

Т. Д. Задорожна<sup>1</sup>, Б. М. Венцківський<sup>2</sup>, С. М. Килихевич<sup>1</sup>, І. В. Поладич<sup>2</sup>

## Імуногістохімічні особливості експресії прогестеронових рецепторів плацентарного бар'єра в жінок із багатоплідною вагітністю, що зумовлена ДРТ

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ,

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

**Ключові слова:** прогестеронові рецептори, плацента, імуногістохімія, багатоплідна вагітність, ДРТ.

Гормональні порушення є однією з основних відомих причин, що призводять до невиношування вагітності та передчасних пологів при багатоплідній вагітності, котра зумовлена допоміжними репродуктивними технологіями (ДРТ). Роль прогестерону та кількості його рецепторів відіграють важливу роль у збереженні та пролонгації вагітності. Вивчення плацент як основного місця синтезу прогестерону має високий інформативний потенціал та є найважливішим діагностичним об'єктом, а отримана при його дослідженні інформація абсолютно необхідна для повноцінного висновку про причини, механізм близьких і віддалених наслідків патології багатоплідної вагітності.

**Мета роботи** – вивчення імуногістохімічних особливостей посліду у породіль із біхоріальною біамніотичною двійнею при спонтанному заплідненні та після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

**Матеріали та методи.** Обстежили 94 жінки, 44 з них мали багатопліддя, що зумовлене ДРТ, 42 – із самостійним багатопліддям і 38 жінок – з одноплідною вагітністю. Здійснений клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності, пологів у групах, котрі досліджували.

**Встановили**, що багатоплідна вагітність, котра зумовлена ДРТ, належить до гестації високого ступеня ризику, під час якої передчасні пологи трапляються значно частіше, ніж при одноплідній вагітності.

**Виявили**, здійснивши імуногістохімічне дослідження плацент, найбільшу експресію прогестеронових рецепторів в ядрах децидуальних клітин (45%), що належать до материнської структури плаценти від жінок із багатопліддям, котре зумовлене ДРТ. Також виявили, що зі збільшенням терміну гестації спостерігається вірогідне зниження активності експресії прогестеронових рецепторів (від 45 до 2,5%) незалежно від способу зачаття й кількості плодів. Отже, результати дослідження вказують на безперечний зв'язок структур плацентарно-ендометриальних взаємовідносин, що є важливим компонентом у доцільності гормональної терапії.

### Иммуногистохимические особенности экспрессии прогестероновых рецепторов плацентарного барьера у женщин с многоплодной беременностью, обусловленной ВРТ

Т. Д. Задорожная, Б. М. Венцковский, С. М. Килихевич, И. В. Поладич

Гормональные нарушения являются одной из основных известных причин, приводящих к невынашиванию беременности и преждевременным родам при многоплодной беременности, обусловленной вспомогательными репродуктивными технологиями (ВРТ). Прогестерон и количество его рецепторов играют важную роль в сохранении и пролонгации беременности. Плацента как основное место синтеза прогестерона имеет высокий информативный потенциал и является важнейшим диагностическим объектом, а полученная при её исследовании информация совершенно необходима для полноценного заключения о причинах, механизмах близких и отдалённых последствий патологии многоплодной беременности.

**Цель работы** – изучение иммуногистохимических особенностей плацент у рожениц с бихоральной биамниотической двойней при спонтанном оплодотворении и после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

**Материалы и методы.** Обследовано 94 женщины, 44 из которых имели многоплодие, обусловленное ВРТ, 42 – с самостоятельным многоплодием и 38 женщин с одноплодной беременностью. Нами проведён клинико-статистический анализ течения беременности, родов в исследуемых группах.

**Установлено**, что многоплодная беременность, обусловленная ВРТ, относится к гестации высокой степени риска, при которой преждевременные роды встречаются значительно чаще, чем при одноплодной беременности.

**Обнаружена** при иммуногистохимическом исследовании плацент наибольшая экспрессия прогестероновых рецепторов в ядрах децидуальных клеток (45%), относящихся к материнской структуре плаценты, от женщин с многоплодием, обусловленным ВРТ. Выявлено, что с увеличением срока гестации наблюдается достоверное снижение активности экспрессии прогестероновых рецепторов (от 45 до 2,5%) независимо от способа зачатия и количества плодов. Таким образом, результаты исследования указывают на несомненную связь структур плацентарно-эндометриальных взаимоотношений, которые являются важным компонентом в целесообразности гормональной терапии.

