблиці 1.

Ретроспективно встановили, що 76,7 % жінок основної групи раніше втрачали вагітність, здебільшого в I триместрі. Звичним (максимально до 9 епізодів) НВ в анамнезі було у 37,2 % жінок; передчасно народжували 20,9 % осіб. Під час перебування в акушерському стаціонарі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» в обстежених шляхом дослідження певних показників вродженого та набутого імунітету, системи згортання крові, гормонального, біохімічного, бактеріального та вірусологічного профілю, системи детоксикації, психоемоційного стану визначили ймовірні причини репродуктивних втрат. Так, у 73,3 % жінок виявили гормональний дисбаланс, у 30,2 % – спадкову/набуту тромбофілію, в 53,5 % – статеві інфекції, в 33,7 % вагітних – істміко-цервікальну недостатність. Поєднання кількох чинників НВ спостерігали майже в 90 % випадків.

З гінекологічного анамнезу встановили, що майже 60 % обстежених основної групи отримували лікування з приводу порушень оваріально-менструального циклу, лейоміоми матки, кісти яєчників, гіперплазії та поліпу ендометрія, спричинених розладами системи гіпоталамус – гіпофіз – яєчники. Гіперандрогенія підтверджена в 12,8 % жінок. Гіперпролактинемію (особливу форму гіпоталамічних порушень, що спричиняє репродуктивні втрати) діагностували в 37,2 % жінок. Вона перешкоджає секреції лютеїнізуючого гормону, опосередковано гальмує синтез гонадотропінів і знижує чутливість яєчників до дії екзогенного й ендогенного гонадотропіну, гіпоталамуса – до впливу естрогенів. Хоріонічний гонадотропін людини в ранні терміни вагітності виконує лютеотропну функцію: підтримує жовте тіло, сприяє його перетворенню в жовте тіло вагітності; забезпечує безперервний синтез прогестерону до часу, поки цю функцію не виконуватиме плацента. Функціональна неспроможність жовтого тіла порушує секреторну трансформацію ендометрія та формування «вікна для імплантації», що призводить до переривання вагітності [1–3,27].

Серед різноманіття факторів ризику НВ особливе місце належить фоновим запальним захворюванням

Таблиця 1. Розподіл обстежених вагітних за віком, абс. (%)

Група	n	Кількість вагітних за віком (роки)				
		21–25	26–30	31–35	36–40	40+
Основна	86	5 (5,8)	27 (31,4)	30 (34,9)	16 (18,6)	8 (9,3)
Контрольна	40	10 (25,0)	25 (62,5)	5 (12,5)	–	–
Загалом	126	15 (11,9)	52 (41,3)	35 (27,8)	16 (12,7)	8 (6,3)

Таблиця 2. Ускладнення вагітності в жінок основної групи, абс. (%)

Група	n	Нозологія ускладнень					
		ПРПО	плацентарна дисфункція	оліго-, гідрамніон	дистрес плода	пієлонефрит	анемія
1а	26	2 (7,7)	–	3 (11,5)	–	–	2 (7,7)
1б	22	19 (86,4)	16 (72,7)	10 (45,5)	7 (31,8)	6 (27,3)	6 (27,3)
1в	38	8 (21,1)	7 (18,4)	2 (5,3)	3 (7,9)	8 (21,1)	4 (10,5)

урогенітального тракту [3, 11, 23]. Раніше майже 41,8 % жінок основної групи неодноразово лікувались від хламідіозу, уреоплазмозу, мікоплазмозу. Визначальне значення в етіології передчасних пологів і вродженої патології новонароджених, підвищенні показників перинатальної смертності належить збудникам названих інфекцій. Додатково у вагітних основної групи виявили *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans*. В асоціації з двома-трьма видами бактерій бактеріальна флора була в 53,5 % вагітних, у яких переважали умовно-патогенні ентерококи в концентрації Ig 4,0–6,2 КУО/мл (у 44,3 %) та *Candida* в концентрації Ig 6,2–8,1 КУО/мл (у 30,2 %). Висока частота кандидозу вказує на пригнічення системного та місцевого імунітету [5]. Персистенція латентної інфекції в порожнині матки та цервікальному каналі створює умови для інфікування плода. Запальний процес, що призвів до дисплазії шийки матки у 33,7 % жінок основної групи, та травмування шийки матки внаслідок інструментального втручання через аборти (74,4 % випадків) сформували істміко-цервікальну недостатність у 42,3 % вагітних 1а підгрупи та 54,5 % вагітних 1б підгрупи.

Тромбофілію визначили як самостійну групу чинників НВ [2]. Тромботичний родинний анамнез обтяжений у 52,3 % жінок основної групи: у 30,2 % вагітних 1а підгрупи виявили антифосфоліпідний синдром, мутацію V фактора G1691A, гена протромбіну G20210A та метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR C677T). Гіперкоагуляція негативно впливає на процеси імплантації, плацентації, зростання плода, формує системну ендотеліальну дисфункцію, є медіатором запалення, активуючи прозапальну відповідь.

Відомості щодо ускладнень точної вагітності в обстежених наведено в таблиці 2.

У 45,5 % жінок 1б підгрупи за допомогою ультразвукового дослідження виявили маловоддя/багатоводдя – типову ознаку внутрішньоутробного інфікування. Імовірно, хронічний запальний процес уrogenітального тракту спричинив передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) і переривання вагітності в жінок основної групи.

У 40,1 % жінок 1б підгрупи вагітність завершилася ранніми передчасними пологами, внаслідок яких у

100 % випадків діти народилися мертвими. В результаті пізніх передчасних пологів діти народилися живими, але у 27,3 % випадків глибоко недоношеними, з наднизькою масою. У жінок 1в підгрупи вагітність завершилася терміновими пологами через прегравідарну підготовку, ретельне спостереження під час гестації, збереження компенсаторних реакцій у плаценті.

Враховуючи різноманітність факторів НВ, виникає питання про те, яка з причин є первинною. Можливо, відповідь на питання – у результатах дослідження з акцентом на морфологічний субстрат НВ.

У лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» гістологічним, морфометричним й імуногістохімічним методами дослідили 22 хоріони та 64 плаценти від жінок основної групи (з терміном гестації 16–21 тижнів – 4 зразки, 22–27 тижнів – 9, 28–36 тижнів – 13, 37–40 тижнів – 38 зразків), а також 20 хоріонів після штучного абортів та 20 плацент від жінок групи контролю. Плаценту вивчали згідно з протоколом (форма № 013-1/0) [4]. Гістологію виконали за стандартом: серійні зрізи завтовшки 5 ± 1 мкм обробляли в парафіновій заливці, забарвлювали гематоксиліном та еозином, пікрофуксином. За допомогою мікроскопів Olympus BX51 та Axioskop 40 у структурах хоріона та плаценти визначали наявність інволюційно-дистрофічних, дисциркуляторних або запальних змін. Морфометричним методом з використанням цитологічного аналізатора «Інтеграл-2 МТ» та калібрувальної точкової сітки, що вмонтована в окуляр мікроскопа, підраховували загальну площу ворсинчастого хоріона, інтерстиціального цитотрофобласта, судин ендометрія [28].

