

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ТЮЛЕНЄВА ОЛЕНА АНАТОЛІВНА

УДК: 618.214+618.36]-091:616.155.194.8:618.3-06

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПАТОМОРФОЛОГІЯ МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДІЛЯНКИ
ТА МІОМЕТРІЮ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІЙ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ**

14.03.02 – патологічна анатомія

22 – Охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О.А.Тюленєва

Чернівці – 2023

АНОТАЦІЯ

Тюленєва О.А. Патоморфологія матково-плацентарної ділянки та міометрію при залізодефіцитній анемії вагітних. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук (доктора медицини) за спеціальністю 14.03.02 «Патологічна анатомія» (222 – Медицина) – Буковинський державний медичний університет, Чернівці, 2023. – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2024.

Дисертація присвячена вивченню патоморфології матково-плацентарної ділянки та міометрію при залізодефіцитній анемії вагітних.

Мета дослідження полягала в удосконаленні патоморфологічної діагностики матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних шляхом узагальнення власних результатів патоморфологічного дослідження матково-плацентарної ділянки, міометрію та хоріону з розробкою концепції механізмів розвитку матково-плацентарної форми недостатності плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних.

Завданнями дослідження стали: встановлення морфологічних проявів плацентарної недостатності у матково-плацентарній ділянці при залізодефіцитній анемії вагітних; з'ясування стану інвазії різних типів цитотрофобласта в структури матково-плацентарної ділянки та міометрію при залізодефіцитній анемії вагітних; встановлення клітинних та молекулярних механізмів порушень гестаційної трансформації матково-плацентарної ділянки та міометрію при залізодефіцитній анемії вагітних; з'ясування морфо-функційного стану міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних; уточнення ролі морфологічних змін судин у розвитку порушень міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних; встановлення особливостей компенсаторних реакцій в матково-плацентарній ділянці та міометрії при залізодефіцитній анемії вагітних; розкриття морфогенезу патології хоріальних ворсинок плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних;

формулювання концепції механізмів розвитку матково-плацентарної форми плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних; розробка морфологічних критеріїв діагностики матково-плацентарної форми плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних.

Для досягнення поставленої мети морфологічними методами всього досліджено біопсійний матеріал двох типів 140 спостережень: 140 біоптатів матково-плацентарної ділянки та міометрію і 140 плацент, отриманих під час операції кесарського розтину, серед яких: спостереження фізіологічної вагітності – 20; спостереження хронічної плацентарної недостатності без залізодефіцитної анемії вагітних (ЗДАВ) – 20; спостереження ЗДАВ без хронічної плацентарної недостатності – 38, у тому числі I ступеня – 20, II ступеня – 18; спостереження хронічної плацентарної недостатності при ЗДАВ I ступеня – 22; хронічної плацентарної недостатності при ЗДАВ II ступеня – 24 та спостереження хронічної плацентарної недостатності при ЗДАВ III ступеня – 16.

Відповідно до комплексу клінічних даних перебігу вагітності виставлявся або відхилявся діагноз «Синдром хронічної плацентарної недостатності» (ХПН), який уточнювався при патоморфологічному дослідженні посліду. За переважанням патологічних змін конкретних структур в системі «мати-плацента-плід» визначали форму ХПН для II та III триместру вагітності: фетоплацентарна, плацентарна і матково-плацентарна форми [95, 102, 106, 358]. Матково-плацентарну форму ХПН діагностували на підставі виявлення порушень кровотоку в маткових артеріях за показниками доплерометричного дослідження з наступним виявленням відповідних морфологічних еквівалентів в плаценті та матково-плацентарній ділянці (Raymond W. Redline, 2015) [375, 376].

Для комплексної морфологічної оцінки матеріалу матково-плацентарної ділянки та міометрію і плацентарної тканини застосовані органометричні, загальногістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, морфометричні (цифрова комп'ютерна гістостереометрія, цифрова комп'ютерна мікроденситометрія, цифрова комп'ютерна мікроспектриметрія), ультрасонометричні, статистичні

методи дослідження; клінічний аналіз перебігу вагітності за матеріалами медичної документації.

В результаті проведених досліджень вперше встановлено, що залізодефіцитна анемія спричиняє в матково-плацентарній ділянці ознаки гестаційної незрілості, вираженість яких узгоджується зі ступенем анемії. Зокрема, у матково-плацентарній ділянці при ЗДАВ II – III ступенів відсутні адекватні гестаційні зміни у $60 \pm 0,1\%$ спіральних артерій, а недостатність венозного русла представлена різким зменшенням кількості вен до $4,4 \pm 0,22$ на $1 \times 10^{-6} \text{ м}^2$ площі гістологічного зрізу та ознаками застійних явищ на рівні мікроциркуляторного русла, переважно у проекції периферійних відділів плаценти.

Вперше з метою оцінки гестаційної незрілості матково-плацентарної ділянки залежно від ступеня ЗДАВ та визначення критеріїв діагностики матково-плацентарної форми ХПН, у дослідженні застосована методика імуногістохімічної візуалізації віментину у стінках судин, децидуальній тканині та міометрії у проекції плацентарного ложа, а також у фокусах новоутворення судин. Відмічене зростання імуноекспресії віментину в стінках спіральних артерій МПД у спостереженнях зі ЗДАВ вказувало на збереження частини лейкоцитів при неповній гестаційній трансформації артерій. Виявлені особливості концентрації віментину у стінках мікроциркуляторного русла відображали порушення процесів новоутворення судин у матково-плацентарній ділянці при ЗДАВ II – III ступенів, які різко обмежують можливість реалізації компенсаторних реакцій у матково-плацентарному контурі кровообігу. Вказані зміни були розцінені як морфологічні прояви матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності.

У дослідженні вперше була застосована імуногістохімічна методика на фактор von Willebrand на біоптатах матково-плацентарної ділянки та міометрію, яка методологічно дозволила оцінити процеси неоангіогенезу (новоутворення судин із стовбурових клітин-попередниць), васкулогенезу (перебудови існуючих

судин), ендотеліальну дисфункцію диференційовано у різних типах кровоносних судин, процеси раннього та пізнього тромбоутворення, гестаційної перебудови спіральних артерій, утворення фібриноїду у матково-плацентарній ділянці і міометрії.

Відповідно до проведеного аналізу імуноекспресії віментину і фактору von Willebrand вперше встановлено, що морфологічними передумовами розвитку матково-плацентарної форми ХПН при гестації на фоні залізодефіцитної анемії II – III ступенів є дефіцит венозних судин стінки матки в ділянці плацентації і недостатність розвитку системи венозного відтоку від матково-плацентарного комплексу загалом, зумовлені, ймовірно, порушенням процесів гестаційної трансформації існуючих судин, неоангіогенезу і васкулогенезу. Залежно від ступеня залізодефіцитної анемії вагітних виявлено посиленій аноїкіс ендотелію (форма апоптичної загибелі клітини із втратою зв'язків з сусідніми клітинами та екстрацелюлярним матриксом) і тромбоз судин різних типів у матково-плацентарній ділянці, а також надмірне відкладання фібриноїду в інтервільозному просторі плаценти, що узгоджувалося з вираженістю дисциркуляторних явищ у матково-плацентарному комплексі та ступенем анемії.

Висунуто гіпотезу, що виявлення підсиленої імуногістохімічної експресії фактору von Willebrand як маркера можливого тромбоутворення в судинах матково-плацентарного контуру кровообігу та інтервільозному просторі при залізодефіцитній анемії вагітних II – III ступенів, слід розцінювати як передумови до запуску каскаду патологічних реакцій та розвитку акушерських ускладнень, пов'язаних з порушенням тонуусу міометрія. Зокрема, у стінках міометріальних сегментів матково-плацентарних артерій виявлені ознаки грубого ушкодження ендотелію (інтенсивного аноїкісу), зумовлені зростанням опору з боку недостатньо гестаційно трансформованих спіральних артерій МПД, що варто розцінювати як морфологічні передумови для розвитку скоротливої дисфункції міометрію.

Такі припущення мали підстави з огляду на результати гістохімічного дослідження міометрію за допомогою методики з хромотропом водним

блакитним за Н.З.Слінченко. Залежно від ступеня гестаційної незрілості матково-плацентарної ділянки і ступеня анемії вагітної, в міометрії у проекції плаценти виявлено зростання хромотропофілії лейоміоцитів (як міри вільнорадикальної альтерації внутрішньоклітинних білків), питомого об'єму колагенових волокон у стромальному компоненті переважно периваскулярно.

Тлумачення описаних морфологічних особливостей матково-плацентарної ділянки та міометрію полягають в наступному: при залізодефіцитній анемії порушення венозного дренажу інтервільозного простору, гіперперфузію котиледонів, розлади регуляції тонусу міометрію варто розцінювати як передумови ушкодження синцитіотрофобласта хоріального дерева плаценти та розвитку плацентарної форми ХПН.

У роботі вперше з метою розкриття клітинних і молекулярних механізмів гестаційної незрілості структур матково-плацентарної ділянки та міометрію при гестації в умовах залізодефіциту здійснено оцінку цитотрофобластичної інвазії шляхом імуногістохімічного дослідження процесів регуляції чисельності клітин екстравільозного трофобласта (проліферації і апоптозу) та його «інвазивної спроможності» шляхом імуновізуалізації металопротеїназ диференційовано у клітинах внутрішньосудинної (ендотелійзаміщуючої) та позасудинної фракцій. Вперше ідентифікацію інвазивного цитотрофобласта в матково-плацентарній ділянці здійснено шляхом поєднання методик з імуногістохімічного визначення плацентарного лактогену та протеїну Bcl-2.

На підставі імуногістохімічного дослідження вмісту і розподілу проапоптичного протеїну Вах і протиапоптичного протеїну Bcl-2, маркера клітинної проліферації протеїну Кі 67, матриксних металопротеїназ 2 і 9 у клітинах екстравільозного цитотрофобласта, вперше встановлено, що при гестації на фоні залізодефіцитної анемії I – II ступенів і при помірній гіпоксії спостерігається поглиблення інвазії цитотрофобласта у структури матково-плацентарної ділянки та збільшення дистанції вистилки ендотелійзаміщуючим цитотрофобластом стінок артерій і, як наслідок, більша дилатація просвіту спіральних та радіальних артерій матки для покращення газообміну в системі

«мати-плацента-плід». В умовах наростання хронічної гіпоксії при залізодефіцитній анемії вагітних III ступеня виявлено ознаки згасання проліферації та інвазивної спроможності внутрішньосудинного і позасудинного цитотрофобласта, а також інтенсифікацію Вах-залежного апоптозу клітин ендотеліязаміщуючої його фракції у стінках спіральних артерій, що пояснює розвиток гестаційної незрілості матково-плацентарної ділянки.

У дослідженні вперше проаналізовано рівень обмеженого протеолізу та окиснювальної модифікації білків в ендотелії судин різних типів, екстравільозному цитотрофобласті, фібриноїді, лейоміоцитах матково-плацентарної ділянки та міометрію, а також у структурах хоріальних ворсинок плаценти. Встановлено, що при залізодефіцитній анемії вагітних як з клінічними ознаками хронічної плацентарної недостатності, так і без них рівень обмеженого протеолізу та окиснювальної модифікації білків вказаних локалізацій є суттєво вищим порівняно з фізіологічною гестацією.

Проведені морфологічні дослідження дозволили вперше сформулювати концепцію морфогенезу матково-плацентарної форми ХПН при залізодефіцитній анемії вагітних, суть якої полягає в наступному. В системі матково-плацентарного кровообігу на фоні анемії розвиваються своєрідні процеси: гемодинамічні порушення, обумовлені неповноцінною гестаційною перебудовою судин матково-плацентарної ділянки та міометрію, спричиняють неадекватну перфузію інтервільозного простору, плацентарну ішемію та оксидативний стрес, поглиблюючи ендотеліальну дисфункцію, яка в умовах залізодефіциту сприяє різкому обмеженню проліферативного потенціалу інвазивного цитотрофобласта, який, власне, і забезпечує гестаційну зрілість матково-плацентарної ділянки.

Вивчення органного рівня організації посліду, оцінка в гестаційному аспекті відсоткового співвідношення різних типів хоріальних ворсинок плаценти, імуногістохімічні дослідження продукції плацентарного лактогену та активності плацентарної лужної фосфатази при фізіологічній вагітності та на фоні залізодефіцитної анемії дозволили дійти висновку, що хронічна плацентарна недостатність при залізодефіцитній анемії вагітних характеризується

гальмуванням розвитку хоріальних ворсинок плаценти, причому патологія хоріального дерева плаценти при анемії має вторинний характер. Хронічна плацентарна недостатність на органному рівні організації посліду проявляється недостатньою адаптацією товщини плаценти при хронічній гіперфузії інтервільозного простору та за довготривалих несприятливих умов для хоріальних ворсинок, що є передумовою для суттєвого зменшення ефективності пристосувальних процесів в органі та можливості компенсації плацентарної недостатності.

Вперше запропоновані морфологічні критерії діагностики матково-плацентарної форми плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних: встановлення морфологічних ознак гестаційної незрілості матково-плацентарної ділянки, гемодинамічних розладів, посилене відкладання фібриноїду в інтервільозному просторі, гальмування розвитку хоріальних ворсинок плаценти.

Ключові слова: патоморфологія матково-плацентарної ділянки, морфологічна діагностика хронічної плацентарної недостатності, гестаційна незрілість, цитотрофобластична інвазія, міометрій, залізодефіцитна анемія вагітних.

ANNOTATION

Tiulienieva O.A. Pathological Morphology of the Utero-Placental Area and Myometrium with Iron Deficiency Anemia of Pregnancy. – Qualification scientific work as a manuscript.

The thesis to obtain the academic degree of Doctor of Medical Sciences (Doctor of Medicine, MD) on specialty 14.03.02 «Pathological Anatomy» (222 – Medicine) – Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, 2023. – Kharkiv National Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2024.

The thesis deals with investigation of pathological morphology of the utero-placental area and myometrium with iron deficiency anemia of pregnancy.

Objective of the research is to improve pathomorphological diagnostics of utero-placental form of placental insufficiency with iron deficiency anemia of pregnancy by means of generalization of results of the pathomorphological examination of the utero-placental area, myometrium and chorion. The study resulted in the elaboration of the conception of mechanisms of development of utero-placental form of placental insufficiency with iron deficiency anemia of pregnancy.

The tasks of the research were: determination of morphological signs of placental insufficiency in the utero-placental area with iron deficiency anemia of pregnancy; clarification of the state of invasion of various types of cytotrophoblast in the structures of the utero-placental area and myometrium with iron deficiency anemia of pregnancy; determination of cellular and molecular mechanisms of disturbances of gestational transformation of the utero-placental area and myometrium with iron deficiency anemia of pregnancy; clarification of morphofunctional state of the myometrium in the utero-placental area projection with iron deficiency anemia of pregnancy; determination of peculiarities of compensatory reactions in the utero-placental area and myometrium with iron deficiency anemia of pregnancy; detection of morphogenesis of pathology of the placental chorionic villi with iron deficiency anemia of pregnancy; formulation of the concept of mechanisms promoting development of utero-placental form of placental insufficiency with iron deficiency anemia of pregnancy; development of morphological criteria to diagnose utero-placental form of insufficiency with iron deficiency anemia of pregnancy.

To achieve the aim, the two types of biopsy material of 140 observations were examined by means of morphological methods. They include 140 biopsies of the utero-placental area and myometrium, and 140 placentas received during cesarean sections including 20 of them after physiological pregnancy, 20 with chronic placental insufficiency without iron deficiency anemia of pregnancy (IDAP), 38 IDAP cases without chronic placental insufficiency. The latter included 20 cases of I degree, 18 – of II degree; 22 cases of chronic placental insufficiency with IDAP I degree; chronic placental insufficiency with IDAP II degree – 24, and chronic placental insufficiency with IDAP III degree – 16.

According to the complex of clinical signs of pregnancy, the diagnosis of chronic placental insufficiency (CPI) syndrome was either made or rejected. The diagnosis was specified during pathomorphological examination of placenta. According to pathological changes of certain structures prevailing in “mother-placenta-fetus” system CPI form was determined for the II and III trimester of pregnancy: fetoplacental, placental and utero-placental forms of CPI [95, 102, 106, 358]. Utero-placental form of CPI was diagnosed based on circulatory disorders found in the uterine arteries according to Doppler examination followed by detection of appropriate morphological equivalents in the placenta and utero-placental area (Raymond W. Redline, 2015) [375, 376].

For a comprehensive morphological assessment of biopsies from the utero-placental area and myometrium the following methods were used: organometric, general histological, histochemical, immunohistochemical, morphometric (digital computer histostereometry, microdensitometry, microspectrometry), ultrasonometric, statistical; clinical analysis of the course of pregnancy by the materials of medical documents.

The research conducted for the first time determined that iron deficiency anemia causes the signs of gestational immaturity in the utero-placental area. Their expressiveness coordinates with the degree of anemia. In particular, in the placental bed of the uterus with II-III degrees IDAP there are no adequate gestational changes in 60 ± 0.1 % of spiral arteries and the venous insufficiency is represented by a sharp decrease in the number of venous vessels to 4.4 ± 0.22 per 1×10^{-6} m² of the histological section area and signs of stagnant phenomena on the level of the microcirculation, chiefly in the projection of the peripheral parts of the placenta.

For the first time, in order to assess the gestational immaturity of the utero-placental area depending on the degree of IDAP and to determine the criteria for diagnosing the utero-placental form of placental insufficiency, on the material of the utero-placental area and myometrium the method of immunohistochemical visualization

of vimentin in the walls of different types of vessels, decidual tissue, myometrium was applied in the projection of the placental bed and in the foci of vascular neoplasms.

The marked increase in the immunoexpression of vimentin in the walls of spiral arteries of utero-placental area in observations with IDAP indicated the preservation of a part of leiomyocytes with incomplete gestational transformation of arteries. The revealed peculiarities of the concentration of vimentin in the walls of the microcirculatory vessels reflected the violation of the processes of vascular neoplasms in the utero-placental area with II-III degrees IDAP. They sharply restrict the possibility to implement compensatory reactions in the utero-placental blood circulation. The changes indicated are the variants of morphological signs of the utero-placental form of placental insufficiency.

The research used immunohistochemical method on von Willebrand factor for the first time. This enabled to assess the processes of neoangiogenesis methodologically (vascular neoplasms), vasculogenesis (rebuilding of the existing vessels), endothelial dysfunction was differentiated in different types of the blood vessels, as well as the processes of early and late blood clot formation, gestational rebuilding of the spiral arteries, formation of fibrinoid in the utero-placental area and myometrium.

According to the performed immunoexpression analysis of vimentin and von Willebrand factor established the morphological prerequisites for the development of the utero-placental form of placental insufficiency during pregnancy against the background of II-III degrees IDAP. There are the deficiency of venous vessels of the uterine wall in the placentation area and the insufficiency of the development of the venous outflow system from the utero-placental complex in general, probably due to violation of the processes of remodeling of existing vessels, neoangiogenesis and vasculogenesis. Depending on the degree of anemia in pregnant women increased anoikis (a form of apoptosis) of the endothelium, thrombosis of various types of vessels in the utero-placental area and excessive deposition of fibrinoid in the intervillous space of the placenta were found which was consistent with the severity of dyscirculatory phenomena in the utero-placental complex and the degree of iron deficiency anemia.

It is hypothesized that the detection of enhanced immunohistochemical expression of von Willebrand factor as a marker of early blood clot formation in the vessels of the utero-placental area, myometrium in the projection of the placental bed and intervillous space with iron deficiency anemia should be considered as signs of readiness to trigger a cascade of pathological reactions and development of obstetrical complications. They are associated with disturbances of the myometrium tonus, the change of which can be judged by the increase of blood flow resistance in the uterine arteries. In particular, in the walls of the myometrial segments of the utero-placental arteries signs of gross damage to the endothelium were found caused by enhanced resistance from insufficiently gestationally transformed spiral arteries of the placental bed, which should be considered as morphological prerequisites for the development of contractile dysfunction of the myometrium.

Such assumptions were justified by results of histochemical examination of the myometrium using the technique with the water blue chromotrope according to N.Z.Slinchenko. Depending on the gestational immaturity of the utero-placental area and the degree of anemia of the pregnant women were found the increased chromotropophilia of leiomyocytes (as a measure of free-radical alteration of intracellular proteins) and the specific volume of collagen fibers in the myometrium stroma in the placental projection, mainly perivascularly.

The interpretation of the described morphological features of the utero-placental area and myometrium follows: with iron-deficiency anemia impaired venous drainage of the intervillous space, hypoperfusion of cotyledons, disorders of myometrial tone regulation should be considered as prerequisites for damage to the syncytiotrophoblast of the chorionic tree of the placenta and the development of the placental form of chronic placental insufficiency.

For the first time, in order to find the cellular and molecular mechanisms of gestational immaturity of the utero-placental area structures and myometrium with iron deficiency anemia, an assessment of cytotrophoblastic invasion was carried out by means of an immunohistochemical study of the processes of regulation of the number of extravillous trophoblast cells (proliferation and apoptosis) and its "invasive ability" by

means of immunovisualization metalloproteinases was differentiated in the cells of the intravascular (endothelial-replacing) and extravascular fractions. Invasive cytotrophoblast in the utero-placental area was identified for the first time by means of the combination of immunohistochemical detection of placental lactogen and protein Bcl-2.

On the basis of an immunohistochemical study of the content and distribution of the proapoptotic protein Bax and antiapoptotic protein Bcl-2, the marker of cell proliferation Ki 67 protein, matrix metalloproteinase 2 and 9 in the cells of the extravillous cytotrophoblast, it was established that with I-II degrees of IDAP, cytotrophoblast invasion into the structures of the utero-placental area becomes deeper, and the distance of lining with endothelium-replacing cytotrophoblast into the arterial walls becomes larger with their incorporation into the myometrium segments. It results in dilation of the lumen of the spiral and radial uterine arteries, hyperplasia of veins and intensification of neoangiogenesis and vasculogenesis processes in the placental bed.

With III degree of iron-deficiency anemia a key role in the development of gestational immaturity of the utero-placental area with iron deficiency anemia is played by cytotrophoblastic invasion insufficiency, which results from decrease of the proliferation activity and invasive ability of cells of all the fractions in the extravillous trophoblast, but in the first turn – intravascular (endothelium replacing) one.

The research analyzed for the first time the level of limited proteolysis and oxidative protein modification in the endothelium of vessels of various types, extravillous cytotrophoblast, fibrinoid, leiomyocytes of the utero-placental area and myometrium, and in the structures of the placental chorionic villi. It was found that during pregnancy with iron deficiency anemia, and with and without clinical signs of placental insufficiency, the level of limited proteolysis and oxidative protein modification of the indicated localizations is considerably higher compared to physiological gestation.

Endothelial dysfunction, intensification of oxidative protein modification in the trophoblast cells under conditions of hypoxia and iron deficiency cause restrictions of the proliferative potential (due to the decrease of immune expression of Ki 67 protein)

and invasiveness of the extravillous cytotrophoblast (due to the decrease in the activity of matrix metalloproteinase 2 and 9). It occurs against the ground of increased processes of Bax-dependent apoptosis, primarily in the cells of endothelium replacing fraction of trophoblast with II-III degrees of iron deficiency anemia.

Morphogenesis of pathology of the placental chorionic villi with iron deficiency anemia of pregnancy is determined. Under IDAP conditions development of chorion villi is inhibited. At the same time, pathology of the placental villous structures is of a secondary character. Predictors of its development are gestational immaturity of the utero-placental area, perfusion disturbances of the intervillous space and oxidative stress.

Conceptually, with iron deficiency anemia, certain processes develop in the utero-placental complex: hemodynamic disturbances caused by defective gestational transformation of the placental bed vessels, provoking inadequate perfusion of the intervillous space with direct damage of the syncytiotrophoblast of chorionic villi; placental ischemia and oxidative stress making endothelial dysfunction deeper. Under conditions of iron deficiency, it promotes a sharp restriction of the proliferative potential of invasive cytotrophoblast, which ensures gestational maturity of the utero-placental area.

The following morphological criteria to diagnose utero-placental form of placental insufficiency with iron deficiency anemia of pregnancy are suggested: determination of morphological signs of gestational immaturity of the utero-placental area, hemodynamic disturbances, intensified fibrinoid deposit in the intervillous space, inhibition of development of the placental chorionic villi.

Key words: pathological morphology of the utero-placental area, morphological diagnostics of chronic placental insufficiency, gestational immaturity, cytotrophoblastic invasion, myometrium, iron deficiency anemia of pregnancy.

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Тюленева ОА, Давиденко ІС, Мельник ОП Концентрація плацентарного лактогену, загального білка та глікогену у трофобласті екстрахоріальної плаценти. Світ медицини та біології. 2008;2(III):83-85.
2. Давиденко ІС, Тюленева ОА Оцінка морфологічної зрілості хоріального дерева плаценти при пролонгованій вагітності в жінок із залізодефіцитною анемією. Клінічна та експериментальна патологія. 2010;4(34):20-22.
3. Давиденко ІС, Тюленева ОА, Гошовська АВ Гістологічні критерії зрілості хоріального дерева для діагностики передчасного або уповільненого дозрівання плаценти людини. Буковинський медичний вісник. 2011;1(57):127-130.
4. Тюленева ОА, Давиденко ІС, Заволович АЙ Порушення дозрівання матково-плацентарної ділянки при екстрахоріальних плацентах. Клінічна та експериментальна патологія. 2011;10,1(35):160-163.
5. Давиденко ІС, Тюленева ОА Удосконалення класифікації хоріальних ворсинок плаценти, її обґрунтування методами інформаційного аналізу та практичне застосування, як досягнення науковців кафедри патоморфології Буковинського державного медичного університету. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2014;2(48):108-112.
6. Тюленева ОА, Давиденко ІС, Завалецький ВМ Методологічний аспект застосування імуногістохімічної методики на фактор von Willebrand на матеріалі матково-плацентарної ділянки та міометрію вагітних. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2015;4(18):95-100.
7. Tiulienieva OA., Davydenko IS, Garvasiuk OV, Hoian AV. Immunohistochemical study of von Willebrand's factor as a marker of endothelial dysfunction of utero-placental area and myometrium in pregnancy. Archives of the BALKAN MEDICAL UNION ISSN-L 1584-9244. 2019;54(3):508-513.
8. Тюленева ОА, Давиденко ІС. Морфологічна оцінка гестаційних перебудов судинного русла матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних в аспекті хронічної недостатності посліду. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019;4(18):47-53.
9. Тюленева ОА, Давиденко ІС, Гоян АВ, Ясніковська СМ, Тюленева ВО Роль

порушення цитотрофобластичної інвазії у матково-плацентарній ділянці при залізодефіцитній анемії вагітних у морфогенезі хронічної недостатності посліду. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2020;4(62):68-79.

10. Тюленєва ОА, Давиденко ІС, Гоян АВ, Ясніковська СМ. Імуногістохімічна оцінка експресії фактору von Willebrand в ендотелії судин міометрію в проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19,4(74):81-88.

11. Olena Tiulienieva, Anastasiia Hoian Імуногістохімічна ідентифікація екстравільозного цитотрофобласта у структурах матково-плацентарної ділянки та міометрію. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(1):346-350.

12. Тюленєва ОА, Давиденко ІС, Гоян АВ, Тюленєва ВО. Гістохімічна оцінка процесів окиснювальної модифікації білків в екстравільозному трофобласті матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021;1(29):46-51.

13. Tiulienieva Olena, Davydenko Igor, Tiulienieva Viallanta, Marchuk Olena, Shelest Tetiana, Volkov Oleksandr. Immunohistochemical study of placental lactogen in the trophoblast in immaturity of the chorionic tree of the placenta on the background of iron deficiency anemia in pregnant women. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(2):270-276.

14. Tiulienieva Olena, Davydenko Igor, Tiulienieva Viallanta, Marchuk Olena, Shelest Tetiana, Volkov Oleksandr. Features of violation of maturation of the chorionic tree of the placenta at immaturity of the placental bed of the uterus on the background of iron deficiency anemia in pregnant women in terms of chronic insufficiency of manure. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(03):258-265.

15. Tiulienieva Olena, Davydenko Igor, Tiulienieva Viallanta, Marchuk Olena, Shelest Tetiana, Volkov Oleksandr. Histological criteria of maturity of the uterine-placental area of manure. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(05):275-280.

16. Тюленєва ОА, Шелест ТД. Особливості регуляції чисельності клітин у трофобласті хоріальних ворсин плаценти при незрілості плацентарного ложа матки на фоні залізодефіцитної анемії вагітних. *Вісник морської медицини*. 2021;2(91):37-44.

17. Тюленєва ОА Гістохімічна оцінка процесів окиснювальної модифікації білків

та обмеженого протеолізу в ендотелії судин матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2021;2(64):81-88.

18. Тюленева ОА Гістохімічне дослідження процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу в ендотелії судин міометрію в проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(4):58-63.

19. Тюленева ОА Імуногістохімічна оцінка експресії віментину в ендотелії судин міометрію в проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних в аспекті хронічної недостатності посліду Український медичний часопис. 2021;4(144)-VII/VIII:85-88.

20. Tiulienieva OA, Tsagkaris C, Davydenko IS, Hoian AV, Yasnikovska SM, Novornyan SL. Immunohistochemical evaluation of extravillous cytotrophoblasts in the uteroplacental bed in iron-deficiency anemia of pregnancy. J Med Sci [serial online] 2021;41:280-5. DOI:10.4103/jmedsci.jmedsci_217_20 Available from: <https://www.jmedscindmc.com/text.asp?2021/41/6/280/324155>

21. Тюленева ОА, Давиденко ІС, Ясніковська СМ, Тюленева ВО. Імуногістохімічна оцінка експресії віментину в ендотелії судин матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних в аспекті хронічної недостатності посліду. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21,2(80): 22-27.

22. Olena V. Kravchenko, Olena A. Tiulienieva, Svitlana M. Yasnikovska, Alisa V. Goshovska Features of the functional morphology of the full-term placenta in women with threatened abortion with bleeding in the first trimester of gestation. Wiadomości Lekarskie. 2023;76(8):1797-1803. DOI: 10.36740/WLek202308114

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

23. Тюленева ОА Кількісні параметри хоріального дерева екстрахоріальних плацент в аспекті хронічної плацентарної недостатності. Матеріали науково-практ. конф. з міжнарод. участю «Перинатальна охорона плода: проблеми, наслідки, перспективи»; 2011 квіт. 14-15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2011, с. 155-156.

24. Соротюк АІ, Тюленева ОА. Особливості продукції загального білка та

глікогену трофобластом екстрахоріальної плаценти за умови її гестаційної незрілості. Збірник матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. «Актуальні питання клінічної та теоретичної медицини»; 2013 квіт. 10-13; Суми. Суми: Сумський державний університет; 2013, с. 16.

25. Тюленєва ОА, Курченко ІФ Критерії патоморфологічної діагностики плацентарної форми хронічної недостатності екстрахоріальної плаценти. Матеріали 95-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського держ. мед. унів-ту (присвяченої 70-річчю БДМУ); 2014 лют. 17, 19, 24; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2014, с. 33.

26. Тюленєва ОА Критерії діагностики хронічної плацентарної недостатності при екстрахоріальних плацентах. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Значення морфологічних наук на сучасному етапі розвитку медицини»; 2014 лист. 26-27; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2014, с. 134-135.

27. Тюленєва ОА Морфологія судин матково-плацентарної ділянки і міометрія при незрілості плаценти на фоні залізодефіцитної анемії вагітних. Матеріали 96-ї підсумкової науково-практичної конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського держ. мед. унів-ту; 2015 лют. 16, 18, 23; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2015, с. 33-34.

28. Тюленєва ОА Відносна імуногістохімічна концентрація фактору von Willebrand у фібриноїді матково-плацентарної ділянки та міометрію вагітних. Матеріали 97-ї підсумкової науково-практичної конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; 2016 лют. 15, 17, 22; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2016, с. 35.

29. Тюленєва ОА Імуногістохімічне дослідження фактору von Willebrand в ендотеліоцитах судин матково-плацентарної ділянки та міометрію вагітних. Матеріали 97-ї підсумкової науково-практичної конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; 2016 лют. 15, 17, 22; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2016, с. 35-36.

30. Tiulienieva O, Davydenko I Immunohistochemical vimentin concentration in the

endothelium of the terminal chorionic villi in the aspect of various forms of placental insufficiency. Матеріали 98-ї підсумкової науково-практичної конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; 2017 лют. 13, 15, 20; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2017, с. 35.

31. Давиденко ІС, Тюленєва ОА Імуногістохімічне дослідження фактору Von Willebrand як маркера ендотеліальної дисфункції судин матково-плацентарної ділянки та міометрію вагітних. Матеріали 99-ї підсумкової науково-практичної конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; 2018 лют. 12, 14, 19; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2018, с. 21.

32. Тюленєва ОА, Давиденко ІС Сучасні методи ідентифікації ендотелійзаміщуючого інвазивного цитотрофобласта в матково-плацентарній ділянці. Матеріали 99-ї підсумкової науково-практичної конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; 2018 лют. 12, 14, 19; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2018, с. 29.

33. Тюленєва ОА, Давиденко ІС Кількісна імуногістохімічна оцінка протеїну Vc1-2 в ендотелійзаміщуючому інвазивному цитотрофобласті в матково-плацентарній ділянці залежно від форми плацентарної недостатності. Матеріали 99-ї підсумкової науково-практичної конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; 2018 лют. 12, 14, 19; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2018, с. 29.

34. Тюленєва ОА Імуногістохімічна концентрація віментину в ендотелії судин плацентарного ложа матки в аспекті матково-плацентарної недостатності посліду. Матеріали 100-ї підсумкової науково-практичної конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 лют. 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 44-45.

35. Тюленєва ОА Імуногістохімічна концентрація віментину в структурах матково-плацентарної ділянки та міометрію при залізодефіцитній анемії вагітних. Матеріали 100-ї підсумкової науково-практичної конференції професорсько-

викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 лют. 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 45-46.

36. Tiulienieva O, Hoian A, Davydenko I Immunohistochemical study of von Willebrand factor as a marker of endothelial dysfunctions of utero-placental area and myometrium in pregnancy / NovelMeds (Research Centre). BIMCO Issue; 2020, p. 7.

37. Tiulienieva V, Petrochenkov H, Tiulienieva O Immunohistochemical study of cytotrophoblast invasion in the structure of the utero-placental area. Abstracts Book of 6th Lublin International Medical Congress (28 th – 30 th November 2019). p. 129.

38. Тюленєва ОА Імуногістохімічне дослідження інвазії ендovasкулярного цитотрофобласта в матково-плацентарній ділянці та міометрії при залізодефіцитній анемії вагітних. Матеріали 101-ї підсумкової науково-практичної конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 лют. 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 33-34.

39. Тюленєва ОА Імуногістохімічні особливості інвазії та розподілу клітин цитотрофобласта в матково-плацентарній ділянці та міометрії при залізодефіцитній анемії вагітних. Матеріали 102-ї підсумкової науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського держ. мед. унів-ту; 2021 лют. 8, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 31-32.

40. Тюленєва ОА, Тюленєва ВО. Імуногістохімічне дослідження плацентарної лужної фосфатази у трофобласті при незрілості хоріального дерева плаценти на фоні залізодефіцитної анемії вагітних. Abstracts of XXXII International Scientific and Practical Conference «Actual problems of modern science and practice» 2021 June 29 – July 02 Boston, USA; 2021, p. 177-179.

41. Тюленєва ОА, Тюленєва ВО. Імуногістохімічна концентрація віментину в ендотелії судин міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних. Abstracts of V International Scientific and Practical Conference «Results of modern scientific research and development» 2021 25-27 July Madrid, Spain; 2021, p. 52-54.

42. Тюленєва ОА, Тюленєва ВО. Гістохімічне дослідження процесів

окиснювальної модифікації білків в лейоміоцитах у проекції плацентарного ложа матки при залізодефіцитній анемії вагітних. Abstracts of II International Scientific and Practical Conference «Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects» 2021 1-3 August Berlin, Germany; 2021, p. 84-86.

43. Тюленєва ОА Вплив залізодефіцитної анемії вагітних на процеси обмеженого протеолізу в ендотелії судин матково-плацентарної ділянки. Матеріали 103-ї підсумкової науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського держ. мед. унів-ту; 2022 лют. 7, 9, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 31.

44. Тюленєва ОА Спосіб оцінки процесів новоутворення судин в плацентарному ложі матки. Матеріали 104-ї підсумкової науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського держ. мед. унів-ту; 2023 лют. 6, 8, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с. 30-31.

Праці, які додатково відображають результати дисертації:

45. Давиденко ІС, Тюленєва ОА, Закрутько ЛІ Морфологічне визначення гестаційного терміну хоріального дерева та матково-плацентарної ділянки посліду (методичні рекомендації) (51.16/162.16). МОЗ України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. 2016:18 с.

46. Тюленєва ОА, Давиденко ІС., винахідники; Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб біопсії матково-плацентарної ділянки та міометрію. Патент на корисну модель №141834. Україна, МПК (2020.01) А61В 10/00 А61В 10/02 (2006.01). № и 2019 10862 ; заявл. 04.11.2019 ; опубл. 27.04.2020, Бюл. № 8.

З М І С Т

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	24
ВСТУП.....	25
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОМОРФОЛОГІЇ МАТКОВО- ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДІЛЯНКИ ТА МІОМЕТРІЮ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІЙ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	36
1.1. Морфологічна діагностика видів плацентарної недостатності на сучасному етапі.....	38
1.2. Механізми впливу залізодефіцитної анемії вагітних на структури матково- плацентарної ділянки, міометрію і хоріона в аспекті хронічної плацентарної недостатності.....	66
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....	84
2.1. Матеріал дослідження.....	88
2.2. Методи дослідження.....	92
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	
3.1. Морфологічна характеристика матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних.....	100
3.1.1. Морфологічна оцінка гестаційних перебудов судинного русла матково- плацентарної ділянки.....	100
3.1.2. Гістохімічне та імуногістохімічне дослідження процесів інвазії екстравільозного цитотрофобласта	137
3.1.3. Гістохімічний та імуногістохімічний аналіз фібриноїду матково- плацентарної ділянки	170
3.2. Морфологічна характеристика міометрію в проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних.....	181
3.2.1. Морфологічна характеристика судинного русла міометрію.....	181

3.2.2 Морфометричне та гістохімічне дослідження лейоміоцитів у проекції матково-плацентарної ділянки	202
3.2.3. Морфометричний та гістохімічний аналіз стромального компонента міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки.....	208
3.3 Морфологічна характеристика хоріального дерева плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних.....	217
3.3.1. Морфометрична характеристика хоріального дерева	217
3.3.2. Імуногістохімічне дослідження плацентарних гормонів у трофобласті хоріальних ворсинок плаценти	226
3.3.3. Дослідження процесів обмеженого протеолізу та окиснювальної модифікації білків у структурах хоріальних ворсинок плаценти	231
3.3.4. Дослідження регуляції чисельності клітин в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти	236
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	243
ВИСНОВКИ.....	257
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	260
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	263
ДОДАТКИ.....	326

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФК	– активні форми кисню
БГК	– багатоядерні гігантські клітини
ЗДАВ	– залізодефіцитна анемія вагітних
ЕД	– ендотеліальна дисфункція
ЕЦ	– ендovasкулярний цитотрофобласт
ІЦ	– інтерстиційний цитотрофобласт
МПД	– матково-плацентарна ділянка (плацентарне ложе матки)
МПН	– матково-плацентарна недостатність
ОМБ	– окиснювальна модифікація білків
ОП	– обмежений протеоліз
ПЛ	– плацентарний лактоген
ПН	– плацентарна недостатність
СТ	– синцитіотрофобласт
ХВ	– хоріальні ворсинки
ХПН	– хронічна плацентарна недостатність
ЦТ	– цитотрофобласт
ЦТІ	– цитотрофобластична інвазія
Bax	– Bcl-2 – associated X protein
Bcl-2	– oncoprotein B-cell Lymphoma 2
MMP	– Matrix Metalloproteinases
p53	– Oncoprotein 53
PCNA	– Proliferating Cell Nuclear Antigen
VEGF	– Vascular Endothelial Growth Factor
VWF	– Von Willebrand Factor

ВСТУП

Проблема збереження репродуктивного здоров'я жінки включає в себе низку питань, пов'язаних зі здоров'ям вагітних жінок, у т.ч. серцево-судинну патологію та захворювання крові. Залізодефіцитна анемія вагітних (ЗДАВ) – одна з найактуальніших проблем сучасного акушерства. За даними світової літератури частота ЗДАВ коливається у широкому діапазоні від 20% до 40% [186, 229, 245, 324], а в різних регіонах України показники сягають – від 28% до 84%, що залежить від особливостей контингенту вагітних певного регіону та застосованих критеріїв діагностики даної патології [5, 21, 52, 53].

Частота акушерських ускладнень прямо залежить від ступеня тяжкості анемії. Ранній токсикоз у пацієток зі ЗДАВ розвивається у 23 – 28% випадків; загроза переривання вагітності трапляється в 12 – 15%, а передчасні пологи і народження недоношених дітей в 11 – 42% спостережень. У вагітних з дефіцитом заліза у 2–3 рази частіше, ніж у жінок з нормальним рівнем гемоглобіну, виникає гестоз і спостерігається у 14,5 – 50% випадків [61, 73, 112, 149, 171, 189, 258, 284, 298, 403, 414, 415, 461, 465].

В умовах залізодефіциту та анемії в організмі жінки розвивається системна патологія, зумовлена порушенням обміну білків, зниженням активності дихальних ферментів, обмеженням проліферативного потенціалу клітин, оксидативним стресом, гіпоксією та ендотеліальною дисфункцією, яка спричиняє різнопланову патологію в системі «мати-плацента-плід», ризики якої залежать від тяжкості перебігу анемії [85, 98, 100, 114, 125, 140, 162, 179].

Стан крові вагітних при ЗДАВ кардинально відрізняється від стану крові жінок з фізіологічним перебігом гестації, оскільки має ряд характерних ознак, серед яких, насамперед, падіння рівня сироваткового заліза нижче за визначену норму для вагітних, зміни еритроцитів крові вагітної – гіпохромія, мікроцитоз, сфероцитоз, ехіноцитоз та ін., які сприяють зростанню інтенсивності вільнорадикальних процесів, обмеженого протеолізу тощо, а в матково-плацентарному судинному руслі – посиленому гемолізу з вивільненням

еритроцитарних факторів, які беруть участь у фібрино- та фібриноідоутворенні. Цікавими є факти про те, що ліквідація залізодефіциту у жінок зі ЗДАВ може не завершитися достатнім покращенням показників гемоглобіну, морфології і функціональних властивостей еритроцитів. Отже, залізодефіцит запускає певні патологічні процеси, які з певного моменту стають вже самостійними [176, 186, 193, 229, 245, 334, 353, 432].