**Ключевые слова:** прогестероновые рецепторы, плацента, иммуногистохимия, многоплодная беременность, ВРТ.

**Патология.** – 2016. – №1 (36). – С. 61–67

### Immunohistochemical features of progesterone receptors expression of placental barrier in women with multiple pregnancies resulting from assisted reproduction

T. D. Zadorozhna, B. M. Ventskivsky, S. M. Kylyhevich, I. V. Poladich

Hormonal disorders are one of the main known causes of miscarriage and preterm birth in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technology (ART). Progesterone and the number of its receptors play an important role in the preservation and prolongation of pregnancy and it is the pressing issue of our time. The study of placentas, as the main site of synthesis of progesterone,

has high informative potential and it is the most important diagnostic object, and information received by its research is essential for the full conclusion on the causes, mechanisms, close and long-term effects of multiple pregnancy pathology.

**Aim.** The aim of our study was to investigate immunohistochemical features of placentas from women with dichorionic diamniotic twin pregnancies in spontaneous fertilization and after use of assisted reproductive technology (ART).

**Methods and results.** According to this goal we examined 94 women, 44 of whom had multiple pregnancies due to ART, 42 with separate multiple pregnancy and 38 women with a singleton pregnancy. We carried out clinical and statistical analysis of the course of pregnancy and childbirth in the studied groups.

During the study it was found that multiple pregnancies due to assisted reproduction belong to the high risk of gestation, at which premature births occur much more frequently than in singleton pregnancies. We were the first to carry out the immunohistochemical study of placentas in which the highest expression of progesterone receptors in the nuclei of cells of decidua (45%) related to the parent structure of the placenta from women with multiple pregnancies caused by ART is found. It is also found that with increasing gestational age, there has been a significant decrease in the expression of the activity of progesterone receptors (from 45 to 2.5%), regardless of the method of conception and the number of fetuses.

**Conclusions.** The results of the study point to the definitive link of structures of placental-endometrial relations as an important component of the appropriateness of hormone therapy.

**Key words:** Progesterone Receptors, Placenta, Immunohistochemistry, Multiple Pregnancy, Reproductive Techniques.

*Pathologia. 2016; №1 (36): 61–67*

Нині спостерігається підвищений інтерес до вивчення прогестерону та його дії на різні структури людського організму [1,8]. Свій безпосередній вплив цей гормон здійснює завдяки взаємодії зі своїми специфічними рецепторами, котрі мають різну локалізацію в організмі жінки [8,10–12]. Під час вагітності основним місцем синтезу прогестерону є плацента, науковий інтерес має біхоріальний біамніотичний тип плацентації вагітних з багатопліддям.

Дотепер помітне різке зростання кількості багатоплідних вагітностей у всьому світі, переважно внаслідок біхоріальних біамніотичних двієнь і вагітностей, що настали шляхом застосування допоміжних репродуктивних технологій. Багатоплідна вагітність – одна з актуальних проблем сучасного акушерства, котра за кількістю акушерських і перинаціальних ускладнень, безперечно, належить до гестації високого ступеня ризику, під час якої невиношування вагітності й передчасні пологи трапляються частіше, ніж під час одноплідної вагітності [2–5,9].

Саме послід володіє високим інформативним потенціалом і є найважливішим діагностичним об'єктом. Інформація, що одержана під час його дослідження, абсолютно необхідна для повноцінного висновку про причини, механізм близьких і віддалених наслідків патології багатоплідної вагітності [6].

#### Мета роботи

Вивчити імуногістохімічні особливості посліду в породіль із біхоріальною біамніотичною двійнею при спонтанному заплідненні та після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

#### Матеріали і методи дослідження

Під час дослідження вивчили 124 випадки пологів при багатоплідній вагітності, з них сформували три клінічні групи. Основну групу становили 86 вагітних із багатоплідністю, своєю чергою членів цієї групи поділили на дві підгрупи. Критеріями включення в основну групу була біхоріальна біамніотична двійня з підтвердженням діагнозу ультразвуковим і патологогістологічним методами дослідження кількості плацент. Першу підгрупу становили 44 породіллі з підтвердженим діагнозом

біхоріальна біамніотична двійня, яка настала внаслідок допоміжних репродуктивних технологій після екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). Другу підгрупу основної групи становили 42 жінки з підтвердженим діагнозом біхоріальна біамніотична двійня, яка виникла при самостійному заплідненні. Для порівняльного оцінювання вивчали у групі контролю (ГК) особливості перебігу вагітності та пологів при одноплідній вагітності у 38 жінок при спонтанному заплідненні.