У названих структурах визначали експресію VEGF (поліклональні антитіла (ПКАТ), Thermo Scientific; № RB-9031-P0), CD31/PЕСAM-1 (клон JC/70A, Thermo Scientific; № MS-353-S0), CD105/Endoglin/TGF β 1/3 Receptor (ПКАТ, Thermo Scientific; № RB-9291-P0), Bcl-2 α Ab-1 (клон 100/D5, Thermo Scientific; № MS-123-P0), експресію TNF- α (клон 2C8, Santa Cruz Biotechnology; кат. № MA1-22744), CD45/T200/LCA (клон PD7/26/16+2B11, Thermo Scientific; № MS-353-P0), CD56/NCAM-1 (клон 56C04, Thermo Scientific; № MS-353-P0), використовуючи непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення та систему візуалізації «UltraVision Quanto Detection System HRP

Таблиця 3. Індекс експресії TNF- α у структурах ворсинчастого хоріона й ендометрія груп порівняння, M \pm m, ум. од.

Індекс експресії	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 4. Індекс експресії CD31/PECAM-1 у структурах ворсинчастого хоріона та ендометрія груп порівняння, 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 $p < 0,001$.

DAB» (Thermo Scientific; № TL-015-QHD). Поширеність і виразність імуногістохімічної 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.

Індекс експресії (ІЕ) розраховували за формулою: $IE = \sum P(i) \times i/100$, де i – виразність забарвлення в балах; $P(i)$ – відсоток структур, забарвлених із різною виразністю.

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

Пакет досліджень схвалено комісією з медичної етики ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (протокол № 3 від 07.06.2017 р.).

Результати

У результаті гістологічного дослідження встановили, що причина абортів в I триместрі в жінок основної групи – часткове відшарування ворсинчастого хоріона (ВХ), представленого мезенхімальними ворсинками, вкритими одношаровим синцитіотрофобластом. Частина клітин цитотрофобласта неправильної форми через інвагінацію ядра; інша частина – без'ядерні клітини з мінімальною кількістю цитоплазми й органел. Більшість ворсин аваскулярна (72,7 %), з некрозом і набряком (68,2 %), явищами фіброзу (18,2 %); деякі ворсини наче «замуровані» фібрином. Загальна площа ворсинчастого хоріона через склероз стром

зменшена в 1,5 раза, а товщина його епітеліального покриву – в 4,3 раза. Клітин Кашценка–Гофбауера у стромі аваскулярних і склерозованих ворсин немає; у стромі гіповаскулярних ворсин їхня кількість зменшена майже в 3–4 рази. Ядра склерозованих ворсин витягнутої форми з центральним розташуванням гетеро- та еухроматину.

TNF- α – типовий представник прозапальних цитокінів, який несприятливо впливає на розвиток ембріона та плода [5]. Невипадково у зразках ворсинчастого хоріона та гравідарного ендометрія основної групи спостерігали виразну експресію TNF- α , яка у клітинних острівцях цитотрофобласта та вільних симпластах була вище за показник контролю щонайменше в 1,25 раза, в децидуальних клітинах базального шару ендометрія – в 1,5 раза, внутрішньосудинному цитотрофобласту – майже втричі (табл. 3). Інтерстиціальна інвазія цитотрофобласта на тлі виразної експресії TNF- α через сповільнення децидуалізації ендометрія, набряк, перигландулярну, периваскулярну або дифузну лімфоцитарну інфільтрацію та фокальний некроз відбулася лише в поверхневих відділах функціонального шару ендометрія.

На якість кровопостачання хоріона впливає загальна площа судин ендометрія. Результати свідчать, що 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, $p < 0,001$. Спіральні артерії ендометріальних сегментів виглядали тонкими, незважаючи на збережену ендотеліальну вистілку.

CD31/PECAM-1 – маркер судинної цитотрофобластичної інвазії в ендометрії [5]. Порівнюючи з контролем, в абортивних зразках основної групи (5–12 тижнів) виявили у 1,2 раза меншу експресію CD31/PECAM-1 в ендотелії спіральних артерій та інтерстиціальному цитотрофобласту, в 12,5 раза меншу – у внутрішньосудинному цитотрофобласті (табл. 4), що вказує на відсутність своєчасної трансформації спіральних артерій і порушення цитотрофобластичної інвазії. Крім того, в зразках 1а підгрупи спостерігали у синцитії ворсин негативну експресію VEGF, слабку експресію CD105 та виразну експресію Vcl-2 α ; у стромі ворсин – виразну експресію ембріотоксичної популяції NK-CD56; у децидуальній оболонці – слабку та нерівномірну експресію CD45.

Під час мікроскопії зразків плаценти, отриманих внаслідок пізнього викидня (1а підгрупа), визначили вогнища материнського внутрішнього інфаркту, масивне перивільозне відкладання фібрину, виразну затримку дозрівання ворсин, чималу кількість аваскулярних ворсин із фіброзом стром (рис. 1А). У 5 % зразків плаценти після викидня в 16–21 тиждень гестації виявили «децидуальну артеріопатію», що вказує на недостатню оксигенацію міжворсинчастого простору [6–9] (рис. 1Б). У названих судинах визначена негативна експресія CD105, VEGF та нерівномірна експресія CD31.