Патологія матково-плацентарної ділянки є передумовою розвитку матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності, яка характеризується тим, що в ході вагітності спочатку виникає порушення формування різних структур плацентарного ложа, в першу чергу спіральних артерій, а лише потім, вже як наслідок, розвивається патологія хоріального дерева плаценти (Raymond W. Redline, 2015) [375, 376]. Патологія матково-плацентарної ділянки морфологічними методами на даний час вивчена при гестозах EPH (Pijnenborg R., Brosens I., Odegard R.A., Labarrere C.A., Vatten L.J., Nilsen S.T., Woo J., Лагода Н.М.), передчасному відшаруванні плаценти (Mayer C., Joseph K., Bergen R.) та хронічних базальних децидуїтах (Давиденко І.С., Гошовська А.В., Іліка В.В.) [18, 101, 102, 160, 206, 328, 358, 360, 406, 421].

На сьогодні потребує удосконалення процедура морфологічної діагностики матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності, що становить собою важливе та актуальне для медицини завдання, яке на даний момент не вирішене. Зокрема, не з'ясовано, які зміни матково-плацентарної ділянки та міометрію при гестації на фоні залізодефіцитної анемії спричиняють неадекватну перфузію інтервільозного простору та морфологічні зміни у хоріальних ворсинках плаценти, не встановлено співвідношення змін матково-плацентарної ділянки та міометрію зі ступенем тяжкості анемії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету «Морфологічні аспекти патології плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних» (№ держреєстрації 0114U004125, термін виконання 2014-2018 рр.) та

«Удосконалення патологоанатомічної діагностики різних форм недостатності плаценти» (№ держреєстрації 0119U101347, термін виконання 2019-2023 рр.). У рамках цих тем автором було особисто вивчено морфологічні особливості матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних та патоморфологічні аспекти формування матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності при гестаційній незрілості плацентарного ложа матки.

Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради Буковинського державного медичного університету 22 червня 2015 року (протокол № 10) та Проблемною комісією МОЗ України та НАМН України «Патологічна анатомія. Судова медицина» 10 лютого 2016 року (протокол засідання № 2).

Мета роботи: удосконалення патоморфологічної діагностики матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних шляхом узагальнення власних результатів патоморфологічного дослідження матково-плацентарної ділянки, міометрію та хоріону з розробкою концепції механізмів розвитку матково-плацентарної форми недостатності плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних.

Задачі дослідження.

1. Встановити морфологічні прояви плацентарної недостатності у матково-плацентарній ділянці при залізодефіцитній анемії вагітних.
2. З'ясувати стан інвазії різних типів цитотрофобласта в структури матково-плацентарної ділянки та міометрію при залізодефіцитній анемії вагітних.
3. Встановити клітинні та молекулярні механізми порушень гестаційної трансформації матково-плацентарної ділянки та міометрію при залізодефіцитній анемії вагітних.
4. З'ясувати морфо-функційний стан міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних.
5. Уточнити роль морфологічних змін судин у розвитку порушень міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних.

6. Встановити особливості компенсаторних реакцій в матково-плацентарній ділянці і міометрії при залізодефіцитній анемії вагітних.
7. Розкрити морфогенез патології хоріальних ворсинок плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних.
8. Сформулювати концепцію механізмів розвитку матково-плацентарної форми плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних.
9. Розробити морфологічні критерії діагностики матково-плацентарної форми плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних.

Об'єкт дослідження. Матково-плацентарна форма плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних.

Предмет дослідження. Структурна складова матково-плацентарної форми плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних.

Методи дослідження: органометричні, загальногістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, морфометричні (цифрова комп'ютерна гістостереометрія, цифрова комп'ютерна мікроденситометрія, цифрова комп'ютерна мікроспектрометрія), ультрасонометричні, статистичні методи дослідження; клінічний аналіз перебігу вагітності за матеріалами медичної документації.

Наукова новизна одержаних результатів. В результаті проведених досліджень вперше встановлено, що залізодефіцитна анемія спричиняє в матково-плацентарній ділянці ознаки гестаційної незрілості, вираженість яких узгоджується зі ступенем анемії. Зокрема, у матково-плацентарній ділянці при ЗДАВ II – III ступенів відсутні адекватні гестаційні зміни у $60 \pm 0,1\%$ спіральних артерій, а недостатність венозного русла представлена різким зменшенням кількості вен до $4,4 \pm 0,22$ на 1×10^{-6} м² площі гістологічного зрізу та ознаками застійних явищ на рівні мікроциркуляторного русла, переважно у проекції периферійних відділів плаценти.

Вперше з метою оцінки гестаційної незрілості матково-плацентарної ділянки залежно від ступеня ЗДАВ та визначення критеріїв діагностики матково-плацентарної форми ХПН, у дослідженні застосована методика

імуногістохімічної візуалізації віментину у стінках судин, децидуальній тканині та міометрії у проекції плацентарного ложа, а також у фокусах новоутворення судин. Відмічене зростання імуноекспресії віментину в стінках спіральних артерій МПД у спостереженнях зі ЗДАВ вказувало на збереження частини лейкоцитів при неповній гестаційній трансформації артерій. Виявлені особливості концентрації віментину у стінках мікроциркуляторного русла відображали порушення процесів новоутворення судин у матково-плацентарній ділянці при ЗДАВ II–III ступенів, які різко обмежують можливість реалізації компенсаторних реакцій у матково-плацентарному контурі кровообігу. Вказані зміни були розцінені як морфологічні прояви матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності.

У дослідженні вперше була застосована імуногістохімічна методика на фактор von Willebrand на біоптатах матково-плацентарної ділянки та міометрію, яка методологічно дозволила оцінити процеси неоангіогенезу (новоутворення судин із стовбурових клітин-попередниць), васкулогенезу (перебудови існуючих судин), ендотеліальну дисфункцію диференційовано у різних типах кровоносних судин, процеси раннього та пізнього тромбоутворення, гестаційної перебудови спіральних артерій, утворення фібриноїду у матково-плацентарній ділянці і міометрії.

Відповідно до проведеного аналізу імуноекспресії віментину і фактору von Willebrand вперше встановлено, що морфологічними передумовами розвитку матково-плацентарної форми ХПН при гестації на фоні залізодефіцитної анемії II – III ступенів є дефіцит венозних судин стінки матки в ділянці плацентації і недостатність розвитку системи венозного відтоку від матково-плацентарного комплексу загалом, зумовлені, ймовірно, порушенням процесів гестаційної трансформації існуючих судин, неоангіогенезу і васкулогенезу. Залежно від ступеня залізодефіцитної анемії вагітних виявлено посилений апоїкіс ендотелію (форма апоптичної загибелі клітини із втратою зв'язків з сусідніми клітинами та екстрацелюлярним матриксом) і тромбоз судин різних типів у матково-плацентарній ділянці, а також надмірне відкладання фібриноїду в інтервільозному

просторі плаценти, що узгоджувалося з вираженістю дисциркуляторних явищ у матково-плацентарному комплексі та ступенем анемії.

Висунуто гіпотезу, що виявлення підсиленої імуногістохімічної експресії фактору von Willebrand як маркера можливого тромбоутворення в судинах матково-плацентарного контуру кровообігу та інтервільозному просторі при залізодефіцитній анемії вагітних II–III ступенів, слід розцінювати як передумови до запуску каскаду патологічних реакцій та розвитку акушерських ускладнень, пов'язаних з порушенням тону м'язів міометрія. Зокрема, у стінках міометріальних сегментів матково-плацентарних артерій виявлені ознаки глибокого ушкодження ендотелію (інтенсивного аноїкісу), зумовлені зростанням опору з боку недостатньо гестаційно трансформованих спіральних артерій МПД, що варто розцінювати як морфологічні передумови для розвитку скоротливої дисфункції міометрію.

Такі припущення мали підстави з огляду на результати гістохімічного дослідження міометрію за допомогою методики з хромотропом водним блакитним за Н.З.Слінченко. Залежно від ступеня гестаційної незрілості матково-плацентарної ділянки і ступеня анемії вагітної, в міометрії у проекції плаценти виявлено зростання хромотропофілії лейоміоцитів (як міри вільнорадикальної альтерації внутрішньоклітинних білків), питомого об'єму колагенових волокон у стромальному компоненті переважно периваскулярно.

Тлумачення описаних морфологічних особливостей матково-плацентарної ділянки та міометрію полягають в наступному: при залізодефіцитній анемії порушення венозного дренажу інтервільозного простору, гіперперфузію котиледонів, розлади регуляції тону м'язів міометрію варто розцінювати як передумови ушкодження синцитіотрофобласта хоріального дерева плаценти та розвитку плацентарної форми ХПН.

У роботі вперше з метою розкриття клітинних і молекулярних механізмів гестаційної незрілості структур матково-плацентарної ділянки та міометрію при гестації в умовах залізодефіциту здійснено оцінку цитотрофобластичної інвазії шляхом імуногістохімічного дослідження процесів регуляції чисельності клітин

екстравільозного трофобласта (проліферації і апоптозу) та його «інвазивної спроможності» шляхом імуновізуалізації металопротеїназ диференційовано у клітинах внутрішньосудинної (ендотелійзаміщуючої) та позасудинної фракцій. Вперше ідентифікацію інвазивного цитотрофобласта в матково-плацентарній ділянці здійснено шляхом поєднання методик з імуногістохімічного визначення плацентарного лактогену та протеїну Bcl-2.

На підставі імуногістохімічного дослідження вмісту і розподілу проапоптичного протеїну Вах і протиапоптичного протеїну Bcl-2, маркера клітинної проліферації протеїну Ki 67, матриксних металопротеїназ 2 і 9 у клітинах екстравільозного цитотрофобласта, вперше встановлено, що при гестації на фоні залізодефіцитної анемії I–II ступенів і при помірній гіпоксії спостерігається поглиблення інвазії цитотрофобласта у структури матково-плацентарної ділянки та збільшення дистанції вистилки ендотелійзаміщуючим цитотрофобластом стінок артерій і, як наслідок, більша ділятація просвіту спіральних та радіальних артерій матки для покращення газообміну в системі «мати-плацента-плід». В умовах наростання хронічної гіпоксії при залізодефіцитній анемії вагітних III ступеня виявлено ознаки згасання проліферації та інвазивної спроможності внутрішньосудинного і позасудинного цитотрофобласта, а також інтенсифікацію Вах-залежного апоптозу клітин ендотелійзаміщуючої його фракції у стінках спіральних артерій, що пояснює розвиток гестаційної незрілості матково-плацентарної ділянки.

У дослідженні вперше проаналізовано рівень обмеженого протеолізу та окиснювальної модифікації білків в ендотелії судин різних типів, екстравільозному цитотрофобласті, фібриноїді, лейоміоцитах матково-плацентарної ділянки та міометрію, а також у структурах хоріальних ворсинок плаценти. Встановлено, що при залізодефіцитній анемії вагітних як з клінічними ознаками хронічної плацентарної недостатності, так і без них рівень обмеженого протеолізу та окиснювальної модифікації білків вказаних локалізацій є суттєво вищим порівняно з фізіологічною гестацією.

Проведені морфологічні дослідження дозволили вперше сформулювати концепцію морфогенезу матково-плацентарної форми ХПН при залізодефіцитній анемії вагітних, суть якої полягає в наступному. В системі матково-плацентарного кровообігу на фоні анемії розвиваються своєрідні процеси: гемодинамічні порушення, обумовлені неповноцінною гестаційною перебудовою судин матково-плацентарної ділянки та міометрію, спричиняють неадекватну перфузію інтервільозного простору, плацентарну ішемію та оксидативний стрес, поглиблюючи ендотеліальну дисфункцію, яка в умовах залізодефіциту сприяє різкому обмеженню проліферативного потенціалу інвазивного цитотрофобласта, який, власне, і забезпечує гестаційну зрілість матково-плацентарної ділянки.

Вивчення органного рівня організації посліду, оцінка в гестаційному аспекті відсоткового співвідношення різних типів хоріальних ворсинок плаценти, імуногістохімічні дослідження продукції плацентарного лактогену та активності плацентарної лужної фосфатази при фізіологічній вагітності та на фоні залізодефіцитної анемії дозволили дійти висновку, що хронічна плацентарна недостатність при залізодефіцитній анемії вагітних характеризується гальмуванням розвитку хоріальних ворсинок плаценти, причому патологія хоріального дерева плаценти при анемії має вторинний характер. Хронічна плацентарна недостатність на органному рівні організації посліду проявляється недостатньою адаптацією товщини плаценти при хронічній гіперперфузії інтервільозного простору та за довготривалих несприятливих умов для хоріальних ворсинок, що є передумовою для суттєвого зменшення ефективності пристосувальних процесів в органі та можливості компенсації плацентарної недостатності.

Вперше запропоновані морфологічні критерії діагностики матково-плацентарної форми плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних: встановлення морфологічних ознак гестаційної незрілості матково-плацентарної ділянки, гемодинамічних розладів, посилене відкладання фібриноїду в інтервільозному просторі, гальмування розвитку хоріальних ворсинок плаценти.

Практичне значення одержаних результатів. У результаті проведених досліджень вирішено актуальну науково-практичну проблему патоморфологічної діагностики матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних шляхом узагальнення власних результатів патоморфологічного дослідження матково-плацентарної ділянки, міометрію і хоріону та розроблено концепцію механізмів розвитку матково-плацентарної форми недостатності плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних.

За виконаними науковими дослідженнями видано методичні рекомендації «Морфологічне визначення гестаційного терміну хоріального дерева та матково-плацентарної ділянки посліду» (51.16/162.16) МОЗ України (2016 р.) (додаток А), результати впроваджено у практичну та наукову діяльність 14 вищих медичних (фармацевтичних) навчальних закладів МОЗ України, 3 академій післядипломної освіти МОЗ України та установ сфери охорони здоров'я України згідно реєстру Українського центру наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (додатки Б, Г – З). Отримано патент на корисну модель № 141834 «Спосіб біопсії матково-плацентарної ділянки та міометрію» (додаток В).

Особистий внесок здобувача. Ідею, мету, завдання і дизайн дисертаційного дослідження висунуто та сформульовано самостійно. Спільно з доктором медичних наук, професором І.С.Давиденком виконано імуногістохімічні методики. Забір матеріалу для морфологічних досліджень здійснено за участі лікаря-акушер-гінеколога вищої кваліфікаційної категорії В.М.Завалецького. Виконання органометричних, загальногістологічних, гістохімічних, морфометричних (цифрова комп'ютерна гістостереометрія, цифрова комп'ютерна мікроденситометрія, цифрова комп'ютерна мікроспектрометрія), інтерпретація результатів імуногістохімічних досліджень, статистична обробка цифрового матеріалу, аналіз результатів доплерометричних та ультрасонографічних досліджень, матеріалів історій пологів, наукової

літератури з даної проблеми, узагальнення отриманих результатів, обґрунтування висновків та практичних рекомендацій, написання всіх розділів дисертації, підготовка і подача до друку наукових публікацій, виступи на науково-практичних конференціях здобувачем здійснені самостійно. В наукових працях, опублікованих у співавторстві, інтерпретація та аналіз результатів досліджень, ключові ідеї, положення та висновки належать дисертанту.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на: VIII Конгресі патологів України (Полтава, травень 2008 р.), міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної та теоретичної медицини» (Суми, 10-13 квітня 2013 р.), науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Значення морфологічних наук на сучасному етапі розвитку медицини» (Чернівці, 26-27 листопада 2014 р.), VI-й, VII-й та VIII-й Міжнародних медико-фармацевтичних конференціях студентів та молодих вчених (Чернівці, 2009-2011 рр.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перинатальна охорона плода: проблеми, наслідки, перспективи» (Чернівці, 14-15 квітня 2011 р.), 10-й Ювілейній медико-фармацевтичній конференції студентів і молодих вчених «Актуальні проблеми медицини і фармації» (Чернівці, 27-28 березня 2013 р.), 6th Lublin International Medical Congress (Lublin, Poland, 28-30 November 2019), XXXII International Scientific and Practical Conference «Actual problems of modern science and practice» (Boston, USA, June 29–July 02 2021 p.), V International Scientific and Practical Conference «Results of modern scientific research and development» (Madrid, Spain, 25-27 July, 2021 p.), II International Scientific and Practical Conference «Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects» (Berlin, Germany, 1-3 August, 2021 p.), підсумкових науково-практичних конференціях професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2014-2023 рр.).

Відомості про апробацію результатів дослідження наведені в додатку I.

Публікації за темою дисертації. За результатами досліджень, викладених в дисертаційній роботі, опубліковано 46 наукових праць, у тому числі: 22 статті, з них – 3 статті у закордонних виданнях, що індексуються наукометричною базою Scopus, 15 – у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України (3 статті є одноосібними), 4 статті в індексованих періодичних наукових журналах закордоном, 22 тез у збірниках матеріалів міжнародних та всеукраїнських науково-практичних конференцій, 1 методичні рекомендації МОЗ України. Отримано 1 патент на корисну модель (додаток И).

Структура та обсяг дисертації. Дисертація оформлена за класичною загальноприйнятою схемою, викладена українською мовою, включає анотацію, вступ, огляд літератури, опис матеріалу і методів дослідження, трьох розділів результатів власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. Дисертація викладена на 348 сторінках (основного тексту 259 сторінок), містить 66 рисунків та 57 таблиць. Список використаних джерел включає 500 найменувань, з них 57 кирилицею та 443 латиницею.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОМОРФОЛОГІЇ
МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДІЛЯНКИ ТА МІОМЕТРІЮ
ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІЙ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Основними завданнями сучасного акушерства є створення оптимальних умов для здійснення жінкою функції материнства, збереження її здоров'я та забезпечення народження здорового потомства [2, 10, 33, 41, 55, 201].

Численними дослідженнями показано, що понад 60% перинатальної патології розвивається в антенатальному періоді, а основною причиною її розвитку є плацентарна дисфункція (плацентарна недостатність), яка має багатофакторну природу. Вплив різноманітних причин призводить до формування комплексу порушень транспортної, бар'єрної, трофічної, ендокринної і метаболічної функцій плаценти, а вказані зміни лежать в основі патології плоду і новонародженого [3, 11, 34, 39, 42, 47, 54, 92, 210, 256, 465].

Плацента відіграє активну роль у програмуванні плода під час внутрішньоутробного життя [80, 107, 364], а гестаційна зрілість плаценти з повністю диференційованими ворсинками хоріального дерева і адекватна капіляризація ворсинок необхідні для спонтанної індукції пологів [82, 363]. Плацента виконує унікальну роль і як провідник кисню до кровообігу плода, і як значний споживач кисню для підтримки власного метаболізму, тому в умовах обмежених ресурсів кисню між цими потребами виникає конкуренція [95, 131, 163, 369, 379, 441, 475, 493].

Анемія вагітних – одна з найактуальніших проблем акушерства на сучасному етапі. Залізодефіцитна анемія вагітних (ЗДАВ) – патологічний стан, який характеризується порушенням синтезу гемоглобіну та еритропоезу внаслідок дефіциту заліза в організмі вагітної жінки [171]. Основна причина дефіциту заліза в жіночому організмі пов'язана з підвищеною потребою в цьому елементі в період виношування дитини. Іноді анемія під час вагітності

обумовлена хронічними захворюваннями травної системи, печінки, дефіцитом вітамінів, важливих для засвоєння заліза. Зниження гемоглобіну може спостерігатися ще до зачаття дитини [61, 100, 112, 284].

Під час вагітності потреба у залізі значно зростає – від 0,8 мг/день у I триместрі до 7,5 мг/день у III триместрі (у середньому – 4,4 мг/ день). Це зумовлено виробленням більшої кількості еритроцитів внаслідок збільшення об'єму циркулюючої крові, ростом плаценти та плода і компенсацією втрат заліза під час пологів. На початку вагітності у 65 – 80% жінок східноєвропейських країн спостерігається прихований залізодефіцит, частота якого до III триместру вагітності сягає майже 90% [149, 171, 176, 179, 324]. Той факт, що залізодефіцит часто розвивається під час вагітності навіть в економічно розвинених країнах, свідчить про те, що лише фізіологічної адаптації часто недостатньо для задоволення підвищених потреб у цьому мікроелементі (Garzon S., 2020) [140, 186]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, недиагностовані й неліковані латентний залізодефіцит або залізодефіцитна анемія у вагітних можуть значно впливати на здоров'я матері та плода й підвищувати рівень материнської та дитячої смертності [470]. Анемія, змінюючи гомеостаз материнського організму внаслідок обмінних, волемічних, гормональних, імунологічних та інших порушень, спричинює розвиток акушерських ускладнень, частота яких прямо залежить від ступеня тяжкості залізодефіциту [21, 52, 189]. Ранній токсикоз у пацієток із ЗДАВ розвивається у 23 – 28% випадків; загроза переривання вагітності трапляється в 12 – 15% випадків, а передчасні пологи — в 11 – 42% випадків. У вагітних із дефіцитом заліза у 2–3 рази частіше, ніж у жінок із нормальним рівнем гемоглобіну, виникає гестоз. Поєднання ЗДАВ і гестозу спостерігається у 14,5 – 50 % жінок [5, 8, 13, 32, 57, 81, 85, 153, 289].

Перебіг пологів у кожної другої жінки з анемією ускладнюється несвоєчасним вилиттям навколоплідних вод. Порушення тканинного метаболізму призводить до зниження скорочувальної функції міометрію, розвитку слабкості пологової діяльності практично у 10 – 15% спостережень ЗДАВ і, в результаті, до збільшення обсягу патологічної крововтрати в пологах і післяпологовому періоді,

що діагностується у 7,8 – 23,6% породіль [258, 369]. При цьому обсяг крововтрати в послідовому і ранньому післяпологовому періодах пропорційний тяжкості анемії [204, 319, 284, 394].

У структурі ускладнень, що виникають на тлі залізодефіцитної анемії, значне місце посідають зміни у фетоплацентарному комплексі з розвитком плацентарної недостатності, зумовленої різким зниженням рівня заліза в плаценті, зміною активності дихальних ферментів і металопротеїназ. Ризики можливих ускладнень залежать від тяжкості перебігу анемії [125, 140, 171, 189].

Ступінь та характер впливу на плід патологічних процесів, які можуть розвиватися в жіночому організмі протягом вагітності, визначаються багатьма факторами: терміном гестації, тривалістю впливу, станом компенсаторно-приспосувальних механізмів в системі «мати-плацента-плід» [5, 13, 153, 163, 423].

1. Морфологічна діагностика видів плацентарної недостатності на сучасному етапі.

Для патологоанатома функційна система «мати-плацента-плід» представляє особливий інтерес, оскільки багато її компонентів можуть бути досліджені морфологічно з метою аналізу анте- і перинатальної патології [95, 101, 106, 359, 360].

Визначення механізмів формування плацентарної недостатності (ПН) вимагає диференційованого підходу, зокрема, урахування особливостей морфогенезу складових фетоплацентарного комплексу, причому у гестаційному аспекті. Така характеристика посліду повинна включати оцінку фетоплацентарного кровообігу, морфології хоріального дерева, проявів компенсаторних процесів в плаценті, імуноморфологічних зсувів, ендокринної функції, а також повноцінності плацентарного бар'єру [14, 36, 63, 77, 105, 108].

Основні події, які визначають процеси формування і росту плаценти, а також виконання її функцій, відбуваються в зоні поділу кровотоку матері та плоду – в децидуальній оболонці. Як показують численні дослідження, порушення процесів активації і диференціювання клітин при формуванні децидуальної

тканини в матці сприяє розвитку акушерської та перинатальної патології [109, 164, 199, 207, 220, 262, 431, 486].

Останнім часом увага дослідників прикута до ролі матриксних білків, цитокінів, факторів ангиогенезу, ендотелію судин матки у регуляції імплантації, плацентації та формування матково-плацентарного комплексу, а також розвитку патології вагітності, починаючи з етапу інвазії бластоцисти і до початку пологової діяльності [66, 91, 115, 184, 397, 416].

Вивчення молекулярних процесів в структурах матково-плацентарної ділянки при фізіологічній вагітності та у разі її патологічного перебігу відкриває нові аспекти в розумінні патогенезу ускладнень гестації і розширює можливості їх терапії [75, 76, 117, 151, 244, 478, 486].

Деталі ключового механізму плацентації – інвазії цитотрофобласта в стінку матки людини – вивчені недостатньо (Chen H., 2021). Цитотрофобластична інвазія (ЦТІ) є процесом міграції клітин цитотрофобласта (ЦТ) з плодового яйця в ендометрій і міометрій, де вони вибірково проникають в артерії матки і модифікують їх в розширені судинні канали, які забезпечують притік набагато більшого об'єму крові до плацентарного ложа. Завдяки цьому встановлюється матково-плацентарний кровообіг, від якого залежать ріст ембріона і плода, тобто успішне завершення вагітності або її втрата на різних етапах [330, 255, 409, 428]. Термін «плацентарне ложе» був введений для опису материнсько-фетального інтерфейсу (тобто області, в якій плацента прикріплюється до матки). Відповідна васкуляризація цієї ділянки має життєво важливе значення для розвитку плода; тому зараз проводяться систематичні дослідження цієї області [358].

Більшість досліджень в даному напрямку ведеться в основному на матеріалі ранніх термінів вагітності, проте процес ЦТІ на цьому етапі не завершується, в II-III триместрах гестації інвазія продовжується. Подальша перебудова радіальних артерій матки забезпечує приріст материнського кровотоку до міжворсинчастого простору плаценти, що великою мірою визначає результат вагітності [66, 67, 102, 216, 268, 295, 397, 402, 415, 480].

Який же напрямок диференціювання клітин, задіяних в процесі інвазії цитотрофобласта? Позаворсинчастий (інвазивний) ЦТ традиційно поділяють на інтерстиційний (ІЦ), багатоядерні гігантські клітини (БГК) та внутрішньосудинний або ендovasкулярний цитотрофобласт (ЕЦ) [106, 122, 226].

Вже через 2 тижні після запліднення два види інвазивного цитотрофобласта можна розпізнати в місці імплантації в стінці матки: інтерстиційний трофобласт, клітини якого колонізують децидуальну строму, і внутрішньосудинний трофобласт, клітини якого здатні пенетрувати стінки спіральних артерій матки. Поступова модифікація спіральних артерій вважається критичним кроком у плацентазії [202, 296, 457, 486, 488]. У перші тижні вагітності клітини ЕЦ закупорюють просвіти спіральних артерій, ймовірно, щоб запобігти передчасному притоку крові до плаценти, що починає розвиватися, таким чином захищаючи ворсинки від раннього пошкодження через окиснювальний стрес і, як наслідок, втрати зародка [255, 397, 401, 433]. Однак, у міру переходу ембріона від гістіотрофного до гемотрофного живлення після 10-го тижня вагітності, так звані трофобластичні пробки розчиняються і ендотеліальний шар спіральних артерій заміщується ЕЦ [66, 87, 230, 295, 402, 429].

Клітини інтерстиційного трофобласта накопичуються в м'язовому шарі стінок спіральних артерій, сприяючи їх еластолізу та деградації спільно з децидуальними макрофагами та природніми клітинами-кілерами матки [151, 278, 478, 486]. Вважається, що природні клітини-кілери, чисельність яких зростає під час секреторної фази менструального циклу і ранньої вагітності, ініціюють гестаційне ремоделювання шляхом індукції апоптозу клітин гладеньких м'язів судин, тоді як клітини ІЦ завершують цей процес. Ці модифікації перетворюють спіральні артерії в сильно розширені судини, що забезпечує низький тиск притоку крові до плаценти і плоду, що розвивається [285, 387, 402, 491]. Обидві фракції інвазивного трофобласта експресують молекули адгезії, імітуючи ендотеліальний фенотип, що є необхідним під час інвазії та для заміни материнських ендотеліальних клітин [390, 397, 404, 487, 491, 497].

Про дефекти ремоделювання стінок спіральних артерій, зокрема їх міометріальних сегментів, повідомляється в наукових працях щодо ускладнень вагітності, таких як прееклампсія, затримка розвитку плода, передчасні пологи, аборти та мертвонародження. При цьому як основні проблеми розглядаються збої в імунологічному сприйнятті плаценти, децидуальної функції та/або аномальна інвазія та диференціація трофобласта [102, 145, 148, 206, 262, 421, 406].

Упродовж перших тижнів вагітності клітини ендovasкулярного трофобласта також мігрують у децидуальні лімфатичні судини та вени, ще до того, як відбудеться ремоделювання артерій [200, 226, 467]. Чисельність ЕЦ в лімфатичних і венозних судинах виявлялася нижчою при рецидивних абортах, що свідчить про те, що разом із дефектами гестаційного ремоделювання спіральних артерій, невдала взаємодія ЕЦ з іншими типами судин матки може сприяти ускладненням вагітності [181, 192, 222, 233, 236, 339, 480, 488, 490].

Відомо, що на шляху ЦТІ з основ якірних ворсинок в міометрії цитотрофобласт змінює експресію факторів і структуру рецепторів, які відіграють важливу роль у васкуло- та ангиогенезі (VEGFR 1-3, розчинний VEGFR-1, VEGF-A, VEGF-G і плацентарний ростовий фактор PlGF) [115, 151, 226, 244, 255, 453].

Неоангиогенез в плаценті і становлення матково-плацентарного кровотоку є ключовими подіями, які необхідні для забезпечення основних функцій плаценти. Упродовж всього періоду вагітності в плаценті з різною інтенсивністю протікають два процеси: неоангиогенез – новоутворення судин з клітин-попередниць ендотеліоцитів ангиобластів та васкулогенез – розвиток судин з вже існуючих. Формування капілярів *de novo* в первинних ворсинках хоріона спостерігається з 21-го дня після запліднення [75, 76, 84, 97, 117, 349, 355, 484].

Починаючи з цього моменту і до кінця I триместру вагітності, ангиогенез відбувається в умовах відносної гіпоксії і має переважно розгалужений характер, коли зростає кількість судин, але не відбуваються їхні якісні зміни. З 26-го тижня гестації і до моменту пологів ангиогенез набуває інших рис: матково-плацентарний кровотік досягає максимальної інтенсивності і формуються крупні, незначно розгалужені судини, ворсинки, що і виступає основним місцем

газообміну та відбувається в умовах відносної нормоксії [163, 494]. Продукція факторів ангіогенезу починається на ранніх етапах росту плода ще до початку формування плаценти і ремоделювання материнських судин. На даний час відомо, що окрім регуляції процесів ангіогенезу більшість цих факторів регулює процеси диференціювання і проліферації клітин, що проявляється у їхньому впливі на процеси інвазії трофобласта [144, 248, 249, 267, 291, 411, 418, 495].

Останнім часом велика увага дослідників прикута до вивчення змін експресії згаданих факторів в плаценті при різних патологічних станах. Зокрема, до сімейства судинно-ендотеліальних білків – плацентарного ростового фактору (PIGF) і судинно-ендотеліального ростового фактору (VEGF), які в принципі є важливими факторами регуляції ангіогенезу в різних тканинах та органах людини і реалізують свої ефекти за допомогою тирозинкіназних рецепторів flt-1 (VEGF-R1) і flk-1 (VEGF-R2, KDR) [75, 76, 244, 272, 275, 277, 374, 464, 481, 487, 500].

У процесах неоангіогенезу в плаценті бере участь також ангіогенін. Цей білок був вперше виділений з пухлинної тканини, де він є індуктором неоваскуляризації. Пізніше його було також ідентифіковано в плаценті та показано його присутність в інших тканинах. Крім індукції неоваскуляризації, ангіогенін володіє також рибонуклеазною активністю. В плацентах жінок з внутрішньоутробною затримкою розвитку плода було виявлено підвищений рівень експресії цього білка [64, 79, 97, 139].

В нормі в тканинах дорослого організму процеси ангіогенезу відсутні. Винятком з цього правила є тканини жіночої репродуктивної сфери, де циклічно упродовж репродуктивного періоду протікають процеси неоангіогенезу і ремоделювання тканин. На ендотеліальних і гладком'язових клітинах судин присутні α -і β -рецептори естрогенів, які є потужними регуляторами ангіогенезу [78, 135]. Процеси ангіогенезу протікають протягом усього періоду гестації, починаючи з ранніх термінів. Найбільша активність цих явищ має місце, безперечно, на стадії формування кровоносної системи і становлення гемохоріальної плаценти, однак упродовж подальшого періоду гестації неоангіогенез і васкулогенез забезпечують постійне оновлення капілярного русла

і добудову нових судин матково-плацентарної ділянки [157, 161]. У разі впливу несприятливих факторів компенсаторна стимуляція процесів ангіогенезу дозволяє зберегти адекватне забезпечення зростаючого плода киснем і поживними речовинами [192, 267, 291, 340, 344, 423].

Під час диференціювання цитотрофобласта редукуються рецептори, які є специфічними для клітин ЦТ у складі епітелію ворсин, наприклад інтегрин $\alpha 1\beta 1$. У лізисі екстрацелюлярного матриксу, стромі, ендотелію беруть участь специфічні металопротеїнази (MMPs), які синтезуються інвазивним ЦТ [163, 194, 292, 304, 343]. Зміни екстрацелюлярного матриксу, його склад, диференціювання клітин ЦТ можна зафіксувати та оцінити за допомогою імуногістохімічного методу, зокрема з використанням маркерів цитокератинів 7 і 8 з подальшою морфометрією [1, 102, 206, 226, 346, 358].

В результаті впливу інвазивних інтерстиційних клітин ЦТ на спіральні, а в подальшому і радіальні артерії, вони перетворюються в широкі ендо- і міометріальні сегменти матково-плацентарних артерій. Використання антитіл проти цитокератину 8 дозволяє імуновізуалізувати ІЦ [226]. За відсутності необхідної перебудови радіальних артерій висока інтенсивність і турбулентність току крові у міжворсинчастому просторі призводить до пошкодження архітектоники ворсинок, у тому числі якірних [18, 37, 358, 406]. До кінця вагітності матково-плацентарні артерії стають коротшими і менш звивистими, мішковидними, більшого діаметру. Наявні дані, що інвазивний трофобласт стимулює продукцію ангіогенних факторів [66, 122, 202, 272, 402, 448, 481].

Ендоваскулярний інвазивний цитотрофобласт необхідний для ремоделювання крупних радіальних артерій, оскільки мета і унікальні властивості ендоваскулярних трофобластних клітин полягають у здатності імітувати фенотип ендотеліальних клітин і вбудовуватися зсередини в стінки радіальних артерій для подальшої їх трансформації з лізисом еластичного і м'язового компонентів та заміщенням фібриноїдом [387, 397, 404, 490, 491]. ЕЦ відрізняється не лише своєю локалізацією, а й деякими властивостями. Механізм проникнення цього ЦТ в ендотеліальну вистилку складний, він опосередкований через кадгерин і Fas-

ліганд/Fas-сигнальну систему [275, 295, 487]. Наявні дані, що цьому сприяє фагоцитоз ендovasкулярним ЦТ ендотеліальних клітин [286, 315, 378, 397, 495].

За даними Kong X, Chen X, Ou S, Wang W, Li R. (2022), багатоядерні гігантські клітини упродовж другої хвилі ЦТІ, поширюючись в центральних відділах матково-плацентарної ділянки на межі з міометрієм, начебто зустрівши перешкоду, утворюють великі скупчення в міжм'язових прошарках [261]. З 33-го тижня гестації інвазія затухає, але на її межі в міометрії завжди визначаються БГК; в 37-40 тижнів в багатьох ділянках міометрію центральної зони плацентарної площадки вони переважають. Структура БГК має характерні особливості: високий ядерно-цитоплазматичний індекс, розвинений комплекс Гольджі, багато цистерн ендоплазматичної сітки, в цитоплазмі визначаються кластери глікогену і краплини ліпідів, що може свідчити про синтез білків, ферментів і гормонів для автокринної стимуляції інвазії [184, 226, 261, 330, 404].

Разом з тим залишається відкритим питання: гігантські багатоядерні клітини – це фінал цитотрофобластичної інвазії, оскільки ці клітини локалізуються на крайній межі інвазивного процесу в міометрії, чи це агрегація активних клітин для посилення їх протеолітичної функції, своєрідний резерв ЦТІ? Адже від цього процесу напряду залежить можливість реалізації компенсаторно-приспосувальних реакцій в матково-плацентарному комплексі і врешті сприятливе завершення вагітності.

Для кращого уявлення про можливі механізми порушення цитотрофобластичної інвазії у матково-плацентарній ділянці і міометрії у другій половині вагітності і, як наслідок, перфузії міжворсинчастого простору, слід зупинитися на факторах регуляції інвазії цитотрофобласта.

Варто відмітити, що первинний ворсинчастий трофобласт, вступаючи на шлях міграції та формуючи проліферати в основах якірних ворсинок, принципово змінює не лише зовнішню рецепторну структуру, а й різноманітні внутрішні механізми. Цей поділ і сам процес регулюються транскрипційними факторами [221, 225, 255, 260, 335, 401]. На експресію генів впливає ряд білків і ферментів: так, посилюють інвазію плацентарний протеїн-13 (PP 13), який запускає інвазію, а

також плацентарний протеїн А (РАРР-А), концентрація якого зростає у сироватці крові жінки упродовж вагітності і знижується після пологів, – він сприяє інвазії [82, 107, 261, 363, 459, 500].

Вкрай необхідний лізис екстрацелюлярного матриксу на шляху інвазивного цитотрофобласта і багатоядерних гігантських клітин регулюється автокринно за допомогою тканинних інгібіторів металопротеїназ TIMPs, які експресуються клітинами трофобласта *in vivo* [477]. TIMP-1 впливає на всі металопротеїнази в активній формі і на металопротеїназу 9 (ММР-9) в латентній формі [133, 304]. TIMP-2 є специфічним для металопротеїнази 2 (ММР-2), TIMP-3 діє на всі типи металопротеїназ у людини [304, 343, 347]. В інвазивному цитотрофобласті доношеної плаценти після пологів спостерігається висока активність TIMPs, ці субстанції можуть виявлятися в екстрацелюлярному матриксі і фібриноїді в області фібронектинпозитивних фібрил, занурених в гепаран-сульфат і вітронектин [168, 253, 351, 392, 437, 499].

Кисень – один з найважливіших регуляторів процесу ЦТІ. Низька концентрація кисню впливає на транскрипційні фактори на біохімічному рівні, змінюючи процес диференціювання трофобласта та експресію генів [163]. Васкуляризація матки напряму залежить від вмісту кисню в повітрі, що встановлено експериментально на щурах [66, 67, 103, 181, 237, 291].

Вплив кисню неоднозначний. Надто низький його парціальний тиск у щурів зменшує частку інвазивного і підвищує об'єм ендovasкулярного цитотрофобласта [95, 163, 294, 358]. Ймовірно, це адаптивний механізм.

Гіпоксія матері сприяє активації цитотрофобласта та поширення його не лише в зону спіральних артерій ендометрію, але й на значно довшу дистанцію та інкорпорацію в стінки радіальних артерій матки [102, 206]. Гіпоксія впливає на ініціацію ЦТ не весь термін гестації, а в певний проміжок часу, так зване гестаційне вікно [226]. В нормі насичення киснем материнської крові, яка омиває плацентарні ворсини, упродовж 10 – 12 тижнів гестації не перевищує 20 мм рт. ст., зростаючи до 40 – 80 мм рт. ст. в II і III триместрах [333, 352]. Ембріональний та ранній плацентарний розвиток відбуваються на фоні низького вмісту кисню

завдяки транспорту поживних речовин з материнської крові і секреції материнськими ендометріальними залозами, названими гістіотрофними [184, 255, 260, 286, 296, 401, 448, 486].

Первинна надмірна перфузія міжворсинчастого простору під час перших 10 тижнів гестації підвищує ризик втрати вагітності через пошкоджуючі ефекти реактивних похідних кисню [163, 250]. В період становлення міжворсинчастого кровотоку (11 – 12 тижнів після запліднення) відмічається значне зростання активності антиоксидантних ферментів: каталази, глутатіон-пероксидази, Mn-, Zn-супероксиддисмутази в плацентарній тканині [369, 386, 410, 419].

Зростання вмісту кисню у міжворсинчастому просторі плаценти значною мірою відбувається у II – III триместрах, досягаючи 40 мм рт. ст. у III триместрі [358]. Серед транскрипційних факторів, контрольованих киснем, особливе місце займає HIF – гіпоксійно-індуцибельний фактор-1: промоутер транскрипції в період гіпоксії, він підтримує нормальну плацентарну функцію в цей період [276]. HIF α може опосередковано регулювати клітинну проліферацію і апоптоз через гени p53, p21 і Bcl-2 [78, 144, 218, 249, 297, 326, 411, 463, 471].

У науковій літературі наявні дані про те, що при гіпоксичних станах материнського організму, зокрема при анемії вагітної, спостерігаються посилені цитотрофобластична інвазія та більша дилатація просвітів спіральних артерій матково-плацентарної ділянки, проліферація клітин в плацентарних ворсинках і врешті змінюються структура та інтенсивність периферійного газообміну в сторону його покращення [18, 81, 415, 423]. Такі явища можуть бути розцінені як адаптивна реакція для посилення транспорту кисню між плацентою та плодом [163, 188, 257, 319, 394, 423].

Колективом дослідників Velicky P, Knöfler M, Pollheimer J. (2016) показано, що адаптивний процес в плаценті жінок з анемією не обмежується плацентарними ворсинками і включає покращення материнської оксигенації на рівні спіральних артерій з більш глибокою інвазією та дилатацією маткових радіальних артерій [459]. Разом з тим більше виражена гіпоксія (при культивуванні клітин на фоні 1% оксигенації) супроводжується зниженням

проліферації клітин в I триместрі і редукцією диференціювання цитотрофобласта в плаценті, в хоріальних структурах якої спостерігається посилена апоптична загибель клітин [291, 369, 419, 471].

Redline R. W. (2015), Khong T. Y., Mooney E. E., Ariel I. та ін. (2016) була подана із роз'ясненнями класифікація патологічних процесів в матково-плацентарному комплексі «Placental classification (incorporating the 2014 Amsterdam Placental Workshop Group criteria)», згідно з якою різноманітні патологічні стани материнського організму провокують певні порушення цитотрофобластичної інвазії та ремоделювання судин матково-плацентарної ділянки [253, 375, 376]. Колективом науковців Harris L. K., Benagiano M., D'Elia M. M., Brosens I., Benagiano G. (2019) морфологічно обґрунтовано, що адекватна терміну вагітності ЦТІ є ключовим механізмом у морфогенезі плацентарного ложа матки та нормальної гестації, а її порушення лежать в основі розвитку ускладнень вагітності [206].