Усі жінки з БВ спостерігалися під час вагітності та народжували в Перинаціальному центрі Києва в період 2013–2015 рр.

Здійснили статистичний аналіз обмінних карт вагітних (форма 113/у), історій пологів вагітних (форма 096/0), карт розвитку новонароджених (форма 097/о) та результатів патологогістологічних досліджень плацент усіх груп.

Виконали морфологічне та імуногістохімічне дослідження послідів після пологів унаслідок ДРТ і спонтанних багатоплідних вагітностей у терміни гестації від 24 до 40 тижнів.

Плаценти вивчали за протоколом, котрий включає дані органометричних, макроскопічних і мікроскопічних досліджень (форма № 013-2/0, що затверджена наказом МОЗ України №417 від 19. 08. 2004 р.).

У дослідженні використали гістологічні методи (забарвлення гематоксилін-еозином і за Ван Гізоном), а також імуногістохімічний метод – непрямий стрептавидін-пероксидазний метод виявлення рівня експресії рецепторів прогестерону (RP). Протокол забарвлення: здійснили депарафінізацію та зневоднення тканини, промили буфером, обробили скло в Hydrogen Peroxide Block протягом 10 хв, промили буфером, нанесли реагент Ultra V block та інкубували протягом 5 хв. При кімнатній температурі промили та нанесли первинні антитіла фірми Thermo (інкубація залежно від протоколу виробника), промили буфером, нанесли Primary Antibody Amplifier Quanto та інкубували протягом 10 хв. При кімнатній температурі промили буфером, нанесли HRP Polymer Quanto та інкубували протягом 10 хв. При кімнатній

температурі промили буфером, додали 1 краплю (30 мл) DAB Chromogen Quanto до 1 мл DAB Substrate Quanto, перемішали та нанесли на зріз, інкубували протягом 5 хв. Для потрібного забарвлення промили дистильованою водою 4 рази [7].

Поширеність та інтенсивність імуногістохімічної реакції оцінювали шляхом визначення кількості позитивно зафарбованих ядер клітин на 100 клітин (у %).

Статистичне опрацювання виконали за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™ та SigmaPlot® 13.0. Вірогідність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням одновибіркового t-критерію Student. Рівень довіри під час розрахунку довірчих інтервалів визначали за методом нормального розподілу Вальда.

### Результати та їх обговорення

У результаті дослідження встановили, що вік жінок, вагітність яких зумовлена застосуванням ДРТ (ЕКЗ), варіював у межах 26–44 років (86,4%) у порівнянні з віком жінок із самостійним багатопліддям та однопліддям (18–35 років,  $p < 0,05$ ).

Вивчаючи паритет пологів, з'ясували, що самостійне багатопліддя, як у пацієнок групи порівняння, частіше виникає у повторно- або багатонароджуючих жінок (54,7% і 31,0% відповідно) у віці старше за 28 років. Щодо I групи жінок, то більшість становили першонароджуючі – 29 (65,9%), це пояснюється застосуванням ДРТ (ЕКЗ).

Перебіг гестаційного процесу був обтяжений наявністю екстрагенітальної та акушерсько-гінекологічної патології. Екстрагенітальна патологія (79,5%) і несприятливий гінекологічний анамнез (73,6%) спостерігалась у більшості жінок, вагітність яких зумовлена застосуванням ДРТ (ЕКЗ), що мало вірогідну різницю з групою жінок із самостійним багатопліддям й однопліддям ( $p < 0,05$ ).

Перебіг гестаційного процесу й наслідки пологів для матері та плода багато в чому визначаються соматичним здоров'ям жінки.

Нами виявлено, що екстрагенітальна патологія була присутня у 79,5% жінок, вагітних внаслідок ДРТ (ЕКЗ), у порівнянні з II групою (23,8%) і контролем (15,6%).

Аналіз гінекологічного анамнезу виявив, що всі жінки з багатопліддям унаслідок ДРТ мали обтяжений гінеко-

логічний анамнез (100%), тоді як у групі з самостійним багатопліддям було 52,4% здорових жінок і 73,8% жінок контрольної групи, оскільки саме обтяжений гінекологічний анамнез був однією з причин застосування ДРТ.

Отже, екстрагенітальна патологія, обтяжений гінекологічний анамнез, незадовільні наслідки репродуктивного здоров'я є тим несприятливим тлом для розвитку вагітності, на котрому скорочуються або обмежуються можливості адаптаційних механізмів у I підгрупі жінок, яких обстежили.

Особливість материнської захворюваності при багатоплідній вагітності визначається значним зростанням частоти таких акушерських ускладнень, як загроза переривання вагітності та передчасних пологів.