У зразках плаценти після викидня у 20–21 тиждень гестації (1а підгрупа) виявили патологічні зміни з боку материнських структур, які обмежують

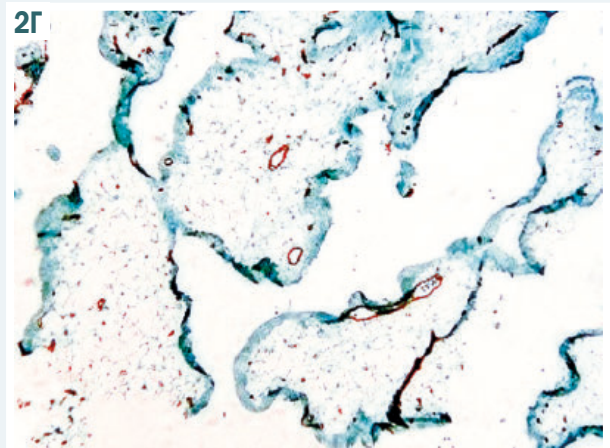
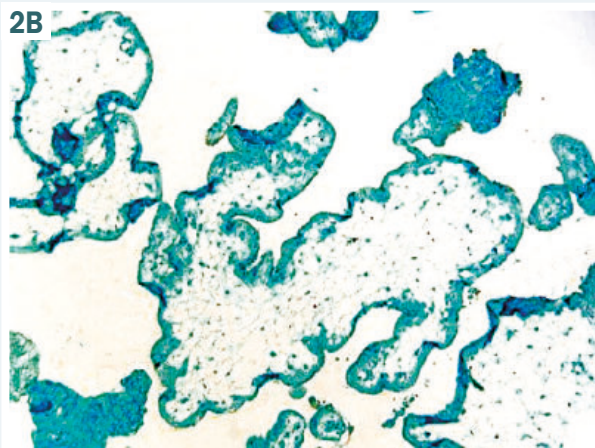
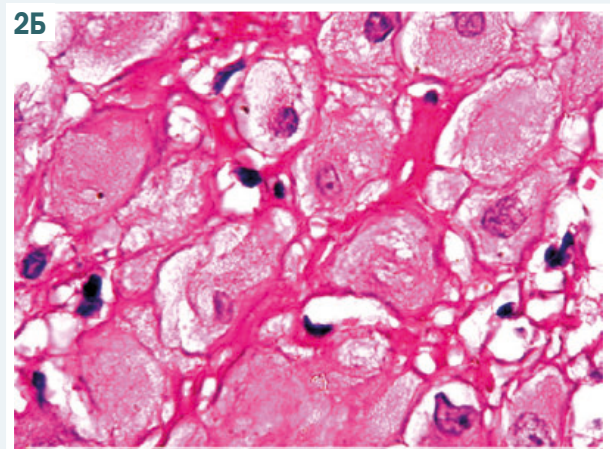
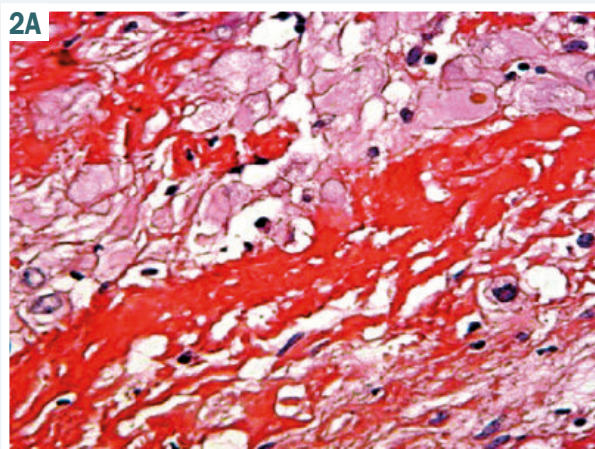
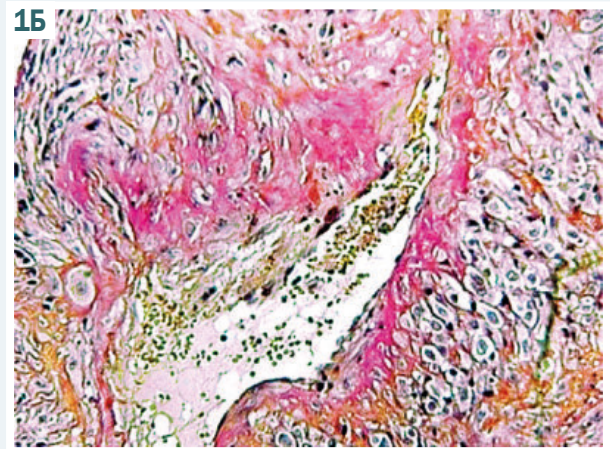
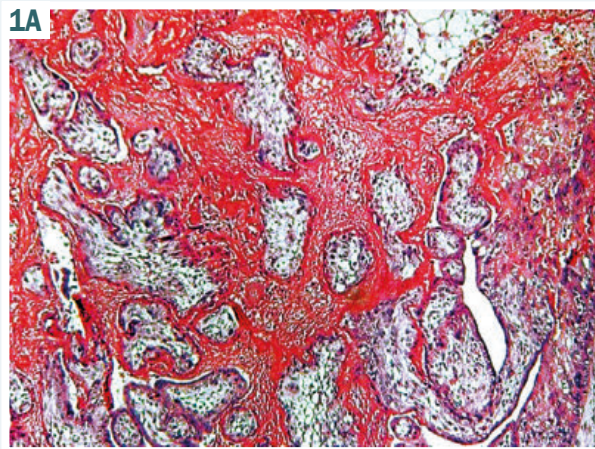


Рис. 1. Мікроскопічні зміни в плаценті пацієток 1а підгрупи, у яких вагітність через 16 тижнів завершилася викиднем. **А:** материнський внутрішній інфаркт; **Б:** децидуальна артеріопатія з поверхневою імплантацією судин. Забарвлення: А – гематоксиліном та еозином, Б – за ван Гізоном. Зб.: А – $\times 100$, Б – $\times 300$.

Рис. 2. Мікроскопічні й імуногістохімічні зміни в плаценті пацієток 1а підгрупи, у яких вагітність через 21 тиждень завершилася викиднем. **А:** вогнища некрозу децидуальних клітин; **Б:** дистрофічні зміни і апоптоз децидуальних клітин; **В:** відсутність експресії CD105; **Г:** нерівномірна експресія CD31. Забарвлення: А, Б – гематоксиліном та еозином; В – CD105/Endoglin/TGF β 1/3 Receptor; Г – CD31/PECAM-1 (клон JC/70A). Зб.: А – $\times 200$, Б – $\times 400$, В, Г – $\times 100$.