Так, бластопатії часто супроводжуються недостатністю початкової та першої хвиль інвазії [102]. Недостатність другої хвилі інвазії, в свою чергу, може бути причиною гестозів, атерозу матково-плацентарних артерій, внутрішньоутробної затримки розвитку плода [91, 95, 206, 358, 428, 481]. Гіпертонічна хвороба та цукровий діабет матері, як системна патологія, можуть спричинити недостатність гестаційної перебудови спіральних і радіальних артерій матки [138, 402]. Прирощення, відшарування плаценти, міоми, склероз плацентарного ложа часто поєднуються з порушенням тканинних і клітинних співвідношень в матково-плацентарній ділянці [222, 236, 399, 444]. Наявні дані, що при прееклампсії інвазивний цитотрофобласт зберігає експресію адгезивних рецепторів, які характерні для попередньої популяції трофобласта, і недостатньо змінює рецептори, які забезпечують інвазію та/або імітують ендотеліальний фенотип: рівні VEGF та VEGFR-1 залишаються зниженими, разом з тим рівень PlGF не змінюється [358, 390, 415, 423].

У дослідженнях Staff A.C., Fjeldstad H.E., Fosheim I.K. (2022) та ін. висловлюється думка, що ключем до успішної плацентації та нормальної функції

плаценти є не лише фізіологічна трансформація плацентарного ложа з ремоделюванням матково-плацентарних спіральних артерій і цей складний процес не обмежується взаємодією між материнськими децидуальними імунними клітинами та інвазивним трофобластом в стінці матки. Дослідниками узагальнено інформацію щодо порушення екстраворсинчастої інвазії спіральних артерій матки при прееклампсії, а також коротко наведено нові концепції порушеної ендогландулярної та ендовенозної трофобластної інвазії [421].

Таким чином, на думку патогістологів, які вивчають проблему плацентарної недостатності, основною ланкою в порушенні матково-плацентарного кровотоку є недостатність другої хвилі інвазії ЦТ, при цьому мають місце порушення лізису гладком'язових елементів спіральних артерій, недостатнє внутрішньосудинне проникнення ЦТ, формуються неповноцінні матково-плацентарні артерії і неадекватний приріст матково-плацентарного кровотоку відповідно до терміну гестації. Наслідком таких «поломок» в процесі становлення матково-плацентарної гемодинаміки, доставка кисню і поживних речовин до плоду не підтримуються на належному рівні, що і проявляється у вигляді різного ступеня ПН [37, 83, 91, 95, 145, 216, 226, 402, 428, 429, 467, 480].

Зміни стінок судин в жіночому організмі, які виникли ще до вагітності, негативно позначаються на інвазивній спроможності цитотрофобласта [102, 106, 181, 192]. Так, при тривалій артеріальній гіпертензії відбувається ремоделювання артеріальних судин у вигляді адаптивної морфо-функційної модифікації, яка характеризується зменшенням просвітів судин внаслідок потовщення медіального шару стінок. Схожим чином відбуваються зміни стінок судин при анемії [37, 98, 105, 131, 230, 288, 293, 312, 406, 421, 433].

Як відомо, компенсація гіпоксії тканин організму, зумовленої анемією, здійснюється за допомогою гемодинамічних і негемодинамічних механізмів [100, 149, 189, 245, 324]. Негемодинамічні механізми призводять до того, що менший об'єм крові, ніж при стані з нормальним вмістом гемоглобіну, віддає майже таку ж кількість кисню, що, в свою чергу, призводить до більшої його концентрації позаклітинно і токсичного ураження хоріального дерева [42, 227, 257, 319, 415].

Основний вплив на судинну стінку мають гемодинамічні механізми, які реалізуються завдяки симпатичного впливу (збільшення серцевого викиду, ударного об'єму і частоти серцевих скорочень). Наприклад, при анемії середньої тяжкості компенсація досягається збільшенням серцевого викиду (на 22%) [83, 186, 298, 381]. Відбуваються компенсаторне потовщення медії та інтими, збільшення жорсткості судинної стінки. Крім того, у відповідь на гіпоксію істотно зростає викид в периферійну кров клітин кісткового мозку, які, залежно від оточення, можуть диференціюватися в ендотеліальні і гладком'язові клітини, що призводить до ще більшого потовщення стінки судини і наростання її ригідності [145, 192, 284, 298, 324, 369, 342, 387].

Дослідженнями Schiffer V, Evers L, de Haas S, Ghossein-Doha C, Al-Nasiry S, Spaanderman M. (2020) показано, що одним з провідних факторів ПН є порушення матково-плацентарного кровообігу, в основі якого закладені морфо-функційні зміни судинної системи і окремих її компонентів, причому особливе значення автори надають порушенням в басейні спіральних артерій і міжворсинчастого простору, спровокованим ендотеліальною дисфункцією і оксидативним стресом [402].

Протягом багатьох років ендотелій розглядався як пасивна, з атромбогенною функцією розділова поверхня між циркулюючої кров'ю і тканинами судин, однак в останні десятиліття погляди на роль ендотелію переглянуті [74, 196, 381, 485]

Займаючи «стратегічну позицію», він виконує різноманітні функції. Ендотеліальний покрив судин, відіграючи надзвичайно важливу роль в організмі людини, має генетично детермінований набір функцій: бар'єрно-транспортну, метаболічну, функцію підтримки регуляції агрегатного стану крові, судинного тону, імунологічних реакцій, регуляції проліферативних процесів тощо. Антиагрегантні властивості ендотелію обумовлені переважно дією простагліцину і оксиду азоту, які шляхом активації синтезу вторинних месенджерів цАМФ і цГМФ інгібують агрегацію тромбоцитів [124, 139, 146, 195].

Антикоагулянтні властивості ендотелію обумовлені двома групами субстанцій (секреторні субстанції і мембрано-зв'язані молекули). До секреторних субстанцій відносять оксид азоту і простациклін, до мембрано-зв'язаних молекул – аннексин-5, тромбомодулін, екзо-АТФазу, гепарин. Ендотелій бере активну участь у регуляції судинного тону: дилатацію судин забезпечують гістамін, брадикінін, простациклін, оксид азоту. Потужним вазоконстрикторним ефектом володіють ендотелін-1, тромбоксан, ангіотензин-ІІ, серотонін [297, 332, 386, 474].

Низкою досліджень виявлено загальні закономірності продукції ендотеліальних факторів при фізіологічному перебігу вагітності. Вже з ранніх термінів вагітності спостерігається стимуляція функції ендотелію під впливом факторів формування матково-плацентарної ділянки, що проявляється в зростанні рівня постійно наявних сполук (оксиду азоту та простацикліну). Починаючи з ІІ триместру гестації, відзначається активація функції ендотелію в системі «мати-плацента-плід», що проявляється збільшенням продукції фактору Віллебранда, тромбоксану і ендотеліну-1 [190, 195, 214, 313, 370, 410].

Фактор Віллебранда (VWF) – плазмовий глікопротеїн, який відіграє центральну роль в гемостазі, сприяючи прикріпленню кров'яних пластинок до ушкоджених місць в кровоносних судинах. Специфічні рецептори до фактора Віллебранда виявлені як в мембрані кров'яних пластинок так і в субендотелії (екстрацелюлярному матриксі). Таким чином, фактор Віллебранда можна розцінювати як маркер пошкодженого судинного ендотелію, а зростання його експресії може свідчити також про активні процеси васкулогенезу, неоангіогенезу, проліферації гладком'язових клітин та апоптозу тромбоцитів [20, 190, 224, 370, 372].

Відомо, що фактор Віллебранда синтезується в ендотеліальних клітинах та мегакаріюцитах як внутрішньоклітинний протеїн у формі пропротеїну з молекулярною вагою 240 кДа. Перед секрецією з клітини попередник зрілого білка проходить стадії протеолітичного розщеплення, глікозування, карбоксилування та сульфатування. В плазмі крові фактор Віллебранда циркулює у вигляді ряду самоагрегуючих структур – від димерів до полімерів. Оскільки

ендотеліальні клітини синтезують фактор Віллебранда з надлишком, більша його частина зберігається всередині цих ендотеліальних клітин – в спеціальних органелах, які називаються тільцями Вейбеля-Паладе. Це так званий пул зберігання, звідки фактор Віллебранда секретується після стимуляції ендотеліальних клітин [78, 195, 371, 474].

У роботах Давиденко І.С., Гарвасюк О.В. (2016-2022) описано результати дослідження фактору Віллебранда у плацентах випадків вагітностей з передчасними пологам, адже в незрілій плаценті відбуваються бурхливі процеси ангиогенезу. В результаті проведення ряду імуногістохімічних досліджень, науковцями були визначені локалізації фактора Віллебранда в ендотеліоцитах кровоносних судин хоріальних ворсинок, інтервільозному фібриноїді та на поверхні синцитіотрофобласта хоріальних ворсинок плаценти [5].

Низкою робіт вищезгаданих дослідників показано, що найнижча імуногістохімічна концентрація VWF в ендотеліоцитах хоріального дерева плаценти при фізіологічній вагітності спостерігається у венах та артеріях стовбурових хоріальних ворсинок, найвища – в капілярах проміжних незрілих хоріальних ворсинок. Відмічаються висока концентрація VWF також в ендотеліоцитах капілярів термінальних та проміжних зрілих хоріальних ворсинок, і менша його концентрація – в капілярах стовбурових хоріальних ворсинок [5, 20].

В той же час, даних про особливості продукції фактору Віллебранда у судинах матково-плацентарної ділянки та міометрію у науковій літературі вкрай недостатньо.

За даними Борзенко І.Б. (2020) провідне місце серед причин материнської смертності в Україні стабільно займає гестоз, основною ланкою в патогенезі якого є ендотеліальна дисфункція [2]. Умовами для розвитку ендотеліальної дисфункції під час вагітності можуть бути генетична схильність, гемодинамічні порушення, обумовлені порушенням ЦТІ і неповноцінною гестаційною перебудовою спіральних артерій, плацентарна ішемія та оксидативний стрес [74, 195, 196, 332].

Ендотеліальна дисфункція при гестозі проявляється порушеною здатністю ендотелію забезпечувати ендотелійзалежну вазодилатацію внаслідок дисбалансу

синтезу і вивільнення судинорозширювальних, антиагрегантних і антикоагулянтних факторів з одного боку, і вазоконстрикторів та проагрегантів з іншого. В першу чергу активуються тромбоцити, зростає їх агрегація, підвищується вміст продуктів тромбоцитарного походження – тромбомодуляторів (тромбоксану А₂, факторів Віллебранда і активації тромбоцитів, АДФ, інгібітору активації плазміногену – PAI-1), які вказують на наявність дисфункції ендотелію [74, 78, 196, 386, 372, 497].

З періоду другої хвилі інвазії цитотрофобласта (16-18 тижнів гестації) в сироватці крові вагітної зростає вміст тромбомодуліну і фібронектину, що дозволяє висловити припущення про формування синдрому ендотеліальної дисфункції у фетоплацентарному комплексі навіть при фізіологічному перебігу вагітності [66, 82, 95, 480, 500].

Таким чином, ґрунтуючись на даних літератури, можна дійти висновку, що повноцінність процесів плацентації, адекватність морфогенезу матково-плацентарного комплексу в цілому упродовж вагітності та компенсаторно-приспосувальні можливості в системі «мати-плацента-плід» є складними, до кінця не вивченими процесами реалізації ефектів величезного числа регуляторних одиниць. В цьому контексті подальші дослідження варто спрямовувати на перевід базових знань про фактори та механізми, які визначають перебіг ключових подій гестації, в діагностичні методи і, можливо, тести для ранньої діагностики різних акушерських ускладнень.

Загально визнаними в структурі патології перинатального періоду, захворюваності та смертності новонароджених в даний час є так звані великі акушерські синдроми (The Great obstetrical syndromes), серед клінічних проявів яких найбільш важливе місце займає симптомокомплекс плацентарної недостатності із затримкою внутрішньоутробного розвитку плода [2, 3, 34, 46, 55, 135, 138, 201, 258, 333, 342, 465, 485].

За результатами аналізу наукової літератури бази даних Scopus з цієї проблеми, проведеного Hunt K. , Kennedy S. H., Vatish M. (2016), термінологія, що використовується для опису субоптимального рівня функції плаценти є дуже

варіабельною. Найбільш часто вживаними є «плацентарна недостатність» (74% опрацьованих джерел), «матково-плацентарна недостатність» (25% статей), «плацентарна дисфункція» (13% статей) і «плацентарна рестрикція» (11% статей) – загалом авторами було знайдено 17 різних термінів. На думку дослідників, «плацентарна недостатність» - термін, який найчастіше використовується в біомедичній літературі для опису недостатньої функції плаценти, є неточно визначеним і, здавалося б, не існує на міжнародному рівні узгодженого консенсусу щодо його патогномонічних ознак [220].

Автори фундаментальних праць з патології в системі «мати-плацента-плід» Benirschke K., Burton G.J., Baergen R.N. (2011) та патології матково-плацентарної ділянки Pijnenborg R., Brosens I., Romero R. (2010) визнали, що ключову роль у розвитку прееклампсії, передчасних пологів з неушкодженими або розривними плодовими оболонками, відшарування плаценти і загибелі плода відіграє патологія плацентарного ложа, переважно через ішемію, але, можливо, й через інші, зокрема імунні, механізми [95, 102, 105, 106, 107, 117, 254, 358].

У більшості праць недостатність плаценти розглядається як синдром, зумовлений морфо-функційними змінами в ній, і який характеризується неспроможністю плаценти підтримувати адекватний обмін між організмом матері і плода [111, 126, 135, 138, 393]. За Thompson L. P. із співавторами (2016) порушення функції плаценти проявляється як змінена її ендокринна функція та/або спроможність транспорту поживних речовин, що може призвести до цілого ряду захворювань: від недоношеності немовлят до захворювань матері, таких як прееклампсія [440].

Згідно з Novielli C. (2017) ПН – це клінічний синдром, який виникає при патологічному стані материнського організму і може призвести до внутрішньоутробної гіпотрофії в результаті порушення трофічної функції та до внутрішньоутробної гіпоксії плода [341]. Giardi G. (2017) визначив як морфогенетичну основу плацентарної недостатності порушення матково-плацентарного кровотоку [188].

Морфологічні ознаки компенсаторно-приспосувальних реакцій при недостатності плаценти невід'ємно пов'язані з характером її складних і різноманітних функцій [423]. Зокрема, головними з них є: фіксація плоду в матці протягом чітко визначеного терміну гестації та забезпечення його енергією і «пластичними матеріалами». Поняття фіксації включає якість прикріплення плаценти до стінки матки, участь плаценти в адекватній протягом вагітності регуляції скоротливої діяльності матки і розкритті її шийки [77, 95], формуванні локальної імунної толерантності матері до плоду [105, 106, 486], виконанні бар'єрної функції стосовно певних речовин, клітин, мікроорганізмів, які можуть ініціювати у плода гормональні реакції з наслідками передчасної пологової діяльності тощо [379, 363, 441]. Фіксація плоду у матці також визначається якістю плодових оболонок, пуповини, амніотичної рідини [80, 82, 107].

Забезпечення плода енергією та «будівельними» матеріалами реалізується за участі транспортних (судинних й несудинних) та метаболічних (в т.ч. регуляторних) систем провізорних органів [207, 453], серед яких плацента посідає головне місце, і її бар'єрна система, що характеризується селективністю, відіграє певну роль у згаданих вище процесах [184, 262, 431].

Таким чином, ПН може проявитися або порушенням фіксації плоду у матці (невиношування вагітності, передчасні пологи), або різноманітними морфо-функційними розладами у плода, причому серед них можуть бути як явні (затримка внутрішньоутробного розвитку, гіпотрофія, внутрішньоутробна гіпоксія) так і приховані, що проявляються за певних умов [3, 34, 201, 253, 256, 421]. Це і є результативні критерії плацентарної недостатності.

Передчасне переривання вагітності та порушення морфо-функційного стану плоду можуть бути зумовлені причинами, прямо не пов'язаними з недостатністю плаценти (аномалії розвитку, травми матки, тяжкі отруєння, генетичні вади плоду, інфекційні агенти або токсини, проникні через плаценту тощо) [106]. Лише співставлення клінічних даних з морфологічними дослідженнями дозволяє визначити механізми формування ПН [420]. Також

необхідно враховувати, що виконання плацентою її функцій здійснюється по-різному відповідно до гестаційного терміну [5, 95, 369, 419, 493].

З огляду на викладене, для розуміння морфогенезу ПН, в першу чергу, слід виділити гестаційні терміни її розвитку. Згідно з цією позицією можна розрізнити ПН ембріонального (I триместр), раннього фетального (II триместр), пізнього фетального (III триместр), інтранатального періодів [29]. Раніше виділяли первинну ПН (до 16 тижня вагітності) та вторинну, яка виникає пізніше [106]. Вважалося, що первинна плацентарна недостатність формується в період імплантації, раннього ембріогенезу і плацентації під впливом, головним чином, генетичних, ендокринних і інфекційних факторів на гамети батьків, зиготу, бластоцисту, незрілу плаценту і, відповідно, на ембріон та ранній плід. Вона реалізується у вигляді анатомічних аномалій посліду, а також дефектів васкуляризації та порушення дозрівання хоріону, переривання вагітності і загибелі ембріона протягом I триместру [5, 83, 129, 153, 160, 342, 358].

Вторинна плацентарна недостатність розвивається, коли плацента вже сформувалася як орган. Згідно цієї класифікації виділено два різновиди ПН: гостра, зумовлена порушенням матково-плацентарного кровообігу, і хронічна, яка частіше виникає при пізніх гестозах, вогнищах латентної інфекції, серцево-судинних і ниркових захворюваннях матері та ін. Під час дії патогенних факторів на незрілу плаценту недосконалість компенсаторних реакцій зумовлює розвиток абсолютної плацентарної недостатності та внутрішньоутробну загибель плода в II половині вагітності [148, 241, 333, 352].

За умови збереженості компенсаторних реакцій в плаценті, її недостатність частіше має відносний характер, і вагітність може завершитися пологамі життєздатним і здоровим плодом, тому ототожнення компенсаторно-приспосувальних реакцій, які забезпечують повне збереження фетального гомеостазу, з патологічними процесами, що призводять до тих чи інших відхилень у стані плода і новонародженого, є не обґрунтованим [207, 262, 423]. Це тим більше очевидно, що у визначення хронічної ПН введено такий основний критерій як внутрішньоутробна гіпотрофія або затримка розвитку плода [2, 3, 92,

95, 135]. Згідно цього положення, виражена у різній інтенсивності та формі плацентарна недостатність має місце у всіх випадках, коли відмічаються ознаки гіпотрофії та інші морфо-функційні порушення у плода [138, 201, 388, 393].

З урахуванням стану плода була розроблена класифікація хронічної ПН з виділенням трьох її форм: компенсована – дефіцит маси плода 0 – 10%, субкомпенсована – дефіцит маси плода – 11 – 30%, декомпенсована – дефіцит маси плода перевищує 30% [95, 138, 453].

Заслуговує на увагу класифікація плацентарної недостатності з виділенням латентної плацентарної недостатності, маніфестної і хронічної ПН. Латентна плацентарна недостатність морфологічно характеризується різного ступеня незрілістю ворсин, недостатнім для терміну гестації об'ємом плаценти, фібриноїдними депозитами, облітеруючими ендангіопатіями. Маніфестна плацентарна недостатність проявляється гострими порушеннями, причому як на фоні латентної ПН, так і ХПН. Хронічна плацентарна недостатність морфологічно характеризується малою для гестаційного терміну плацентою, хронічними циркуляторними змінами, порушенням дозрівання ворсинок і фіброзом їхньої строми, фібриноїдними депозитами, паренхіматозним плацентитом [167, 209, 253, 437]. Проте, така класифікація не містить клініко-морфологічних співставлень.

Для патологоанатомів і акушер-гінекологів важливим є не тільки встановлення результативних критеріїв синдрому ПН, але й визначення конкретних морфологічних ознак недостатності в самій плаценті (дефіциту чи морфо-функційної неповноцінності конкретних структур), що може роз'яснити аспекти формування синдрому плацентарної недостатності при певній патології матері чи плоду і є принципово важливим для подальшої розробки методів профілактики та лікування плацентарної дисфункції [3, 5, 10, 13, 18, 253, 262].

Уявлення про ступінь ПН повинно включати аналіз показників маси плоду і плаценти, хоча вони є досить орієнтовними. Маса плаценти, за даними різних дослідників, варіює у широких межах: від 340 до 550 (навіть 600) г, у зв'язку з чим її оцінка повинна проводитися у співставленні з вагою плода. Для цього

запропоновані плацентарно-плодовий або плодово-плацентарний індекси, проте їхні значення, наведені у різних джерелах, істотно відрізняються [11, 95, 138, 256].

У морфо-функційному розвитку плаценти протягом всієї вагітності вкрай важливою є відповідність будови матково-плацентарної ділянки терміну гестації. Необхідно оцінити глибину інвазії цитотрофобласта, гестаційну перебудову стінок кровоносних судин, в першу чергу спіральних артерій, стан децидуоцитів, імунного нагляду на території МПД [102, 206, 328, 366].

Для повноцінного виконання плацентою своїх функцій принциповою умовою є достатність маси органу. Однак, крім аспекту достатності маси плаценти (її надлишкового резерву), в першу чергу потрібно враховувати масу функціонуючих клітин, оскільки органна маса (як і об'єм) є величиною інтегральною (тобто орієнтовною), яка включає також екстрацелюлярний матрикс, фібриноїд, плодову кров, залишки материнської крові, кальцифікати, можливі некротичні ділянки, кісти тощо [82, 167, 412, 437, 453].

Клітинна маса плацентарної тканини повинна бути не лише у достатній кількості, але й адекватно виконувати свої специфічні функції, наприклад, формування синцитіотрофобластом локальної імунної толерантності через систему HLA [151, 261, 379, 424, 478], продукція синцитіотрофобластом та цитотрофобластом специфічних біомолекул таких як гормони (людський плацентарний лактоген, хоріонічний гонадотропін), специфічні білки вагітності (альфа-фетопротеїн та інші) [40, 80, 107, 363], проліферативна функція ЦТ, перетворення синцитіотрофобластом кортизолу у неактивний кортизон за допомогою 11-бета-гідроксистероїд дегідрогенази, що регулює окситоциново-простагландинний механізм пологів [379, 441], формування фібробластами екстрацелюлярного матриксу [292, 417], активна регуляція ендотеліоцитами розмірів судинного русла плода [285, 497] тощо.

Для виконання специфічних функцій клітини повинні мати адекватне енергетичне забезпечення, де важливе місце посідають активність відповідних ферментів, аеробний метаболізм, дифузійні процеси [195, 386]. Для характеристики останніх важливо оцінити товщину та загальну площу

плацентарного бар'єра. Якщо товщину плацентарного бар'єра визначити порівняно нескладно (вона включає товщину синцитіотрофобласта, його базальної мембрани, ділянки строми між субепітеліальною базальною мембраною та субендотеліальною базальною мембраною, стінки фетального капіляра, яка складається з базальної мембрани та ендотеліоцита), то оцінити його площу проблематично. Виміряти загальну площу поверхні синцитіотрофобласта, який вкриває хоріальні ворсинки і є площею плацентарного бар'єра, за допомогою гістометричних методів можливо, але недостатньо для отримання реальних параметрів, скільки поверхня синцитіотрофобласта вкрита мікрворсинками, які в десятки разів збільшують площу його дифузійної поверхні [18, 95, 106]. Мікрворсинки внаслідок їх малих розмірів можна побачити тільки за допомогою ультрамікроскопічних методів (електронна мікроскопія) [170, 346], а останні надають можливість досліджувати невеликі площі мікропрепаратів.

Таким чином, ультраструктурне вивчення плацентарної тканини є недостатньо репрезентабельним з точки зору органної інтегральної оцінки, враховуючи параметри плаценти. Даний висновок підтверджується фактами про те, що за умов патології мікрворсинки синцитіотрофобласта можуть бути частково або повністю редукованими чи зруйнованими, причому це руйнування може мати нерегулярний характер по площі поверхні СТ [131, 253, 411, 419].

Функція клітин має бути забезпечена адекватною гемодинамікою по інтервільозних просторах, судинах матково-плацентарної ділянки та міометрію [83, 216]. При цьому належною має бути і якість материнської крові. Взагалі гемодинаміка для плаценти має більш визначну роль порівняно з іншими органами, оскільки в ній відсутня така система транспорту рідин, речовин та клітин як лімфатичне русло [364, 381]. На ранніх етапах вагітності в хоріальних ворсинках наявні так звані стромальні канали, проте, хоча вони і беруть участь у транспортних процесах, ні за структурою, ні за функцією їх не можна ототожнювати з лімфатичним руслом [18, 95]. В деяких визначеннях ПН значимість кровотоку підкреслюється особливо [333, 342].

Таким чином, термін «плацентарна недостатність» у кожному конкретному випадку включає поняття про термін гестації, диференційовану оцінку кількості та якості клітинної маси плаценти, забезпечення її функцій морфологічними особливостями материнського (включно стан інтервільозних просторів та матково-плацентарної ділянки) і плодового кровообігу (включно стан фетальних судин ворсинок, хоріальної оболонки та пупкового канатика), а також міжклітинного матриксу, із залученням поняття про дифузійну характеристику плаценти. Виявлені структурні зміни в патоморфологічному аспекті необхідно оцінити з точки зору їх загальнопатологічного значення – віднести їх до альтерації, реакцій адаптації (напруження, атрофії тощо), компенсації (в т.ч. перебудови циркуляторного русла, клітинної проліферації, гістохімічних ознак метаболічної компенсації тощо).

Підсумовуючи вищевикладене, з урахуванням морфогенезу патології та можливого переважання недостатності конкретних структур в системі «мати-плацента-плід», для II і III триместрів вагітності слід використовувати сучасну класифікацію пошкоджень плаценти, що схвалена у 2015 році Амстердамським консенсусом із плаценти та висвітлена у працях Redline R. W. [375, 376] та Khong T. Y., Mooney E. E., Ariel I. [253].

Матково-плацентарна форма ПН (maternal stromal-vascular lesions, uteroplacental insufficiency) діагностується за допомогою клініко-інструментального дослідження – доплерометрія – для виявлення порушень кровотоку в маткових артеріях та відповідних морфологічних еквівалентів в плаценті та матково-плацентарній ділянці [145, 148, 241, 296, 342, 352, 360, 376].

При біопсіях МПД було встановлено, що зазначеним гемодинамічним порушенням відповідали відсутність гестаційних змін спіральних артерій зі збереженням у вузьких артеріях внутрішньої еластичної мембрани чи її фрагментів та широкої м'язової оболонки, а також гіперпластичний артеріосклероз з типовим розростанням субінтимального шару та різким звуженням просвіту аж до повної облітерації [328, 402, 406, 421, 429, 468].

У більшості опублікованих матеріалів, присвячених діагностиці матково-плацентарної форми ПН, описані гістологічні дослідження матки в області плацентарної ділянки при прееклампсії, які свідчать про відсутність ремоделювання міометріальних сегментів спіральних артерій, збереження гіпертрофованої м'язової оболонки, незважаючи на виявлення інвазивного інтерстиційного трофобласта, іноді в надмірній кількості [65, 72, 74, 78, 91, 113]. У той же час характер та ступінь гестаційної трансформації судинного русла міометрію, стромального компоненту стінки матки у проекції прикріплення плаценти при фізіологічному перебігу вагітності та при патології гестації досліджені вкрай недостатньо.

Плацентарна форма ПН (fetal stromal-vascular lesions, placental insufficiency, placental immaturity, distal villous immaturity) характеризується встановленим поєднанням доплерометричних порушень у маткових артеріях з відповідними гемодинамічними зсувами в артеріях пуповини. Принциповими ознаками для плацентарної форми недостатності є суттєве зниження маси плода (на 33,2%) і синхронний, значний дефіцит маси плаценти (на 43,7%), який опосередковано виявляється пренатально під час ультрасонографії за зменшенням товщини посліду [34, 83, 96, 138, 256, 279, 357, 381].

Морфологічне дослідження плацент з малою масою показує важкі варіанти патологічної незрілості плацентарної тканини, з типовим порушенням синхронного розвитку сполучнотканинного та капілярного компонентів строми: в незрілих ворсинках зберігаються стромальні канали з клітинами Гофбауера і примітивними вузькими капілярами в центральній зоні; в хаотичних склерозованих ворсинках превалюють активні фібробласти і множинні колагенові волокна, які зовні стискають капіляри до повної їхньої редукції [18, 82, 95, 106].

Різні тривалі впливи можуть порушити процеси дозрівання хоріального дерева. Порушення дозрівання хоріального дерева неминуче призводить врешті до недостатності плаценти [107, 363]. Така гіпотеза ґрунтується на тому, що в процесі дозрівання хоріальних ворсинок поступово підсилюються можливості плаценти щодо трофічної, гормоно- та білок-продукуючої, а також детоксикуючої

функцій. Зростає кількість кровоносних судин та ємність кровоносного русла хоріального дерева, стоншується плацентарний бар'єр, зростає продукція плацентарного лактогену і специфічних білків в дозріваючому трофобласті хоріальних ворсинок. Оцінка зрілості хоріального дерева вирішується за допомогою класифікації порушень дозрівання хоріального дерева, шляхом встановлення відповідності будови вільозних структур певній її рубриці [58, 80, 95, 103, 237, 184, 255, 260, 286, 335, 361, 392].

Для визначення відповідності відсотків певних типів хоріальних ворсинок певному терміну гестації існує класифікація, заснована Gastelucci M. (1982), удосконалена Kaufmann P. (1982-1996) та Давиденко І.С. (2005) [18]. Класифікація обґрунтована не тільки емпірично, але й математично за допомогою теорії інформації шляхом обрахування величини ентропії різних типів хоріальних ворсинок (Давиденко І.С., 2005). Критерієм зрілості хоріального дерева має залишатися відповідність відсотків певних типів хоріальних ворсинок показникам певного терміну гестації. Сучасна класифікація типових вільозних структур плаценти виглядає наступним чином [5, 8, 14, 18]:

1. Мезенхімальні хоріальні ворсинки: мають примітивну будову строми, яка містить лише поодинокі уривчасті колагенові волокна, і складається з основної речовини, мезенхімальних клітин з кількома довгими відростками, іноді знаходять поодинокі стромальні канали та клітини Гофбауера, судини відсутні.

2. Ембріональні хоріальні ворсинки: при фізіологічній вагітності виникають і домінують в ембріональний період онтогенезу, хоча їх присутність може бути відмічена до кінця гестації. Окрім збільшення розмірів, принциповою відмінністю ембріональних ворсинок від мезенхімальних є утворення вузьких кровоносних капілярів. В ембріональних ворсинах порівняно з мезенхімальними збільшується питома вага синцитіотрофобласта, стромальних каналів та клітин Гофбауера. Мезенхімальні та ембріональні ворсинки також спостерігаються протягом всього періоду гестації, але на початку (5 – 8 тижень) відмічається їх максимальна відсоткова кількість, а в пізні терміни виявляються лише поодинокі ворсинки вищеназваних типів або вони відсутні. Хоріальні ворсинки цих типів у

пізні терміни гестації можуть морфологічно відрізнятися від своїх аналогів ранніх термінів, але їх основні структурні ознаки зберігаються [80, 151, 305, 487].

3. Проміжні незрілі хоріальні ворсинки: крім менших розмірів та зміни форми до овальної, суттєво відрізняються відсотковим співвідношенням між структурними елементами – значно переважає питома вага синцитіотрофобласту (але не більше ніж 50%), стромальних каналів та клітин Гофбауера. Проміжні незрілі ворсинки вперше з'являються у 7 – 8 тижнів гестації, максимальний відсоток їх припадає на 11 – 16 тижнів, але невелика кількість все ж залишається до кінця вагітності.

4. Проміжні зрілі хоріальні ворсинки: клітини мезенхімального типу не визначаються, синцитіотрофобласт переважає над трофобластом, різко зростає питома вага фібробластичного типу волокон; стромальні канали та клітини Гофбауера виявляються зрідка; незначно зростає питома вага кровоносних судин. Перші проміжні зрілі ворсинки при фізіологічній вагітності виявляють у 13 – 16 тижнів, максимальний відсоток визначають у 21 – 32 тижні гестації і до кінця вагітності їх відсоткова кількість залишається порівняно високою [119, 278, 441].

5. Стовбурові «ранні» хоріальні ворсинки: зустрічаються переважно в ранні терміни гестації – з'являються у 7 – 8 тижнів, максимальна їх відсоткова кількість припадає на 13 – 20 тижнів вагітності; морфологічно характеризуються незрілою строною, що містить стромальні канали та клітини Гофбауера, характерною є наявність ретикулярних волокон, артерії та вени звичайної будови, або ще не мають сформованої м'язової оболонки, проте оточені чітким адвентицієм, поверхня ворсинок вкрита цито- та синцитіотрофобластом.

6. Стовбурові «пізні» хоріальні ворсинки: вперше визначаються у 21 – 24 тижні, з найбільшим відсотком виявлення між 28 – 36 тижнями. Характеризуються відсутністю стромальних каналів та клітин Гофбауера, наявністю колагенових волокон, вистилкою поверхні синцитіотрофобластом або його заміщенням шаром фібриноїду [18, 95, 106, 374, 379].

7. Термінальні хоріальні ворсинки: є результатом дихотомічного поділу проміжних зрілих хоріальних ворсинок або бокових відгалужень від них та

стовбурових хоріальних ворсинок. Вони за розмірами є найдрібнішими серед усіх елементів хоріального дерева, що містять струму. Епітелій представлений синцитіотрофобластом. Строма має велику кількість капілярів, які часто синусоїдально розширені. Термінальні ворсинки з'являються у 25 – 27 тижнів, з 28-го тижня і до кінця вагітності домінують. Перші перетворення їх у термінальні «спеціалізовані» ворсинки при фізіологічній вагітності здійснюються у 28 – 32 тижні з максимальним відсотком у 37 – 40 тижнів.

8. Термінальні «спеціалізовані» хоріальні ворсинки: головною їх відмінністю від звичайних термінальних ворсинок є наявність так званих синцитіокапілярних мембран (периферійного розташування капілярів в ділянці без'ядерних зон стоншеного синцитіотрофобласту) [8, 14, 18, 107, 260, 401].

9. Трофобластичні та вільозні відростки: не є в прямому розумінні хоріальними ворсинками, але їх урахування має принципове значення, оскільки вони є попередниками мезенхімальних та ембріональних хоріальних ворсинок – тобто джерелом росту хоріального дерева. Трофобластичні та вільозні відростки можна спостерігати у всі вивчені терміни гестації – з 5-го по 40-й тиждень, але максимальний їх відсоток відмічається між 7 – 10 тижнями. Трофобластичні відростки становлять собою ділянки однонаправлено проліферуючих стовбурових клітин в основному на проміжних незрілих, стовбурових «ранніх», мезенхімальних та іноді проміжних зрілих хоріальних ворсинках. Вільозні відростки утворюються при вростанні строми хоріальних ворсинок у трофобластичний відросток. Найкраще виявляти трофобластичні та вільозні відростки з використанням маркерів клітинної проліферації, адже у відростках відбуваються найбільш інтенсивні процеси розмноження стовбурових клітин [18, 58, 70, 119, 255, 397, 418, 471].

Цитотрофобласт хоріальних ворсинок на їх поверхні зливається у симпластичну багатоядерну структуру, яка називається синцитіотрофобластом. Синцитіотрофобласт при дозріванні накопичує різні специфічні молекули, в тому числі плацентарний лактоген. Цей гормон присутній на ранніх термінах вагітності у всіх типах хоріальних ворсинок, але його концентрація найбільш висока у

«пізніх» стовбурових ворсинках, проміжних зрілих та обох типах термінальних ворсинок, тобто продукція плацентарного лактогену зазвичай зростає з терміном фізіологічного перебігу гестації [2, 40, 106, 447].

Одним з гормонів плаценти також є хоріонічний гонадотропін, синтез якого здійснюється клітинами трофобласта після імплантації ембріона і триває упродовж всієї вагітності [6]. При фізіологічній вагітності в перші тижні гестації концентрація хоріонічного гонадотропіну подвоюється кожні 2 дні, пік його концентрації припадає на 10 – 11 тиждень вагітності, а в подальшому поступово знижується [441].

За Langeland Degnes M.-H., Westerberg A.-C., Zucknick M. (2022) можна ідентифікувати в плацентарній тканині білки різної клітинної і субклітинної локалізації, більша частина з яких припадає на внутрішньоклітинні органели і цитоплазму, менша – представлена білками мембран і цитоскелету. Серед таких протеїнів плаценти особливе місце займають білки, які відповідають за диференціювання, проліферацію клітин, апоптоз, а також володіють антиоксидантними, антикоагуляційними властивостями, функціями шаперонів і трансдукторів клітинної сигналізації [277].

Біомаркери, отримані з плаценти, були пов'язані з порушенням плацентарної васкуляризації, метаболізму, запалення та імунологічних реакцій, що спостерігаються при поширених ускладненнях вагітності. Наприклад, плацента вивільняє PGF і розчинну Fms-подібну тирозинкіназу. PGF є важливим для нормального ангіогенезу, сприяючи проліферації, міграції та виживанню ендотеліальних клітин через зв'язування з трансмембранними рецепторами судинного ендотеліального фактора росту 1 (VEGFR 1) і VEGFR 2 [485]. Розчинний рецептор VEGFR і sFlt-1 зв'язують PGF і таким чином пригнічують його ангіогенні ефекти. Більш високе співвідношення sFlt-1/PGF асоціюється з підвищеним ризиком преєклампсії [59, 75, 117, 198, 244, 259, 287].

Поряд з цими відхиленнями при недостатності плаценти посилюється продукція ряду білків, які слабо піддаються детекції при фізіологічній гестації, серед яких тропоміозин, ендоплазмін – кальцій-зв'язуючий білок, який є

шапероном, віментин – компонент цитоскелету, який забезпечує цілісність клітин, їхню стійкість до зовнішніх впливів. Крім цього, віментин бере участь у внутрішньоклітинному транспорті, реалізуючи взаємозв'язок між обміном речовин у клітині та роботою сітки проміжних філаментів [277, 292, 390, 417].

До ряду протеїнів, експресія яких посилена при ПН, належить також мітохондріальна альфа-кетоглутаратдегідрогеназа, що каталізує чутливий фрагмент циклу трикарбонових кислот [369].

Очевидно, вказана модифікація експресії білків виконує компенсаторну роль, сприяючи доношуванню ускладненої вагітності. При цьому виявлене зниження експресії плацентарних білків, притаманних нормальному перебігу вагітності, свідчить про створення умов, які призводять до розвитку ПН, та, ймовірно, подальших ускладнень періоду новонародженості. Виявлені відмінності у спектрі білків плаценти є об'єктивними маркерами ПН [2, 11, 106, 447].

Фетоплацентарна форма ПН (fetal malperfusion) характеризується поєднанням гемодинамічних порушень в судинах пуповини з облітераційною ангіопатією опорних ворсинок хоріального дерева [108, 138]. Доплерометрія засвідчує підвищення опору току крові в артеріях пуповини та маткових артеріях, що вказує на серйозні порушення матково-плацентарного та плацентарно-плодового кровообігу [83, 129, 136, 188, 296, 382, 465, 485].

Гістологічно пуповинні артерії мають щілиноподібний просвіт та гіпертрофію внутрішнього, повздожнього шарів гладеньких м'язів або недостатнє диференціювання м'язових шарів без значного звуження просвіту; для вени пуповини характерною є ектазія просвіту, нерідко з тромбами. На відміну від інших, для даної форми ХПН притаманною є комбінація відносної гіпотрофії плода (дефіцит маси до 18%) з явною тенденцією до гіперплазії структур плаценти [241, 381, 412, 416].

Ступінь вираженості вищеописаних змін в тих чи інших складових фетоплацентарного комплексу лежить в основі клініко-морфологічних критеріїв діагностики форм хронічної плацентарної недостатності [375, 376].

Отже, існуючі на даний час різні методи клініко-морфологічної діагностики ПН дозволяють констатувати факт наявності вказаного синдрому, коли терапевтичні заходи часто виявляються малоефективними. З цієї причини є виправданим пошук додаткових маркерів для визначення прогностичних критеріїв ризику розвитку плацентарної недостатності, які, з огляду на поширеність проблеми, можна було б застосовувати в рутинній практиці.

1.2. Механізми впливу залізодефіцитної анемії вагітних на структури матково-плацентарної ділянки, міометрію і хоріона в аспекті хронічної плацентарної недостатності.

Найбільш поширеною є залізодефіцитна анемія, на її частку припадає близько 90% всіх анемій, яка розвивається на тлі різних патологічних чи фізіологічних (вагітність) процесів. Залізодефіцитна анемія вагітних (ЗДАВ) зустрічається на будь-якому терміні гестації [21, 52, 61, 73, 85] та характеризується порушенням синтезу гемоглобіну в результаті дефіциту заліза [100, 125, 171, 229, 245, 284, 324].

Середній загальний обсяг заліза, який жінки потребують мобілізувати під час вагітності, становить 1200 мг. Плодом використовується приблизно 400 мг протягом усього періоду виношуваності, а в плаценті накопичується до 175 мг. Вагітні жінки потребують додаткового 1 мг/добу в першому триместрі вагітності, від 4 до 5 мг/добу в другому триместрі та мінімум додаткового заліза 6 г/добу в третьому триместрі вагітності [140, 179, 186, 258].

Розвиток дефіциту заліза має три стадії. Перша, прелатентна — характеризується виснаженням запасів заліза без клінічних проявів — так званий прихований залізодефіцит, виявити який можна лише шляхом визначення кількості гемосидерину в макрофагах кісткового мозку або досліджуючи абсорбцію радіоактивного заліза у шлунково-кишковому тракті [149, 171] та шляхом визначення сироваткового феритину (норма 10-250 нг/л) [140, 353]. Друга стадія — це латентний залізодефіцит, що характеризується затримкою синтезу гема, збільшенням вмісту протопорфіринів в еритроцитах та зменшенням

кількості сидеробластів у кістковому мозку. У цей період можуть спостерігатися гіпохромія, мікроцитоз, зменшення середнього об'єму еритроцитів, середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті, середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті. Крім того, спостерігається деяке зниження рівня сироваткового феритину, еритроцитарного феритину та насичення трансферину залізом. Проте рівень гемоглобіну в периферійній крові зберігається в межах норми [186, 258].

Тестами, які дозволяють встановити латентний дефіцит заліза, є підвищення кількості вільного еритроцитарного протопорфірину (норма 2,7-9,0 мкмоль/л), порушення виділення заліза із сечею після введення десфералу, зниження рівня активності тканинної цитохромоксидази, підвищення загальної залізовв'язуючої властивості сироватки крові (норма 30,6-84,6 мкмоль/л) [334].