Саме загроза переривання вагітності трапляється майже з однаковою частотою в жінок I та II груп (26–59,1% та 23–54,7%) у порівнянні з контрольною групою (4–10,5%) ( $p_{1,2} < 0,05$ ).

Незважаючи на те, що прояви загрози передчасних пологів були в 32 (76,2%) та 35 (79,5%), у вагітних з багатопліддям як спонтанним, так і при застосуванні ДРТ це ускладнення було майже у 2 рази частіше в порівнянні з контрольною групою (16–42,1%), ( $p_{1,2} < 0,05$ ).

Ускладнений перебіг вагітності позначається не лише на характері перебігу пологів, але й на термінах розродження.

У жінок із багатоплідною вагітністю (незалежно від способу її запліднення) передчасні пологи виявлені з однаковою частотою (68,2% та 61,9% відповідно), що мало вірогідну різницю з групою контролю (20,7%).

Термінові пологи (після 37 тижнів вагітності) при багатоплідді спостерігалися в I групі у 31,8%, а в II групі – в 38,1% випадків, що має вірогідну різницю з групою контролю (76,3%), ( $p_{1,2} < 0,05$ ).

Серед основних методів розродження варто вказати на високу частоту кесарського розтину в I (25–56,8%) та II групі (15–35,7%), кожна із котрих значно вища, порівнюючи з групою контролю (4–10,5%,  $p_{1,2} < 0,05$ ).

Вітчизняні та закордонні науковці пояснюють високий відсоток оперативного розродження вагітних із застосуванням ДРТ (ЕКЗ) високим ступенем акушерського та перинатального ризику, що обтяжений репродуктивним анамнезом на тлі ускладнень перебігу самої гестації з метою запобігання неонатальній патології.

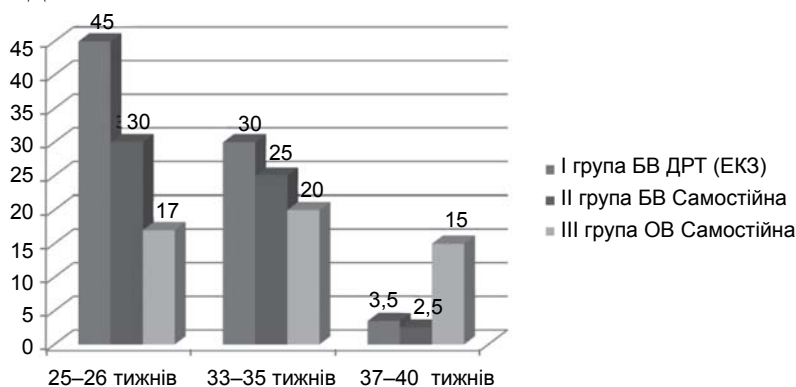


Рис. 1. Експресії рецепторів прогестерону в децидуальних оболонках плаценти, %.

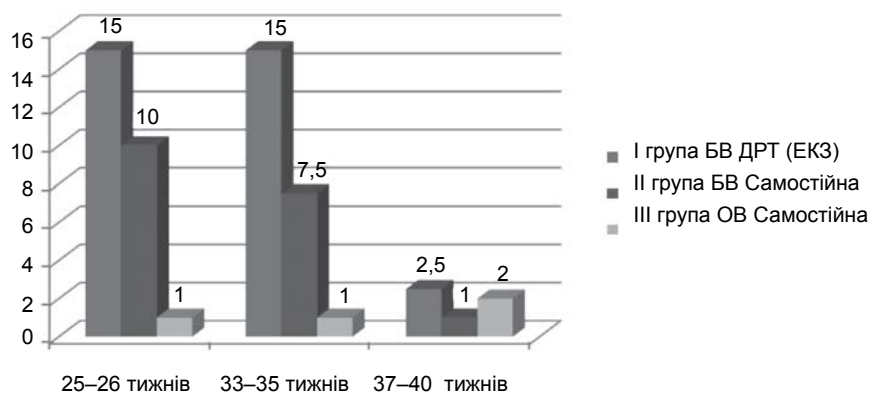


Рис. 2. Експресії рецепторів прогестерону в позаворсинчастому трофобласті плаценти.

Примітка: \* –  $p_{1,2} < 0,05$ .

Імуногістохімічний аналіз плацентарного бар'єра виявив найбільшу експресію прогестеронових рецепторів у ядрах децидуальних клітин (рис. 1), що належать до материнської структури (рис. 4, 5). Слід відзначити наявність експресії прогестеронових рецепторів у стовбурових ворсинах, фібробластах та ядрах стінки судин (рис. 2).