функціональні можливості плаценти: хронічний децидуїт, множинні вогнища некрозу (рис. 2А), порушення гістоархітекtonіки децидуальної оболонки через нерівномірне потовщення або відшарування, виражену дистрофію або апоптоз децидуальних клітин (рис. 2Б). В синцитії ворсин спостерігали

негативну експресію судинних маркерів: негативну експресію CD105 (рис. 2В), нерівномірну експресію CD31 (рис. 2Г), слабку експресію V α 1-2 α і помірну експресію TNF- α ; у стромі ворсин – виражену експресію ембріотоксичних NK-CD56; у децидуальній оболонці – негативну експресію нетоксичної популяції

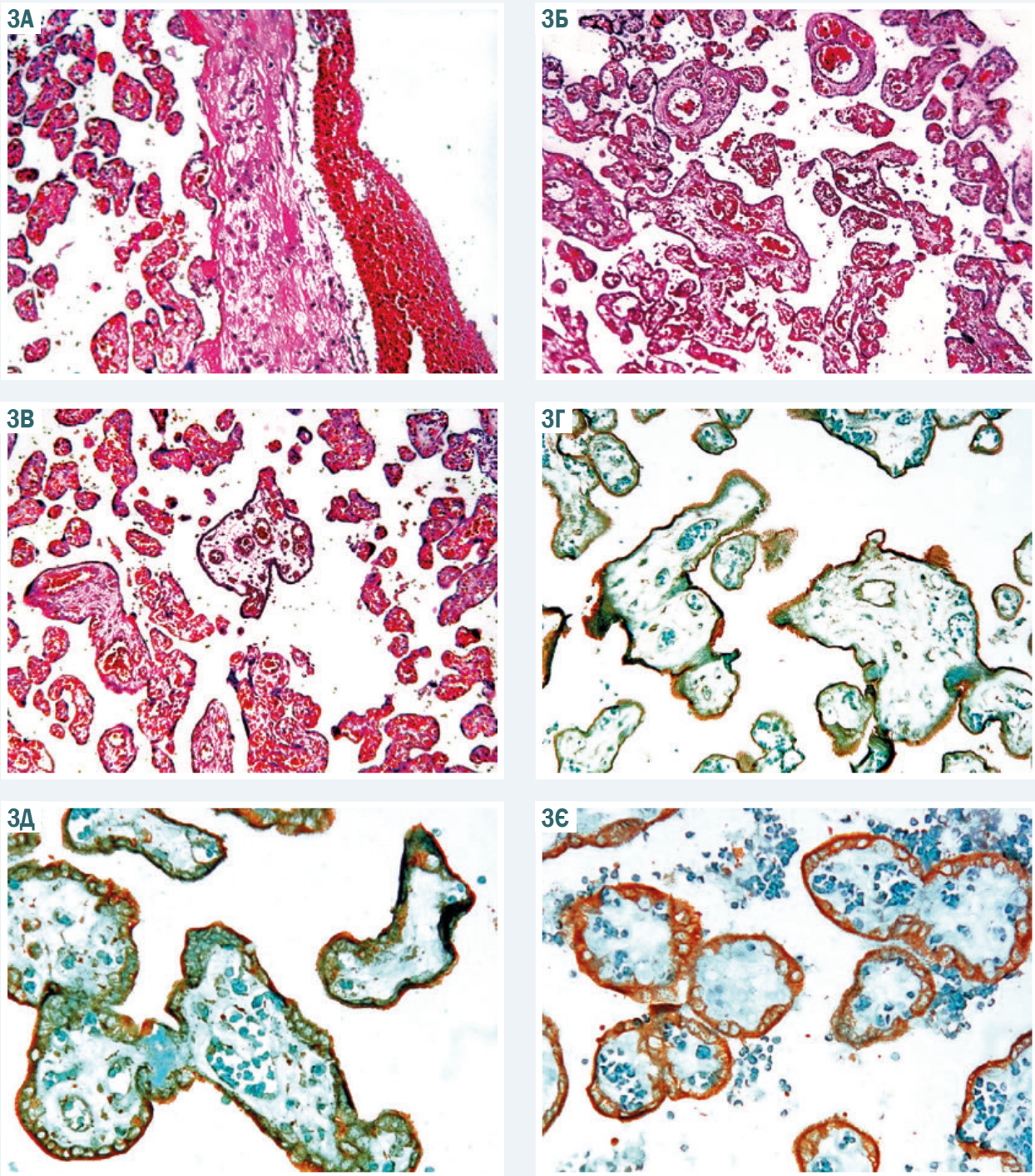


Рис. 3. Мікроскопічні й імуногістохімічні зміни в плаценті пацієток 1в підгрупи, в яких вагітність закінчилася пологами в 39 тижнів. А: поодинокі ділянки дистрофічних змін, мікровідшарування децидуальної оболонки; Б: ворсинки з прискореним дозріванням і частковим порушенням перфузії; В: ділянки незрілого екстравілозного трофобласта та незрілих ворсинок.

Забарвлення: А, Б, В – гематоксилином та еозиним; Г – CD105/Endoglin/TGFβ 1/3 Receptor; Д – VEGF; Е – Bcl-2α Ab-1 (клон 100/D5).
3б.: А, Б, В, Г, Д, Е ×100.

NK-CD56 і виразну експресію CD45. Це підтверджує визначальну роль запального процесу в розвитку НВ.

У зразках плаценти після передчасних пологів (16 підгрупа) виявили низку гістологічних відмінностей, що залежали від того, живою чи мертвою народилася дитина. Якщо дитина народилася живою, визначали

патологічні зміни здебільшого материнських структур плаценти: проліферацію синцитіотрофобласта, прискорене дозрівання та фіброз строми ворсин, вогнища внутрішнього інфаркту, часткове відшарування децидуальної оболонки, часткове порушення перфузії, фокальну лімфоцитарну інфільтрацію в децидуальній