Третя стадія характеризується розвитком власне залізодефіцитної анемії вагітних – спостерігається поглиблення гіпохромії та пойкилоцитоз еритроцитів, подальше зниження середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті та зменшення середнього об'єму еритроцитів, зниження рівня сироваткового заліза та підвищення загальної залізовв'язуючої здатності сироватки. У кістковому мозку виявляється гіперплазія еритрону внаслідок збільшення кількості поліхроматофільних нормобластів та майже повна відсутність сидеробластів [114, 149, 171, 284, 324].

Дослідженнями останніх років встановлено, що в патогенезі анемії вагітних важливе місце займають зміни в системі гемокоагуляції. Встановлено, що у II-III триместрах вагітності розвивається підвищення загального гемокоагуляційного потенціалу, особливості якого залежать від терміну гестації та ступеня анемізації матері [176, 179, 229, 353].

Одним з найбільш вагомих можливих чинників ПН є гіпоксія, механізм дії якої полягає у трьох окремих напрямках: енергетичний дефіцит, зумовлений зниженням аеробних процесів, утворення підвищеної кількості вільних кисневих радикалів та NO у високих концентрації [410]. Енергетичний дефіцит може погіршити пластичні процеси, викликати дисфункцію мітохондрій і як наслідок – атрофію або загибель клітин, залежно від ступеня енергодефіциту як за

механізмами апоптозу так і онкозу, окрім цього може відбутися пригнічення проліферативної спроможності клітин [411, 418, 291, 369].

Щодо активації процесів вільнорадикального ушкодження потрібно врахувати, що фізіологічна вагітність також супроводжується оксидативним стресом й активацією процесів вільнорадикального окиснення біополімерів. Але як при гострій, так і при хронічній гіпоксії, ця активація є значно інтенсивнішою [163, 291]. Зростання кількості вільних радикалів у материнській крові в інтервільозному просторі плаценти може зумовити безпосереднє ушкодження плазматичної мембрани синцитіотрофобласта, що в першу чергу повинно проявитися у змінах його мікроворсинок. Незважаючи на низьку дифузійну здатність вільних радикалів, при гіпоксії можлива і внутрішньоклітинна (в клітинах плаценти) активація вільнорадикальних процесів [78, 131, 144, 248, 291].

Гіпоксія може зумовити гіперпродукцію NO, який здатний чинити різні наслідки залежно від тривалості впливу та концентрації. Ця сполука може утворюватися і в середині клітин з нітритів (в процесі нітритредуктазних реакцій або неферментного хімічного перетворення), проте основним джерелом NO є L-аргінін [276], з якого NO-синтазами синтезується NO. У плаценті визначається індукцибельна NO-синтаза та ендотеліальна NO-синтаза [386, 493]. При гострій гіпоксії перша активується, а друга пригнічується, наслідком чого є локальна вазоконстрикція, яка в плаценті може стосуватися тільки судин хоріальних ворсинок [118, 142, 196, 250]. Параметри інтервільозних просторів та спіральних артерій МПД, у зв'язку з їх морфологічними особливостями, не змінюються при коливаннях рівня NO [276, 297, 421, 494].

Гостра гіпоксія, залежно від рівня NO, може викликати онкоз або апоптоз клітин. Механізм дії NO зумовлений переважно утворенням пероксинітритів, які окрім того, що мають численні мішені, володіють гарними дифузійними властивостями, завдяки яким можуть потрапляти в органели та клітинне ядро. Пероксинітрити інгібують білки мітохондріального дихального ланцюга і тим самим посилюють енергодефіцит та порушують гомеостаз Ca^{2+} , пригнічують протіоксидантні ферменти, чим стимулюють утворення супероксидного аніона,

безпосередньо розривають ланцюги ДНК та інгібують ДНК-лігазу, що підсилює ушкодження ДНК, активують такі відомі фактори транскрипції як p53, AP-1, NFκB, CREB [144, 291, 326, 386, 419, 423, 442, 463, 471, 495].

Останнім часом велика увага приділяється вивченню окиснювальної модифікації білків під впливом не тільки вільних радикалів кисню, але й під дією пероксинітритів. Важливо враховувати, що модифіковані шляхом окиснення білки значно легше підлягають протеолізу. Це може мати критичне значення і при каспазному протеолізі в ході апоптичних процесів, і при лізосомальному розкладі білкових компонентів мембран [7, 15]. Вважається, що підвищення у 2-5 разів сумарного рівня активних форм кисню запускає процеси апоптозу, а в 10-100 разів – некрозу. Ступінь окиснювальної модифікації білків, яка супроводжується окисненням сульфгідрильних груп, значною мірою залежить від самих властивостей білків-мішеней, наприклад, такій модифікації легко піддається лактатдегідрогеназа [16, 17, 19, 28, 31, 43, 56].

При хронічній гіпоксії спостерігаються процеси адаптації до нестачі кисню: одну з важливих ролей в них відіграє NO, крім цього, має місце посилення транскрипції NO-синтаз, створюється депонування NO в клітинах судинної стінки. В організмі NO запасується у вигляді двох форм: динітрозильних комплексів заліза та S-нітрозотіолів [410]. Сутність адаптації до хронічної гіпоксії шляхом створення депонованих форм NO полягає у тому, що гостра гіпоксія вже не призводить до високої продукції NO згідно з принципом зворотнього зв'язку, як за рахунок прямої інактивації індукцибельної NO-синтази, так і за рахунок пригнічення її експресії, індукції ендогенного інгібітору NO-синтаз [276, 474]. Останнім часом обговорюється питання про те, що NO, залежно від кількості в клітині, може як стимулювати апоптоз так і навпаки, пригнічувати механізми клітинної смерті. Пригнічення апоптозу може відбуватися прямою інгібіцією вже активованих каспаз через їх S-нітрозолування, через активацію одного з інгібіторів каспаз – цГМФ-залежну протеїнкіназу, а також інгібуванням звільнення цитохрому з мітохондрій через активацію протеїну Bcl-2 [144, 297, 326, 423, 463, 471, 473].

Згідно з даними літератури, при анемії плацентарна недостатність спостерігається у 18-24% вагітностей. На фоні анемії вагітних в міометрії і плаценті розвиваються дистрофічні процеси, які призводять до її гіпоплазії, зниження синтезу гормонів: прогестерону, естрадіолу, плацентарного лактогену. Також анемія сприяє розвитку фетоплацентарної недостатності, яка може викликати ішемію, гіпоксію плода і, як наслідок, порушення його розвитку [415].

Вважається, що спочатку з'являються компенсаторні реакції в крайовій зоні плаценти (де ступінь місцевої гіпоксії максимальний), в парацентральної зоні – тільки по мірі розвитку патологічного процесу, а в центральній – в фіналі плацентарної недостатності, оскільки ці ділянки ворсинчастого дерева постійно мобілізовані. Існують закономірності компенсації і у вертикальному напрямку – ступінь компенсаторних реакцій вищий в суббазальній зоні, ніж в субхоріальному просторі. До варіантів органної адаптивної перебудови плаценти при її хронічній патології відносять також утворення плаценти більш сплющеної форми, коли розвивається тонка плацента з великою площею найбільшого перетину, а загальний об'єм органу змінюється незначно [5, 18, 81, 116, 163, 369, 423].

Зміни в крові вагітної жінки згодом супроводжуються генералізованим дефектом клітинної проліферації, порушенням обміну білків, вітамінів тощо, які клінічно проявляють себе характерними змінами в першу чергу епітеліальних тканин та імунної системи [324].

При залізодефіцитній анемії збільшується ризик виникнення хронічної фетоплацентарної недостатності, яка обумовлена різким зниженням рівня заліза не тільки в материнській крові, але і в плаценті, з високим відсотком синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода [61, 171, 189, 258, 284].

В умовах порушення клітинного метаболізму, мікроциркуляції і хронічної гіпоксії при анемії, в кінцевому підсумку, відбувається порушення трофічної, метаболічної, гормонопродукуючої і газообмінної функції плаценти. Велика судинна мережа плаценти виявляється мішенню, оскільки в плаценті розвиваються зміни, в яких переважають компенсаторно-приспосувальні механізми [18, 95, 396, 415].

За останнє десятиліття вченими було проведено ряд досліджень, спрямованих на вивчення патоморфологічних змін в плаценті при залізодефіцитній анемії вагітних. Так, результати дослідження Гарвасюк О.В., Іліки В.В. (2022) показали, що при ЗДАВ за умови передчасного дозрівання хоріального дерева основні органометричні параметри плаценти (товщина, площа, об'єм) не сягають рівня фізіологічної вагітності у терміни вагітності 29-32 та 33-36 тижнів. Передчасне дозрівання хоріального дерева плаценти може слугувати підґрунтям для виникнення хронічної плацентарної недостатності [4, 5, 7, 8, 207].

Збільшується частота неправильних форм плацент, обумовлена бічним прикріпленням пуповини [163]. При цьому магістральні судини 1-3 порядків найчастіше мають розсипний тип розгалуження. Проте у роботах Alwan N.A., Намату Н. (2015) стверджується, що зі ЗДАВ пов'язане збільшення ваги плаценти та зменшення співвідношення до ваги плода. Взаємозв'язок між залізодефіцитом матері і розміром плаценти та вагою народжених дітей існує в межах нормального діапазону для цих процесів та не обмежується лише суттєвою анемією матері. Це збільшення ваги плаценти трактується як компенсаторна гіпертрофія плаценти [73].

Аналіз Давиденка І. С. (2006), Moeller S. L. (2019) гістологічних особливостей основних структурних елементів плаценти при гіпохромній анемії показав, що ворсинчасте дерево зазнає виражених морфологічних змін. Так виявляються ділянки зі значним дефіцитом повноцінних спеціалізованих термінальних ворсинок на тлі домінування проміжних ворсинок і патологічно незрілих, склерозованих і фібриноідно-змінених ворсинок, тобто спостерігається картина патологічної незрілості ворсинчастого дерева [18, 325].

Слід зазначити, що зі збільшенням тяжкості перебігу анемії (зниження рівня гемоглобіну нижче 90 г/л) патоморфологічна картина змін плаценти посилюється. Так, достовірно знижуються органометричні параметри плаценти, збільшується кількість варикозно розширених венозних судин ворсинок великого калібру [188, 207, 227, 327, 349, 373].

Gebremeskel T, Mulu A. та співавт. (2020), досліджуючи плаценти вагітних з анеміями різного ступеня, в порівнянні з контрольною групою виявили більш чітке ексцентричне прикріплення пуповини. В міжворсинчастому просторі, стромі та синцитіотрофобласті спостерігалось відкладання солей вапна. Явища гострого розладу кровообігу проявлялися у вигляді вогнищ стазів у міжворсинчастому просторі. Поряд з цим в плацентах більшості жінок з анемією легкого ступеня були виражені компенсаторно-приспосувальні процеси, які були представлені великою кількістю молодих дрібних термінальних ворсинок і проліферацією синцитіотрофобласта [185].

В результаті морфологічного дослідження плацент вагітних із залізодефіцитною анемією середнього та тяжкого ступенів вченими було показано наступні особливості: децидуальна оболонка нерівномірно потовщена, місцями з невеликими осередками повнокров'я судин, міжворсинчастий простір нерівномірно повнокровний, розширений, з вогнищами крововиливів, наявністю солей вапна в основному поблизу хоріальної пластинки. Відзначалися осередкові зміни синцитію у вигляді невеликих ділянок дистрофії епітелію, місцями наявність пікнотичних ядер синцитію та клітин Лангханса. Строма мала ніжні фуксинофільні волокна у всіх типах ворсинок, аж до термінальних. Синцитіокапілярні мембрани розташовувалися в основному по 3-5, зустрічалися ворсинки, де синцитіокапілярні мембрани були у різко меншій кількості або відсутні. Судини локалізувалися в центрі або також були відсутні. В стромі частини ворсинок відзначалися малодиференційовані і юні трофобласти. Була виражена компенсаторно-приспосувальна реакція, пов'язана з проліферацією синцитіотрофобласта, відзначалася наявність великих материнських еритроцитів в міжворсинчастому просторі, а також нерівномірної величини фетальних еритроцитів. До компенсаторних реакцій слід віднести наявність дрібних термінальних ворсинок [14, 18, 95, 106, 163, 369, 415, 423, 460, 493].

Оцінку показників гемодинаміки у матково-плацентарному і плодово-плацентарному басейнах проводять за допомогою доплерометричного дослідження основних показників, що характеризують кровотік: індексу

резистентності, пульсаційного індексу, систоло-діастолічного співвідношення в обох маткових артеріях, артерії пуповини, середньої мозкової артерії плода [10, 62, 68, 83, 129, 148, 241, 242, 296, 333, 352].

У зв'язку з анемією і залізодефіцитом часто піддаються окиснювальному стресу ще два важливих взаємозалежних процеси в плацентарній тканині – автофагія та апоптоз [144, 248, 291, 411, 463, 495].

Правильний взаємозв'язок між ними відіграє важливу роль у плацентарному гомеостазі. Однак дисбаланс між захисними та деструктивними механізмами автофагії та апоптозу пов'язують з різними патологіями вагітності, такими як викидень, прееклампсія та затримка внутрішньоутробного розвитку плода [142, 208, 249, 267, 434].

Автофагія в останні роки була актуальною темою дослідження як важливий саморегулюючий катаболічний процес для видалення надлишкових або пошкоджених органел і білків [115]. Що стосується плаценти, то автофагія, ймовірно, індукується в клітинах трофобласта ще на ранніх термінах вагітності [378]. Експеримент *in vitro* показав, що дефіцит кисню викликає автофагію в первинних клітинах трофобласта людини [260]. Вважається, що за нормальних умов автофагія підтримується на низькому рівні. В першому триместрі низький рівень кисню індукує HIF-1, який потім може ініціювати активацію проапоптичного Bcl-2 [326]. Автофагія може слугувати як механізм очищення від небажаних білків пошкоджених органел. Без автофагічної очистки пошкоджені мітохондрії реконструюють моноцитарний хемотаксичний білок-1 (MCP-1), інтерлейкін-6 (IL-6) та IL-1 β , що призводить до «системного запалення». Вона також дозволяє утилізувати харчові речовини для повторного використання енергозберігаючим способом [178, 275, 463, 471, 495].

Таким чином, автофагія може бути важливою для захисту клітин трофобласта в недостатньому щодо кисню середовищі з обмеженим живленням ранньої плаценти [184]. Крім того, це, мабуть, обмежує ефекти проапоптичних білків, зокрема BNIP-3, індукованого низьким вмістом кисню [291]. Однак, за певних умов автофагія може руйнувати клітинні структури, джерела енергії та

ініціювати загибель автофагічної клітини [440]. В деяких умовах автофагія може вибірково деградувати поглиначів АФК, таких як каталаза, через що важко уникнути шкоди від окиснювального стресу. Підсумовуючи, можна зазначити, що автофагія, пов'язана з АФК, являє собою двосічний меч, який змінюється за своєю інтенсивністю і залежить від типу клітин [378].

Дані багатьох досліджень свідчать про те, що в силу своєї високої хімічної активності, активовані кисневі метаболіти можуть пошкоджувати внутрішньоклітинні структури й бути індукторами і медіаторами апоптозу. Фактори хімічної та фізичної природи, які за умов дії на клітини викликають окиснювальний стрес, також індують апоптоз [151, 196, 250, 276, 297, 311].

Оксид азоту, що є регулятором внутрішньоклітинних і міжклітинних процесів, бере безпосередню участь у реалізації апоптичної програми. Вважається, що оксид азоту може посилювати цитотоксичність вільних радикалів, причому NO-генеруючі сполуки, вступаючи в реакцію вільно-радикального окиснення, можуть утворювати ще більш токсичне з'єднання – пероксинітрит, який пошкоджує ДНК і викликає ковалентні модифікації білків у клітині, ініціюючи тим самим апоптоз [410]. Однак у багатьох дослідженнях NO розглядається швидше як антиоксидант, що гальмує розвиток радикальних окиснювальних реакцій. При цьому немає однозначної відповіді на питання, чи є NO інгібітором активації апоптозу [386, 439].

Апоптоз, або запрограмована смерть клітин, є фізіологічним явищем для трофобластних клітин, однак збільшені апоптичні маркери спостерігаються при патологічних станах плаценти. Апоптоз і автофагія в клітинах трофобласта є взаємопов'язаними. Доведено, що базальна автофагія знижує апоптоз на користь виживання клітин, а пов'язані з апоптозом білки можуть індукувати автофагічну захисну функцію [208, 249, 267].

Речовини, які беруть участь в регуляції апоптозу, як правило, є білками, а їх синтез контролюється відповідними генами. До числа генів, що стимулюють апоптоз відносяться гени p53, Вах, Bcl-xS [326]. В нормі ген p53 функціонує як «молекулярний поліцейський», який здійснює захист генома [218] і буває двох

типів: «дикий», який, як вважають, стимулює апоптоз, тоді як «мутантний» mt p53 має аналогічний ефект на апоптоз, як гени, які синтезують білки, інгібуючі апоптоз (Bcl-2, Ced-9, BHRF1, MCL-1) [378, 418, 471].

Мутація p53 призводить до порушення внутрішньоклітинних механізмів регуляції клітинного циклу і не дає реалізуватися апоптозу. Проапоптичний білок Вах є членом Bcl-2 родини. Він збільшує сприйнятливості клітин до клітинної смерті, можливо, протидіючи ефекту антиапоптичного білка Bcl-2 на клітинне виживання шляхом гетеродимерної взаємодії [218, 495].

Що являє собою ця взаємодія? Про- та антиапоптичні білки здатні об'єднуватися один з одним, формуючи гомо- і гетеродимери. Наприклад, при об'єднанні інгібітора апоптозу білка Bcl-2 з білком-активатором апоптозу Вах підсумок (гальмування або активація апоптозу) буде визначатися тим, який білок буде переважати в цьому об'єднанні [326]. Вах-Вах гомодимери індують апоптоз, гетеродимери Bcl-2-Вах перешкоджають процесам апоптозу як в нормальних, так і в патологічних тканинах. Найбільш яскравими та інформативними білками, що відображають перебігаючі синтетичні процеси в клітинах і тканинах, є білки сімейства Bcl-2, які займають центральне місце у вивченні регуляції процесу апоптозу [18, 264, 291, 418, 471].

Bcl-2 (B cell lymphoma / leukemia-2) гени локалізовані на 18 хромосомі та відіграють важливу роль у визначенні, чи буде клітина необоротно схильна до апоптозу. Вони є чинником виживання клітини, захищаючи її від програмованої загибелі, оскільки це перешкоджає апоптозу. Відомо, що Bcl-2 – тільки один член цього сімейства, який складається з численних білків, гомологів Bcl-2, коли інші члени сімейства генів Bcl-2, ймовірно, відіграють важливу роль в регуляції апоптозу за допомогою механізмів, які є протилежними або комплементарними дії Bcl-2. Встановлено, що зменшення концентрації Bcl-2 призводить до апоптичної гибелі клітин, тоді як надекспресія його захищає клітини від смерті [267, 326].

Морфологічні зміни, які спостерігали Pastuschek J, Nonn O, Gutiérrez-Samudio R.N. (2021) в апоптично змінених клітинах, є результатом розщеплення

білків цитоскелету і ядерної оболонки каспазами (цистеїновими протеазами). В клітині каспази синтезуються у формі латентних попередників – проферментів, званих прокаспазами. За виконуваними каспазами функціями їх можна розділити на дві основні групи: ініціаторні каспази та ефекторні каспази. На етапі активації ініціюючих прокаспаз життя клітини ще можна зберегти. А такі регулятори, як Bcl-2 і Вах можуть блокувати або, навпаки, посилювати руйнівну дію ініціюючих каспаз [351].

На сьогоднішній день розроблено понад 60 різних методів виявлення і вивчення апоптичних клітин *in vitro* [184]. В літературі описано декілька методологічних підходів до прижиттєвого виявлення апоптичних клітин *in vivo*. Ці методи базуються на якісній або кількісній оцінці процесів, викликаних змінами в зовнішній мембрані клітин, вибірковою фрагментацією ядерної ДНК, змінами структури внутрішньоклітинних компонентів або їх перерозподілом, а також зменшенням рН цитоплазми. Крім того, зустрічаються атипові форми апоптозу, при яких відсутні маркерні апоптичні зміни. Для визначення апоптичних клітин використовуються: лазерна скануюча і проточна цитометрія, однофотонна емісійна комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, магнітно-резонансна спектроскопія, позитронно-емісійна томографія. Також для ідентифікації апоптичної загибелі використовуються світлова і флуоресцентна мікроскопія із застосуванням звичайних методів фіксації та фарбування, електронно – мікроскопічні методи, виявлення олігонуклеосомної деградації ДНК *in situ*, імуногістохімічне виявлення білків-маркерів, які беруть участь в запрограмованій загибелі клітин, або фрагментованої ДНК, визначення активності каспаз [221, 249, 329, 418, 471, 495].

Для виявлення запрограмованої клітинної загибелі в якості суб'єктивного методу часто використовується флуоресцентна мікроскопія. Досліджують як вітально пофарбовані клітини у суспензії, так і фіксовані препарати. В роботі з живими клітинами широко застосовується мічення аннексином V, що дозволяє виявити на зовнішній стороні плазматичної мембрани фосфатидилсерин, який з'явився в процесі апоптозу [453].

Вивчення апоптозу на забарвлених стандартними способами препаратів застосовується дуже широко через відносну простоту цих методів. Отримані при підрахунку апоптично змінених клітин результати виражають у вигляді так званого апоптичного індексу. Критеріями запрограмованої загибелі клітин можуть виступати маргінація і пікноз хроматину, зміна контурів ядра, зміна контурів і фрагментація клітин, поява вільно розташованих ядерців [18, 151, 184].

Цікаві результати аналізу регуляції апоптозу в плаценті за умови оксидативного стресу при еклампсії представлені науковцями Kasture V., Sundrani D., Randhir K. (2021). Основні висновки дослідження наступні: такі проапоптичні маркери як каспаза-8 і каспаза-3 були вищими, а протиапоптичний маркер Bcl-2 нижчим у спостереженнях преєклампсії порівняно з фізіологічною гестацією. Це дослідження проливає світло на можливі механізми активації зовнішнього і внутрішніх шляхів апоптозу трофобласта в плаценті при гестозах [249, 250].

Цікавими є факти про те, що ліквідація залізодефіциту у хворих на ЗДАВ може не завершитися достатнім покращенням показників гемоглобіну, морфології і функціональних властивостей еритроцитів [193, 324]. Отже, залізодефіцит запускає низку патологічних процесів в організмі вагітної жінки, які з певного моменту стають вже самостійними – незалежними або слабо залежними від функцій заліза.

Грунтовні ультрамікроскопічні дослідження плаценти при ЗДАВ були проведені Kiran N (2015), Baske A. (2017), які показали, що при ЗДАВ I ст. ядра синцитіотрофобласта мають різноманітну форму, неправильні контури, ядерний хроматин концентрується переважно по периферії ядер або розташовується дифузно. Гранулярний ендоплазматичний ретикулум у вигляді нечисленних цистерн та везикул, ядра клітин Лангханса різноманітної величини та форми, з конденсацією хроматину по периферії. Сполучнотканинна строма ворсинок містить колагенові фібрили, які розташовуються в основному розрізнено або інколи групуються в невеликі тяжисті структури. Клітинний склад строми ворсинок переважно представлений фібробластами. При ЗДАВ II-III ст. відмічається підвищена вакуолізація синцитію, згладжування мікроросинок на

зовнішній поверхні синцитію, нерівномірне розширення цистерн гранулярного та агранулярного ендоплазматичного ретикулу. Часто мітохондрії зменшених розмірів, з короткими кристами та ущільненим матриксом. Базальні мембрани в більшості стовщені, місцями розрихлені. Ендотеліоцити набухлі, мітохондрії в них також в стані онкозу. В просвіті капілярів – складж, а також еритроцити неправильної форми [93, 257].

Як показано дослідженням Давиденко І. С., згідно з дисперсійним аналізом і обрахуванням величини впливу фактора за методом Снедекора, всі хоріальні ворсинки реагують на залізодефіцитну анемію вагітних шляхом перебудови властивих їхньому типу структурних елементів. Реакція ворсинок є неоднаковою. Найменшою кількістю структурних елементів та силою змін реагують стовбурові ворсинки. Сильніше варіюють структурні елементи проміжних зрілих та термінальних ворсинок без синцитіокапілярних мембран. Найбільш виражено змінюють свою структуру термінальні «спеціалізовані» ворсинки. [18].

Слід вважати, що в плаценті протягом гестації як одна із форм диференціювання хоріальних ворсинок (окрім тих форм, які існують згідно гіпотези К. Benirschke та Р. Kaufmann) відбувається пряма трансформація проміжних незрілих у проміжні зрілі хоріальні ворсинки, причому при ЗДАВ така трансформація порушується в плані її гальмування. Це означає, що вже з періоду гестації 17-20 тижнів, за умови, якщо ЗДАВ триває не менше 4 тижнів, у плаценті розвиваються перші порушення дозрівання хоріальних ворсинок [95].

За звичайних умов у периферійних відділах плаценти в одиниці об'єму знаходиться менша кількість хоріальних ворсинок (також менший їх питомий об'єм) ніж у центральних та парацентральних відділах (Benirschke K., Burton G. J., Baergen R. N., 2011), а при ЗДАВ ситуація щодо щільності розташування хоріальних ворсинок по тканині плаценти між різними відділами має тенденцію до урівноваження [95, 106].

Досі щодо поняття впливу ЗДАВ на формування ПН немає одностайної думки серед науковців у контексті передчасного дозрівання хоріального дерева плаценти.

Процеси регуляції чисельності клітин відіграють важливу роль у формуванні органів у процесі їхнього розвитку [418]. За умов відсутності екстремальних впливів регуляція чисельності клітин здійснюється переважно шляхом регуляції інтенсивності клітинної проліферації та інтенсивності процесів апоптозу (відмирання), які в нормі знаходяться між собою у певному балансі. Дослідження процесів регуляції чисельності клітинної маси вільозного трофобласта плаценти при різній патології плаценти у гестаційному аспекті допомагають уточнити механізми тої чи іншої патології [5, 8, 14, 18, 260, 286].

Термін «клітинна маса» по відношенню до вільозного трофобласта застосований з тієї причини, що вільозний трофобласт складається не тільки з цитотрофобласта (окремих одно- та двоядерних клітин), але і з синцитіотрофобласта, який по суті є симпластом (коли велика кількість клітинних ядер розташовані у суцільній масі цитоплазми) причому з плином вагітності маса вільозного цитотрофобласта зменшується, а маса синцитіотрофобласта зростає. Проліферативні процеси у вільозному трофобласті відмічаються тільки в цитотрофобластичних клітинах [184]. Іноді їх називають камбіальними (поліпотентними) клітинами. За сучасними уявленнями маса синцитіотрофобласту плаценти збільшується за рахунок вливання цитотрофобласта в синцитіотрофобласт [70, 255]. Тобто, процеси зростання клітинної маси трофобласта відбуваються за рахунок проліферації цитотрофобласта. Процеси ж апоптозу можуть відбуватися як в цитотрофобласті, так і в синцитіотрофобласті, причому, в останньому вони є значно більш вираженими [155, 221, 319, 335, 401, 409, 418, 459, 471, 495, 500].

Процеси проліферації можна оцінити імуногістохімічним методом, застосовуючи первинні антитіла проти проліферативних антигенів PCNA або Ki-67, які визначаються в клітинних ядрах, причому антиген Ki-67 в останній час вважається більш надійним маркером клітинної проліферації [226, 247]. З оцінкою процесів апоптозу ситуація набагато складніша через різноманіття механізмів його регуляції [37, 463].

Щодо вільозного трофобласта, то на сьогодні вважається, що в ньому

відбувається переважно так званий Вах-залежний апоптоз [326], коли проапоптичний протеїн Вах (Bcl-асоційований X-протеїн), переходячи з мономерної форми в гомодимерну чи гомополімерну, в клітинних органелах запускає каскад реакцій, які призводять до переходу подій з органел на територію клітинних ядер з інтенсифікацією процесів ферментних міжнуклеосомальних розривів ДНК. Протидіє апоптичному потенціалу протеїну Вах переважно протиапоптичний протеїн Bcl-2, який утворює з протеїном Вах гетеродимери, таким чином деактивуючи проапоптичну функцію протеїну Вах. Отже, в трофобласті процеси регуляції клітинної маси найбільш доцільно вивчати через оцінку експресії антигенів Ki-67, Bcl-2 та Вах, що ефективно здійснюється імуногістохімічним методом [226, 326].

Ki-67 – це великий 345, 395 kDa ядерний протеїн, визначається у кількох фазах клітинного циклу, а саме в кінці G1-фази, протягом всієї S-фази, G2-фази та M-фази. В G0-фазу білок Ki-67 не визначається. Протеїн Ki-67 може визначатися в окремих ядрах синцитіотрофобласта, що підтверджує гіпотезу про репаративну функцію цього протеїну для ДНК, однак слід зауважити, що точні молекулярні механізми участі протеїну Ki-67 поки що невідомі [247].

В основі порушення дозрівання хоріального дерева відіграють значну роль зміни процесів регуляції чисельності клітин – клітинної проліферації та Вах-залежного апоптозу. Як пригнічення так і активація вказаних процесів може зумовити порушення дозрівання плаценти [5, 8, 9, 412].

Вах відноситься до сімейства Bcl-2 протеїнів. Сімейство Bcl-2 протеїнів включає ряд білків, одні з яких володіють проапоптичними властивостями, а інші – протиапоптичними [326]. Вах спочатку мав назву «Bcl-2 асоційований X протеїн». В даний час його прийнято називати протеїном Вах. Цей білок може локалізуватися в цитозолі, мітохондріях та ендоплазматичному ретикулумі [226]. Вах-мономер є неактивною в аспекті апоптозу формою, тоді як Вах-Вах гомодимер та олігомери, вмонтовуючись у мембрани мітохондрій [151] та ендоплазматичного ретикулуму, особливим чином змінюють їх проникливість, і генерують сигнали смерті через вивільнення з мітохондрій в цитозоль AIF, іонів

кальцію, які здатні після дифузії в ядро активувати ендонуклеази цитохрому С, який в свою чергу ініціює каспазний каскад [492], утворення вільних радикалів [291].

В плані хронічної патології цікавим питанням є можливість посиленої продукції білку Вах. В плаценті протеїн Вах експресується в синцитіотрофобласті, вільозному та екстравільозному цитотрофобласті, клітинах Гофбауера, ендотеліоцитах кровоносних судин хоріальних ворсинок та матково-плацентарної ділянки [267, 434, 463, 466, 495].

Для об'єктивної оцінки результатів доцільно визначати співвідношення між активною та неактивною формами Вах, аналізуючи розподіл хромогену. В імуногістохімічних препаратах на визначення протеїну Вах хромоген може розподілятися у вигляді гранул ще тоді, коли він утворює в мітохондріях гетеродимер Вах-Bcl-2. Згідно із сучасними уявленнями, така гетеродимеризація призводить до нейтралізації протеїну Вах щодо його проапоптичної дії [18, 326]. Це зумовлює необхідність паралельного вивчення експресії протеїну Bcl-2 і проведення відповідного порівняльного аналізу. Наразі досліджень диференційованого розподілу протеїну Вах в цитоплазмі різних клітин плаценти і в структурах матково-плацентарної ділянки не достатньо.

Білок Bcl-2 вперше був виявлений в В-лімфоцитах CLL/Лімфоми-2, і тому отримав відповідну назву. Розташовується він у мембранах мітохондрій, ендоплазматичного ретикулуму та в оболонці ядра [106]. У спеціальних експериментах показано, що окрім властивостей зв'язувати протеїн Вах, протиапоптичний Bcl-2 володіє також протиоксидантними властивостями [418].

В плаценті експресія протеїну Bcl-2 добре вивчена протягом всього періоду вагітності. Цей протеїн виявляється в синцитіотрофобласті, цитотрофобласті ворсинок практично незмінно упродовж вагітності [291]. Отже, регуляція апоптозу в клітинах плаценти зводиться в основному до протистояння двох основних протеїнів Вах та Bcl-2 [18, 106, 226]. Причому інтенсифікація апоптозу може бути результатом недостатності протидіючих білків. Зокрема, у дослідженні Mohammadpour-Gharehbagh A, Jahantigh D, Eskandari M. (2019)

показано, що посилення апоптозу трофобластних клітин плацент при хронічній плацентарній недостатності (затримці внутрішньоутробного розвитку плода) є результатом не стільки посилення стимулюючої активності гена Вах, а переважно зумовлене зниженням інгібуючої апоптоз активності гена Bcl-2 [326].

Таким чином, проведений аналіз наукової літератури з теми дослідження дозволяє визначити наступні принципові моменти: патологія матково-плацентарної ділянки – осередку гестаційно зміненого ендометрію у місці прикріплення плаценти до матки – є вагомою передумовою розвитку матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності.

Матково-плацентарна форма ХПН характеризується тим, що в ході вагітності спочатку виникає порушення формування різних структур матково-плацентарної ділянки, у першу чергу спіральних артерій, а лише потім, вже як наслідок, розвивається патологія у фетоплацентарному комплексі.

Патологія матково-плацентарної ділянки морфологічними методами дослідження на даний час вивчена при гестозах ЕРН (Pijnenborg R., Alnaes-Katjavivi P., Amaral T. A. S., Barrientos G., Chappell L. C., Chen X., Crovetto F., Farah O., Feng Y., Fisher S. J., Garrido-Gómez T., Goulopoulou S., James-Allan L. B., McClements L., Perera C., Ridder A., Staff A. C., Stevens D. U., Xie D., Zhang P.), передчасному відшаруванні плаценти (Workalemahu T., Enquobahrie D. A., Redline R. W.) та хронічних базальних децидуїтах туберкульозної етіології (Давиденко І. С., Гошовська А. В.). Зокрема, при зазначених станах доволі ґрунтовно вивчено: морфологічний аспект порушень гестаційних перебудов спіральних артерій матки та матково-плацентарної ділянки; патологію інвазивного трофобласта (імуногістохімічні дослідження металопротеїназ, гормонів трофобласта, факторів регуляції чисельності клітин – проліферації та апоптозу, цитокератинів), окремі аспекти стану децидуальних клітин (при базальному децидуїті) [18, 101, 102, 160, 206, 328, 358, 360, 406, 421].

Щодо залізодефіцитної анемії вагітних, то при цій патології на даний момент вивчено тільки неадекватність гестаційних перебудов спіральних артерій матки, роль оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції у розвитку

гіперперфузії плацентарного ложа та з'ясована роль процесів апоптозу інвазивного трофобласта у генезі цих порушень.

На сьогодні потребує удосконалення процедура морфологічної діагностики матково–плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності, що становить собою важливе та актуальне для медицини завдання, яке на даний момент не вирішене. Зокрема, не з'ясовано, які саме зміни матково-плацентарної ділянки та міометрію при ЗДАВ викликають морфологічні зміни у хоріальних ворсинках, а які не викликають, не встановлено співвідношення змін матково-плацентарної ділянки та міометрію зі ступенем залізодефіцитної анемії в аспекті хронічної плацентарної недостатності.

Не вивчені механізми розвитку морфологічної патології матково-плацентарної ділянки та міометрію в умовах гіпоксії і залізодефіциту, зокрема, – процеси окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу в інвазивному трофобласті, спіральних артеріях, венах та капілярах матково-плацентарної ділянки, децидуальних клітинах, фібриноїді матково-плацентарної ділянки, лейоміоцитах та стромальних елементах міометрію в її проекції, процеси неоангіогенезу і васкулогенезу у плацентарному ложі та міометрії, накопичення молекул, відповідальних за функціонування скоротливого апарату лейоміоцитів (віментин, актин, міозин), процеси продукції гормонів та металопротеїназ інвазивним трофобластом матково-плацентарної ділянки. Не встановлені морфологічні прояви ранніх ушкоджень синцитіотрофобласта хоріальних ворсинок при матково-плацентарній формі хронічної плацентарної недостатності.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети та вирішення сформульованих у дисертаційній роботі завдань, морфологічними методами досліджено біопсійний матеріал двох типів: біоптати матково-плацентарної ділянки та міометрію та плаценти у термін гестації 37 – 40 тижнів.

Всього опрацьовано 140 спостережень. Біоптати плацентарного ложа матки, підлягаючого міометрію та відповідних плацент кожного випадку було отримано під час операцій кесарського розтину, які проводилися на базі акушерського відділення міського центру ОХМАТДИТ Кам'янець-Подільської міської лікарні № 1 з 2013 по 2018 рр. Забір матеріалу проведено відповідно до укладеного договору про співпрацю між міським центром ОХМАТДИТ Кам'янець-Подільської міської лікарні № 1 (м. Кам'янець-Подільський Хмельницької області) та кафедрою патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету, на підставі інформованої добровільної згоди вагітної жінки на забір посліду та матково-плацентарної ділянки під час операції кесарського розтину.

Дослідження виконано з дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, які використовують у експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.) «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964 – 2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), відповідно до Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Комісією з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень Буковинського державного медичного університету порушень не виявлено (протокол № 6 від 16.03.2023 р.).

З метою оцінки клінічних даних перебігу гестації проводився ретроспективний аналіз карт вагітних. Залізодефіцитна анемія вагітних за своєю

сутністю є хронічною патологією, тому для адекватності висновків у дане дослідження бралися тільки випадки повного клінічного розвитку хвороби за тривалості не менше чотирьох тижнів. Діагноз ЗДАВ встановлювали на підставі характерних змін еритроцитів периферійної крові, зниження рівня гемоглобіну, сироваткового заліза, з урахуванням вторинних змін у біохімічному аналізі крові вагітної та показників гемостазу [52, 53, 131, 186, 284, 353].

Під час аналізу карт вагітних для верифікації ЗДАВ були враховані лабораторні показники крові: Нв < 110 г/л (105 г/л – для другого триместру), кількість еритроцитів – $3,7 \cdot 10^{12}/л$, кольоровий показник < 0,85, гематокрит < 30 % та рівень сироваткового заліза нижче 13,0 мкмоль/л). Для визначення ступенів тяжкості ЗДАВ використана класифікація ВООЗ. Критерієм була концентрація гемоглобіну в крові вагітної: I ступінь ЗДАВ відповідав зниженню концентрації гемоглобіну до 100 – 109 (105) г/л, II ступінь – 70 – 99 г/л, III ступінь – нижче 70 г/л. У всіх спостереженнях анемія була гіпохромною [52, 53, 179, 324, 470].

Досліджувані групи склали біоптати плацентарного ложа матки і плаценти, отримані від жінок, яким під час вагітності проводилося однакове, згідно з уніфікованим клінічним протоколом [52, 53], лікування залізодефіцитної анемії, проте упродовж гестації її тяжкість могла постійно коливатись в межах I – II ступенів, а в окремих випадках прогресувати до III ступеня.

У всіх спостереженнях гестації оцінювали стан плодів (за матеріалами медичної документації) та новонароджених – вимірювалися маса та довжина тіла, обраховувався коефіцієнт гармонійності, за шкалою Апгар оцінювався морфофункційний стан [3, 138, 256]. Розподіл вказаних показників по групах дослідження наведений у таблиці 2.1.

Відповідно до комплексу клінічних даних перебігу вагітності без анемії та у випадках гестації на фоні ЗДАВ виставлявся або відхилявся діагноз «Синдром хронічної плацентарної недостатності» (ХПН), який уточнювався при патоморфологічному дослідженні посліду.

Варто відмітити, що в акушерській практиці в клінічному аспекті цього явища використовується термін «плацентарна дисфункція», проте в контексті

морфогенезу матково-плацентарного комплексу методологічно коректним є використання терміну «плацентарна недостатність», адже в основі порушення функції посліду, як правило, знаходять саме морфологічні зміни [375, 376].

Крім цього, слід вказати на те, що існують компенсовані форми хронічної плацентарної недостатності – коли морфологічні зміни в одній складовій посліду компенсуються певними морфологічними перебудовами інших його елементів, що дозволяє параметрам функції не виходити за рамки показників, які прийнято вважати нормою. Отже, в морфологічному аспекті правильним науковим терміном щодо неспроможності посліду виконувати своє призначення по забезпеченню нормального внутрішньоутробного розвитку плода є термін «плацентарна недостатність» [18, 105, 138, 164, 201, 262, 427].

Таблиця 2.1

Параметри клінічної оцінки новонароджених по групах дослідження (M±m)

Групи дослідження	Показники	
	Маса новонароджених, кг	Оцінка за шкалою Апгар
Фізіологічна вагітність (n=20)	3,384±0,029	9,12±0,16
ХПН без ЗДАВ (n=20)	2,891±0,046	7,04±0,28
ЗДАВ I ст (n=42)	3,210±0,034	8,59±0,14
ЗДАВ II ст (n=42)	3,084±0,027	7,26±0,25
ЗДАВ III ст (n=16)	2,738±0,043	7,04±0,19

У всіх випадках наявності ознак гіпотрофії та інших морфо-функційних порушень плода і новонародженого виставлявся клінічний діагноз хронічної плацентарної недостатності [138].

З точки зору морфогенезу синдрому, за переважанням недостатності конкретних структур в системі «мати-плацента-плід», визначали форму ХПН за

класифікацією патологічних процесів в матково-плацентарному комплексі, що схвалена у 2015 році Амстердамським консенсусом із плаценти «Placental classification (incorporating the 2014 Amsterdam Placental Workshop Group criteria)» та висвітлена Khong T. Y., Mooney E. E., Ariel I. [253] із роз'ясненнями (The clinical implications of placental diagnoses) у працях Redline R. W. [376].

Матково-плацентарну форму ХПН (МПН) діагностували на підставі виявлення порушень кровотоку в маткових артеріях за показниками доплерометричного дослідження з наступним виявленням відповідних морфологічних еквівалентів в матково-плацентарній ділянці і плаценті [83, 145, 216, 382, 381, 384, 443, 482].

Біоптати матково-плацентарної ділянки, міометрію та плаценти отримували оригінальним методом згідно патенту [50] під час операції кесарського розтину від жінок віком 17-41 років у термін вагітності 37 – 40 тижнів. Показами до оперативного родорозрішення були: рубець на матці (кесарський розтин в анамнезі), стан після розривів промежини, крупний плід, тазове передлежання плода, поперечне положення плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, передчасний розрив плодових оболонок, дистрес плода.