Виявлена мінімальна або відсутня експресія в ядрах інших ворсинчастих структур, їхніх судинах.

Аналіз даних експресії моноклональних антитіл прогестеронових рецепторів у структурах плацент залежно від терміну гестації виявив найбільшу їхню експресію (45%) при ранніх передчасних пологах (25–26 тижнів) у жінок із багатоплідною вагітністю, котра зумовлена застосуванням ДРТ (ЕКЗ), що має вірогідну різницю з групою контролю (17%) в цей термін гестації ( $p < 0,05$ ). У жінок зі спонтанним багатопліддям рівень експресії прогестеронових рецепторів знижений (30%), але не

має вірогідної різниці з I групою досліджуваних плацент (табл. 1).

Зі збільшенням терміну гестації спостерігається зниження активності експресії прогестеронових рецепторів незалежно від способу зачаття та кількості плодів (рис. 6).

Отже, рецептивність прогестерону має свої особливості у плацентарних структурах залежно від терміну гестації та способу запліднення, що є важливим чинником у виборі тактики ведення цього контингенту вагітних з метою профілактики та зниження перинатальних втрат.

Вперше виявили рецептивність плацентарних структур при багатоплідній вагітності залежно від методу запліднення й терміну гестації, що є надзвичайно важливим під час вибору лікувальної тактики з метою пролонгації вагітності в цієї категорії жінок, особливо тих, чия вагітність зумовлена застосуванням ДРТ (ЕКЗ), (рис. 3, 4).

Таблиця 1

**Особливості експресії рецепторів прогестерону у ворсинах хоріона, %**

Термін гестації	Групи	Ворсини хоріона					
		Стовбурові ворсини		Проміжні ворсини		Термінальні ворсини	
		судини	строма (фібробласти)	судини	строма (фібробласти)	судини	строма (фібробласти)
25–26 тижнів	I	10–20* вогнища 20–30	20–30* вогнища 30–40	2–3 5–10	5–10	1–2 2–3	1–2 2–3
	II	5–10	20	0–1	2–5	0–1	0–1
	III	0–5	0–5	0–1	0–1	0–1	0–1
33–35 тижнів	I	10–20* вогнища 20–30	20–30*	2–3 5–10	5–10	1–2	1–2
	II	5–10	20–30*	0–1	5–10	0–1	0–1
	III	0–4–5	0–4–5	0–1	0–1	0–1	0–1
37–40 тижнів	I	5–10	5–10	2–3	2–3 5–10	1–2	1–2
	II	2–3	20–30*	5–8	2–5	0–1	2–5
	III	0–1–5 вогнища 10–20	0–5	0–1 вогнища 1–5	0–1–2 вогнища 1–5	0	0

Примітка: \* –  $p_{1,2} < 0,05$ .

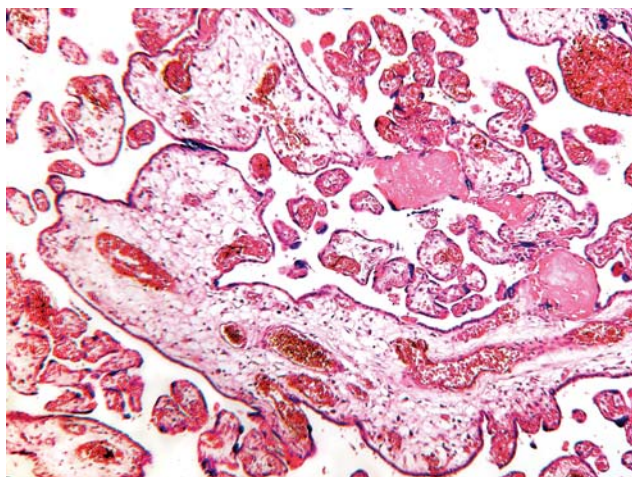


Рис. 3. Плацента жінки, багатопліддя якої зумовлене ДРТ, термін гестації – 34 тижні. Васкуляризовані проміжні диференційовані та термінальні ворсини з рихлою багатоклітинною стромою. Забарвлення гематоксилін-еозином. Мікрофотографія. Ок. 10, об. 10.