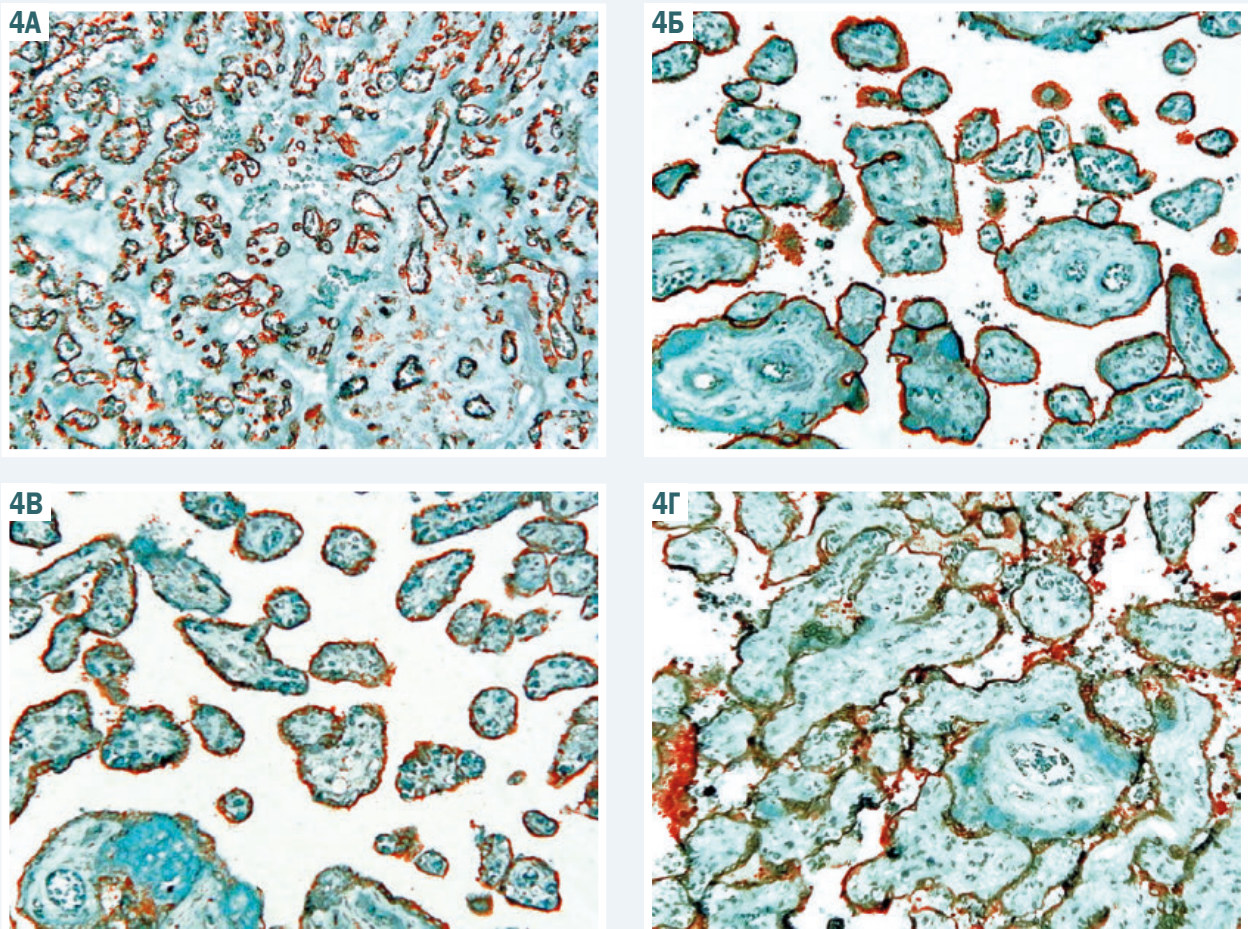


Рис. 4. Імуногістохімічна характеристика плаценти жінок контрольної групи (40 тижнів вагітності). А: CD31/PECAM-1 (клон JC/70A); Б: CD105/Endoglin/TGFβ 1/3 Receptor; В: VEGF; Г: Vcl-2α Ab-1 (клон 100/D5). 36.: А, Б, В, Г ×100.

оболонці і в міжворсинчастому просторі; нерівномірну експресію CD105, VEGF, CD31, Vcl-2α, а також помірну експресію TNF-α та CD45 у синцитії та стромі ворсин.

Народженню мертвої дитини передували затримка дозрівання ворсин, набряк стромі ворсин, поширення внутрішнього інфаркту, гострий хоріоамніоніт, децидуїт, повне порушення перфузії на тлі тотального відшарування децидуальної оболонки. Спостерігали помірну експресію TNF-α, слабку експресію Vcl-2α, негативну експресію CD105, VEGF, CD31 в синцитії та стромі ворсин, помірну експресію CD45 у міжворсинчастому просторі, вкрай виразну експресію CD45 у децидуальній оболонці.

Гістологічна структура плаценти пацієнок 1в підгрупи загалом схожа на структуру плацент групи контролю. В плаценті пацієнок 1в підгрупи виявили незначні дистрофічні зміни та поодинокі мікрівідшарування децидуальної оболонки, а також поодинокі ділянки прискореного дозрівання ворсинок із частковим порушенням перфузії, поодинокі вогнища внутрішнього материнського мікроінфаркту, ділянки незрілого екстравільозного трофобласта, проліферацію синцитіальних вузликів (рис. 3А,Б,В). У більшості жінок 1в підгрупи плацента (аналогічно контролю) характеризувалася позитивною експресією судинних маркерів CD105, VEGF, а також експресією Vcl-2α (рис. 3Г,Д,Є).

У плаценті жінок із фізіологічним перебігом вагітності лише в поодиноких зразках виявили на материнській поверхні ділянки внутрішнього інфаркту та поодинокі ворсини з прискореним дозріванням і порушенням перфузії; на плодової поверхні – поодинокі ворсини з затримкою дозрівання, вогнища незрілого екстравільозного трофобласта з порушенням перфузії. У результаті імуногістохімічного дослідження визначили виразну експресію CD31 в ендотелії судин ворсин, помірну експресію CD105, слабку експресію VEGF, слабку експресію CD56, негативну експресію CD45 та помірну експресію Vcl-2α у синцитії ворсин (рис. 4 А–Г).

Отже, за результатами гістологічного й імуногістохімічного аналізу зразків хоріона та плаценти встановлено, що ембріо-ендометріальна дисфункція – причина ранніх репродуктивних втрат, а запалення – тригер передчасних пологів.

Під час клінічного обстеження виявили, що рівень прогестерону в крові жінок із НВ нижче за показник у здорових вагітних (табл. 5).

Дефіцит прогестерону вказує на недостатню функціональну активність жовтого тіла на початку вагітності або на плацентарну дисфункцію протягом гестації, що є вирішальним у патогенезі невиношування вагітності

Таблиця 5. Концентрація прогестерону в сироватці крові обстежених у динаміці вагітності, М ± m, нмоль/л

Група	n	Концентрація прогестерону у крові за терміном вагітності		
		до 12 тижнів	13–24 тижні	25–36 тижнів
Основна (1)	86	57,50 ± 5,03*	93,40 ± 4,87 *	157,50 ± 11,72 *
Контрольна (2)	20	84,60 ± 8,90	139,06 ± 5,70	283,76 ± 9,26

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

Таблиця 6. Показники кольпоцитологічного дослідження в обстежених жінок протягом вагітності, М ± m, %