До груп дослідження не включали випадки із запаленням посліду чи екстрагенітальною інфекційною патологією вагітних, цукровим діабетом, гіпертензією та іншою соматичною патологією матері, ізоімунним конфліктом, аномаліями розвитку посліду (екстрахоріальні, багаточасткові, плівчасті, вікончасті плаценти, аномалії пуповини чи оболонок), багатоплідною вагітністю, вадами розвитку плоду. Не досліджували також поєднання ЗДАВ із пізнім ЕРН гестозом (від «Edema», «Proteinuria», «Hypertensio»). Всі сформовані групи були однотипними за соціальним статусом жінок, родом занять, місцем проживання по відношенню до промислових підприємств із шкідливими викидами.

Критеріями розподілу спостережень на групи дослідження були гістологічно встановлені випадки матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності у поєднанні із залізодефіцитною анемією вагітних I –

III ступенів тяжкості чи без неї. Усі спостереження поділено на 7 груп: 3 основні групи та 4 групи порівняння. Кількісний розподіл біопсій матково-плацентарної ділянки та міометрію і плацент по групах дослідження наведений у таблицях 2.2 і 2.3 відповідно.

2.1. Матеріал дослідження.

Існують різні способи вивчення морфології матково-плацентарної ділянки та міометрію. Найбільш ефективними з них є застосування різних видів біопсій цих структур, які можна виконати під час кесарського розтину, або спостереження екстирпації матки у вагітних [102, 206], МПД також можна досліджувати на секційному матеріалі у судово-медичній та патологоанатомічній практиці. Біопсійний матеріал дозволяє використати практично весь спектр сучасних морфологічних методів [95].

У класичний спосіб матеріал для біопсії береться акушером під час операції кесарського розтину після відділення плаценти прицільно з центру плацентарного ложа матки, де спіральних артерій більше: з матково-плацентарної ділянки окремими розрізами висікається фрагмент ендометрію та міометрію, а для забезпечення гемостазу на місце забору біоптату в центрі плацентарного ложа матки накладається кілька швів [358].

Варто відмітити, що можливість застосування даного способу забору біопсійного матеріалу має ряд протипоказів, пов'язаних з ускладненим перебігом вагітності чи наявності соматичної патології у жінки, оскільки вимагає виконання додаткових розрізів у матково-плацентарній ділянці з подальшим ушиванням ділянки біопсії, що певною мірою спричиняє ризики кровотечі з плацентарного ложа матки та збільшення об'єму крововтрати в пологах і в післяпологовому періоді. Наявні також певні обмеження в інформативності біопсійного матеріалу, отриманого таким способом, адже додаткові розрізи стінки матки у проекції прикріплення плаценти дозволяють технічно отримати лише субендометріальний шар міометрію, і, як наслідок, здійснити досить поверхневі (безпосередньо під

плацентарним ложем) дослідження гестаційної трансформації судинного і стромального компонентів міометрію.

Крім цього, забір біопсійного матеріалу виключно з центру плацентарного ложа матки не дозволяє оцінити ступінь компенсаторних можливостей плаценти при ХПН, адже можливість компенсації плацентарної недостатності шляхом адаптації товщини плаценти до умов хронічної патології безпосередньо залежить від кількості спіральних артерій, ступеня гестаційної трансформації їх стінок, розвитку венозного та мікроциркуляторного русла матково-плацентарної ділянки у проекції як центральних, так і периферійних відділів плаценти.

З метою удосконалення процедури біопсії матково-плацентарної ділянки і міометрію та мінімізації ризиків післяопераційних ускладнень нами розроблений і запатентований спосіб отримання біопсійного матеріалу плацентарного ложа матки, який значно збільшує інформативність дослідження [50]. Суть його полягає у наступному.

Забір біопсійного матеріалу здійснюють виключно у випадках розташування плаценти по передній стінці матки, під час операції кесарського розтину, після вилучення плода і плаценти, шляхом косою зрізу всіх шарів стінки матки по краю операційного розрізу через всі зони плацентарного ложа матки. Таким чином, біоптат стінки матки у проекції прикріплення плаценти отримують з краю операційного (кесарського) розрізу без додаткових окремих розрізів плацентарного ложа в центральних і периферійних зонах. Отриманого матеріалу достатньо для гістологічних досліджень практично всіх структур матково-плацентарної ділянки та підлягаючого міометрію, причому диференційовано у проекціях центральної, парацентральної та периферійної частин плаценти.

Таким чином, описаний спосіб дозволяє отримати біопсійний матеріал матково-плацентарної ділянки та міометрію при локалізації плаценти по передній стінці матки і встановити діагноз «матково-плацентарна форма хронічної плацентарної недостатності» як у спостереженнях вагітності з клінічними ознаками ХПН, так і без дефіциту маси новонародженого, адже компенсаторні

можливості плаценти, особливо у II і III триместрах гестації, реалізуються головним чином за рахунок її периферійних відділів.

Морфологічними методами досліджено 140 біоптатів матково-плацентарної ділянки та міометрію, отриманих під час операції кесарського розтину виключно у випадках плацентації по передній стінці матки згідно з описаним вище способом, серед яких: спостереження фізіологічної вагітності, матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності без ЗДАВ; спостереження ЗДАВ I і II ступеня без матково-плацентарної форми ХПН; випадки матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності зі ЗДАВ I, II та III ступенів.

Матково-плацентарну форму хронічної плацентарної недостатності (МПН) діагностували на підставі виявлення порушень кровотоку в маткових артеріях за показниками доплерометричних досліджень в динаміці гестації з наступним виявленням відповідних морфологічних еквівалентів в матково-плацентарній ділянці та плаценті.

Розподіл спостережень біопсій матково-плацентарної ділянки та міометрію по конкретних групах дослідження подано у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

**Кількісний розподіл спостережень біопсій
матково-плацентарної ділянки та міометрію по групах дослідження**

Групи порівняння				Основні групи		
Фізіологічна вагітність (n=20)	МПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без МПН (n=38)		МПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	МПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	МПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
		I ст (n=20)	II ст (n=18)			

Форма біоптатів була різною внаслідок особливостей конкретного оперативного втручання, зумовлених морфологією прикріплення плаценти до

стінки матки, клінічним перебігом вагітності, антропологічними особливостями вагітної жінки. Розміри шматочків досліджуваної тканини коливались по довжині плацентарного ложа матки від 0,015 м до 0,025 м. Біопсійний матеріал стінки матки з краю операційного (кесарського) розрізу отриманий диференційовано з проєкцій центральної, парацентральної та периферійної частин плаценти.

Типовий вигляд всього гістологічного препарату матково-плацентарної ділянки та міометрію представлений на рисунку 2.1.

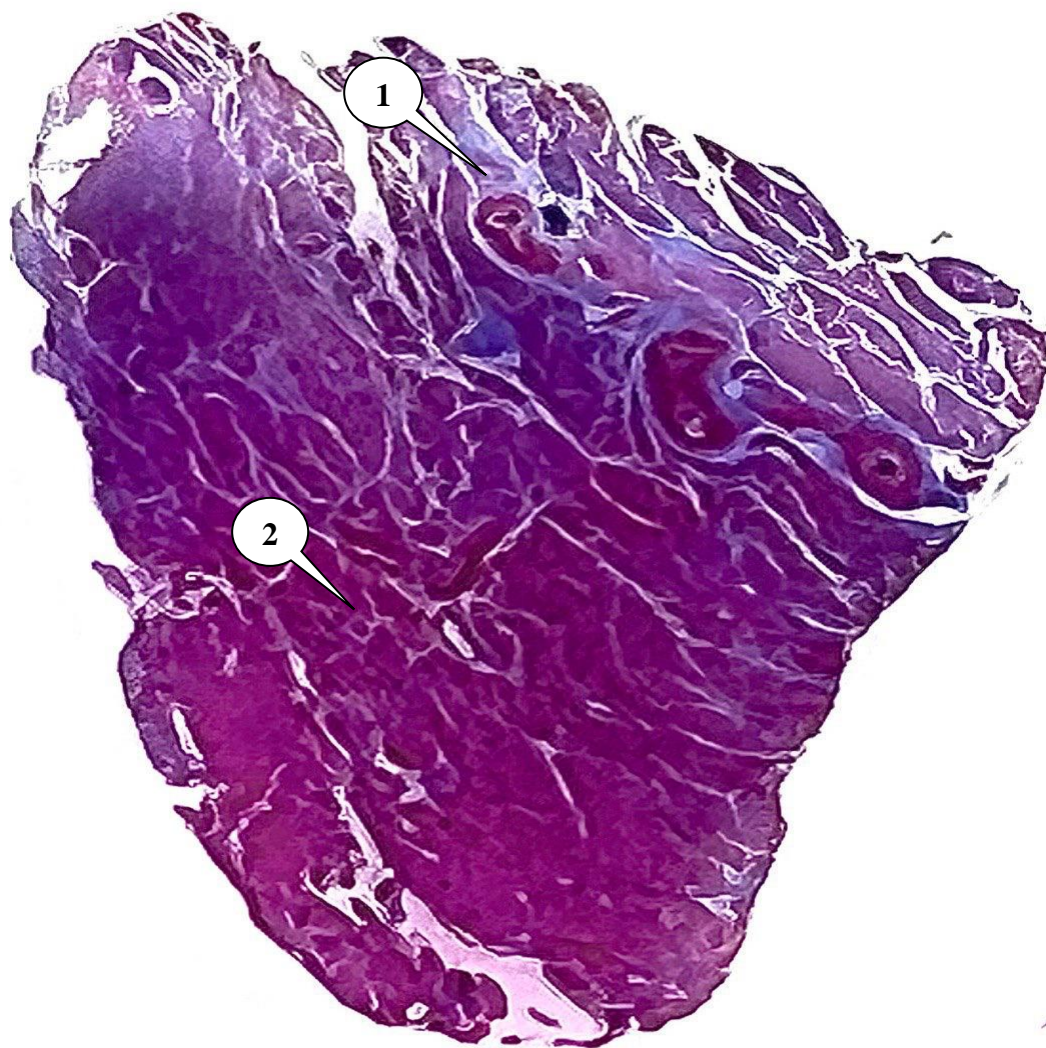


Рис. 2.1. Загальний вигляд біоптату стінки матки в ділянці прикріплення плаценти (проєкція центральної частини плаценти): 1 – матково-плацентарна ділянка, 2 – міометрій. Забарвлення хромотропом-водним блакитним. х5 (лупа).

Морфологічними методами досліджено також 140 плацент, отриманих під час операції кесарського розтину одночасно із забором біоптатів матково-плацентарної ділянки та міометрію відповідних груп дослідження, серед яких: спостереження фізіологічної вагітності, матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності без ЗДАВ; спостереження ЗДАВ I і II ступеня без матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності; випадки матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності зі ЗДАВ I, II та III ступенів. Розподіл спостережень плацент по конкретних групах дослідження подано у таблиці 2.3.

Дослідження плацент здійснювалося відповідно до наказу МОЗ України № 417 від 19.08.2004 р. (форма № 013–2/0) «Протокол патологоанатомічного дослідження посліду».

Таблиця 2.3

Кількісний розподіл спостережень плацент по групах дослідження

Групи порівняння				Основні групи		
Фізіологічна вагітність (n=20)	МПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без МПН (n=38)		МПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	МПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	МПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
		I ст (n=20)	II ст (n=18)			

2.2. Методи дослідження.

Морфологічні дослідження посліду та матково-плацентарної ділянки виконувалися на органному, тканинному, клітинному та молекулярному рівнях. Для комплексної морфологічної оцінки біоптатів МПД і міометрію та плацентарної тканини застосовані загальногістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, морфометричні (цифрова комп'ютерна гістостереометрія, цифрова комп'ютерна мікроденситометрія, цифрова комп'ютерна

мікроспектрометрія), ультрасонометричні, статистичні методи дослідження [1, 130, 203, 380].

Вивчення органного рівня організації посліду полягало у визначенні основних органометричних параметрів плаценти, пуповини та вільних плодових оболонок, оцінці варіанту прикріплення пуповини до плаценти, типу розгалуження судин хоріальної пластинки та оцінки їх діаметру, описовій характеристиці материнської поверхні плаценти та особливостей будови котиледонів, враховували також клінічні дані з історій пологів про кількість навколоплідних вод [18, 95, 453].

Площу найбільшого перетину плаценти вимірювали в 1×10^{-4} м² за допомогою прозорої сітки з рівновіддаленими крапками. Об'єм органу визначали у 1×10^{-6} м³ за кількістю витісненої рідини з мірного циліндру. Вимірювали масу плаценти (без пуповини та плодових оболонок). Периметр найбільшого перетину заміряли у м за допомогою курвіметра. Для оцінки товщини плаценти користувались спеціальним консольним пристроєм, що дозволяє вимірювати з точністю до 1×10^{-4} м. Параметри товщини знімали у 14 позиціях центральних, парацентральных та периферійних відділів органу. Вираховували середню арифметичну товщини плаценти (N_{am}) та коефіцієнт варіації товщини (в %) в межах органу за допомогою традиційного методу, модифікованого І.С.Давиденком (2006), за формулою $N_{am} = \sum N_i / 14$, де N_i – величина замірів товщини плаценти в різних її відділах [9, 18].

Оцінку форми найбільшого перетину плаценти здійснювали, обраховуючи коефіцієнт «фактор форми» плоскої фігури за формулою $FF = \sqrt{S} / P$, де S – площа найбільшого перетину плаценти, а P – периметр плаценти. Для оцінки форми плаценти як 3-х мірної структури застосували коефіцієнт «площинно-товщинний індекс» (ПТІ), який обраховували відповідно до формули: $ПТІ = \sqrt{S} / \bar{H}$, де S – площа найбільшого перетину плаценти, а \bar{H} – середня арифметична товщини.

При дослідженні пуповини вимірювали її довжину та середній діаметр, оцінювали видимі неозброєним оком зміни. У вільних плодових оболонках вимірювали середню товщину, оцінювали їх колір, прозорість, блискучість,

видимі неозброєним оком пошкодження. Для деяких макроскопічних досліджень використовувалася лупа з триразовим збільшенням. На паралельних пластинчастих розрізах тканини плаценти стереометричним методом визначали питомий об'єм очевидно неробочих зон (інфарктів, кіст, великих кальцифікатів та відкладань фібриноїду) [9, 18, 44].

Для мікроскопічних досліджень підготовку матеріалу біоптатів матково-плацентарної ділянки та міометрію та плацент здійснювали залежно від вимог конкретної методики [1].

Біоптати плацентарного ложа матки та підлягаючого міометрію вивчали диференційовано у проєкціях центральної, парацентральної та периферійної частин плацент. Для морфологічного дослідження плацент відповідних спостережень бралось 6 – 8 шматочків тканини також з центральних, парацентральных та периферійних зон, із захопленням плодової та материнської поверхонь органу.

Частину матеріалу (біоптатів МПД і міометрію та плацент) фіксували 48 годин у 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну, після чого проводили зневоднювання у висхідній батареї спиртів та парафінову заливку при температурі 64⁰С. На санному мікротомі (МС-2) робили серійні гістологічні зрізи товщиною 5 мкм, на яких після депарафінізації виконували загальногістологічні та специфічні гістохімічні реакції.

Забарвлення препаратів гематоксиліном й еозином з оглядовою метою виконували за загальноприйнятою методикою [1]: в роботі використані готові розчини гематоксиліну Харріса та 0,5% спиртового розчину еозину.

Для гістохімічних досліджень були використані наступні методики: за Н.З.Слінченком, Бонхегом, Mikel Calvo та А. Yasuma та Т. Ichikava [1].

Методику за Н.З.Слінченко з хромотропом водним блакитним після протравки фосфорно-вольфрамовою кислотою виконано для ідентифікації фібрину, волокнистого компонента строми та лейоміоцитів [1, 18, 51]. Гістохімічну методику за Бонхегом з бромфеноловим синім – на загальний білок

[1, 19, 28], для виявлення «кислих» та «основних» білків використано методику за Mikel Calvo.

Гістохімічну методику за Mikel Calvo, яка дозволяє визначити ступінь окиснювальної альтерації білків, виконували в модифікації І.С.Давиденка [17]. Згідно з оригінальним тлумаченням Mikel Calvo (1957), «кислі» білки – це білки, в яких переважають карбоксильні групи над аміногрупами, а «основні» білки – в яких переважають аміногрупи над карбоксильними групами. Оцінюючи результати методики Mikel Calvo, слід враховувати, що в реальних об'єктах тканин білки зустрічаються, як правило, у складі «сумішей». Тому при виконанні методики Mikel Calvo забарвлення завжди має плавні переходи і за спектральними характеристиками, і за інтенсивністю [16].

Сутність модифікації методики полягає в тому, що бромфеноловий синій при дотриманні певних процедур фарбування диференційовано забарвлює «кислі» та «основні» білки. Зокрема, «основні» білки забарвлюються в блакитні та сині тони, «кислі» білки – в червоний, жовтий і зелений кольори. Зазначена характеристика забарвлення підходить для візуальної оцінки, а для кількісної оцінки методом цифрової комп'ютерної мікроспектрометрії найбільш придатне визначення співвідношення між величинами червоного та синього спектрів забарвлення шляхом обрахування коефіцієнту R/B (від англ. «Red» / «Blue») [16, 17, 19].

Зміни в співвідношенні між «кислими» та «основними» білками можуть з'являтися при інтенсифікації процесів окиснювальної модифікації білків. Ці процеси, як відомо, характеризуються окисненням аміногруп амінокислот білків, що призводить до порушення співвідношення між вказаними функціональними групами на користь карбоксильних груп і при застосуванні методики Mikel Calvo буде відзначатися переважанням червоного компонента спектру, що видно буде по зростанню величини коефіцієнту R/B, який в рамках даного тлумачення буде мірою окиснювальної модифікації білків [16, 27].

З метою оцінки ступеня обмеженого протеолізу виконано нінгідриново-шифовську реакцію за A.Yasuma та T.Ichikava. Ця методика на вільні аміногрупи

білків дозволяє оцінити ступінь обмеженого протеолізу, оскільки «відкриває» приховані аміногрупи білків [28, 31, 38].

Для імуногістохімічних досліджень іншу частину матеріалу МПД та міометрію і плацент для збереження цілісності певних антигенів та реактивних груп фіксували протягом 20-22 годин у 10% розчині нейтрального забуференого формаліну, проводили прискорене зневоднювання у висхідній батареї спиртів та парафінову заливку при температурі 56⁰С.

На таких зрізах стандартної товщини 5×10^{-6} м після депарафінізації ставили низку імуногістохімічних реакцій з моноклональними антитілами згідно стандартного протоколу та Education Guidebook виробника DakoCytomation (Denmark-USA) [130] на: 1) плацентарний лактоген (для оцінки синтетичної активності трофобласта хоріального дерева плаценти та ідентифікації екстравільозного цитотрофобласта у структурах МПД і міометрію); 2) плацентарну лужну фосфатазу (для визначення ступеня зрілості хоріального дерева плаценти); 3) проапоптичний протеїн Вах, протиапоптичний протеїн Bcl-2 і проліферативний клітинний нуклеарний антиген Ki 67 (для оцінки процесів регуляції чисельності клітин вільозних структур та інвазивного трофобласта); 4) віментин, плазмовий протеїн фактор Віллебранда (VWF) – з метою вивчення процесів неоангіогенезу, васкулогенезу, ендотеліальної дисфункції, раннього та пізнього тромбоутворення, гестаційної перебудови спіральних артерій, утворення фібриноїду МПД; 5) металопротеїнази 2 та 9 (для оцінки інвазивного потенціалу екстравільозного цитотрофобласта у структурах плацентарного ложа матки і міометрію у його проекції).

В зазначених імуногістохімічних реакціях використовувалася полімерна система візуалізації пероксидази діамінобензидином виробника DakoCytomation (Denmark-USA). При постановці імуногістохімічних та гістохімічних реакцій максимально дотримувалися стандартизації протоколу методики для всіх зрізів. Виконували негативні та позитивні контролю [130]. За необхідності здійснювали дофарбування ядер гематоксиліном Грота. Гістологічний опис матеріалу

проводився згідно з термінологією міжнародної гістологічної номенклатури [23, 95, 106, 453].

З метою об'єктивізації кількісних досліджень проводили комп'ютерну морфометрію об'єктів у гістологічних, гістохімічних та імуногістохімічних препаратах. Для цього отримували цифрові копії оптичного зображення ділянок мікроскопічних препаратів за допомогою мікроскопа Delta Optical Evolution 100 (планахроматичні об'єктиви) та цифрової камери Olympus SP-550UZ при використанні різних об'єктивів мікроскопа залежно від цілей аналізу. Робочим збільшенням було $Ob.40^x$. $Ok.10^x$ [170].

Отримані цифрові копії зображення аналізували за допомогою ліцензійної копії комп'ютерної програми ImageJ (1.48, W. Rasband, National Institutes of Health, USA) у відповідності із поставленою метою. Шляхом комп'ютерної мікроденситометрії на фотокопіях гістологічних зображень гістохімічних та імуногістохімічних препаратів визначали оптичну густина, інтенсивність забарвлення, середню яскравість та її відхилення. Оптичну густина гістохімічного забарвлення вимірювали у відносних одиницях оптичної густини в діапазоні від 0 – відсутність забарвлення (абсолютна прозорість) до 1 – максимальне забарвлення (абсолютна непрозорість), на підставі логарифмічних перетворень величини яскравості у градаціях від «0» до «255». За необхідності за допомогою комп'ютерної програми ImageJ підраховували кількість об'єктів, отримували їх основні геометричні характеристики (лінійні розміри, питому площу та об'єм, периметр чи фактор форми). Для вимірювання ступеня окиснювальної модифікації білків шляхом комп'ютерної мікроспектротометрії визначали спектральні характеристики (розкладення кольору об'єкта на дві складові – червону та синю з кількісною оцінкою кожної ділянки спектра) у системі оцінки кольору RGB за алгоритмом І.С.Давиденка [17, 170].

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали у відповідності до конкретних завдань певного фрагменту дослідження. За допомогою кластерного аналізу вихідних об'єктивних даних (гематологічних показників вагітних, параметрів оцінки новонароджених) визначали ступені тяжкості ЗДАВ та

формували групи дослідження. Планування необхідної кількості спостережень у кожній групі дослідження визначали на підставі обрахунків достатньої кількості для конкретного застосованого статистичного метода при рівні чутливості – 0,80 та рівня значущості $p=0,05$ [203, 380].

Для параметричних даних перевірку гіпотези про нормальність розподілу кількісних ознак в групах проводили за допомогою критерію Хана-Шапіро-Уілкі. Якщо гіпотеза не відхилялася, використовували параметричні методи статистичного аналізу: непарний та парний двосторонні критерії Стюдента (для рівних та нерівних дисперсій, що перевіряли за критеріями Левене та Фішера), параметричний однофакторний, однофакторний дисперсійний аналіз, для множинних порівнянь – критерій Ньюмена-Кейлса, для аналізу зв'язків застосовували бінарний лінійний кореляційний аналіз за Пірсоном, множинний лінійний кореляційний аналіз, бінарний лінійний регресійний аналіз, за необхідності проводили інтервальні оцінки [203, 380].

Непараметричні методи статистики були використані у випадках відхилення гіпотези про нормальність розподілу даних у вибірках, а також при малочисельних вибірках: критерій Манна-Вітні, парний критерій Вілкоксона, непараметричний дисперсійний аналіз за Краскелом-Уоллісом, нелінійний бінарний та множинний кореляційний аналіз. Для встановлення розбіжностей між відсотковим відображенням частоти певної ознаки серед двох статистичних вибірок використовували спеціальний статистичний метод – кутове фі-перетворення Фішера [203, 380].

З метою з'ясування можливого впливу ЗДАВ на різні структури матково-плацентарної ділянки, міометрію та плаценти, використовувався дисперсійний аналіз, який дозволяє статистично відокремити вплив одного досліджуваного фактора серед багатьох існуючих, з обрахуванням сили впливу фактора за методом Снедекора [380].

Основні статистичні характеристики, які наведені в описі результатів дослідження в таблицях, включають: кількість спостережень (n), середню арифметичну (M), стандартну похибку середньої величини (m), довірчий інтервал

(95% ДІ), відносні величини (P), середню похибку відносної величини (mp), рівень статистичної значущості (p). Критичне значення рівня значущості (p) приймалося $\leq 5\%$ ($p \leq 0,05$). При отриманні значення $p > 0,05$ різниця між показниками вважалася недостовірною [203, 380].

Статистичні розрахунки виконували у середовищі вільної для використання ліцензійної копії комп'ютерної програми Paleontological Statistics (PAST) v4.05. (Hammer Ø. PAST: Paleontological Statistics, Version 4.05. 2021) [203]. Статистичні процедури, не передбачені у вказаному ресурсі, здійснені у середовищі комп'ютерної програми Microsoft Excel 2010 шляхом програмування відповідних алгоритмів обчислень.

Матеріали розділу опубліковані в роботі:

1. Тюленєва ОА, Давиденко ІС., винахідники; Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб біопсії матково-плацентарної ділянки та міометрію. Патент на корисну модель №141834. 2020 квіт. 27.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДІЛЯНКИ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІЙ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ

3.1.1. Морфологічна оцінка гестаційних перебудов судинного русла матково-плацентарної ділянки.

Матка під час вагітності набуває низки структурних перебудов, які сприяють виношуванню та правильному розвитку плоду, а також нормальному перебігу пологів. Розвиток плода забезпечується послідом – комплексом взаємопов'язаних структур, до яких відносять хоріальне дерево плаценти, матково-плацентарну ділянку, пуповину, оболонки, навколоплідну рідину. Матково-плацентарна ділянка (МПД) або плацентарне ложе матки формується в місці прикріплення плідного яйця до матки і є осередком гестаційно зміненого ендометрію, а міометрій всієї матки значно збільшує свій об'єм та змінює просторову конфігурацію, гестаційно змінюються спіральні артерії, венозні судини та мікроциркуляторне русло матково-плацентарної ділянки та міометрію у проекції плаценти [102, 106, 206, 358].

У структурі ускладнень гестації провідне місце посідають зміни у фетоплацентарному комплексі з розвитком недостатності плаценти – її неспроможності в необхідній мірі доставляти нутрієнти до ненародженої дитини, виробляти регулятори метаболізму та виводити продукти обміну [2, 143, 201]. Патологія матково-плацентарної ділянки є передумовою розвитку матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності, яка характеризується тим, що в ході вагітності спочатку виникає порушення формування різних структур матково-плацентарної ділянки, у першу чергу спіральних артерій матки, а лише потім, вже як наслідок, розвивається патологія хоріального дерева плаценти [138, 160, 253, 375, 376, 382].

В останній час особлива увага плацентологів прикута до кровоносних судин (особливо артерій) матково-плацентарної ділянки, оскільки патологія

останніх, на думку багатьох авторів, може пояснити різні варіанти недостатності плаценти [66, 216, 402]. Зокрема, це показано при пізніх гестозах (пreekлампсії) [72, 78, 126, 145], артеріальній гіпертензії у вагітних [63, 212], передчасному відшаруванні плаценти [89, 467, 480].

Фактор Віллебранда (von Willebrand factor) – глікопротеїн крові, відомий як один із факторів зсідання крові, цікавий тим, що він також є маркером молодих, щойно утворених ендотеліоцитів кровоносних судин, тобто свідчить про наявність активного процесу неоангіогенезу [20, 190, 224, 370, 372]. Імуногістохімічна методика на VWF на біопсійному матеріалі матково-плацентарної ділянки та міометрію була застосована, оскільки методологічно дозволяє оцінити процеси неоангіогенезу (новоутворення судин), васкулогенезу (перебудови існуючих судин), ендотеліальну дисфункцію або «активацію ендотелію» [405] диференційовано у різних типах кровоносних судин, процеси раннього та пізнього тромбоутворення, гестаційної перебудови спіральних артерій, утворення фібриноїду МПД.

Віментин є основним проміжним білком цитоскелету, який експресується в ендотеліальних та інших клітинах мезенхіми, забезпечуючи цілісність, стійкість клітин до зовнішніх впливів, бере участь у внутрішньоклітинному транспорті, взаємозв'язку між обміном речовин в клітині і роботою мережі проміжних філаментів [137]. Окрім цього, віментином опосередковані такі процеси в тканинах як адгезія клітин, міграція, інвазія, неоангіогенез та васкулогенез [183]. Імуногістохімічна методика на віментин на біопсійному матеріалі МПД та міометрію була застосована з метою оцінки гестаційної перебудови спіральних артерій та процесів новоутворення судин у плацентарному ложі матки.

У біоптатах матково-плацентарної ділянки спостережень фізіологічної вагітності та за клінічних ознак МПН при залізодефіцитній анемії було відмічено ряд особливостей будови судинного русла. Загалом горизонтальний гетероморфізм МПД – розбіжності в будові плацентарного ложа матки в проекціях центральних та периферійних відділів плаценти – виявлено у матеріалі всіх спостережень.

Результати обрахунку морфометричних параметрів гемодинаміки в матково-плацентарній ділянці груп порівняння та основних груп дослідження надані у таблицях 3.1.1.1 та 3.1.1.2. Для статистичної оцінки вірогідності розбіжностей був застосований однофакторний дисперсійний аналіз та метод множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса, оскільки ступені анемії з позиції статистики є градаціями фактора.

Таблиця 3.1.1.1.

Морфометричні параметри гемодинаміки в матково-плацентарній ділянці у термін гестації 37 – 40 тижнів (групи порівняння) (M±m)

Показники	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	МПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без МПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Кількість спіральних артерій з повною гестаційною перебудовою (%)	99±0,12	90±0,14 Pф<0,001	89±0,12 Pф<0,001	86±0,15 Pф<0,001 PI=0,045
Питомий об'єм венозних судин (%)	8,4±0,22	9,4±0,24 Pф=0,012	10,2±0,25 Pф<0,001	12±0,2 Pф<0,001 PI=0,016
Питомий об'єм мікроциркуляторного русла (%)	4,1±0,26	5,2±0,22 Pф=0,003	4,9±0,26 Pф<0,001	5,8±0,22 Pф<0,001 PI=0,001
Кількість VWF-острівців в 1×10^{-6} м ² зрізу	6	8 Pф=0,013	9 Pф=0,001	7 Pф=0,004 PI=0,001

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Pф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, PI – зі ЗДАВ I ст.

У випадках фізіологічної вагітності більш висока концентрація спіральних артерій в одиниці площі гістологічного зрізу відмічалася у біоптатах МПД у проекції центральної частини плаценти порівняно з біоптатами проекції

периферійної частини плаценти. При цьому в спіральних артеріях виявлялися характерні гестаційні перебудови, які повинні бути в нормі. За критерій зрілості МПД брали відсоток спіральних артерій з повною гестаційною перебудовою – коли більша частина стінки артерії набула гестаційної трансформації у зв'язку з руйнівною дією на неї інвазивного трофобласта: при фізіологічній вагітності у 37-40 тижнів цей показник становить $99 \pm 0,1\%$ (98-100) [102, 358].

У роботі вперше визначені параметри норми щодо кількості вен та судин мікроциркуляторного русла на одиницю площі гістологічного зрізу матково-плацентарної ділянки: при фізіологічній вагітності у 37-40 тижнів на $1 \times 10^{-6} \text{ м}^2$ виявлено $8,4 \pm 0,22\%$ (6,0-10,7) венозних судин, розташованих переважно групами від 4 до 8 на $1 \times 10^{-6} \text{ м}^2$; питомий об'єм мікроциркуляторного русла склав $4,1 \pm 0,26\%$ з рівномірним розподілом судин на $1 \times 10^{-6} \text{ м}^2$ площі гістологічного зрізу. Процеси новоутворення судин були представлені VWF-позитивними острівцями у кількості 6 в $1 \times 10^{-6} \text{ м}^2$ зрізу МПД.

Згідно з показниками, наведеними у таблиці 3.1.1.1, морфологічними проявами МПН визначені наступні параметри гемоциркуляції у матково-плацентарній ділянці на $1 \times 10^{-6} \text{ м}^2$ площі гістологічного зрізу: порівняно з фізіологічною вагітністю зменшення кількості адекватно терміну гестаційно трансформованих спіральних артерій ($P_f < 0,001$) на фоні зростання питомого об'єму вен ($P_f = 0,012$) і судин мікроциркуляторного русла ($P_f = 0,003$) та інтенсифікація процесів новоутворення судин ($P_f = 0,013$). Слід відмітити, що вказані зміни параметрів вен і судин мікроциркуляторного русла стосувалися переважно зон МПД у проекції периферійної частини плаценти (розбіжність між зонами плаценти за кутовим фі-перетворенням Фішера $p < 0,05$).

При ЗДАВ I ступеня без клінічних ознак плацентарної недостатності у біоптатах МПД виявлено повну гестаційну трансформацію лише у $89 \pm 0,12\%$ спіральних артерій при їх незмінній концентрації у проекції центральної частини плаценти та зростанні у проекції периферійних відділів плаценти порівняно з фізіологічною гестацією. Гіперплазія венозних судин до $10,2 \pm 0,25\%$ на $1 \times 10^{-6} \text{ м}^2$ площі гістологічного зрізу була рівномірною у всіх зонах матково-плацентарної

ділянки. При ЗДАВ II ступеня кількість гестаційно трансформованих спіральних артерій знизилася до $86 \pm 0,15\%$, а питомий об'єм венозних судин зріс до $12 \pm 0,2\%$ на 1×10^{-6} м² площі гістологічного зрізу МПД. При цьому концентрація як спіральних артерій, так і вен у проекції периферійних відділів плаценти була вищою порівняно з фізіологічною вагітністю (розбіжність між зонами плаценти за кутовим фі-перетворенням Фішера $p < 0,05$).

Відмічено також суттєву гіперплазію судин мікроциркуляторного русла до $4,9 \pm 0,26\%$ при ЗДАВ I ступеня та до $5,8 \pm 0,22\%$ при ЗДАВ II ступеня на 1×10^{-6} м² площі гістологічного зрізу. Щодо процесів новоутворення судин у МПД встановлено іншу закономірність: їх інтенсифікацію при ЗДАВ I ступеня ($P_f = 0,001$), проте згасання при ЗДАВ II ступеня ($P_f = 0,004$, $P_I = 0,001$).

Виявлену гіперплазію венозних судин та судин мікроциркуляторного русла МПД у проекції периферійних відділів плаценти при ЗДАВ I та II ступенів, вираженість якої узгоджується зі ступенем анемії, вірогідно, слід розцінювати як прояв компенсації, однак з очевидним обмеженням у зв'язку із згасанням процесів неоангіогенезу та васкулогенезу у плацентарному ложі матки по мірі наростання гіпоксії і залізодефіциту.

У біоптатах МПД спостережень перебігу вагітності з клінічними ознаками матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності при ЗДАВ встановлено наростаючі ознаки гестаційної незрілості плацентарного ложа матки залежно від ступеня анемії. В спіральних артеріях знаходили сегменти незаміщеного трофобластом ендотелію, м'язового компоненту стінок, повного або часткового збереження еластичних мембран чи їх фрагментів, вузький щілиноподібний просвіт.

Згідно з наведеними показниками, у біоптатах МПД спостережень вагітності з клінічними ознаками МПН при ЗДАВ I ступеня виявлено лише $76 \pm 0,12\%$ спіральних артерій з повною гестаційною трансформацією, венозні судини у кількості $9,7 \pm 0,26\%$ на 1×10^{-6} м² площі гістологічного зрізу; при ЗДАВ II ступеня кількість спіральних артерій з гестаційною перебудовою знизилася до $71 \pm 0,11\%$, а питомий об'єм венозних судин – до $6,5 \pm 0,21\%$ на 1×10^{-6} м² площі

гістологічного зрізу МПД. Особливості розподілу судин у проекціях зон плаценти відповідали характеристикам спостережень ЗДАВ без МПН (розбіжність між зонами плаценти за кутовим фі-перетворенням Фішера $p < 0,05$).

Таблиця 3.1.1.2.

Морфометричні параметри гемодинаміки в матково-плацентарній ділянці у термін гестації 39 – 40 тижнів (основні групи) ($M \pm m$)

Показники	Основні групи		
	МПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	МПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	МПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Кількість спіральних артерій з повною гестаційною перебудовою (%)	76±0,12 P _M <0,001 P _I =0,004	71±0,11 P _M <0,001 P _{II} =0,015 P _{MI} =0,025	60±0,12 P _M <0,001 P _{MI} =0,005 P _{MII} =0,005
Питомий об'єм венозних судин (%)	9,7±0,26 P _M =0,021 P _I =0,035	6,5±0,21 P _M <0,001 P _{II} =0,005 P _{MI} =0,005	4,4±0,22 P _M <0,001 P _{MI} =0,001 P _{MII} =0,007
Питомий об'єм мікроциркуляторного русла (%)	4,9±0,23 P _M =0,042	3,1±0,26 P _M <0,001 P _{II} =0,006 P _{MI} =0,014	1,9±0,27 P _M <0,001 P _{MI} =0,003 P _{MII} =0,001
Кількість VWF-острівців в 1×10^{-6} м ² зрізу	5 P _M =0,005 P _I <0,001	4 P _M <0,001 P _{II} =0,005 P _{MI} =0,035	2 P _M <0,001 P _{MI} =0,002 P _{MII} =0,015

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_M – вірогідність розбіжності від МПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без МПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без МПН, P_{MI} – від групи МПН зі ЗДАВ I ст, P_{MII} – від МПН зі ЗДАВ II ст.

У групах зі ЗДАВ та МПН мало місце також суттєве зменшення питомого об'єму судин мікроциркуляторного русла: при ЗДАВ I ступеня – до 4,9±0,23%, при ЗДАВ II ступеня – до 3,1±0,26% на 1×10^{-6} м² площі гістологічного зрізу МПД.

Ознаки новоутворення судин у МПД візуалізувалися при ЗДАВ I ступеня 5-ма VWF-позитивними острівцями, при ЗДАВ II ступеня – лише 4-ма VWF-позитивними острівцями на 1×10^{-6} м² площі гістологічного зрізу.

З представлених у таблиці 3.1.1.2 даних видно, що у біоптатах матково-плацентарної ділянки спостережень перебігу вагітності з клінічними ознаками матково-плацентарної недостатності при ЗДАВ III ступеня було виявлено відсутність гестаційних змін у $60 \pm 0,1\%$ спіральних артерій.

При ЗДАВ III ступеня та МПН недостатність гестаційної трансформації спіральних артерій матково-плацентарної ділянки була представлена збереженням у вузьких артеріях внутрішньої еластичної мембрани чи її фрагментів та широкою м'язової оболонки, а також гіперпластичний артеріосклероз з типовим розростанням субінтимального шару та різким звуженням просвіту аж до повної облітерації.

Недостатність венозного русла проявлялася різким зменшенням кількості вен до $4,4 \pm 0,22\%$ на 1×10^{-6} м² та ознаками венозного застою, переважно у проекції периферійних відділів плаценти, а кількість одиниць судин мікроциркуляторного русла склала $1,9 \pm 0,27\%$ на 1×10^{-6} м² площі гістологічного зрізу МПД. При цьому практично не спостерігалось явищ новоутворення судин – знаходили лише 2 VWF-позитивних острівці в 1×10^{-6} м² площі гістологічного зрізу біоптату.

Описані закономірності спонукали до проведення дисперсійного аналізу з обрахуванням сили впливу ЗДАВ на судини плацентарного ложа матки. Дисперсійний аналіз за методом Снедекора показав силу впливу анемії на судинний компонент і процеси васкуло- та неоангіогенезу у МПД: на спіральні артерії – $35,2\%$ ($p=0,004$), вени – $27,7\%$ ($p=0,022$), мікроциркуляторне русло – $28,3\%$ ($p=0,016$), процеси новоутворення судин – $18,2\%$ ($p=0,038$). Вірогідність статистичного висновку обраховано за F-критерієм Фішера.

Ці особливості судинного русла матково-плацентарної ділянки в аспекті морфогенезу хронічної плацентарної недостатності при ЗДАВ є вкрай важливими, адже можливість компенсаторних перебудов плаценти упродовж вагітності за несприятливих умов реалізується в основному за рахунок її периферійних

відділів. Описана морфологічна картина проілюстрована на рисунках 3.1.1.1 та 3.1.1.2.

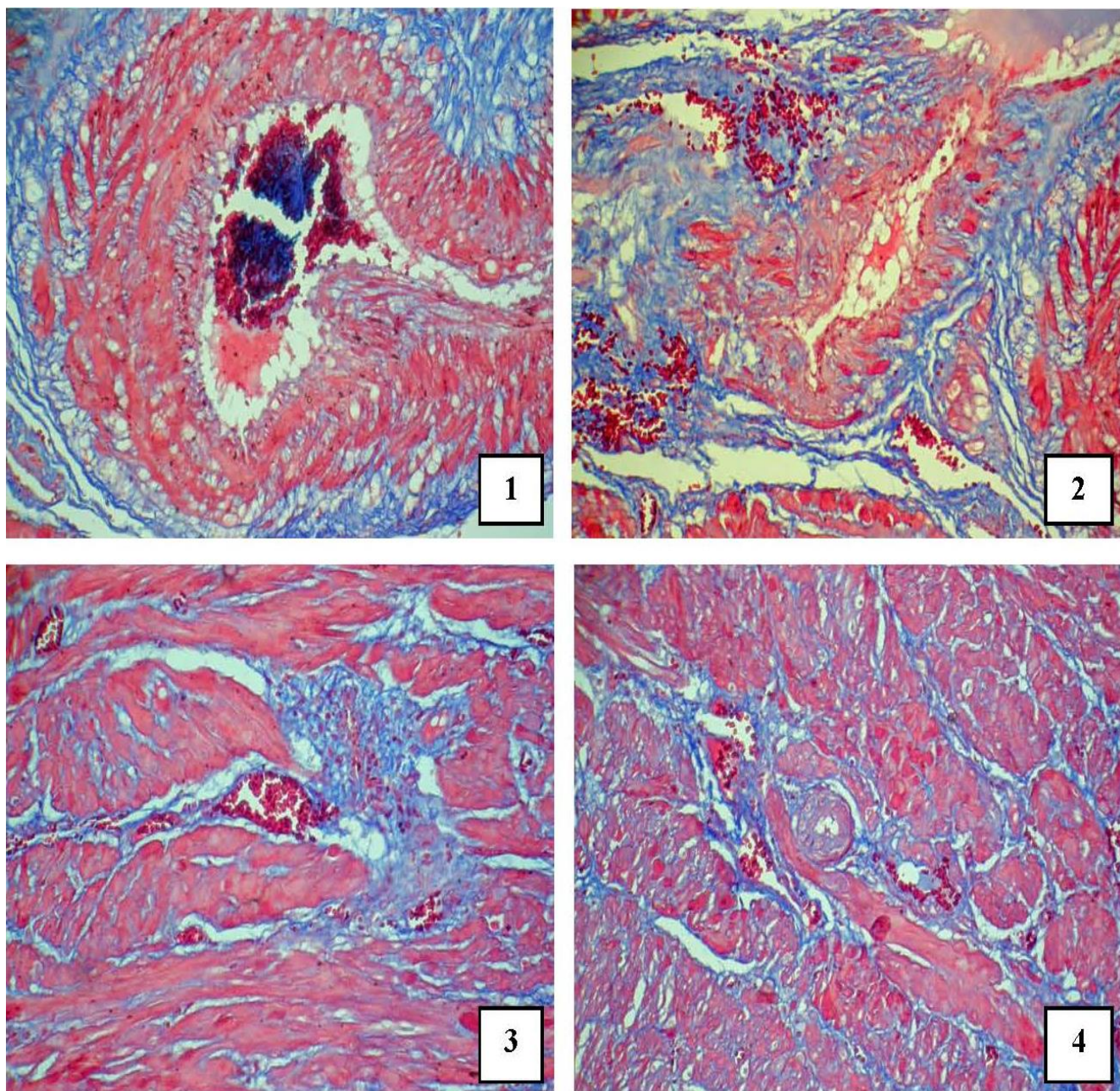


Рис. 3.1.1.1. Біоптати матково-плацентарної ділянки у 39-40 тижнів вагітності: 1 – спостереження фізіологічної вагітності: спіральна артерія з повною гестаційною перебудовою стінки; 2 – спостереження з клінічними ознаками МПН при ЗДАВ: спіральна артерія з неповною гестаційною перебудовою стінки, вузьким просвітом; 3 – спостереження фізіологічної вагітності: гіперплазія венозних судин (в полі зору 12 судин венозного типу); 4 – спостереження з клінічними ознаками МПН при ЗДАВ: зменшення кількості венозних судин (в полі зору 3 судини венозного типу). Забарвлення хромотропом-водним блакитним за Н.З.Слінченко. Об.10^x, Ок.10^x.