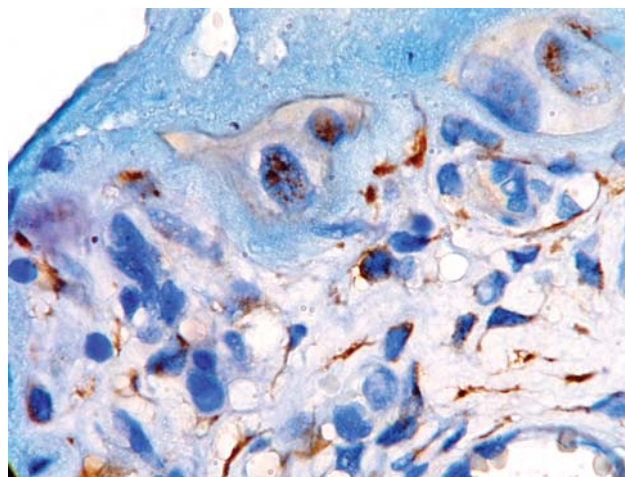


Рис. 4. Плацента жінки, багатопліддя якої зумовлене ДРТ, термін гестації – 34 тижні. Експресія RP в ядрах децидуальних клітин. Імуногістохімічний метод виявлення експресії з МКАТ RP. Забарвлення метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, об. 40.

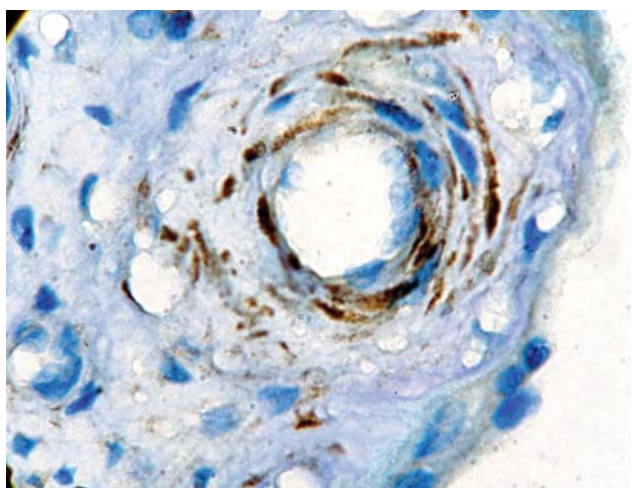


Рис. 5. Плацента жінки, багатопліддя якої зумовлене ДРТ, термін гестації – 38 тижнів. Експресія рецепторів прогестерону в ядрах клітин стромы (13 а) і в стінках судин (13 б) стовбурових ворсин. Імуногістохімічний метод виявлення експресії з МКАТ RP. Забарвлення метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, об. 40.

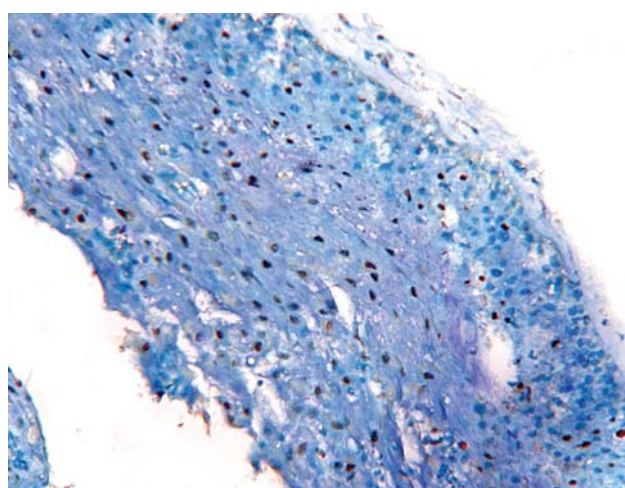


Рис. 6. Плацента жінки з одноплідною вагітністю, термін гестації – 37 тижнів. Експресія рецепторів прогестерону в ядрах децидуальних клітин децидуальної оболонки. Імуногістохімічний метод виявлення експресії з МКАТ RP. Забарвлення метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, об. 20;10.

### Висновки

1. Багатоплідна вагітність належить до гестації високого ступеня ризику, під час якої передчасні пологи трапляються вдвічі частіше, ніж при одноплідній вагітності.

2. Експресія прогестеронових рецепторів була здебільшого виражена в материнських структурах плацентарного бар'єра (ядрах децидуальних клітин), що вказує на безсумнівний зв'язок структур плацентарно-ендометриальних взаємовідносин.

3. Зі збільшенням терміну гестації спостерігається вірогідне зниження активності експресії прогестеронових рецепторів (від 45 до 2,5%), незалежно від способу зачаття та кількості плодів, що є важливим фактом доцільності призначення гормональної терапії.