Термін вагітності	Група	n	Індекс дозрівання (клітини)			ІК	ІЕ
			парабазальні	проміжні	поверхневі		
до 12 тижнів	Контрольна	20	–	81,40 ± 7,60	18,60 ± 2,90	15,00 ± 4,10	10,70 ± 3,10
	1a	20	0,018 ± 0,017	58,50 ± 6,00*	41,40 ± 6,00*	37,70 ± 6,20*	37,40 ± 5,90*
	1б	20	0,05 ± 0,02*	59,96 ± 2,90*	39,98 ± 2,90*	35,60 ± 2,90*	37,10 ± 2,90*
	1в	30	0,018 ± 0,017	59,00 ± 4,90*	40,98 ± 4,90*	36,50 ± 5,10*	38,70 ± 5,00*
13–24 тижні	Контрольна	20	–	88,80 ± 4,70	11,20 ± 2,20	8,90 ± 2,00	6,10 ± 1,30
	1a	20	0,06 ± 0,03 *	66,65 ± 3,00*	33,30 ± 3,00*	29,40 ± 2,80*	30,90 ± 3,00*
	1б	15	0,07 ± 0,03 *	59,30 ± 3,60*	40,60 ± 3,60*	36,30 ± 3,70*	38,40 ± 3,70*
	1в	30	0,16 ± 0,04 *	67,20 ± 2,20*	32,60 ± 2,20*	28,30 ± 2,20*	30,50 ± 2,20*
25–36 тижнів	Контрольна	20	–	90,90 ± 5,00	9,00 ± 0,36	7,90 ± 0,23	5,60 ± 0,30
	1б	15	0,37 ± 0,06 *	69,30 ± 2,90*	30,40 ± 2,90*	26,40 ± 2,80*	29,3 ± 3,1*
	1в	30	0,20 ± 0,07 *	77,70 ± 3,10*	21,90 ± 3,10*	21,70 ± 1,80*	18,5 ± 3,1*

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

та затримки розвитку плода. Функціональні порушення у фетоплацентарному комплексі пацієнток були виявлені заздалегідь шляхом кольпоцитологічного дослідження. За даними, що наведені в таблиці 6, виразна прогестеронова недостатність виявлена у вагітних основної групи (підвищення кількості поверхневих клітин, індексу каріопікнозу та еозинофілії), починаючи з першого триместру. Крім естрогенного типу мазків, у вагітних визначали атрофічні мазки, що вказують на дистрес плода.

Обговорення

Інвазія трофобласта в децидуальну оболонку та внутрішню третину міометрія передбачає секреторну трансформацію ендометрія, високий розвиток спіральних артерій, високу проліферативну активність і забезпечує формування повноцінного матково-плацентарного кровообігу. Регулює процес ендогенний прогестерон, який спричиняє проліферацію та васкуляризацію міометрія, нейтралізує дію окситоцину, впливає на синтез простагландинів, опосередковано гальмує реакцію відторгнення плода через Th-2 імунну відповідь [3,5,28]. Ми визначили, що у крові жінок із НВ рівень прогестерону нижче за показник у здорових вагітних. Брак прогестерону або пошкодження його рецепторів активують продукцію прозапального TNF- α , який спричиняє пряму ембріотоксичну дію та спільно з децидуалізацією ендометрія. Тому виразну експресію TNF- α у зразках хоріона й гравідарного ендометрія основної групи спостерігали на тлі сповільнення децидуалізації ендометрія, порушення трансформації спіральних артерій і вогнищ запалення. При цьому хоріон був у стані гіпергенеративності, з набряком і склерозом ворсин. В окремих зразках виявили субтотальну редукцію цитотрофобласта.

Але механізм переривання вагітності в жінок основної групи пов'язаний не тільки з дефіцитом

прогестерону. Причина ранніх репродуктивних втрат – неспроможність першої хвилі інвазії цитотрофобласта внаслідок ембріо-ендометріальної дисфункції. Ознакою порушеної цитотрофобластичної інвазії та маркером НВ у I триместрі визначили слабку експресію CD31/PECAM-1 в ендотелії спіральних артерій, внутрішньосудинному й інтерстиціальному трофобласту; негативну експресію VEGF, слабку експресію CD105 та виразну експресію Vcl-2 α в синцитії ворсин; виразну експресію NK-CD56 у стромі ворсин; слабку та нерівномірну експресію CD45 в децидуальній тканині.

У відповідь на проникнення бластоцисти виникає запальна реакція. До ділянки імплантації з крові мігрують лімфоцити, макрофаги, гранулоцити. Великі гранулярні лімфоцити CD56 становлять 80 % імунних клітин ендометрія, що забезпечують імунологічну толерантність до вагітності, контролюють глибину занурення трофобласта, регулюють продукцію факторів росту та прозапальних цитокінів. Функціональну активність NK вважають імунологічним маркером несприятливого перебігу вагітності. Характерна ознака звичного викидня – високий вміст у периферичній крові активованих NK (NKПК), представлених цитотоксичними CD56dimCD16pos, та незначна кількість децидуальних NK (dNK), представлених нетоксичними CD56brightCD16neg [20–22]. Отже, підвищена продукція прозапальних цитокінів чинить пряму ембріотоксичну дію та призводить до втрати вагітності або гіпоплазії хоріона з наступним розвитком первинної плацентарної недостатності (ПН). Тобто вже на етапі імплантації та раннього ембріогенезу на тлі гістоструктурних змін формуються порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів фетоплацентарного комплексу.

Результати гістологічного дослідження зразків плаценти після пізнього викидня вказують на поширений запальний процес, відшарування децидуальної

оболонки, порушення перфузії, наявність множинних ділянок внутрішнього інфаркту та затримку ворсинчастого дозрівання. На формування первинної ПН суттєво впливає стан спіральних артерій, який визначає якість матково-плацентарного кровообігу. У ділянці плацентарного майданчика в 5 % випадків виявили гіпереластичний артерioskлероз спіральних артерій, який засвідчує поверхневу імплантацію, порушення гемостазу, мікроциркуляції, метаболічної та транспортної функції плаценти. Недостатня інтраплацентарна оксигенація через гальмування кровообігу в артеріях пуповини впливає на стан плода. Якщо компенсаторні властивості плаценти збережені, вагітність завершується терміновими пологами. За інших обставин, через локальну зміну концентрації кисню запускається цитокіновий каскад, який спричиняє загибель плода та/або переривання вагітності.

Маркерами НВ у II триместрі слід вважати помірну експресію TNF- α у синцитії та виразну експресію NK-CD56 у стромі ворсин, а також виразну експресію CD45 у децидуальній оболонці, які підтверджують вирішальну роль запалення в передчасному перериванні вагітності. Активація фагоцитозу й синтез низькомолекулярних медіаторів запалення спричиняють розширення та вкорочення шийки матки, розрив плодових оболонок і, врешті, настання передчасних пологів.

Встановили низку гістологічних відмінностей залежно від того, живою чи мертвою народилася дитина внаслідок передчасних пологів. Так, у разі народження живої дитини патологічні зміни виявляли передусім у материнських структурах плаценти в поєднанні з нерівномірною експресією судинних маркерів і регуляторів апоптозу, помірною експресією TNF- α і CD45. У разі народження мертвої дитини реєстрували гострий поширений запальний процес, що охоплює і материнські, й плодові структури плаценти з помірною експресією TNF- α у синцитії та стромі ворсин, у край виразною експресією CD45 у децидуальній оболонці.