Відомо, що неповноцінна гестаційна перебудова матково-плацентарних артерій є морфологічною основою дисциркуляторних явищ в інтервільозному просторі: при збереженні в стінці матково-плацентарної артерії м'язового та еластичного компонентів, вузького діаметру її просвіту є можливими гіпо- або навпаки гіперперфузія інтервільозного простору і, як наслідок – ушкодження синцитіотрофобласта ворсинок плаценти [66, 67, 216, 296, 397, 402].

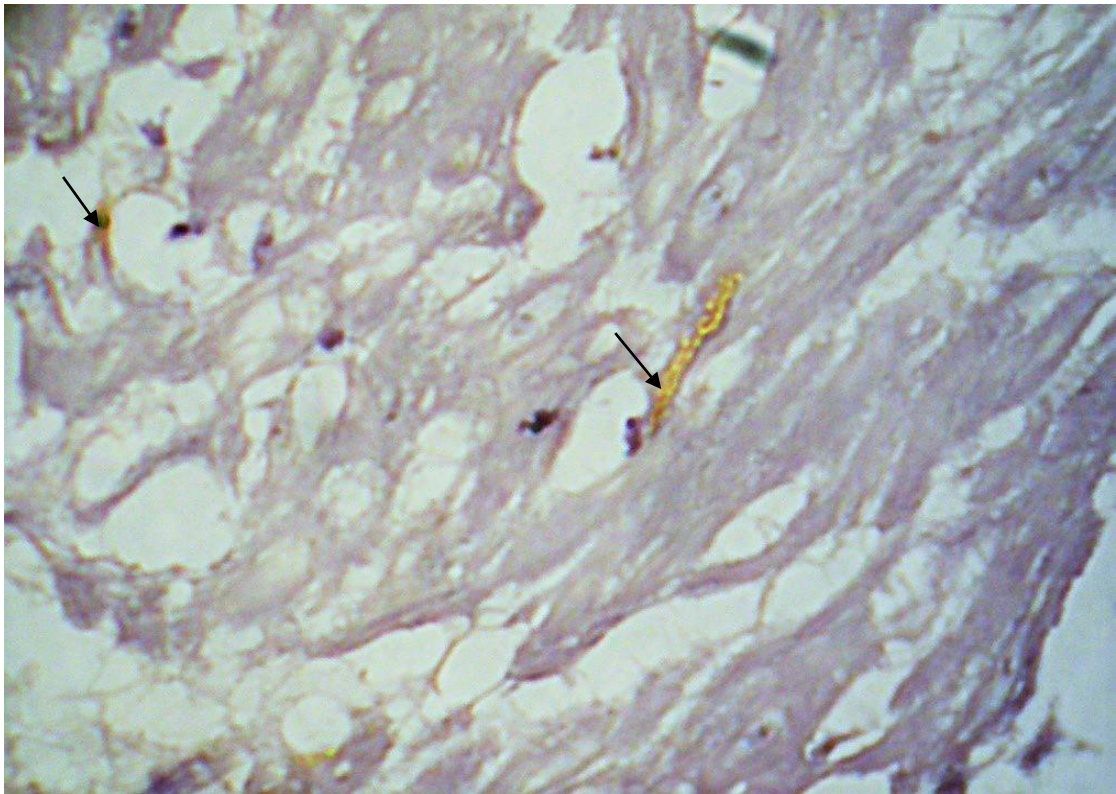


Рис. 3.1.1.2. Матково-плацентарна ділянка у 39 – 40 тижнів гестації, спостереження хронічної плацентарної недостатності при ЗДАВ: згасання процесів новоутворення судин, 2 VWF-острівці в 1×10^{-6} м² зрізу. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти фактору von Willebrand з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозобарвленням ядер гематоксиліном Грота. Об.40^x, Ок.10^x.

Вираженість вищеописаних ознак неповної гестаційної трансформації спіральних артерій наростала зі ступенем ЗДАВ. За умови недостатньої гіперплазії венозних судин, мікроциркуляторного русла, неефективності процесів неоангіо- та васкулогенезу у матково-плацентарній ділянці, очевидно, створюються морфологічні передумови для розвитку застійних явищ в стінці

матки у проекції прикріплення плаценти. В той же час, як відомо, в умовах гіпоксії та залізодефіциту знижується продукція ангіогенних факторів та посилюється експресія антиангіогенних молекул ендотелієм судин, що, без сумніву, відіграє важливу роль у морфогенезі дисциркуляторних явищ в системі «мати-плацента-плід» [78, 84, 349, 415].

Функціональне тлумачення виявлених морфологічних передумов для порушень як матково-плацентарного, так і плодово-плацентарного (пуповинно-плацентарного) кровообігу підтверджувалося результатами доплерометричного дослідження.

Проаналізовано матеріали медичної документації вагітних 60 спостережень фізіологічної вагітності та гестації при ЗДАВ, у тому числі з клінічними ознаками ХПН. Доплерівська ультрасонографія плацент та маткових артерій здійснювалася у терміни вагітності 29–31, 32–34 та 35–37 тижнів. Ультрасонографія проводилася у поєднанні з кольоровим доплерівським картуванням та доплерометрією маткових артерій системою для акушерської діагностики «Dopplex Assist System Fetal» виробника «Siemens» (Швеція) у пологовому будинку м. Хмельницького. Всі спостереження задокументовані доплерограмами. Аналізували наступні доплерометричні показники: максимальну систолічну швидкість (S), середню діастолічну швидкість (D), систоло-діастолічне співвідношення (обраховували як співвідношення: S/D), пульсаційний індекс (PI), який отримували за формулою: $PI = (S - D) / M$, де S та D описані вище, а M – середня швидкість кровотоку у маткових артеріях, а також індекс резистентності (IP) відповідно до алгоритму: $IP = (S - D) / S$.

Відмічено, що у період вагітності 28-36 тижнів у всіх спостереженнях при ЗДАВ не відбувалося типових для фізіологічної гестації позитивних змін щодо оптимізації кровообігу в зоні матково-плацентарної гемоциркуляції і практично до родорозрішення відмічалися доплерометричні ознаки зростання периферійного опору в системі спіральних артерій матки та пуповинно-плацентарного кровообігу (розбіжності між середніми арифметичними груп дослідження,

обраховані за двостороннім непарним критерієм Стюдента та критерієм Манна-Вітні $p < 0,05$).

У всіх випадках гестації при залізодефіцитній анемії наростання резистентності кровотоку в маткових артеріях у вигляді зниження діастолічного компоненту аж до його відсутності чи інверсії узгоджувалося зі ступенем ЗДАВ (розбіжності за двостороннім непарним критерієм Стюдента та критерієм Манна-Вітні $p < 0,05$).

Для ілюстрації вищеописаних закономірностей при фізіологічній вагітності та гестації із хронічною плацентарною недостатністю і ЗДАВ подано доплерограми спостережень на рисунках 3.1.1.3, 3.1.1.4 та 3.1.1.5.

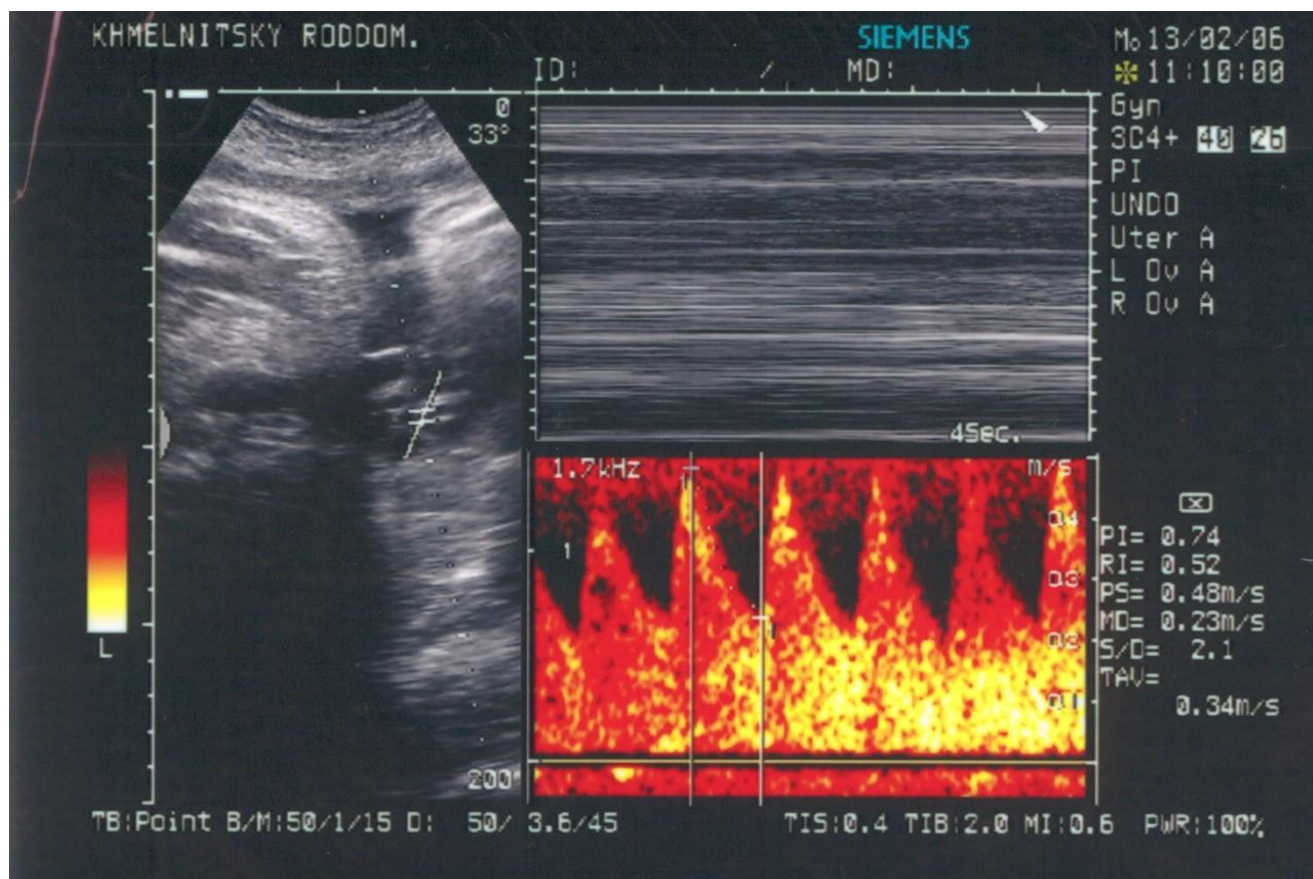


Рис. 3.1.1.3. Фізіологічна вагітність без ЗДАВ. Термін гестації – 32 тижні. Максимальна систолічна швидкість – 0,48 м/сек., середня діастолічна швидкість – 0,23 м/сек., систоло-діастолічне співвідношення – 2,1, пульсаційний індекс – 0,74, індекс резистентності – 0,52 (всі вказані параметри представлені на рисунку праворуч).

Варто відмітити, що у випадках гестації при ЗДАВ без клінічних ознак ХПН зростання показників резистентності у матково-плацентарних артеріях не виходило за межі критичних, що пояснювало збереженість на достатньому рівні пуповинно-плацентарного кровообігу і забезпечення потреб плода.

У всіх спостереженнях вагітності, коли наявними були клінічні ознаки фетоплацентарної недостатності (дистрес, гіпотрофія плода, дефіцит маси новонародженого тощо), відмічені порушення як матково-плацентарного так плодово-плацентарного кровообігу; у випадках із ЗДАВ вираженість відповідних доплерометричних показників узгоджувалася зі ступенем анемії (розбіжності за двостороннім непарним критерієм Стюдента та критерієм Манна-Вітні $p < 0,05$).

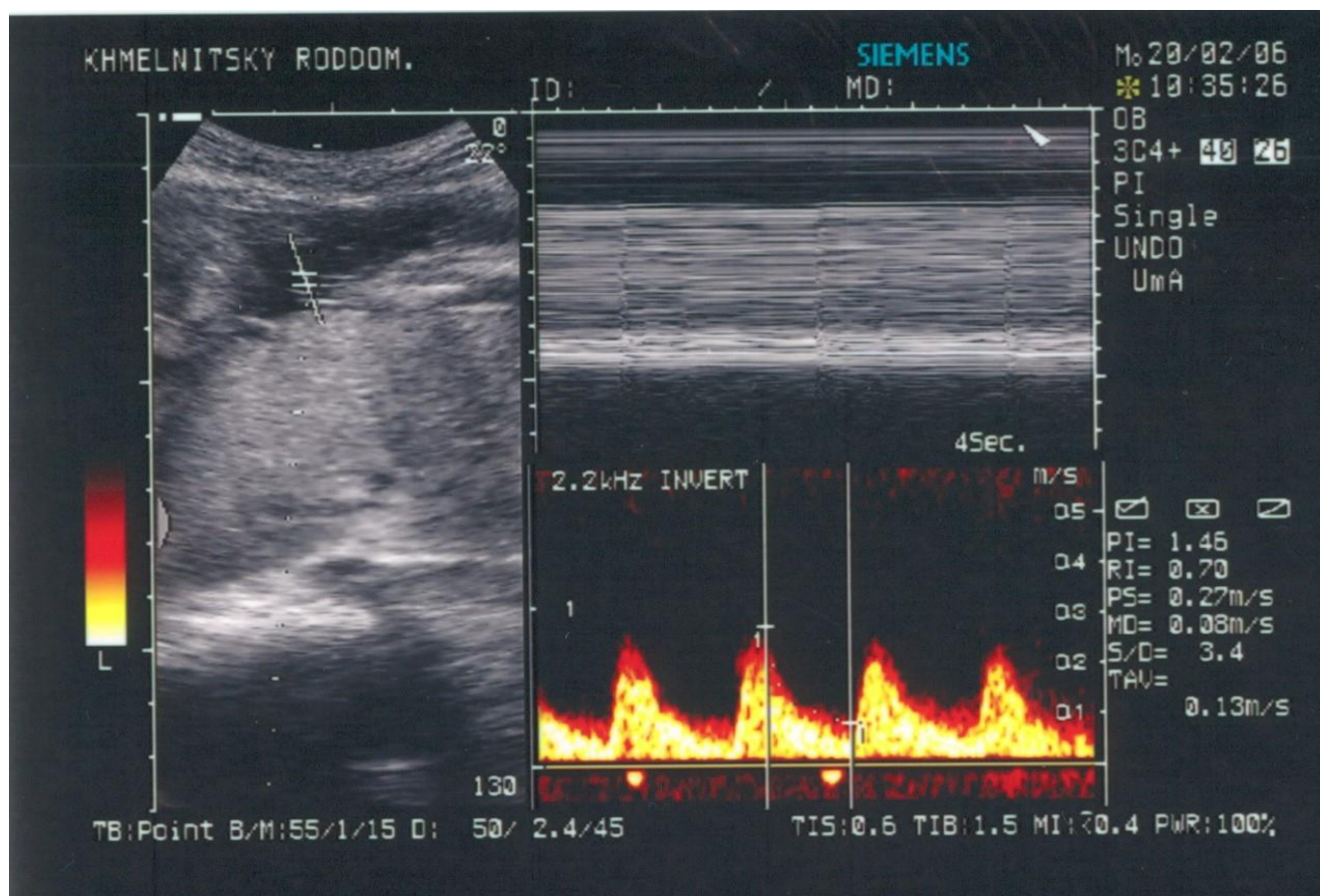


Рис. 3.1.1.4. Вагітність з клінічними ознаками плацентарної недостатності. Термін гестації – 32 тижні. Максимальна систолічна швидкість – 0,27 м/сек., середня діастолічна швидкість – 0,08 м/сек., систоло-діастолічне співвідношення – 3,4, пульсаційний індекс – 1,46, індекс резистентності – 0,70 (всі вказані параметри представлені на рисунку праворуч).

Слід відмітити, що в групах дослідження МПН зі ЗДАВ критичних значень досягали та їх перевищували доплерометричні показники переважно матково-плацентарної гемодинаміки, як представлено у таблиці 3.1.1.3, порівняно зі спостереженнями МПН без ЗДАВ, коли параметри порушення матково-плацентарної і плодово-плацентарної гемоциркуляції наростали відносно рівномірно.

Залежно від ступеня ЗДАВ, у зв'язку з неповною гестаційною трансформацією спіральних артерій, недостатнім формуванням мікроциркуляторного русла та системи венозного відтоку з розвитком застійних явищ у МПД, спостерігалися ознаки наростання опору току крові з боку плаценти.

Таблиця 3.1.1.3.

Доплерометричні параметри гемодинаміки в системі «мати-плацента-плід» у термін гестації 39 – 40 тижнів (M±m)

Показники	Фізіологічна вагітність (n=20)	МПН без ЗДАВ (n=20)	МПН зі ЗДАВ I-III ст (n=20)
Маткові артерії: PI	0,75±0,02	1,46±0,02	1,58±0,02
RI	0,52±0,04	0,70±0,04	0,81±0,03
S/D	2,1±0,03	3,40±0,03	5,32±0,02
Артерія пуповини: PI	0,96±0,04	1,36±0,02	1,58±0,02
RI	0,65±0,03	0,90±0,02	0,96±0,03
S/D	2,58±0,02	3,96±0,03	3,98±0,02
Аорта плода: PI	1,64±0,02	1,84±0,03	1,96±0,02
RI	0,75±0,03	0,95±0,02	1,01±0,04
S/D	4,85±0,04	5,88±0,02	5,98±0,02

Примітка. Розбіжності між середніми арифметичними груп дослідження, обраховані за двостороннім непарним критерієм Стьюдента та критерієм Манна-Вітні $p < 0,05$.

Таким чином, з урахуванням доплерометричних параметрів матково-плацентарної гемоциркуляції, можна припустити, що при залізодефіцитній анемії

вагітних у морфогенезі хронічної плацентарної недостатності первинна роль належить порушенню матково-плацентарної гемодинаміки, а наростання опору у пуповинно-плацентарному контурі кровообігу носить вторинний характер.

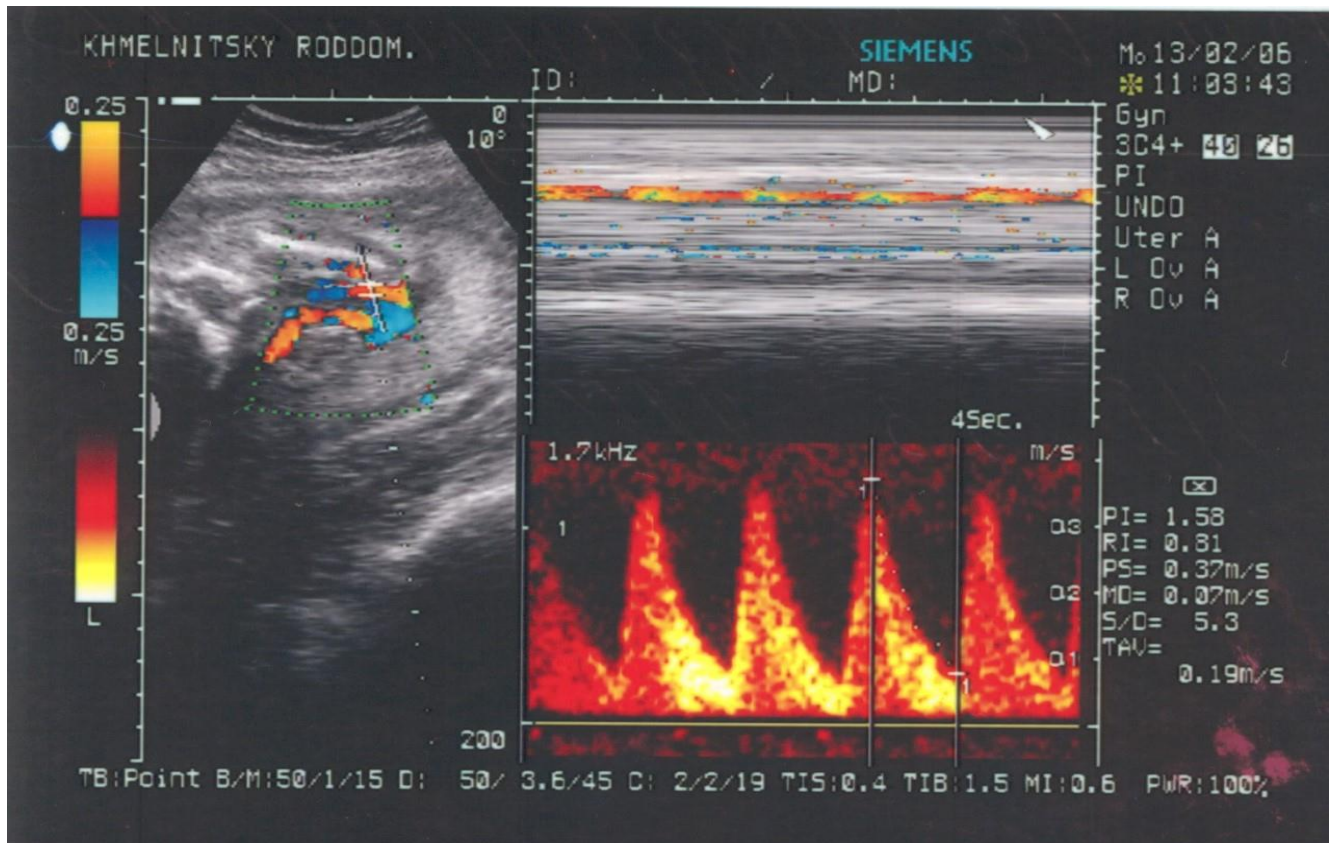


Рис. 3.1.1.5. Вагітність при ЗДАВ III ступеня з клінічними ознаками плацентарної недостатності. Термін гестації – 32 тижні. Максимальна систолічна швидкість – 0,37 м/сек., середня діастолічна швидкість – 0,07 м/сек., систоло-діастолічне співвідношення – 5,3, пульсаційний індекс – 1,58, індекс резистентності – 0,81 (всі вказані параметри представлені на рисунку праворуч).

Вказані особливості судинного русла матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії різко обмежують адаптивні та компенсаторні можливості плаценти, а відтак – збереження пуповинно-плацентарного кровообігу на належному рівні до завершення вагітності.

Оскільки у цьому дослідженні встановлено, що при гестації із ЗДАВ матково-плацентарна ділянка морфологічно має ознаки гестаційної незрілості, вираженість якої узгоджується зі ступенем анемії, було поставлено за мету імуногістохімічно дослідити особливості продукції віментину, який слабо

експресується структурами гестаційно зрілого матково-плацентарного комплексу, для верифікації отриманих даних та в подальшому визначення критеріїв діагностики матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності.

В таблицях 3.1.1.4 та 3.1.1.5 надані результати обрахунку оптичної густини імуногістохімічного забарвлення експресії віментину в ендотелії судин МПД в аспекті матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності. Для статистичної оцінки вірогідності розбіжностей був застосований однофакторний дисперсійний аналіз та метод множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса.

Таблиця 3.1.1.4.

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення експресії віментину в ендотелії судин матково-плацентарної ділянки (групи порівняння) ($M \pm m$)

Оптична густина забарвлення (в.о.опт.густини)	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	МПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без МПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Спіральні артерії	0,265±0,0024	0,297±0,0029 Pф=0,009	0,317±0,0027 Pф<0,001	0,334±0,0023 Pф<0,001 PI=0,015
Венозні судини	0,280±0,0021	0,287±0,0023 Pф=0,035	0,284±0,0021 Pф=0,041	0,292±0,0024 Pф=0,001 PI=0,021
Судини мікроциркуляторного русла	0,310±0,0018	0,307±0,0013 Pф=0,039	0,310±0,0018	0,297±0,0016 Pф<0,001 PI<0,001

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Pф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, PI – зі ЗДАВ I ст.

Відомо, що умовах гіпоксії змінюються вміст, розподіл і співвідношення розчинної і нерозчинної фракцій віментину: переважання нерозчинного віментину з розвитком розгалуженої ниткоподібної мережі в ендотеліоцитах впливає на їхню

скоротливість, адгезивність та проникність, що врешті дестабілізує ендотеліальний бар'єр [137, 183].

Імуногістохімічно специфічне забарвлення на віментин виявляли в цитоплазмі ендотеліоцитів артерій, вен, капілярів, лейоміоцитів та фібробластів МПД. Децидуальні віментинпозитивні клітини візуалізувалися лише під шаром крайового фібриноїду.

При фізіологічній вагітності оптична густина забарвлення на віментин в цитоплазмі ендотелію у відносних одиницях оптичної густини (в.од.опт.густина) мала найнижчі значення у спіральних артеріях та найвищі показники в судинах мікроциркуляторного русла (вірогідність розбіжності між ендотелієм артерій, вен та мікроциркуляторного русла $P < 0,05$).

В різних групах дослідження встановлено відмінні тенденції у зміні показників імуноекспресії віментину залежно від типу судин МПД. Якщо стосовно вже сформованих спіральних артерій та судин венозного типу наростання концентрації віментину в ендотелії та лейоміоцитах, залежно від ступеня ЗДАВ, було цілком очікуваним, то в мікроциркуляторному руслі та у фокусах новоутворення судин МПД була виявлена інша картина.

У спостереженнях вагітності з клінічними ознаками МПН без анемії спостерігалось посилення імуноекспресії віментину в ендотеліальних клітинах спіральних артерій та венозних судин МПД згідно з наведеними даними (вірогідність розбіжності між ендотелієм артерій і вен $P < 0,05$).

При гестації з анемією без клінічних ознак МПН відмічено зростання оптичної густини забарвлення на віментин в ендотелії спіральних артерій та венозних судин відповідно до ступеня ЗДАВ (вірогідність розбіжності з аналогічними показниками при фізіологічній вагітності – $P_f < 0,001$, між показниками в ендотелії артерій і вен – $P < 0,05$).

У біоптатах МПД спостережень вагітності з наявними клінічними ознаками хронічної плацентарної недостатності при ЗДАВ I і II ступенів виявлено суттєве зростання імуноекспресії віментину в ендотелії артеріальних і венозних судин, яке узгоджувалося зі ступенем анемії: при МПН зі ЗДАВ I ступеня в

спіральних артеріях $P_M=0,001$, $P_I=0,006$, у венах – $P_M=0,006$, $P_I=0,001$; при МПН зі ЗДАВ II ступеня в артеріях – $P_M<0,001$, $P_{II}=0,006$, $P_{MI}=0,001$, у венах – $P_M<0,001$, $P_{II}=0,021$, $P_{MI}=0,004$.

Таблиця 3.1.1.5.

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення експресії віментину в ендотелії судин матково-плацентарної ділянки (основні групи) ($M \pm m$)

Оптична густина забарвлення (в.о.опт.густини)	Основні групи		
	МПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	МПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	МПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Спіральні артерії	0,374±0,0025 $P_M=0,001$ $P_I=0,006$	0,387±0,0029 $P_M<0,001$ $P_{II}=0,006$ $P_{MI}=0,001$	0,398±0,0025 $P_M<0,001$ $P_{MI}=0,001$ $P_{MII}=0,019$
Венозні судини	0,306±0,0021 $P_M=0,006$ $P_I=0,001$	0,322±0,0026 $P_M<0,001$ $P_{II}=0,021$ $P_{MI}=0,004$	0,229±0,0021 $P_M<0,001$ $P_{MI}=0,012$ $P_{MII}=0,003$
Судини мікроциркуляторного русла	0,279±0,0012 $P_M=0,002$ $P_I=0,001$	0,288±0,0016 $P_M=0,004$ $P_{II}=0,012$ $P_{MI}=0,001$	0,210±0,0014 $P_M=0,001$ $P_{MI}=0,001$ $P_{MII}=0,004$

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_M – вірогідність розбіжності від МПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без МПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без МПН, P_{MI} – від групи МПН зі ЗДАВ I ст, P_{MII} – від МПН зі ЗДАВ II ст.

Водночас, в ендотелії судин мікроциркуляторного русла матково-плацентарної ділянки була наявною інша тенденція: при фізіологічній вагітності оптична густина імуногістохімічного забарвлення на віментин становила $0,310 \pm 0,0018$ в.од.опт.густини, а при МПН без анемії цей показник дещо знизився до $0,307 \pm 0,0013$ в.од.опт.густини ($P_f=0,039$).

У випадках спостережень зі ЗДАВ I ступеня без МПН інтенсивність імуноекспресії віментину в мікроциркуляторному руслі МПД була близькою до параметрів фізіологічної вагітності, а при ЗДАВ II ступеня без МПН – різко нижче ($P_f < 0,001$, $P_I < 0,001$).

Особливості імуноекспресії віментину в цитоплазмі ендотеліоцитів судин МПД проілюстровані за допомогою рисунків 3.1.1.6 і 3.1.1.7.

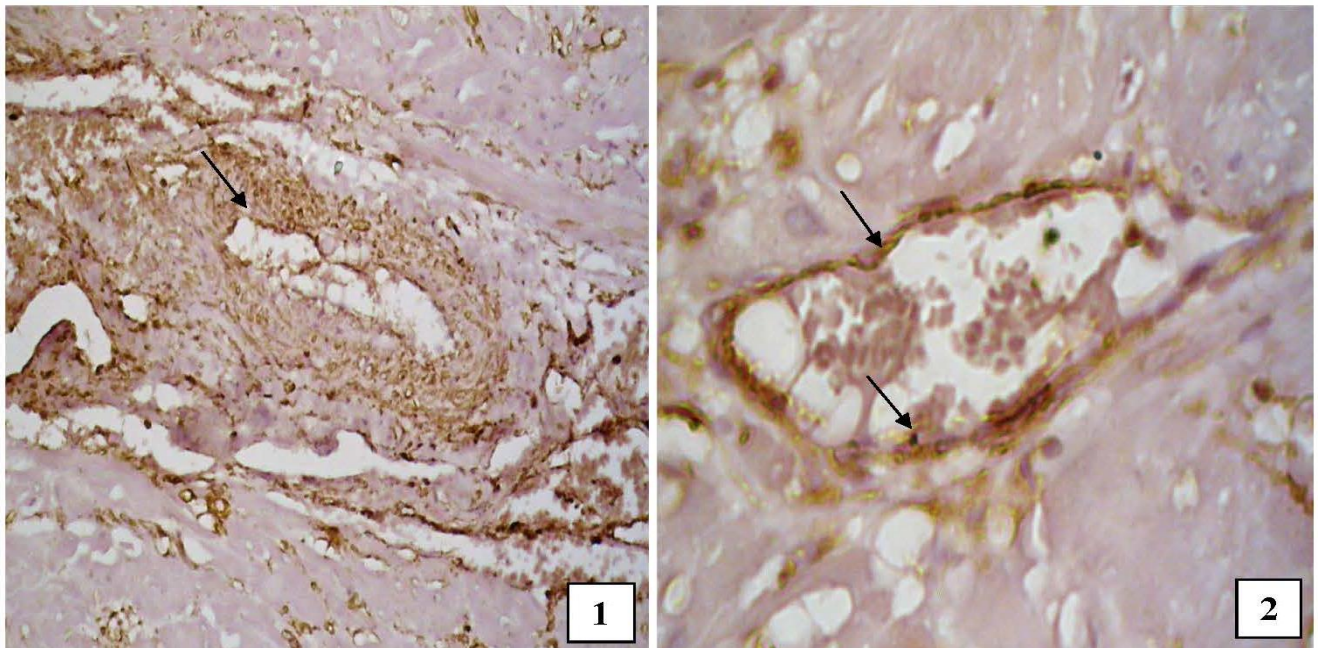


Рис. 3.1.1.6. Матково-плацентарна ділянка спостереження у 39 – 40 тижнів вагітності при ЗДАВ, посилення імуноекспресії віментину: 1 – спіральна артерія з неповною гестаційною трансформацією стінки, збереженими лейоміоцитами; 2 – мікроциркуляторне русло з нитчастими віментин-позитивними структурами в ендотелії і пристінково. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти віментину з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозабарвленням ядер гематоксилином Грота. Об.40^x, Ок.10^x.

Крім цього, виявлено цікаві особливості зміни оптичної густини забарвлення на віментин в ендотелії судин мікроциркуляторного русла МПД у спостереженнях з ознаками МПН та анемії: при ЗДАВ I ступеня мало місце зменшення показника ($P_m = 0,002$, $P_I = 0,001$), а при ЗДАВ II – навпаки, його зростання ($P_m = 0,004$, $P_{II} = 0,012$, $P_{mI} = 0,001$).

При дослідженні біоптатів МПД випадків гестації при ЗДАВ III ступеня з клінічними ознаками хронічної плацентарної недостатності мало місце зростання

імуноекспресії віментину в ендотеліоцитах спіральних артерій до найвищих значень з усіх досліджуваних груп ($P_m < 0,001$, $P_{mI} = 0,001$, $P_{mII} = 0,019$), проте відмічено їх максимальне зниження у венах ($P_m < 0,001$, $P_{mI} = 0,012$, $P_{mII} = 0,003$) та особливо судинах мікроциркуляторного русла ($P_m = 0,001$, $P_{mI} = 0,001$, $P_{mII} = 0,004$).

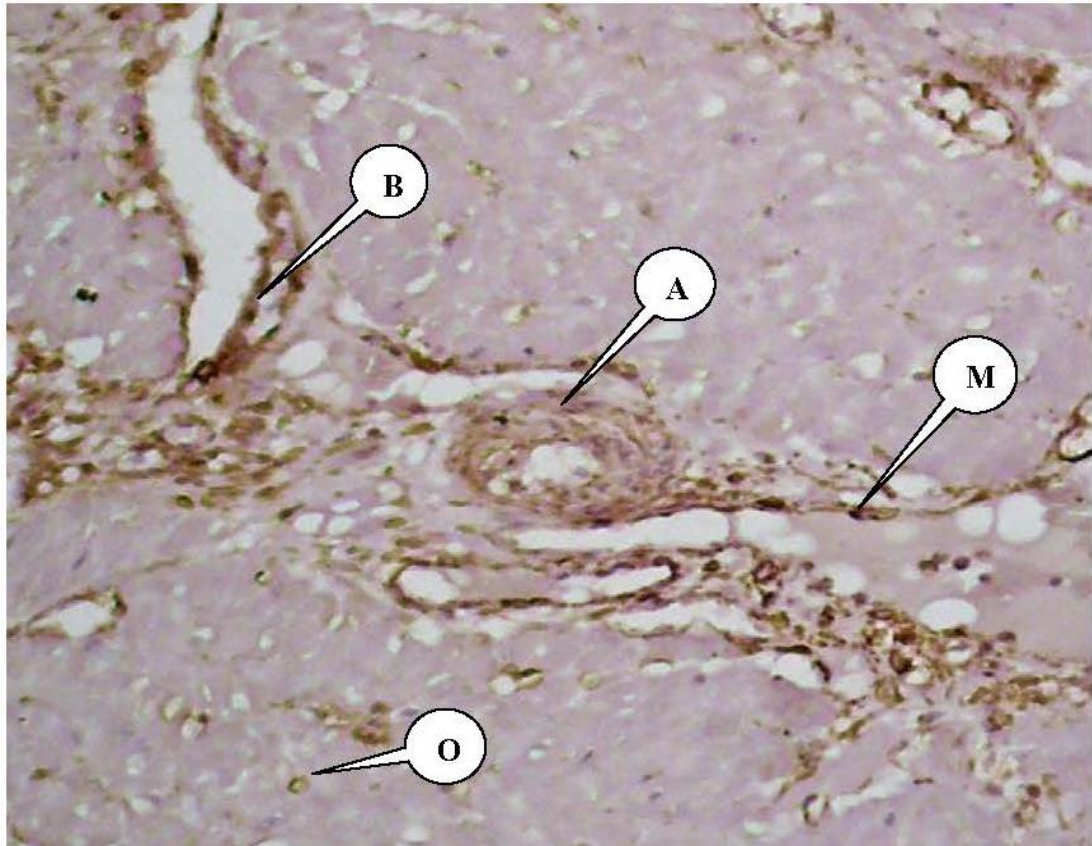


Рис. 3.1.1.7. Матково-плацентарна ділянка спостереження у 39 – 40 тижнів вагітності при ЗДАВ: А – спіральна артерія з неповною гестаційною трансформацією стінки, збереженими лейоміоцитами; В – венозна судина; М – мікроциркуляторне русло; О – віментин-позитивні острівці. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти віментину з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозобарвленням ядер гематоксиліном Грота. Об.40^x, Ок.10^x.

Таким чином, виявлено ряд особливостей імуноекспресії віментину в ендотелії різних типів судин матково-плацентарної ділянки при ЗДАВ, вельми важливих для розуміння морфогенезу матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності.

У всіх випадках вагітності при ЗДАВ в стінках спіральних артерій відмічається зростання показників імуноекспресії віментину як маркера збереження частини лейоміоцитів при неповній їх гестаційній трансформації, що відповідає ступеню гестаційної незрілості МПД та анемії, і є найбільш суттєвим при вагітності з клінічними ознаками МПН із ЗДАВ.

Для ендотеліоцитів венозних судин вказана тенденція зростання оптичної густини забарвлення на віментин характерна тільки для ЗДАВ I і II ступенів, в той час як при ЗДАВ III ступеня з ознаками МПН показники імуноекспресії віментину є нижчими за аналогічні навіть при фізіологічній вагітності.

В ендотеліальних клітинах судин мікроциркуляторного русла спостерігається помірне зменшення показників оптичної густини забарвлення на віментин у випадках ЗДАВ I і II ступенів без ознак МПН, проте у спостереженнях з МПН на фоні анемії II ступеня відмічено незначне посилення його експресії з появою нитчастих віментин-позитивних структур внутрішньоклітинно і пристінково, а при ЗДАВ III ступеня рівень імуновізуалізації віментину є у 1,5 рази нижчим порівняно з фізіологічною вагітністю ($P < 0,001$). Вказані особливості, ймовірно, зумовлені згасанням процесів неоангіогенезу і васкулогенезу у матково-плацентарній ділянці при ЗДАВ II – III ступенів, а також наростанням дисциркуляторних явищ та ушкодженням ендотелію судин.

Вивчення процесів новоутворення судин у МПД шляхом оцінки імуноекспресії віментину показало тенденції, аналогічні описаним вище в рамках інтерпретації результатів імуногістохімічної методики на фактор Віллебранда у відповідних групах дослідження.

У цьому дослідженні на біопсійному матеріалі плацентарного ложа матки імуногістохімічна методика на фактор von Willebrand була вперше застосована з метою оцінки ендотеліальної дисфункції і процесів тромбоутворення диференційовано у різних типах кровоносних судин матково-плацентарної ділянки.

Фактор Віллебранда є маркером молодих ендотеліоцитів кровоносних судин, а також відкладається у місцях початку утворення фібриноїду та тромбів.

Як видно з даних таблиць 3.1.1.6 та 3.1.1.7, найбільш регулярне й виражене позитивне забарвлення на фактор von Willebrand цілком очікувано спостерігали на поверхні ендотеліоцитів вже сформованих кровоносних судин в усіх групах дослідження. Звертало на себе увагу те, що ендотеліоцити профарбовувалися з різною інтенсивністю, як серед клітин однієї окремо взятої кровоносної судини, так і поміж різних типів кровоносних судин, що проілюстровано за допомогою рисунка 3.1.1.8.

Таблиця 3.1.1.6.

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення експресії фактору von Willebrand в ендотелії судин матково-плацентарної ділянки (групи порівняння) ($M \pm m$)

Оптична густина забарвлення (в.о.опт.густини)	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	МПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без МПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Спіральні артерії	0,404±0,0028	0,432±0,0022 Pф=0,012	0,441±0,0026 Pф<0,001	0,448±0,0021 Pф<0,001 PI<0,035
Венозні судини	0,381±0,0024	0,389±0,0026 Pф=0,031	0,383±0,0028 Pф=0,043	0,396±0,0021 Pф<0,001 PI=0,019
Судини мікроциркуляторного русла	0,378±0,0021	0,379±0,0023 Pф=0,045	0,381±0,0025 Pф=0,035	0,384±0,0024 Pф<0,001 PI=0,038

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Pф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, PI – зі ЗДАВ I ст.

У спостереженнях фізіологічної вагітності в середньому більш інтенсивно забарвлювалися ендотеліоцити артеріальних судин, менш інтенсивно профарбовувалися ендотеліальні клітини судин венозного типу та

мікроциркуляторного русла (вірогідність розбіжності між ендотелієм вказаних типів судин $P < 0,05$).

У спостереженнях вагітності з МПН без анемії показники імуноекспресії фактору von Willebrand зростали переважно в ендотелії спіральних артерій ($P_f = 0,012$), венозних судин ($P_f = 0,031$) і незначно – мікроциркуляторного русла ($P_f = 0,045$), порівняно з фізіологічною гестацією.

Вказаний розподіл інтенсивності забарвлення ендотеліоцитів на VWF можна вважати маркером ендотеліальної дисфункції диференційовано серед судин різних типів плацентарного ложа матки.