**Перспективи подальших досліджень** у цьому напрямі передбачають вивчення етіопатогенетичних механізмів загрози передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю, що зумовлена ДРТ.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### Список літератури

1. Аржанова О.Н. Гормональная поддержка многоплодной беременности / О.Н. Аржанова, Ю.М. Пайкачева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII. – №5. – С. 96–97.
2. Особливості перебігу багатоплідної вагітності після за-

- стосування допоміжних репродуктивних технологій / А.Г. Бойчук, Л.М. Вакалюк, Л.В. Дрогомирецький та ін. // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2013. – №4. – С. 5–8.
3. Проблема невынашивания при многоплодной беременности / А.В. Жарких, Е.С. Любомирская, В.А. Плотник, Е.В. Бабинчук // Запорожский медицинский журнал. –

2013. – №4(79). – С. 78–80.
- Багатоплідна вагітність після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Особливості перебігу вагітностей із самовільною та штучною редукцією ембріонів / В.В. Камінський, А.А. Суханова, Л.І. Воробей та ін. // *Здоров'я жінки*. – 2009. – №6(42). – С. 34–40.
  - Маркович Т.С. Аналіз перебігу гестаційного періоду та ускладнень при багатоплідній вагітності / Т.С. Маркович, О.О. Зарицький // *Актуальні питання теоретичної та практичної медицини* : збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 23–24 квітня 2015 р.) / під ред. Н.В. Деміхова. – Суми : СумДУ, 2015. – С. 329.
  - Меньшикова В.В. Обеспечение качества лабораторных исследований. Преналитический этап / В.В. Меньшикова. – М. : Знание, 2009. – С. 350.
  - Иммуногистохимические методы: Руководство : пер. с англ. / под ред. Г.А. Франка и П.Г. Малькова. – М. : ДАКО, 2011. – 224 с.
  - Состояние рецепции женских половых гормонов и эффективность экстракорпорального оплодотворения / Г.М. Савельева, Е.Н. Карева, М.П. Клименко (Крамаренко) и др. // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2011. – Т. 10. – №1. – С. 24–28.
  - Связывающие свойства рецепторов прогестерона и эстрадиола с Дюфастоном у пациенток, включенных в программу экстракорпорального оплодотворения / М.В. Сукновалова, М.П. Клименко (Крамаренко), Е.Н. Карева // *Вестник Российского государственного медицинского университета. Специальный выпуск*. – 2011. – №1. – С. 217.
  - Багатоплідна вагітність : методичні вказівки для самостійної роботи студентів / [упор. М.О. Щербина, І.Ю. Кузьміна, І.Ю. Плахотна]. – Х. : ХНМУ, 2015. – 16 с.
  - Gonzalez R. Пренатальне призначення прогестерону для попередження передчасних пологів серед жінок, яким загрожують передчасні пологи. Коментар БРЗ (остання редакція: 1 грудня 2009 р.). – Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я.
  - Ohta Y. Immunocytochemical Localization of Progesterone Receptor in the Reproductive Tract of Adult Female Rats / Y. Ohta, T. Sato, T. Iguchi // *Biology of reproduction*. – 1993. – Vol. 48. – P. 205–213.
  - Szekeres-Bartho J. Progesterone-receptor mediated immunomodulation and anti-abortion effects / J. Szekeres-Bartho // *The role of progesterone induced Blocking Factor (PIBF): IX World congress of gynec. Endocrinology. Solvey Pharmaceuticals Satellite Symposium*, 4 Dec., 2001.
  - Zharkich, A. V., Lubomirskaya, E. S., Carpenter, V. A., & Babinchuk, E. V. (2013) Problema nevyvashivaniya pri mnogoplodnoj beremennosti [Problem of miscarriage in multiple pregnancies]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 4(79), 78–80. [in Ukrainian].
  - Kaminskiy, V. V., Sukhanova, A. A., Sparrow, L. I., et al. (2009) Bahatoplidna vahitnist pislia zastosuvannya dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii. Osoblyvosti perebihu vahitnosti iz samovilnoiu ta shtuchnoiu reduktsiieiu embriioniv [Multiple pregnancy after assisted reproductive technology. Characteristics of spontaneous pregnancies and artificial reduction of embryos]. *Zdorov'e zhenschiny*, 6(42), 34–40. [in Ukrainian].
  - Markovych, T. Ye., & Zarytskyi, O. O. (2015) Analiz perebihu hestatsiinoho periodu ta uskladnen pry bahatoplidnii vahitnosti [Analysis of the gestational period and complications of multiple pregnancy]. *Aktualni pytannia teoretychnoi ta praktychnoi medytsyny* Proceedings of the 3rd International Scientific Conference, N.V. Demihova (Ed.), (S. 329). Sumy: SumDU. [in Ukrainian].
  - Menshikova, V. V. (2009) Obespechenie kachestva laboratornykh issledovaniy. Prenaliticheskij e'tap [Laboratory quality assurance. Preanalytical phase]. Moscow: Znanie. [in Russian].
  - Franka, G. A., & Mal'kova, P. G. (Eds.) (2011) Immunogistokhimicheskie metody: Rukovodstvo. Moscow. [in Russian].
  - Savel'eva, G. M., Kareva, E. N., Kramarenko, M. P., Kap-pusheva, L. M., Klimenko, P. A., & Suknovalova, M. V. (2011) Sostoyanie recepcii zhenskikh polovykh hormonov i e'ffektivnost' e'kstrakorporal'nogo oplodotvoreniya [The state of reception of female sex hormones and the efficacy of in-vitro fertilization]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*, 10(1), 24–28. [in Russian].
  - Suknovalova, M. V., Klimenko (Kramarenko), M. P., & Karev, E. N. (2011) Svyazyvayushchie svoystva receptorov progesterona i e'stradiola s Dyufastonom u pacientok vklyuchennykh v programmu e'kstrakorporal'nogo oplodotvoreniya [The binding properties of progesterone and estradiol receptors with Duphaston in patients included in the program of in vitro fertilization]. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. Special'nyy vypusk*, 1, 217. [in Russian].
  - Shherbina, M. O., Kuzmina, I. Yu., & Plakhotna, I. Yu. (2015) Bahatoplidna vahitnist : metodychni vkazivky dlia samostiinoi roboty studentiv [Multiple pregnancy: guidelines for students]. Kharkiv: HNMU. [in Ukrainian].
  - Gonzalez, R. (2009) *Prenatal priznachennya progesterone for Poperedjennia peredchasnih pologiv Serezh zhinkov Yakimov zagrozhuuyut peredchasni canopies. RHL comment (stop redaktsiya 1 breast-2009r)*. Geneva: Vsesvitnya organizatsiya receptionists Health Protection.
  - Ohta, Y., Sato, T., & Iguchi, T. (1993) Immunocytochemical Localization of Progesterone Receptor in the Reproductive Tract of Adult Female Rats. *Biology of reproduction*, 48, 205–213.
  - Szekeres-Bartho, J. (2001) Progesterone-receptor mediated immunomodulation and anti-abortion effects. The role of progesterone induced Blocking Factor (PIBF): IX World congress of gynec. Endocrinology. *Solvey Pharmaceuticals Satellite Symposium*, 4 Dec., 2001.