Прегравідарна підготовка, ретельне спостереження та своєчасне призначення патогенетичної терапії створили умови для сприятливого завершення гестації у вагітних 1в підгрупи. Загалом гістологічна картина зразків плаценти 1в підгрупи схожа зі зразками групи контролю. Більшість зразків мала позитивну експресію судинних маркерів CD105 та VEGF, а також експресію Vcl-2 α .

Отже, в основі НВ – структурні й функціональні зміни хоріона та плаценти. Передумовою ранніх репродуктивних втрат є ембріо-ендометріальна дисфункція, а передчасних пологів – запалення. Визначення плацентарних маркерів невиношування вагітності відкриває шляхи для вдосконалення наявних технологій запобігання репродуктивним втратам із прегравідарного етапу та впродовж гестації.

Висновки

1. Порушення цитотрофобластичної інвазії на тлі ембріо-ендометріальної дисфункції – причина невиношування вагітності ранніх термінів, запалення – передумова передчасних пологів.

2. Маркери невиношування вагітності I триместру в структурах хоріона та ендометрія – виразна експресія TNF- α і NK-CD56, слабка експресія CD31/PECAM-1 та негативна експресія VEGF.

3. Маркери невиношування вагітності II триместру – помірна експресія TNF- α в синцитії, виразна експресія NK-CD56 у стромі ворсин, виразна експресія CD45 у децидуальній оболонці.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробленні нових і вдосконаленні наявних технологій діагностики, профілактики й терапії передчасного переривання вагітності на основі визначення плацентарних маркерів невиношування вагітності різних термінів.

Фінансування

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

Подяка

Автори роботи висловлюють подяку 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 і старшому науковому співробітнику лабораторії патоморфології С. М. Килихевич за допомогу у здійсненні наукових досліджень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 24.05.2021

Після доопрацювання / Revised: 24.09.2021

Прийнято до друку / Accepted: 01.11.2021

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)

Воробіява 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)

Толкач С. М., 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: [0000-0003-0753-8869](https://orcid.org/0000-0003-0753-8869)

Раздайбедін С. М., канд. мед. наук, доцент каф. дерматології та венерології з курсом косметології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ.

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

Information about authors:

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

Tolkach S. M., MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Scientific Problems of Miscarriage, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Razdaibiedin S. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Dermatology and Venereology with a Course of Cosmetology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Bondarenko Yu. M., Junior Researcher, Laboratory of Pathomorphology, 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:

Живецька-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.

Толкач С. Н., 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.

Раздайбедин С. М., канд. мед. наук, доцент каф. дерматологии и венерологии с курсом косметологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, 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.

Список літератури

- [1] Тетрашвили Н. К. Привычный выкидыш. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2017. № 4. С. 70-87. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2017-00010>
- [2] Чечуга С. Б., Ночвина Е. А., Гамарелдин А. С. Патогенетическая терапия невынашивания беременности у женщин с гипергомоцистеинемией и гестагенной недостаточностью. *Здоровье женщины*. 2012. № 5. С. 80-85. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2012_5_19
- [3] Плацента як дзеркало вагітності (Огляд літератури) / А. А. Живецька-Денисова, 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/#dfllp-df_23661/101/
- [4] Патология плаценты (современные аспекты) / под ред. Ю. Г. Антипкина, Т. Д. Задорожной, О. И. Парницкой. Киев : ОО «Атопол», 2016. 127 с.
- [5] Особливості цитокінового профілю в структурах хоріону та плаценти при передчасному перериванні вагітності / А. А. Живецька-Денисова,

- I. I. Vorobiova, N. Ya. Skrypchenko, V. B. Tkachenko. *Патологія*. 2020. Т. 17, № 2. С. 191-201. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212790>
- [6] 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>
- [7] 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>
- [8] 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>
- [9] 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>
- [10] Иммунологические аспекты неразвивающейся беременности в первом триместре гестации (обзорная статья) / Э. Рамазанова, Г. Бапаева, Г. Ахмедьянова и др. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2017. № 4. С. 15-19.
- [11] Вазуляризація ворсин хоріона в першому триместрі вагітності при фізіологічному теченні і звичайному невынаванні на фоні хронічного ендометриту / 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/PAVL0VJ20174612-620>
- [12] 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>
- [13] Regulation of decidualization and angiogenesis in the human endometrium / H. Okada, T. Tsuzuki, H. Shindoh et al. *The journal of obstetrics and gynecology research*. 2014. Vol. 40, Iss. 5. P. 1180-1187. <https://doi.org/10.1111/jog.12392>
- [14] Волкова Е. В., Копылова Ю. В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013. № 2. С. 29-33.
- [15] Нарушение процессов ангиогенеза, апоптоза и пролиферации в тканях плодного яйца и эндометрия 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.
- [16] Transforming growth factor β 1 (TGF β 1) in physiology and pathology / D. Kajdaniuk, B. Marek, H. Borgiel-Marek et al. *Endokrynologia Polska*. 2013. Vol. 64, Iss. 5. P. 384-396. <https://doi.org/10.5603/EP.2013.0022>
- [17] Батрак Н. В., Малышкина А. И., Крошкина Н. В. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2014. № 12. С. 10-14.
- [18] Alijotas-Reig J., Llurba 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>
- [19] Роль імунних механізмів в патогенезі невынавання вагітності / 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>
- [20] Human Innate Lymphoid Cells: Their Functional and Cellular Interactions in Decidua / P. Vacca, Ch. Vitale, E. Munari et al. *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. P. 1897. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01897>
- [21] 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.1400323c>
- [22] Jabrane-Ferrat N., Siewiera J. The up side of decidual natural killer cells: new developments in immunology of pregnancy. *Immunology*. 2014. Vol. 141, Iss. 4. P. 490-497. <https://doi.org/10.1111/imm.12218>
- [23] 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
- [24] 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
- [25] Characterization of the subsets of human NK T-like cells and the expression of Th1/Th2 cytokines in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion / J. 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>
- [26] 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>
- [27] 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>
- [28] Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. Москва : Медицина. 1990. 384 с.