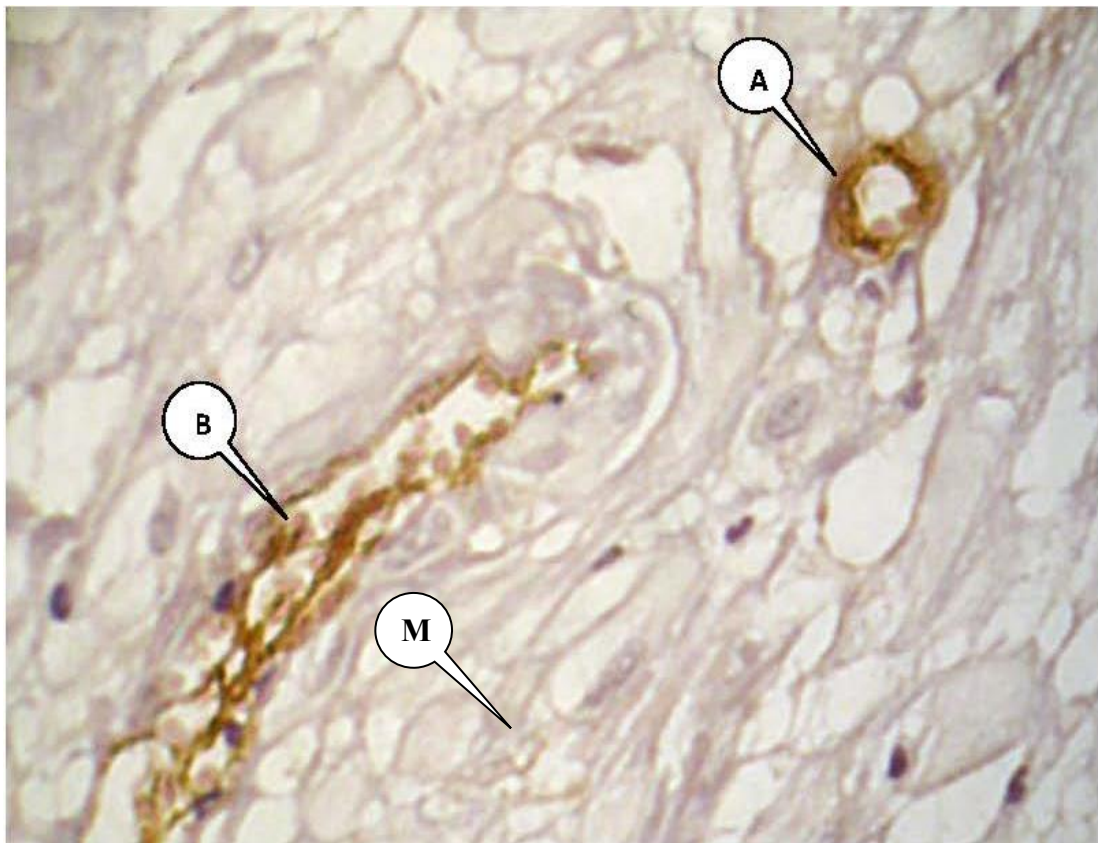


Рис. 3.1.1.8. Матково-плацентарна ділянка при фізіологічній вагітності. Позначки: А – артерія, В – вена, М – мікроциркуляторне русло. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти фактора von Willebrand з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозабарвленням ядер гематоксиліном Грота. Об.40^x, Ок.10^x.

У цьому ж аспекті важливою є можливість ідентифікації злущених у просвіт судини ендотеліоцитів за допомогою імуногістохімічної візуалізації

фактору von Willebrand. Така необхідність пов'язана з тим, що злучені ендотеліоцити, щойно потрапивши у кров, за кілька секунд чи хвилин починають змінювати свою форму на круглясту, оскільки автоматично запускаються процеси апоптозу (форма апоптозу, коли клітини втрачають зв'язки між собою та позаклітинним матриксом) і чисто морфологічна верифікація таких ендотеліоцитів стає неможливою. Безпосередньо біля місць десквамації злучені ендотеліоцити ще можуть зберігати свою форму.

Таблиця 3.1.1.7.

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення експресії фактору von Willebrand в ендотелії судин матково-плацентарної ділянки (основні групи) ($M \pm m$)

Оптична густина забарвлення (в.о.опт.густини)	Основні групи		
	МПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	МПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	МПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Спіральні артерії	0,454±0,0028 P _M =0,002 P _I =0,017	0,464±0,0031 P _M =0,008 P _{II} =0,022 P _{MI} =0,026	0,475±0,0025 P _M <0,001 P _{MI} <0,001 P _{MII} =0,019
Венозні судини	0,398±0,0021 P _M =0,026 P _I =0,013	0,401±0,0025 P _M =0,011 P _{II} =0,024 P _{MI} =0,022	0,414±0,0024 P _M <0,001 P _{MI} =0,007 P _{MII} =0,029
Судини мікроциркуляторного русла	0,386±0,0021 P _M =0,026 P _I =0,035	0,388±0,0023 P _M =0,031 P _{II} =0,037 P _{MI} =0,034	0,392±0,0024 P _M <0,001 P _{MI} =0,007 P _{MII} =0,016

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_M – вірогідність розбіжності від МПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без МПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без МПН, P_{MI} – від групи МПН зі ЗДАВ I ст, P_{MII} – від МПН зі ЗДАВ II ст.

Злучені ендотеліоцити є додатковим показником ендотеліальної дисфункції, і зокрема, вказують на грубе ушкодження інтими кровоносної судини. Зростання показників імуноекспресії VWF в ендотеліоцитах судин, у тому числі десквамованих, відмічалось у групах дослідження по мірі наростання ступеня ЗДАВ.

Згідно з представленими у таблиці 3.1.1.7 даними, показники імуноекспресії фактору von Willebrand наростали у всіх типах судин МПД спостережень гестації за наявності матково-плацентарної форми ХПН та узгоджувалися зі ступенем ЗДАВ.

Найбільш вираженими VWF-позитивні ознаки ендотеліальної дисфункції (десквамація ендотеліоцитів, процеси тромбоутворення) відмічалися у біоптатах МПД спостережень ЗДАВ III ступеня з клінічними ознаками хронічної плацентарної недостатності (вірогідність розбіжності між ендотелієм артерій, вен та судин мікроциркуляторного русла $P < 0,001$).

Слід також відмітити, що в гістологічних зрізах МПД подекуди зустрічалися невеликі групи клітин різної форми (рис. 3.1.1.9), здебільшого круглясті (по 4-18 у групі), які також інтенсивно забарвлювалися при постановці методики на фактор von Willebrand (оптична густина забарвлення – $0,428 \pm 0,0014$).

Враховуючи специфічність VWF щодо ендотеліальних клітин та зважаючи на локалізаційні аспекти, можна з впевненістю стверджувати, що дані групи клітин були нічим іншим, як місцем новоутворення кровоносних судин, тобто вони віддзеркалюють процеси неоангіогенезу (створення нових судин), що проілюстровано за допомогою рисунка 3.1.1.9.

У просвітах кровоносних судин деінде траплялися позитивні на фактор von Willebrand ніжні нитчасті, або більш грубі різної форми структури, які закривали повністю або частково просвіти судин. Такі структури мали різну інтенсивність забарвлення.

Оскільки вказані об'єкти нагадували тромби, то були вивчені серійні гістологічні зрізи, які фарбували за гістохімічною методикою Н.З.Слінченко, однією із цінних властивостей якої є здатність специфічно виявляти фібрин.

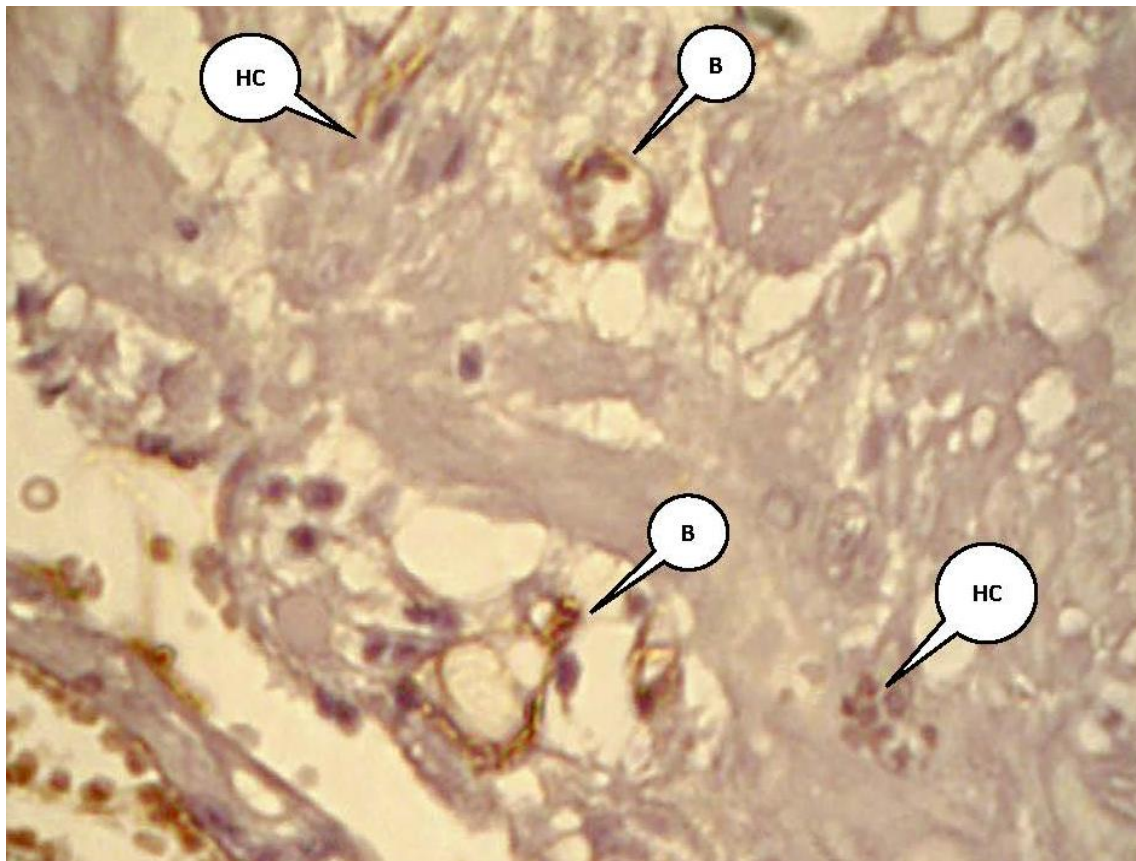


Рис. 3.1.1.9. Матково-плацентарна ділянка. Позначки: В – венозні судини, НС – новоутворені судини (острівці позитивно забарвлених клітин). Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти фактора von Willebrand з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозабарвленням ядер гематоксилином Грота. Об.40^x, Ок.10^x.

Припущення щодо природи вказаних об'єктів підтвердилося, вказані об'єкти містили фібрин, отже були тромбами, як показано на рисунку 3.1.1.10.

Разом з тим, в біопсійному матеріалі від деяких жінок було відмічено те, що нитчасті та безформні внутрішньосудинні структури виявлялися частіше при застосуванні імуногістохімічної методики на фактор von Willebrand, ніж при застосуванні гістохімічної методики Н.З.Слінченко.

Вказаний факт дозволяє припустити, що фактор von Willebrand при тромбоутворенні починає відкладатися в просвітах судин як тверді частинки раніше, ніж фібрин.

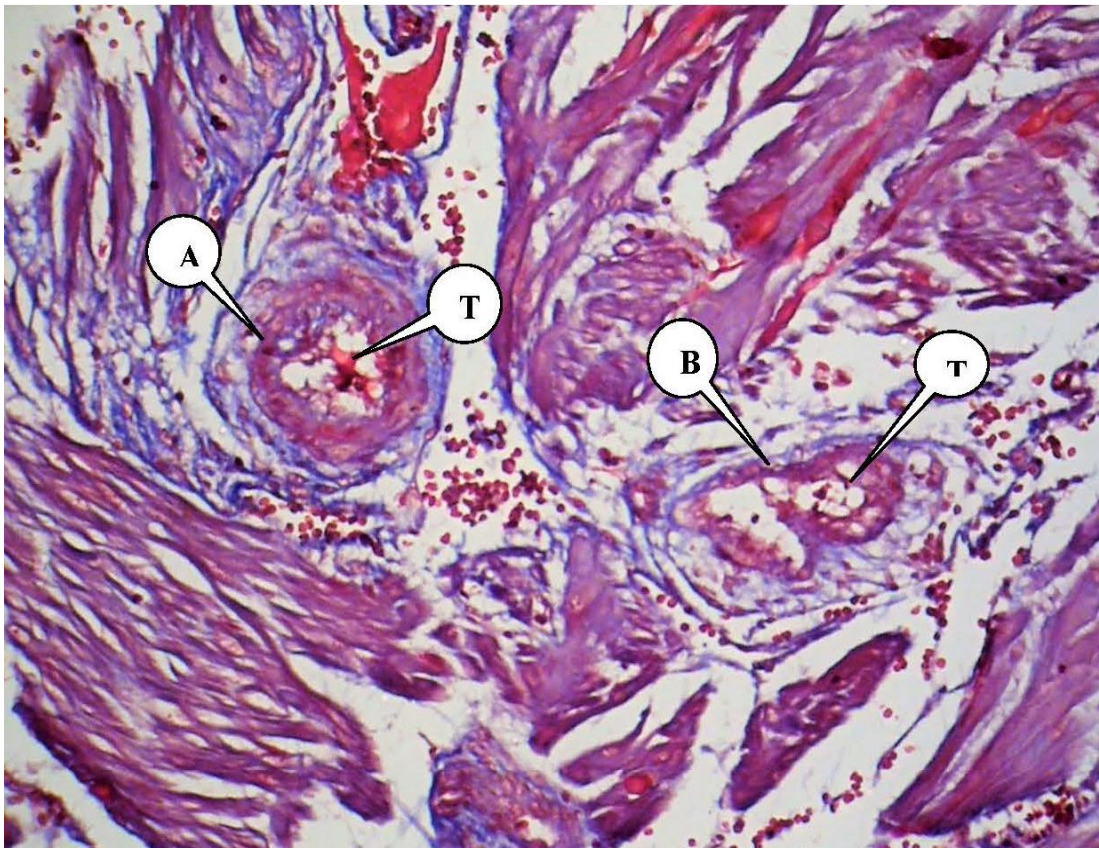


Рис. 3.1.1.10. Матково-плацентарна ділянка спостереження у 39 – 40 тижнів вагітності при ЗДАВ, внутрішньосудинні нитчасті структури, які містять фібрин. Позначки: А – артерія, В – вена, Т – тромби. Забарвлення хромотропом-водним блакитним за Н.З.Слінченко. Об.20^x, Ок.10^x.

Ще одним цікавим фактом було те, що в біопсійному матеріалі МПД окремих жінок хоч і слабо, але профарбовувалися групи еритроцитів у просвітах венозних судин і мікроциркуляторному руслі (рис. 3.1.1.11). Якщо висловитися більш точно – профарбовувалася периферія еритроцитів.

Оскільки існувало припущення, що даний факт може бути артефактом, пов'язаним із недостатньою нейтралізацією пероксидази еритроцитів при виконанні імуногістохімічної методики, у цих жінок із тих же самих парафінових блоків були проведені повторні дослідження серійних зрізів біоптатів МПД з більш тривалою нейтралізацією ендопероксидази з подвійною зміною нейтралізуючого реактиву. Результат був тим самим.

Враховуючи локалізацію таких феноменів (венозні судини, мікроциркуляторне русло) та профарбовування тільки периферії еритроцитів, був

зроблений висновок, що в даних випадках мала місце адгезія молекул фактору von Willebrand на поверхні еритроцитів, що, можливо, слід розцінити як найбільш ранні фази процесів утворення внутрішньосудинного згортка крові в судинах з повільним кровотоком.

У цьому дослідженні інформативність імуногістохімічної методики на фактор von Willebrand для діагностики ранніх фаз тромбоутворення в судинах матково-плацентарної ділянки продемонстровано вперше.

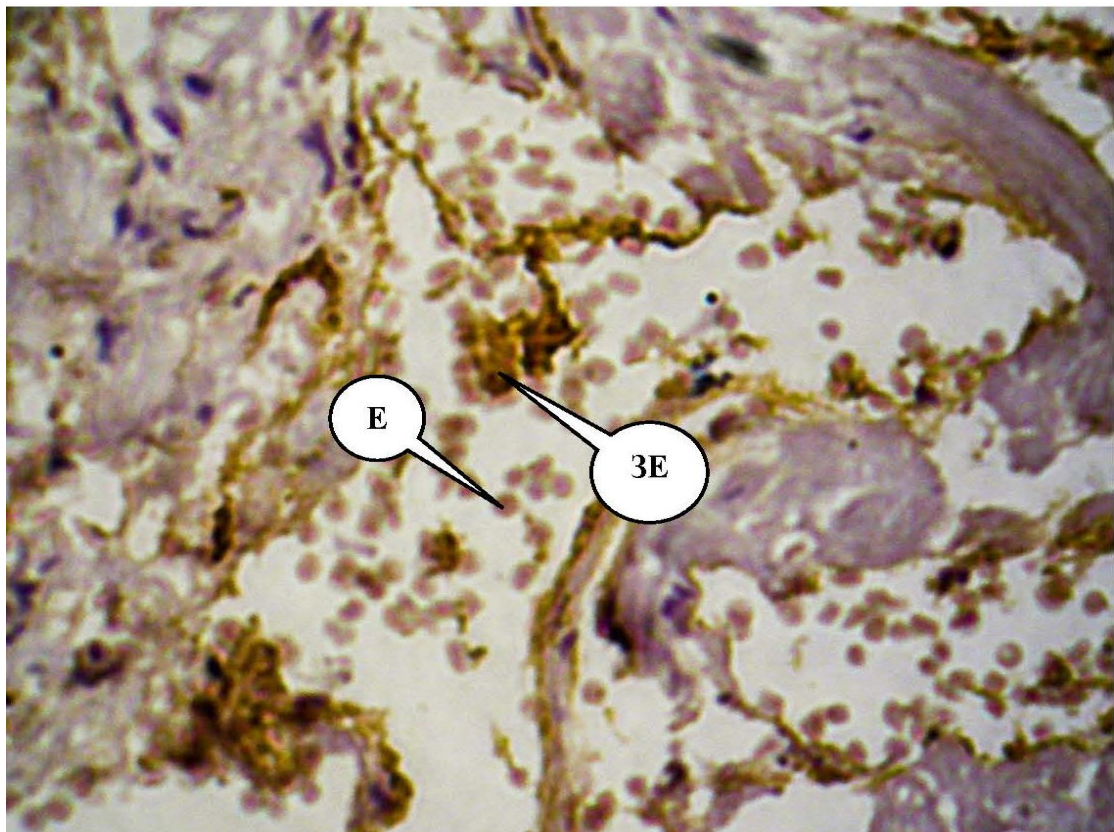


Рис. 3.1.1.11. Матково-плацентарна ділянка спостереження у 39 – 40 тижнів вагітності при ЗДАВ, венозна судина. Позначки: ZE – злуцнені ендотеліоцити, E – еритроцити, які VWF-позитивно забарвлені. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти фактора von Willebrand з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозабарвленням ядер гематоксиліном Грота. Об.40^x, Ок.10^x.

Описані особливості імуноекспресії фактору von Willebrand спостережень у 39 – 40 тижнів вагітності при ЗДАВ проілюстровані також за допомогою рисунка 3.1.1.12.

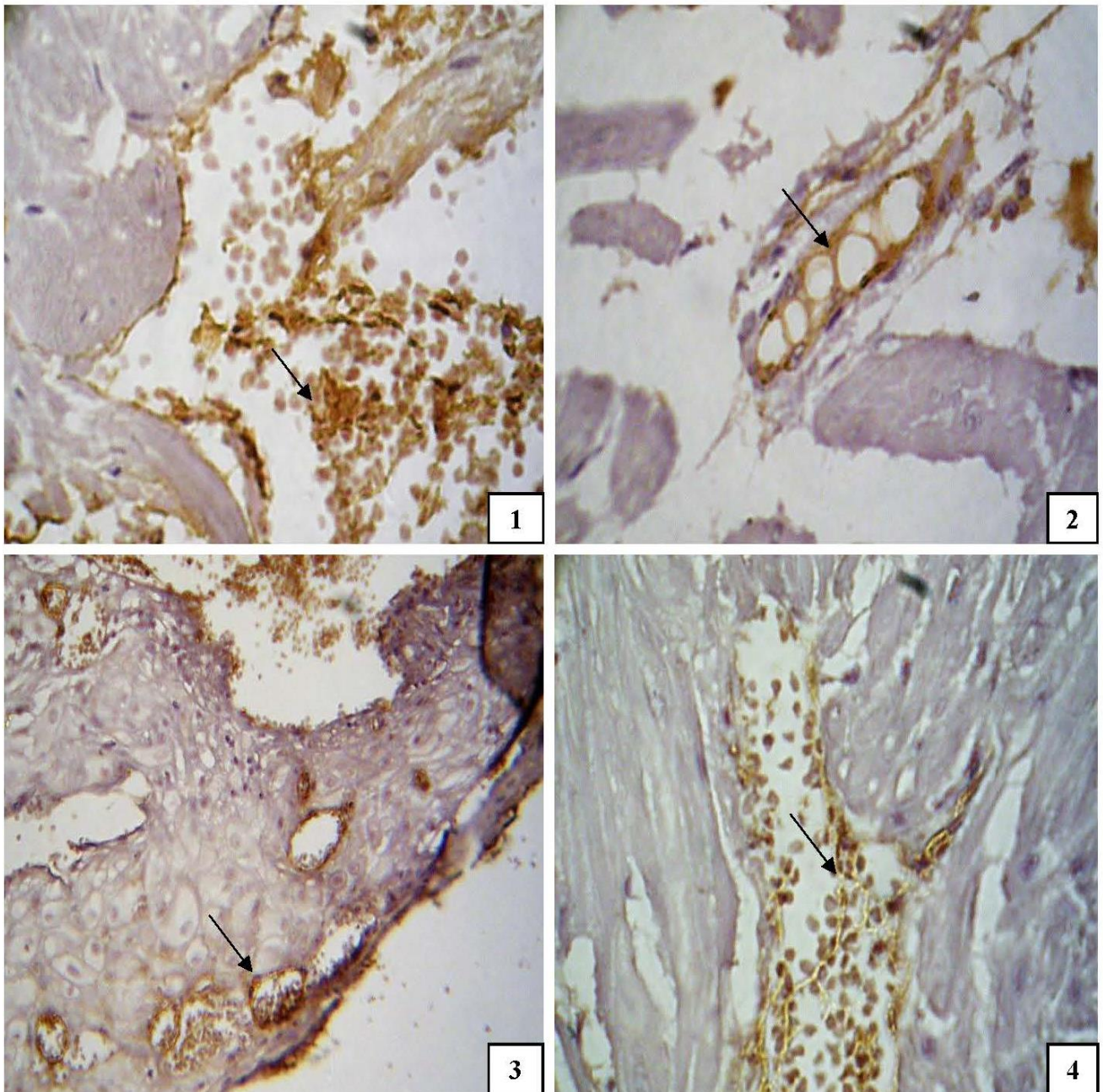


Рис. 3.1.1.12. Матково-плацентарна ділянка спостереження у 39 – 40 тижнів вагітності при ЗДАВ, посилення імуноекспресії фактору von Willebrand: 1 – спіральна артерія: масивна десквамація ендотеліоцитів, 2 – венозна судина: нитки фібрину, 3 – мікроциркуляторне русло, 4 – міометріальний сегмент спіральної артерії: нитки фібрину. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти фактора von Willebrand з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозабарвленням ядер гематоксиліном Грота. Об.40^x, Ок.10^x.

Як відомо, в умовах залізодефіциту та анемії в організмі жінки розвивається системна патологія, зумовлена порушенням обміну білків,

зниженням активності дихальних ферментів, обмеженням проліферативного потенціалу клітин, оксидативним стресом, гіпоксією та ендотеліальною дисфункцією, яка спричиняє різнопланову патологію в системі «мати-плацента-плід», ризики якої залежать від тяжкості перебігу анемії [100, 125, 171, 284, 324].

На сьогодні інтенсивно досліджуються процеси окиснювальної модифікації білків (ОМБ) та обмеженого протеолізу (ОП) в тканинах, ставши новим напрямком досліджень при різних патологічних станах фетоплацентарного комплексу, однак такий аспект вільнорадикальних процесів в ендотелії диференційовано різних типів судин матково-плацентарної ділянки при ЗДАВ досі не вивчався.

Окиснення аміногруп білків призводить до зміни співвідношення між аміно- та карбоксильними групами, яке можна оцінити за допомогою гістохімічної методики на «кислі» та «основні» білки з бромфеноловим синім за Mikel Calvo. При постановці цієї методики білки забарвлюються в різні кольори, залежно від їхніх властивостей за співвідношенням цих сполук: при переважанні аміногруп білки фарбуються в синій колір, а при явному переважанні карбоксильних груп – у червоний. Візуальна та кількісна оцінка ступеня ОМБ здійснюється мікроспектрометричним методом на цифрових зображеннях гістологічних зрізів, пофарбованих бромфеноловим синім за Mikel Calvo [16, 28].

Процеси окиснення аміногруп амінокислот білків призводять до порушення співвідношення між вказаними функціональними групами на користь карбоксильних, що при застосуванні методики Mikel Calvo проявлятиметься переважанням червоного компонента спектру і зумовить зростання величини коефіцієнту R/B (співвідношення між величинами червоного та синього спектрів забарвлення від англ. «Red» / «Blue»), який в рамках даного тлумачення і буде мірою окиснювальної модифікації білків [17, 56].

Цікавість до процесів вільнорадикального окиснення при ЗДАВ пов'язана із тим, що залізодефіцитний стан спричиняє суттєву модифікацію білків у різних структурах матково-плацентарного комплексу, при цьому не завжди вдається передбачити ефекти, які можуть розвиватися, та їхню локалізацію [15, 19].

Окиснено модифіковані білки значно легше піддаються лізису, тому інтенсифікація ОМБ повинна збільшувати протеоліз, у т.ч. обмежений [30]. Кількісна оцінка ступеня обмеженого протеолізу (ОП) із застосуванням нінгідринно-шифовської реакції на вільні аміногрупи білків за методом А. Yasuma та Т. Ichikava дає можливість ідентифікувати специфічне гістохімічне забарвлення у фібриноїді, децидуальних клітинах, ендотеліоцитах, а також в деяких структурах хоріальних ворсинок плаценти [28, 31, 32, 35].

Отримані усереднені показники коефіцієнту R/B при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo в ендотелії судин матково-плацентарної ділянки наведені у таблицях 3.1.1.8 та 3.1.1.9. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса.

Таблиця 3.1.1.8

Коефіцієнт R/B при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo в ендотелії судин матково-плацентарної ділянки (групи порівняння) (M±m)

Коефіцієнт R/B при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	МПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без МПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Спіральні артерії	1,02±0,018	1,26±0,014 Pф=0,013	1,34±0,012 Pф=0,012	1,87±0,018 Pф<0,001 PI=0,023
Венозні судини	1,14±0,016	1,33±0,015 Pф=0,029	1,46±0,011 Pф=0,008	1,91±0,017 Pф<0,001 PI=0,021
Судини мікроциркуляторного русла	1,24±0,013	1,41±0,012 Pф=0,031	1,51±0,013 Pф=0,009	1,97±0,016 Pф<0,001 PI=0,015

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Pф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, PI – зі ЗДАВ I ст.

З представлених даних видно, що при фізіологічній вагітності коефіцієнт R/V в ендотелії судин МПД в середньому є суттєво вищим за одиницю. Таким чином, співвідношення між «кислими» та «основними» білками навіть в нормі характеризується переважанням «кислих» білків в ендотеліальних клітинах всіх судин МПД і є особливо вираженим в судинах мікроциркуляторного русла (вірогідність розбіжності між ендотелієм вказаних типів судин $P < 0,05$). Типова картина проілюстрована на рисунку 3.1.1.13.

Таблиця 3.1.1.9

Коефіцієнт R/V при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo в ендотелії судин матково-плацентарної ділянки (основні групи) ($M \pm m$)

Коефіцієнт R/V при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo	Основні групи		
	МПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	МПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	МПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Спіральні артерії	2,02±0,018 P _M =0,022 P _I =0,037	2,31±0,014 P _M =0,008 P _{II} =0,035 P _{MI} =0,016	2,54±0,016 P _M <0,001 P _{MI} =0,001 P _{MII} =0,009
Венозні судини	2,11±0,015 P _M =0,002 P _I =0,027	2,39±0,012 P _M =0,002 P _{II} =0,018 P _{MI} =0,034	2,61±0,014 P _M <0,001 P _{MI} =0,001 P _{MII} =0,004
Судини мікроциркуляторного русла	2,22±0,016 P _M =0,016 P _I =0,028	2,53±0,014 P _M =0,007 P _{II} =0,025 P _{MI} =0,032	2,68±0,017 P _M <0,001 P _{MI} =0,001 P _{MII} =0,009

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_M – вірогідність розбіжності від МПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без МПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без МПН, P_{MI} – від групи МПН зі ЗДАВ I ст, P_{MII} – від МПН зі ЗДАВ II ст.

Усереднені показники коефіцієнту R/V в ендотеліальних клітинах всіх судин матково-плацентарної ділянки для групи спостережень МПН без анемії

перевищували відповідні показники при фізіологічній вагітності (вірогідність розбіжності з аналогічними показниками при фізіологічній вагітності – $P < 0,001$, між показниками в ендотелії артерій, вен та мікроциркуляторного русла – $P < 0,05$).

У групах дослідження із ЗДАВ без клінічних ознак хронічної плацентарної недостатності, залежно від ступеня анемії, ознаки альтерації ендотелію всіх типів судин МПД різко зростали порівняно з фізіологічною вагітністю, дещо більш інтенсивно в спіральних артеріях (вірогідність розбіжності з аналогічними показниками при фізіологічній вагітності – $P < 0,001$, між показниками в ендотелії артерій, вен та мікроциркуляторного русла – $P < 0,05$).

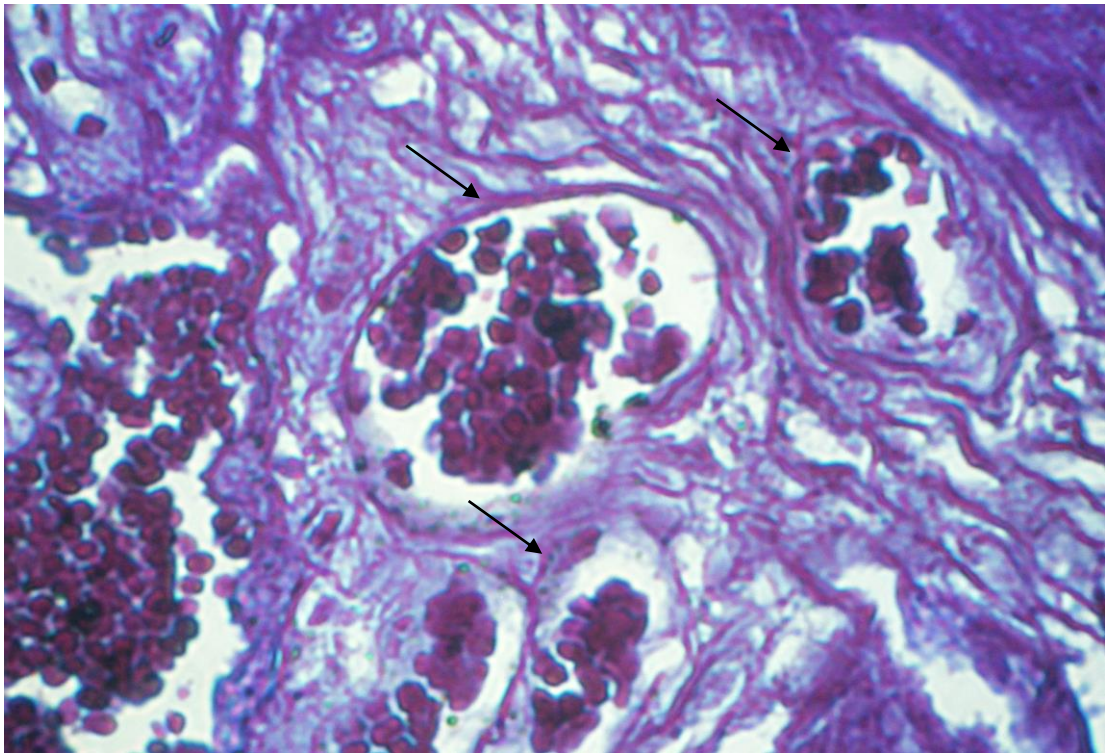


Рис.3.1.1.13. Матково-плацентарна ділянка у 39 – 40 тижнів гестації – спостереження фізіологічної вагітності. Забарвлення на «кислі» та «основні» білки бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Об.40^x, Ок.15^x

Оцінка показників коефіцієнту R/V у біоптатах спостережень МПН при ЗДАВ I – II ступенів показала 1,5-2 кратне, залежно від ступеня анемії, переважання червоного спектру в ендотелії всіх типів судин плацентарного ложа, порівняно з групами із ЗДАВ без МПН. Співвідношення «кислих» та «основних» білків за Mikel Calvo при гістохімічному дослідженні судин МПД при

фізіологічній вагітності та при ЗДАВ проілюстровані на рисунках 3.1.1.13 і 3.1.1.14.

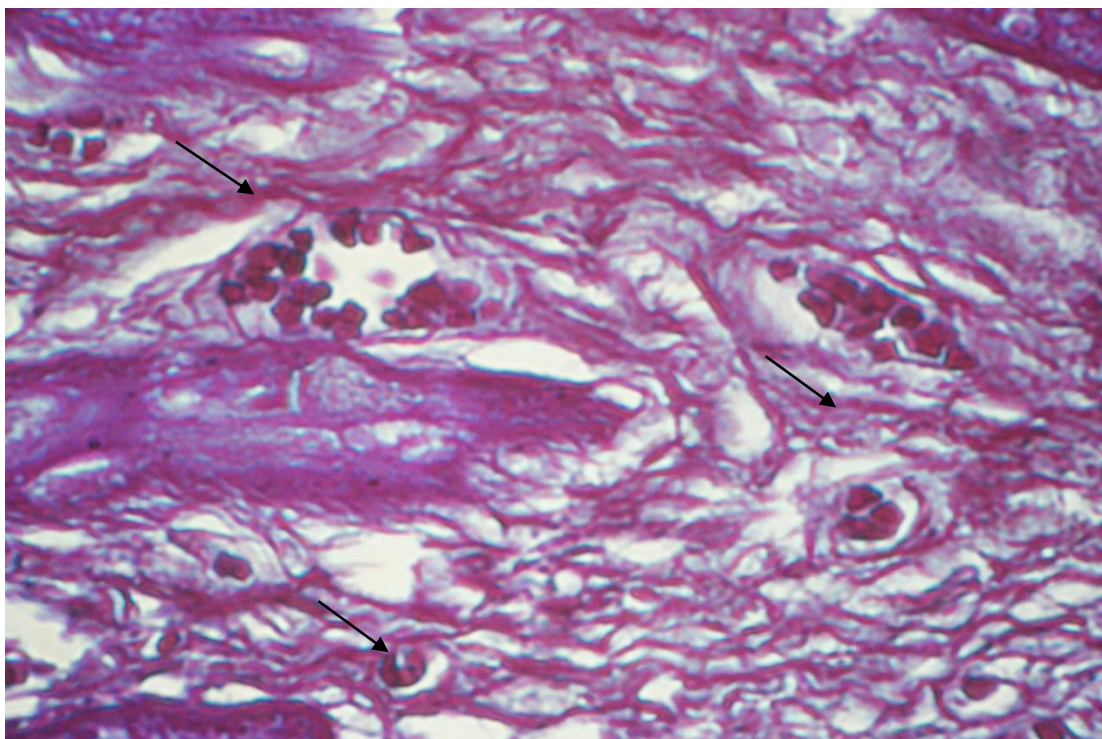


Рис.3.1.1.14. Матково-плацентарна ділянка у 39 – 40 тижнів гестації – спостереження вагітності при ЗДАВ з клінічними ознаками хронічної плацентарної недостатності, переважання червоного спектру. Забарвлення на «кислі» та «основні» білки бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Об.40^x, Ок.15^x

Отримані показники, очевидно, слід трактувати як інтенсифікацію вільнорадикальної модифікації білків в ендотеліальних клітинах спіральних артерій, вен та мікроциркуляторного русла матково-плацентарної ділянки залежно від рівня гіпоксії та залізодефіциту: при ЗДАВ III ступеня та МПН відмічено 2-2,5 кратно переважання «кислих» білків в судинах всіх типів МПД ($P_m < 0,001$, $P_{mI} \leq 0,001$, $P_{mII} < 0,009$).

Описана стійка закономірність спонукала до проведення дисперсійного аналізу з обрахуванням сили впливу ЗДАВ на процеси вільнорадикального ушкодження білків ендотелію судин матково-плацентарної ділянки. Проведений за методом Снедекора дисперсійний аналіз сили впливу ЗДАВ на коефіцієнт R/V як міру ОМБ показав високі цифри: для ендотелію спіральних артерій – 38,6%

($p=0,002$), вен – 35,5% ($p=0,008$), судин мікроциркуляторного русла – 33,7% ($p=0,025$). Вірогідність статистичного висновку обраховано за F-критерієм Фішера.

Аналіз гістохімічної картини обмеженого протеолізу в матеріалі біоптатів плацентарного ложа матки в групах дослідження показав ті ж закономірності, як і зміни показників щодо інтенсифікації ОМБ диференційовано в різних типах судин.

Таблиця 3.1.1.10

Оптична густина гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за А.Yasuma та Т.Ichikava в ендотелії судин матково-плацентарної ділянки (групи порівняння) ($M \pm m$)

Оптична густина гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за А.Yasuma та Т.Ichikava (в.о.опт.густини)	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	МПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без МПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Спіральні артерії	0,116±0,0012	0,187±0,0015 Pф=0,022	0,196±0,0017 Pф=0,018	0,207±0,0016 Pф<0,001 PI<0,001
Венозні судини	0,122±0,0012	0,194±0,0013 Pф=0,006	0,207±0,0015 Pф=0,001	0,219±0,0018 Pф<0,001 PI<0,001
Судини мікроциркуляторного русла	0,136±0,0014	0,205±0,0015 Pф=0,011	0,217±0,0013 Pф=0,003	0,229±0,0014 Pф<0,001 PI<0,001

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Pф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, PI – зі ЗДАВ I ст.

Як продемонстровано даними таблиці 3.1.1.10 (розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса), відповідно до оптичної густини забарвлення на вільні аміногрупи білків

за методом A.Yasuma та T.Ichikava, рівень обмеженого протеолізу в цитоплазмі ендотеліоцитів судин МПД при фізіологічній вагітності в середньому є суттєво нижчим в спіральних артеріях порівняно з іншими типами судин (вірогідність розбіжності між показниками в ендотелії артерій, вен та мікроциркуляторного русла – $P < 0,05$).

Зростання показників обмеженого протеолізу відмічено в ендотелії всіх типів судин МПД у вагітних з МПН без анемії (вірогідність розбіжності з аналогічними показниками при фізіологічній вагітності – $P_f < 0,05$, між показниками в ендотелії артерій, вен та мікроциркуляторного русла – $P < 0,001$), дещо інтенсивніше – в спіральних артеріях ($P_f = 0,022$).

Усереднені дані оптичної густини гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків у спостереженнях при ЗДАВ I – II ступенів без МПН суттєво перевищували параметри фізіологічної вагітності у всіх типах судин та узгоджувалися зі ступенем анемії (вірогідність розбіжності з аналогічними показниками $P_f < 0,018$, $P_I < 0,001$, між показниками в ендотелії артерій, вен та мікроциркуляторного русла – $P < 0,05$). Відмічено 1,6-1,8 – кратне зростання показників рівня обмеженого протеолізу в цитоплазмі ендотелію спіральних артерій МПД.

Згідно з наведеними у таблиці 3.1.1.11 даними у групах дослідження гестації з клінічними ознаками хронічної плацентарної недостатності при анемії, порівняно з групами із ЗДАВ без МПН, відмічено 1,5 – кратне зростання показників рівня обмеженого протеолізу в цитоплазмі ендотелію судин МПД: із наростанням ступеня ЗДАВ переважає ОП в ендотеліоцитах спіральних артерій порівняно з венами та судинами мікроциркуляторного русла.

Отже, аналіз кількісних характеристик окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу в ендотеліоцитах кровоносних судин матково-плацентарної ділянки дозволяє дійти висновку, що при фізіологічному перебігу вагітності інтенсивність вільнорадикального ушкодження білків ендотелію найнижчою є в спіральних артеріях, а найвищою – в судинах мікроциркуляторного русла.

Оптична густина гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за А. Yasuma та Т. Ichikava в ендотелії судин матково-плацентарної ділянки (основні групи) (M±m)

Оптична густина гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за А. Yasuma та Т. Ichikava (в.о.опт.густини)	Основні групи		
	МПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	МПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	МПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Спіральні артерії	0,276±0,0017 P _M =0,008 P _I =0,022	0,298±0,0016 P _M =0,001 P _{II} =0,008 P _{MI} =0,028	0,306±0,0017 P _M <0,001 P _{MI} =0,031 P _{MII} =0,029
Венозні судини	0,282±0,0013 P _M =0,002 P _I =0,014	0,311±0,0017 P _M <0,001 P _{II} =0,008 P _{MI} =0,018	0,328±0,0012 P _M <0,001 P _{MI} <0,001 P _{MII} =0,008
Судини мікроциркуляторного русла	0,295±0,0015 P _M =0,001 P _I =0,007	0,321±0,0014 P _M <0,001 P _{II} =0,006 P _{MI} =0,013	0,336±0,0015 P _M <0,001 P _{MI} <0,001 P _{MII} =0,005

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_M – вірогідність розбіжності від МПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без МПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без МПН, P_{MI} – від групи МПН зі ЗДАВ I ст, P_{MII} – від МПН зі ЗДАВ II ст.

У випадках гестації при ЗДАВ інтенсифікація процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу спостерігається в ендотелії всіх типів судин матково-плацентарної ділянки та узгоджується зі ступенем тяжкості анемії. Залізодефіцитна анемія істотно впливає на модифікацію білків в ендотеліоцитах судин матково-плацентарної ділянки – спіральних артерій особливо, що можна розцінювати як суттєвий фактор ендотеліальної дисфункції та предиктор гемодинамічних розладів у плацентарному ложі матки з порушенням перфузії інтервільозного простору.