## References

- Arzhanova, O. N., & Pajkacheva, Yu. M. (2009) Gormonal'naya podderzhka mnogoplodnoj beremennosti [Hormonal support multiple pregnancy]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*, LVIII (5), 96–97. [in Russian].
- Boichuk A. H., Vakaliuk, L. M., Drohomiretskyi L. V., Liubinet, V. O., & Yunger, V. I. (2013) Osoblyvosti perebihu bahatoplidnoi vahitnosti pislia zastosuvannya dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii [Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology]. *Medyko-sotsialni problemy simi*, 4, 5–8. [in Ukrainian].

## Відомості про авторів:

Задорожна Т. Д., д-р мед. наук, професор, зав. лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», E-mail: tdz2013@gmail.com.

Венціківський Б. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. акушерства і гінекології №1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця.

Килихевич С. М., канд. мед. наук, науковий співробітник лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

Поладич І. В., аспірант каф. акушерства і гінекології №1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця.

**Сведения об авторах:**

Задорожная Т. Д., д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией патоморфологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», E-mail: tdz2013@gmail.com.

Венцовский Б. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. акушерства и гинекологии №1, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца.

Килихевич С. Н., канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории патоморфологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

Поладич И. В., аспирант каф. акушерства и гинекологии №1, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца.

**Information about authors:**

Zadorozhna T. D., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Laboratory of Pathomorphology, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», E-mail: tdz2013@gmail.com.

Ventskivsky B. M., MD, PhD, DSci, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology №1 of Bogomolets National Medical University.

Kylyhevych S. M., MD, PhD, Researcher, Laboratory of Pathomorphology, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

Poladich I. V., Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology №1 of Bogomolets National Medical University, E-mail: iren\_ol@mail.ru.

---

Надійшла в редакцію 04.03.2016 р.