References

- [1] Tetrushvili, N. K. (2017). Privychnyy vykidysh [Habitual miscarriage]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye*, (4), 70-87. [in Russian]. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2017-00010>
- [2] Chechuga, S. B., Nochvina, E. A., & Abdallah Sali. (2012). Patogeneticheskaya terapiya nevnashivaniya beremennosti u zhenshchin s giperghomotsisteinemiyei y gestagennoy nedostatochnost'yu [Pathogenetic therapy of miscarriage in women with hyperhomocysteinemia and progesterone deficiency]. *Zdorovie zhenshiny*, (5), 80-85. [in Ukrainian]. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2012_5_19
- [3] Zhivetskaya-Denisova, A. A., Vorobyova, I. I., Tkachenko, V. B., Podolskiy, V. V., & Tykha, V. G. (2019). Platsenta yak dzerkalo vahitnosti (Ohliad literatury) [Placenta – mirror of pregnancy (literature review)]. *Zdorove zhenshchiny*, (3), 101-106. [in Ukrainian]. https://med-expert.com.ua/journals/publishing-activity/zdorove-zhenshchiny/zdorove-zhenshchiny-%e2%84%9602-2019/#dflip-df_23661/101/
- [4] Antipkin, Yu. G., Zadorozhnaya, T. D., & Parnitskaya, O. I. (Eds.). (2016). *Patologiya placenty (sovremennyye aspekty)* [Pathology of placenta: modern aspects]. Kyiv. [in Russian].
- [5] Zhyvetska-Denysova A. A., Vorobiova I. I., Skrypchenko N. Ya., & Tkachenko V. B. (2020). Osoblyvosti tsytokinovoho profilu v strukturakh khoriону ta platsenty pry peredchasnomu pereryvanni vahitnosti [Features of the cytokine profile in the structures of chorion and placenta in premature termination of pregnancy]. *Pathologia*, 17(2), 191-201. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212790>
- [6] 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>
- [7] Veropotvelyan, N. P., Veropotvelyan, P. N., Tsehmistrenko, I. S., Bondarenko, A. A., & Usenko, T. V. (2016). Morfologicheskaya klassifikatsiya povrezhdeniy platsenty [Morphological classification of lesions of the placenta]. *Zdorove zhenshchiny*, (8), 63-71. [in Russian]. <https://doi.org/10.15574/hw.2016.114.63>
- [8] Shegolev, A. I. (2016). Sovremennaya morfologicheskaya klassifikatsiya povrezhdeniy 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>
- [9] 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>
- [10] Ramazanova, E., Bapaeva, G., Akhmedianova, G., Hozhamuratova, A., Alisheva, A., & Shuganova, A. (2017). Immunologicheskiye aspekty nerazvivayushchey beremennosti v pervom trimestre gestatsii (obzornaya stat'ya) [Immunological aspects of missed abortion of the first trimester gestation]. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta*, (4), 15-19. [in Russian].
- [11] Peretiak, L. P., Fateeva, N. V., Kuznetsov, R. A., & Malysheva A. I. (2017). Vaskulyarizatsiya vorskhnoriona v pervom trimestre beremennosti pri fiziologicheskoy 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/PAVLOV20174612-620>
- [12] 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>
- [13] 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 gynecology research*, 40(5), 1180-1187. <https://doi.org/10.1111/jog.12392>
- [14] Volkova, E. V., & Kopylova, Yu. V. (2013). Rol' sosudistykh faktorov rosta v patogeneze platsentarnoy nedostatochnosti [The role of vascular growth factors in the pathogenesis of placental insufficiency]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya medicina*, 7(2), 29-33. [in Russian].
- [15] Sementsova, N. A., Ponomareva, Ju. N., Barsanova, T. G., & Zayratyants, O. V. (2012). Narusheniye protsessov angiogeneza, apoptoza i proliferatsii v tkanyakh plodnogo yaitsa i endometrii pri nerazvivayushchey 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].
- [16] Kajdaniuk, D., Marek, B., Borgiel-Marek, H., & Kos-Kudla B. (2013). Transforming growth factor β 1 (TGF β 1) in physiology and pathology. *Endokrynologia Polska*, 64(5), 384-96. <https://doi.org/10.5603/EP.2013.0022>
- [17] Batrak, N. V., Malysheva, A. I., & Kroshkina, N. V. (2014). Immunologicheskiye aspekty privychnogo nevnashivaniya beremennosti [Immunological aspects of habitual miscarriage]. *Akusherstvo i ginekologiya*, (12), 10-14. [in Russian].
- [18] Aljotas-Reig, J., Llubra, 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>
- [19] Dobrokhotova, Yu. E., Gankovskaya, L. V., Bakhareva, I. V., Svitich, O. A., Malushenko, S. V., & Magomedova, A. M. (2016). Rol' immunnykh mekhanizmov v patogeneze nevnashivaniya beremennosti [Role of immune mechanisms in the pathogenesis of miscarriage]. *Akusherstvo i hinekoloziya*, (7), 5-10. [in Russian]. <http://doi.org/10.18565/aig.2016.7.5-10>
- [20] Vacca, P., Vitale, Ch., Munari, E., Cassatella, M. A., Mingari, M. C., & Moretta L. (2018). Human Innate Lymphoid Cells: Their Functional and Cellular Interactions in Decidua. *Frontiers in Immunology*, (9), 1897. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01897>
- [21] 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>
- [22] Jabrane-Ferrat, N., & Siewiera, J. (2014). The up side of decidual natural killer cells: new developments in immunology of pregnancy. *Immunology*, 141(4), 490-497. <https://doi.org/10.1111/imm.12218>
- [23] Vorobyeva, I. I., Skripchenko, N. Y., Tkachenko, V. B., Tolkach, S. M., & Hrazdaybedin, S. M. (2020). Osoblyvosti rozvytku zapal'nykh reaktsiy u platsenty pry polohakh na riznykh terminakh hestatsiyi [Peculiarities of the inflammatory reactions development in placenta at delivery in different gestational terms]. *Reproduktyvna endokrynologiya*, (2), 44-48. [in Ukrainian]. http://nbuv.gov.ua/UJRN/repe_2020_3_9
- [24] Chernobai, L. V., Tyshchenko, A. N., Lazurenko, V. V., Muryzina, I. Yu., & Yurkova, O. V. (2016). Rol' narusheniya tsytokinovoho profilu v snizhenii fertill'nosti [The role of cytokine profile disruption in fertility reduction]. *Mizhnarodnyi medychny zhurnal*, (2), 38-43. [in Russian]. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mmzh_2016_22_2_10
- [25] Yuan, J., Li, J., Huang, S. Y., & Sun, X. (2015). Characterization of the subsets of human NK T-like cells and the expression of Th1/Th2 cytokines in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Journal of reproductive immunology*, (110), 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2015.05.001>
- [26] 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>
- [27] Polushkina, E. S., & Shmakov, R. G. (2020). Rol' didrogesterona v privychnom nevnashivanii 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>
- [28] Avtandilov, G. G. (1990). *Meditsinskaya morfometriya* [Medical morphometry]. Moscow: Meditsina. [in Russian].