Зображення гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за А.Уасума та Т.Ічікава в судинах матково-плацентарної ділянки проілюстровані на рисунку 3.1.1.15.

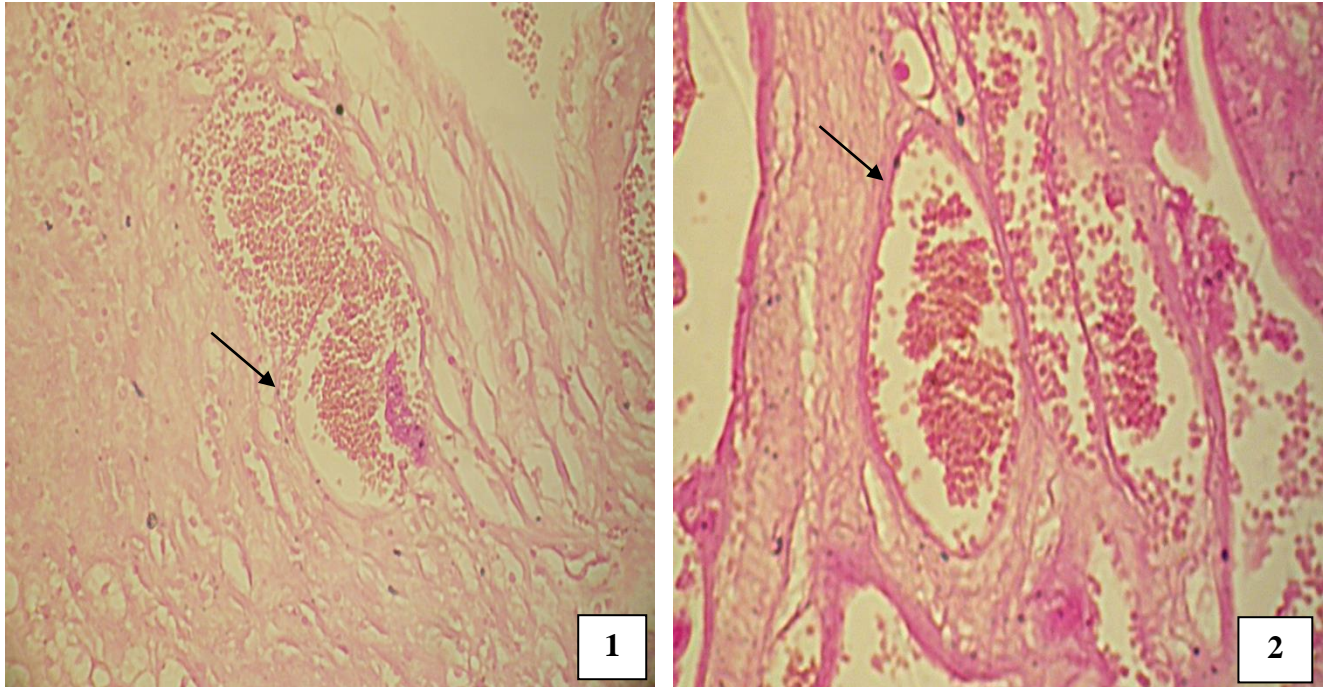


Рис.3.1.1.15. Матково-плацентарна ділянка у 39 – 40 тижнів гестації: 1 – спостереження фізіологічної гестації; 2 – спостереження вагітності при ЗДАВ з клінічними ознаками ХПН (зростання інтенсивності забарвлення). Нінгідриново-шифовська гістохімічна реакція на вільні аміногрупи білків за А.Уасума та Т.Ічікава. Об.20^x, Ок.10^x

Таким чином, на підставі викладених у цьому розділі результатів, можна припустити, що в системі матково-плацентарного кровообігу при ЗДАВ розвиваються певні процеси: гемодинамічні порушення, обумовлені неповноцінною гестаційної перебудовою судин МПД, спричиняють неадекватну перфузію інтервільозного простору, оксидативний стрес, поглиблюючи ендотеліальну дисфункцію, що в умовах залізодефіциту, ймовірно, сприяє різкому обмеженню проліферативного потенціалу інвазивного цитотрофобласта, активність якого значною мірою й визначає гестаційну зрілість матково-плацентарної ділянки.

3.1.2. Гістохімічне та імуногістохімічне дослідження процесів інвазії екстравільозного цитотрофобласта.

Ключовим механізмом у морфогенезі матково-плацентарної ділянки є цитотрофобластична інвазія (ЦТІ) – процес міграції клітин цитотрофобласта (ЦТ) з плаценти в ендометрій і міометрій, де вони вибірково проникають в артерії матки і модифікують їх в розширені судинні канали, які забезпечують притік набагато більшого об'єму крові до плаценти. Завдяки цьому встановлюється матково-плацентарний кровообіг, від якого залежать ріст ембріона і плода, тобто успішне завершення вагітності або її втрата на різних етапах [37, 58, 70, 109, 115].

Відомо, що на шляху ЦТІ з основ якірних ворсинок в міометрій цитотрофобласт змінює експресію факторів і структуру рецепторів, які відіграють важливу роль у неоангіогенезі і васкулогенезі, стимулює продукцію ангіогенних факторів. Під час диференціювання цитотрофобласта редукуються рецептори, які є специфічними для ЦТ у складі епітелію ворсинок [66, 75, 84, 184, 225, 272, 296].

Екстравільозний або інвазивний ЦТ традиційно поділяють на інтерстиційний (ІЦ), ендovasкулярний або ендотелійзаміщуючий цитотрофобласт (ЕЦ) та багатоядерні гігантські клітини (БГК) [202, 287, 320, 362, 401, 409].

Клітини інтерстиційного ЦТ синтезують специфічні металопротеїнази, які забезпечують лізис екстрацелюлярного матриксу, строми та ендотелію судин МПД [387, 433, 476, 488, 490]. ЕЦ необхідний для ремоделювання крупних радіальних артерій, оскільки мета й унікальні властивості ендovasкулярних трофобластних клітин полягають у здатності імітувати фенотип ендотеліальних клітин і шляхом їх фагоцитозу вбудовуватися зсередини в стінки радіальних артерій для подальшої їх трансформації з лізисом еластичного і м'язового компонентів та заміщенням фібриноїдом [285, 295, 397, 497]. Багатоядерні гігантські клітини (БГК), які локалізуються на крайній межі інвазивного процесу в міометрії і є агрегацією клітин з активною протеолітичною функцією, вважаються своєрідним резервом ЦТІ, який зберігається до завершення гестації [226].

Більшість досліджень в даному напрямку ведеться в основному на матеріалі ранніх термінів вагітності, проте процес ЦТІ на цьому етапі не

завершується, в II – III триместрах гестації інвазія продовжується, забезпечуючи можливість реалізації адаптивно-компенсаторних реакцій у матково-плацентарному комплексі.

Вважається, що глибина ЦТІ та її варіації у структурах МПД морфологічно визначаються та оцінюються переважно співвідношенням фракцій ендovasкулярного та інтерстиційного трофобласта [255, 457, 459]. На думку патогістологів-плацентологів, патологія ЦТІ, при якій є недостатнім внутрішньосудинне проникнення ЦТ, порушується лізис гладком'язових елементів спіральних артерій, формуються неповноцінні матково-плацентарні артерії з неадекватною перфузією інтервільозного простору відповідно до терміну гестації, проявляється у вигляді плацентарної недостатності, предиктором якої є гестаційна незрілість МПД [70, 230, 272, 384, 402, 406, 421, 428, 433].

При ЗДАВ, в умовах хронічного залізодефіциту процеси інвазії та диференціювання екстравільозного цитотрофобласта у плацентарному ложі матки на сьогодні залишаються не вивченими. У гістологічних зрізах біоптатів матково-плацентарної ділянки інвазивний цитотрофобласт виявлявся в різних позиціях, як показано на рисунку 3.1.2.1.

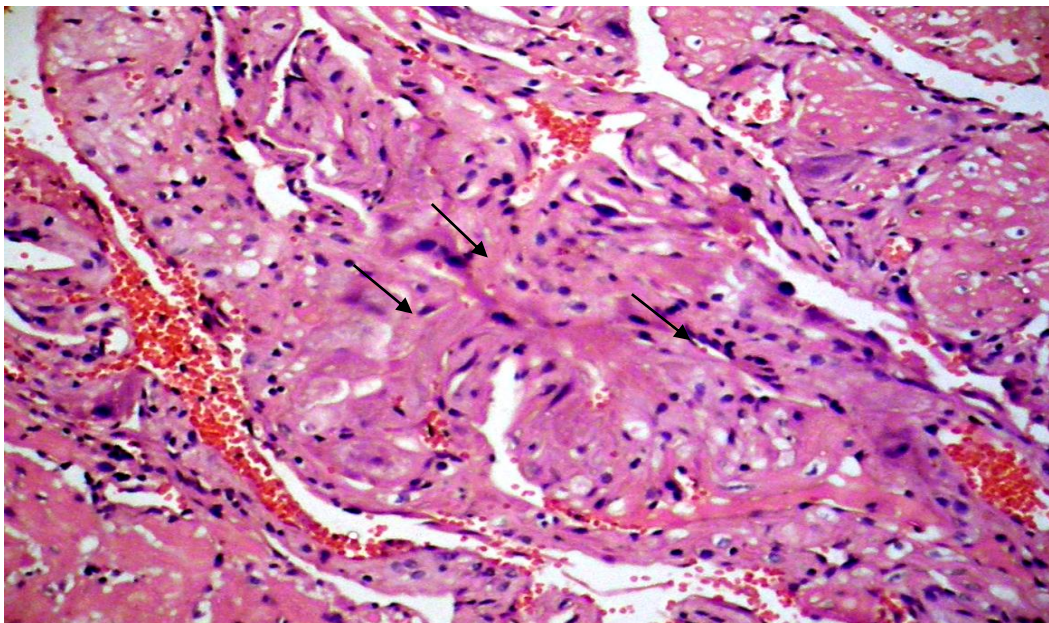


Рис. 3.1.2.1. Матково-плацентарна ділянка у 39 – 40 тижнів гестації, спостереження фізіологічної вагітності: стрілками вказаний інвазивний цитотрофобласт. Гематоксилін і еозин. Об.20^x, Ок.10^x

Всі фракції інвазивного цитотрофобласта в структурах МПД певною мірою складні для вибіркової візуалізації трофобластних клітин, але найбільше труднощів викликає ідентифікація позиції ендотелійзаміщуючого ЦТ, що проілюстровано за допомогою рисунка 3.1.2.2.

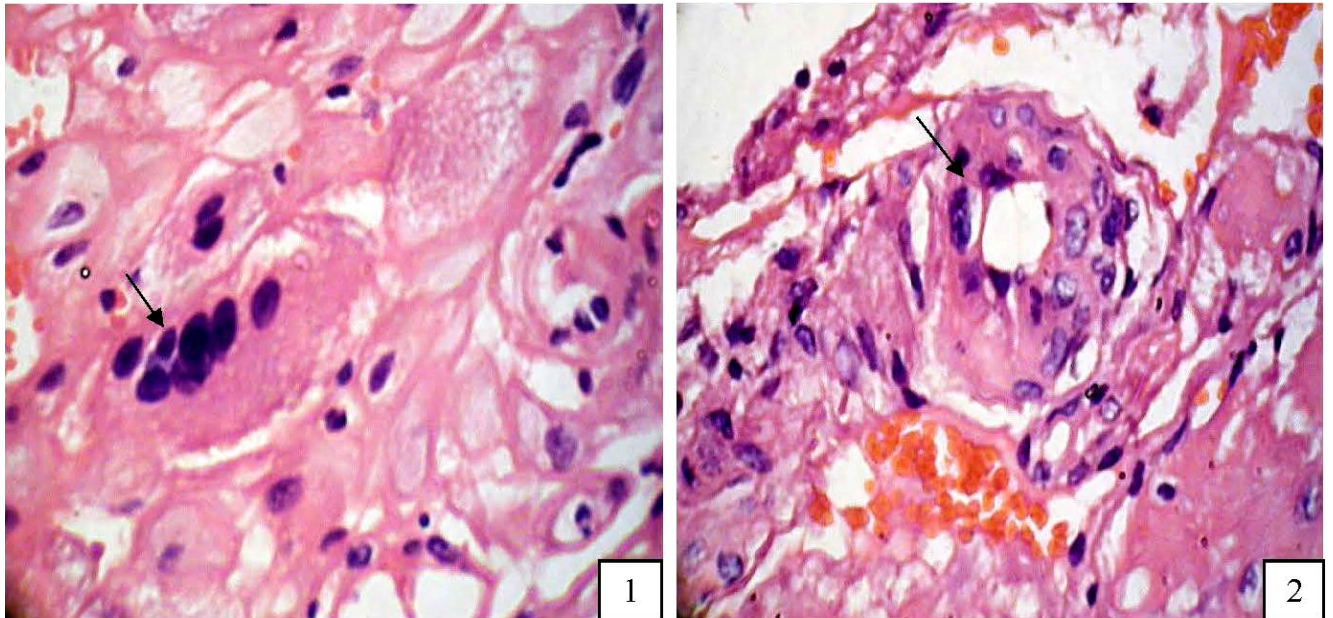


Рис. 3.1.2.2. Матково-плацентарна ділянка у 39 – 40 тижнів фізіологічної гестації, фракції інвазивного цитотрофобласта: 1 – багатоядерні гігантські клітини; 2 – внутрішньосудинний цитотрофобласт. Гематоксилін і еозин. Об.40^x, Ок.10^x

Головною причиною, яка викликає складнощі, є те, що ЕЦ з часом сплющується і морфологічно відрізнити його від ендотелію, який він замістив, без застосування спеціальних методів, практично неможливо.

Оскільки трофобласт відноситься до епітеліальних клітин, то була спроба використати поліклональні антитіла до цитокератинів. Вони дали позитивний ефект для того ендотелійзаміщуючого ЦТ, який мав кубічну форму, але в плоских (ендотелій подібних) формах імуногістохімічним методом цитокератини здебільшого не визначалися.

З причини того, що трофобласт продукує специфічні білки вагітності (вони зустрічаються тільки в трофобластних клітинах), були випробувані й методи

визначення цих протеїнів. Найкращі результати були отримані для плацентарного лактогену (ПЛ).

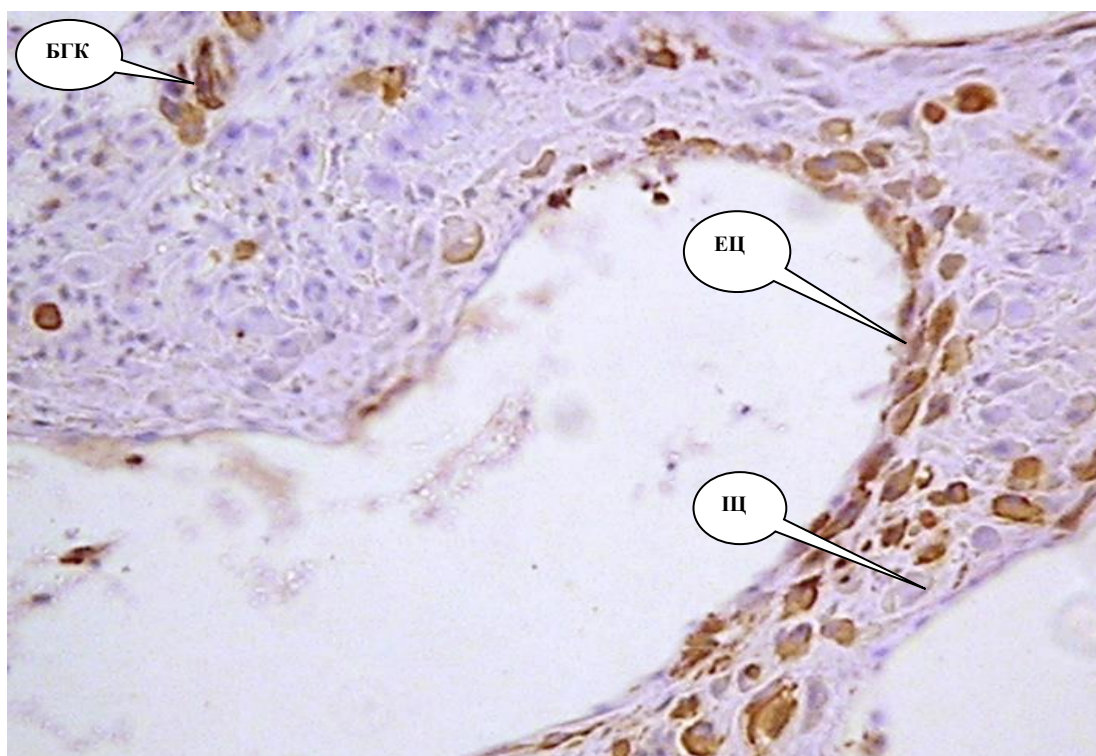


Рис. 3.1.2.3. Матково-плацентарна ділянка у 39 – 40 тижнів фізіологічної вагітності, фракції інвазивного цитотрофобласта: ІЦ – інтерстиційний ЦТ, ЕЦ – ендотелійзаміщуючий ЦТ, БГК – багатоядерні гігантські клітини. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти плацентарного лактогену з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозобарвленням ядер гематоксиліном Грота. Об.40^x, Ок.10^x.

Так, інвазивний ЦТ за плацентарним лактогеном верифікувався і в кубічних і в плоских формах. На нашу думку, плацентарний лактоген можна рекомендувати, як так званий «золотий стандарт» для ідентифікації усіх фракцій ЦТ, а особливо – ендотелійзаміщуючого ЦТ (рис. 3.1.2.3).

Слід відмітити, що у біоптатах МПД спостережень вагітності при залізодефіцитній анемії звертало на себе увагу суттєве зростання частки імуногістохімічно позитивного за плацентарним лактогеном інвазивного ЦТ з певними особливостями розподілу фракцій у структурах матково-плацентарної ділянки залежно від ступеня ЗДАВ, як показано на рисунку 3.1.2.4.

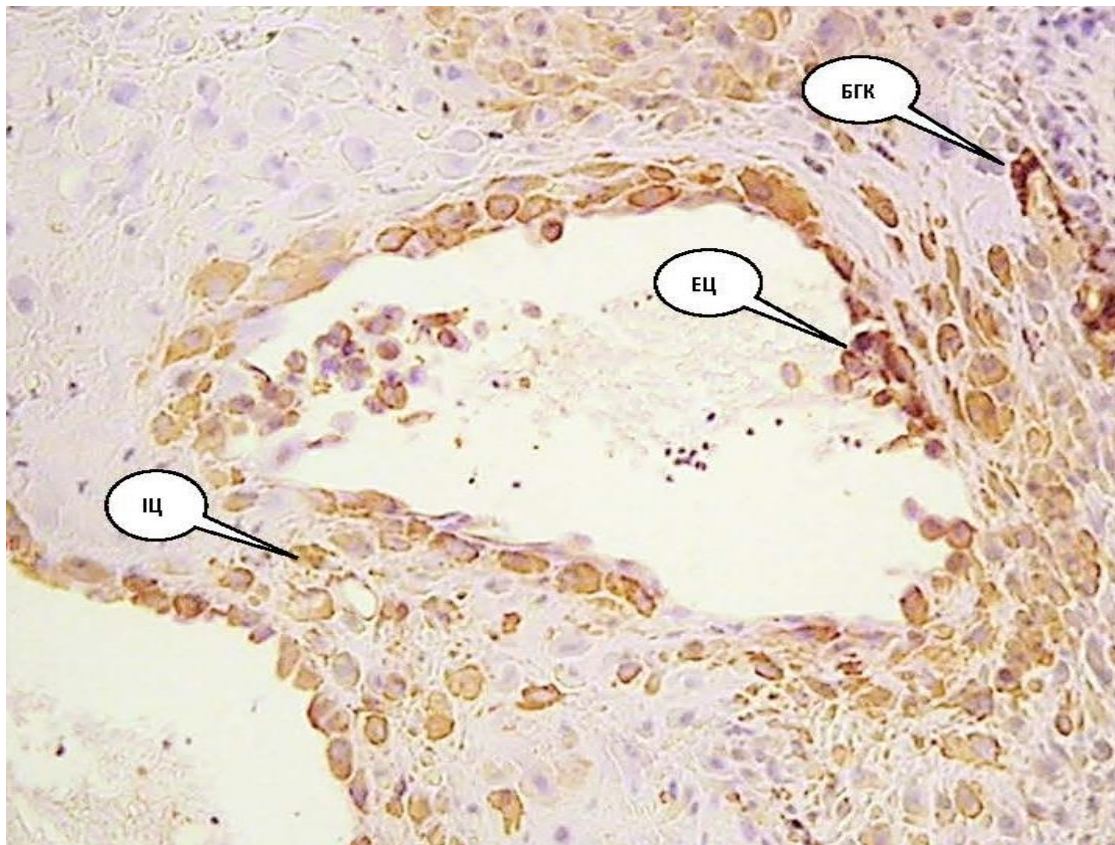


Рис. 3.1.2.4. Матково-плацентарна ділянка у 39 – 40 тижнів гестації при ЗДАВ, посилення імуноекспресії плацентарного лактогену у фракціях інвазивного цитотрофобласта: ІЦ – інтерстиційний ЦТ, ЕЦ – ендотелійзаміщуючий ЦТ, БГК – багатоядерні гігантські клітини. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти плацентарного лактогену з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозабарвленням ядер гематоксиліном Грота. Об.40^x, Ок.10^x.

Однак, варто вказати на те, що випадково були отримані надійні результати і при використанні методу, який не планувався для верифікації ендотелійзаміщуючого ЦТ. Зокрема, на серійних зрізах МПД було відмічено, що протиапоптичний протеїн Bcl-2 так само надійно маркував ендотелійзаміщуючий ЦТ, як і плацентарний лактоген. При цьому інвазивний ЦТ, який не досяг ендотелію кровоносних судин МПД, був або негативним на Bcl-2, або слабо позитивним (рис. 3.1.2.5).

Ще частина досліджень була проведена за принципом негативного контролю. Зокрема, використовувалося імуногістохімічне дослідження на

віментин та фактор von Willebrand. Ідея застосування цих маркерів полягала в тому, що нормальний ендотелій містить названі білки, а трофобласт – не містить.

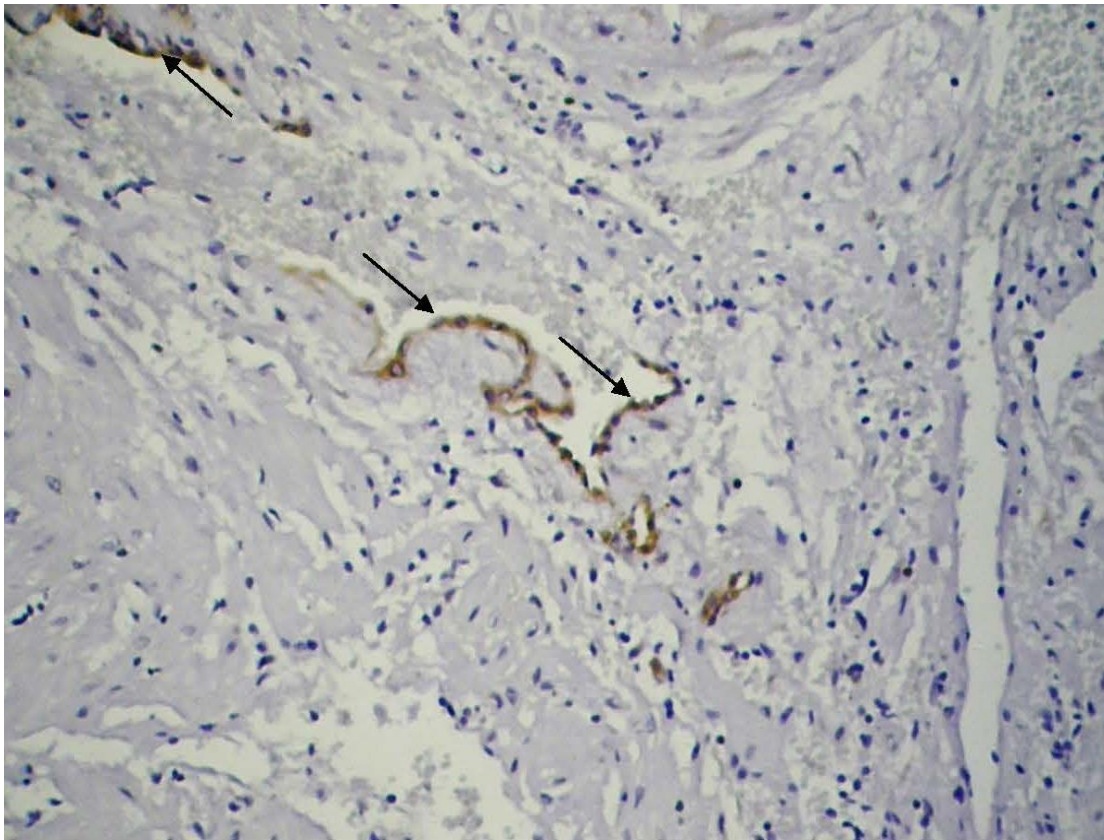


Рис. 3.1.2.5. Матково-плацентарна ділянка спостереження у 39 – 40 тижнів вагітності при ЗДАВ: спіральні артерії з вистилкою стінок ендотелійзаміщуючим цитотрофобластом. Імуногістохімічна методика на білок Vc1-2 з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозабарвленням ядер гематоксилином Грота. Об.20^x, Ок.10^x

У принципі ці теоретичні припущення себе виправдали. Дійсно, кубічні форми ендотелійзаміщуючого ЦТ не фарбувалися при постановці імуногістохімічних методик на віментин та фактор von Willebrand, а частина з плоских клітин, які могли бути істинним ендотелієм або сплющеною формою ендотелійзаміщуючого ЦТ, позитивно фарбувалася на віментин та фактор von Willebrand.

Таким чином, досить надійними і специфічними методами ідентифікації ендотелійзаміщуючого інвазивного цитотрофобласта в матково-плацентарній

ділянці є імуногістохімічне визначення плацентарного лактогену та протеїну VcI-2.

Вказані методи можуть бути корисними для аналізу порушень гестаційної трансформації структур матково-плацентарної ділянки у зв'язку з недостатністю цитотрофобластичної інвазії.

Згідно з наведеними у таблиці 3.1.2.1 показниками, при фізіологічній вагітності в МПД кількість спіральних артерій з імуногістохімічними ознаками цитотрофобластичної інвазії стінок відповідала відсотку артерій з повною гестаційною трансформацією, як описано у попередньому підрозділі морфометричними параметрами гемоциркуляції в МПД.

Таблиця 3.1.2.1

Морфометричні параметри цитотрофобластичної інвазії в матково-плацентарній ділянці (групи порівняння) ($M \pm m$)

Показники	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	МПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без МПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Питомий об'єм позасудинного інвазивного трофобласта (%)	21±0,12	17±0,17 Pф=0,031	24±0,16 Pф=0,041	29±0,12 Pф<0,001 PI=0,011
Кількість спіральних артерій з ЦТІ (%)	99±0,13	91±0,11 Pф=0,011	96±0,15 Pф=0,035	93±0,17 Pф=0,012 PI=0,035

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Pф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, PI – зі ЗДАВ I ст.

Питомий об'єм позасудинного інвазивного ЦТ в МПД з адекватно гестаційно трансформованими спіральними артеріями склав 21±0,12%. Таким чином, у цьому дослідженні встановлено параметри питомого об'єму

інтерстиційного (позасудинного) цитотрофобласта матково-плацентарної ділянки при фізіологічній гестації у термін 39 – 40 тижнів.

У спостереженнях вагітності з клінічними ознаками МПН без анемії відмічено зменшення кількості повністю трансформованих спіральних артерій з інвазією ЦТ стінок, а також зниження питомого об'єму позасудинного інвазивного ЦТ порівняно з фізіологічною гестацією. Розбіжності між групами дослідження за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса $P_f=0,011$ та $P_f=0,031$ відповідно.

Дослідження біоптатів МПД випадків вагітності при анемії без клінічних ознак хронічної плацентарної недостатності порівняно з фізіологічною вагітністю показало прогресуюче зменшення відсотку спіральних артерій з повною гестаційною трансформацією та ЦТІ при ЗДАВ I ступеня ($P_f=0,035$) та ЗДАВ II ступеня ($P_f=0,012$, $P_I=0,035$), причому на фоні зростання питомого об'єму позасудинного інвазивного ЦТ як при ЗДАВ I ступеня ($P_f=0,041$) так і ЗДАВ II ступеня ($P_f<0,012$, $P_I=0,035$).

У цих групах спостережень гігантські багатоядерні клітини траплялися із середньою частотою $5,1\pm 0,3$ в 1×10^{-6} м² (порівняно з контролем $7,8\pm 0,4$ в 1×10^{-6} м²), що є непрямою ознакою наростання інвазивних потенцій ЦТ ($p=0,028$ за критерієм Манна-Вітні).

Слід відмітити, що аналіз глибини інвазії ЦТ на матеріалі МПД спостережень вагітності при ЗДАВ I – II ступеня без клінічних ознак МПН показав поширення ЦТІ вглиб не лише в зону спіральних артерій ендометрію, але й на значно довшу дистанцію. Із наростанням питомого об'єму позасудинного інвазивного трофобласта також виявляли інкорпорацію внутрішньосудинного ЦТ в стінки міометріальних сегментів артерій МПД, що засвідчено імуновізуалізацією цитотрофобласта за Vcl-2 на рисунку 3.1.2.5. Однак, при цьому гестаційна трансформація стінок артерій МПД не була повною: подекуди зберігався м'язовий компонент, вузький шар фібриноїду в товщі стінки, просвіт судин без ознак дилатації.

Згідно з даними таблиці 3.1.2.2 у біоптатах основних груп дослідження з МПН та анемією відмічено прогресуюче зниження відсотку спіральних артерій з повною гестаційною трансформацією та ЦТІ при ЗДАВ I ступеня ($P_M < 0,001$, $P_I < 0,001$), ЗДАВ II ступеня ($P_M = 0,005$, $P_{II} = 0,001$, $P_{MI} = 0,006$) та ЗДАВ III ступеня ($P_M < 0,001$, $P_{MI} < 0,001$, $P_{MII} = 0,001$), що в принципі, було очікуваним.

Однак, на відміну від спостережень ЗДАВ без матково-плацентарної недостатності, мало місце виражене зменшення питомого об'єму позасудинного інвазивного ЦТ, що відповідало ступеню анемії: при МПН зі ЗДАВ I ступеня ($P_I = 0,024$), МПН зі ЗДАВ II ступеня ($P_M = 0,022$, $P_{II} = 0,004$, $P_{MI} = 0,036$) та критично низьких значень при МПН зі ЗДАВ III ступеня ($P_M < 0,001$, $P_{MI} < 0,001$, $P_{MII} = 0,009$). Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса.

Таблиця 3.1.2.2

Морфометричні параметри цитотрофобластичної інвазії в матково-плацентарній ділянці (основні групи) ($M \pm m$)

Показники	Основні групи		
	МПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	МПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	МПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Питомий об'єм позасудинного інвазивного трофобласта (%)	17±0,11 $P_I = 0,024$	14±0,13 $P_M = 0,022$ $P_{II} = 0,004$ $P_{MI} = 0,036$	11±0,15 $P_M < 0,001$ $P_{MI} < 0,001$ $P_{MII} = 0,009$
Кількість спіральних артерій з ЦТІ (%)	81±0,14 $P_M < 0,001$ $P_I < 0,001$	76±0,14 $P_M = 0,005$ $P_{II} = 0,001$ $P_{MI} = 0,006$	62±0,15 $P_M < 0,001$ $P_{MI} < 0,001$ $P_{MII} = 0,001$

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_M – вірогідність розбіжності від МПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без МПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без МПН, P_{MI} – від групи МПН зі ЗДАВ I ст, P_{MII} – від МПН зі ЗДАВ II ст.

Надзвичайно цікавим виявився факт, що у випадках спостережень вагітності при ЗДАВ I і II ступенів без ознак плацентарної недостатності, де було відмічено зростання питомого об'єму позасудинного інвазивного трофобласта, порівняно з гестацією без анемії, відсоток спіральних артерій з ознаками ЦТІ при цьому не змінювався або й суттєво знижувався. Саме тому було зроблено припущення, що в основі розвитку гестаційної незрілості МПД при анемії лежать особливості розподілу і регуляції чисельності клітинної маси внутрішньосудинної та позасудинної фракцій трофобласта, які залежать від рівня гіпоксії і ступеня ЗДАВ.

Саме тому шляхом імуновізуалізації трофобластних клітин за плацентарним лактогеном було здійснено аналіз розподілу фракцій екстравільозного ЦТ у біоптатах МПД груп дослідження.

Таблиця 3.1.2.3

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення на плацентарний лактоген в екстравільозному трофобласті матково-плацентарної ділянки (групи порівняння) ($M \pm m$)

Оптична густина забарвлення (в.о.опт.густини)	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	МПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без МПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Позасудинний трофобласт	0,314±0,0022	0,286±0,0027 Pф=0,021	0,326±0,0024 Pф=0,011	0,337±0,0022 Pф<0,001 PI=0,027
Внутрішньосудинний трофобласт	0,109±0,0022	0,096±0,0023 Pф=0,032	0,108±0,0022 Pф=0,045	0,110±0,0022 Pф=0,046 PI=0,021

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Pф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, PI – зі ЗДАВ I ст.

Згідно з даними таблиці 3.1.2.3 при фізіологічному перебігу вагітності показник оптичної густини імуногістохімічного забарвлення на ПЛ цитоплазми позасудинного ЦТ перевищував аналогічний у внутрішньосудинному ЦТ (розбіжності між фракціями ЦТ за двостороннім непарним критерієм Стьюдента та критерієм Манна-Вітні $p < 0,001$). Очевидно, що в нормі у термін гестації 39 – 40 тижнів в плацентарному ложі матки серед фракцій екстравільозного трофобласта частка інтерстиційного ЦТ майже втричі переважає над ендотелійзаміщуючим ЦТ.

При хронічній плацентарній недостатності без ЗДАВ порівняно з контролем відмічено зниження імуноекспресії ПЛ як в цитоплазмі клітин позасудинного трофобласта ($P_f = 0,021$), так і внутрішньосудинного ЦТ ($P_f = 0,032$).

Таблиця 3.1.2.4

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення на плацентарний лактоген в екстравільозному трофобласті матково-плацентарної ділянки (основні групи) ($M \pm m$)

Оптична густина забарвлення (в.о.опт.густина)	Основні групи		
	МПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	МПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	МПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Позасудинний трофобласт	0,304±0,0023 $P_M = 0,009$ $P_I = 0,004$	0,278±0,0025 $P_M = 0,028$ $P_{II} < 0,001$ $P_{MI} = 0,001$	0,256±0,0021 $P_M < 0,001$ $P_{MI} < 0,001$ $P_{MII} = 0,009$
Внутрішньосудинний трофобласт	0,084±0,0025 $P_M = 0,044$ $P_I = 0,001$	0,082±0,0022 $P_M = 0,018$ $P_{II} < 0,001$ $P_{MI} = 0,026$	0,074±0,0024 $P_M < 0,001$ $P_{MI} < 0,001$ $P_{MII} = 0,026$

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_M – вірогідність розбіжності від МПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без МПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без МПН, P_{MI} – від групи МПН зі ЗДАВ I ст, P_{MII} – від МПН зі ЗДАВ II ст.

У біоптатах випадків ЗДАВ без клінічних ознак МПН порівняно з фізіологічною вагітністю навпаки виявлено наростання імуногістохімічної концентрації плацентарного лактогену в цитоплазмі клітин позасудинного ЦТ при ЗДАВ I ступеня ($P_f=0,011$) і, особливо, при ЗДАВ II ступеня ($P_f<0,001$, $P_I=0,027$), а у внутрішньосудинному цитотрофобласті показники імуноекспресії ПЛ наближалися до фізіологічних параметрів: розбіжності між групами дослідження за методом Ньюмена-Кейлса для ЗДАВ I ступеня – $P_f=0,045$, для ЗДАВ II ступеня – $P_f=0,046$, $P_I=0,021$. Слід підкреслити, що на фоні анемії ознаки посилення ЦТІ у структурах МПД представлені наростанням частки переважно інтерстиційного цитотрофобласта.

Описані особливості імуноекспресії плацентарного лактогену проілюстровані за допомогою рисунка 3.1.2.6.

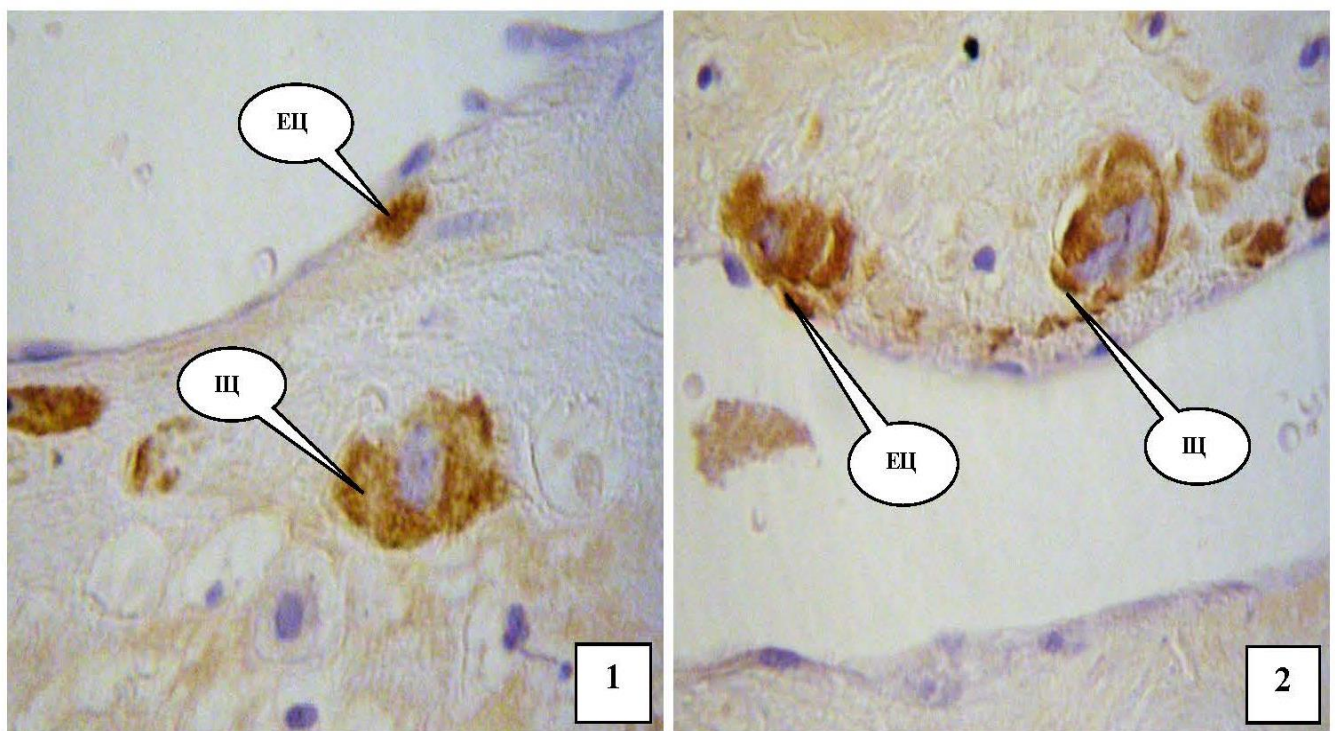


Рис. 3.1.2.6. Матково-плацентарна ділянка у 39 – 40 тижнів, фракції інвазивного цитотрофобласта (Щ – інтерстиційний ЦТ, ЕЦ – ендотелійзаміщуючий ЦТ): 1 – фізіологічна вагітність, 2 – вагітність при ЗДАВ, зростання концентрації плацентарного лактогену в Щ. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти плацентарного лактогену з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозабарвленням ядер гематоксиліном Грота. Об.40^x, Ок.15^x.

Цікаві особливості розподілу трофобластних клітин у структурах матково-плацентарної ділянки були виявлені у випадках гестації при ЗДАВ I – III ступенів з клінічними ознаками МПН. Згідно з даними, наведеними у таблиці 3.1.2.4, із наростанням ступеня анемії відмічено суттєве згасання імуноекспресії плацентарного лактогену у клітинах обох фракцій інвазивного трофобласта порівняно із випадками ЗДАВ без МПН (розбіжності між групами дослідження за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса $P \leq 0,004$).

Зокрема, при ЗДАВ III ступеня та МПН інтенсивність імуновізуалізації ПЛ в позасудинному ЦТ знизилася у 1,2 рази ($P_M < 0,001$, $P_{MI} < 0,001$, $P_{MII} = 0,009$), а в клітинах внутрішньосудинної фракції – майже 1,5-кратно порівняно з групами контролю ($P_M < 0,001$, $P_{MI} < 0,001$, $P_{MII} = 0,026$).

В основних групах спостережень гігантські багатоядерні клітини траплялися із середньою частотою $3,5 \pm 0,2$ в 1×10^{-6} м² порівняно з контролем $6,4 \pm 0,5$ в 1×10^{-6} м² ($p = 0,007$ за критерієм Манна-Вітні).

Таким чином, на підставі отриманих даних імуновізуалізації за плацентарним лактогеном екстравільозного трофобласта можна вважати, що в умовах помірної гіпоксії інтенсифікація цитотрофобластичної інвазії у МПД є проявом компенсації і реалізується в першу чергу за рахунок фракції інтерстиційного (позасудинного) трофобласта. По мірі наростання анемії та залізодефіциту процеси ЦТІ у плацентарному ложі матки згасають за рахунок усіх варіантів інвазивного ЦТ, але в першу чергу – внутрішньосудинного (ендотелійзаміщуючого) трофобласта.

Дисперсійний аналіз з обрахуванням за методом Снедекора сили впливу ЗДАВ на експресію плацентарного лактогену диференційовано у фракціях цитотрофобласта МПД показав високі цифри: для позасудинного ЦТ – 24,5% ($p = 0,004$), внутрішньосудинного ЦТ – 37,4% ($p = 0,028$). Вірогідність статистичного висновку обраховано за F-критерієм Фішера.

Інакше кажучи, в умовах дефіциту кисню посилена проліферація клітин екстравільозного трофобласта, його внутрішньосудинна інвазія повинні

забезпечити адекватну гестаційну трансформацію судин матково-плацентарної ділянки та покращення перфузії інтервільозного простору.

Чому ж у спостереженнях вагітності при ЗДАВ навіть без клінічних ознак хронічної плацентарної недостатності встановлені інтенсифікація трофобластичної інвазії та збільшення дистанції вистилки ендотелійзаміщуючим цитотрофобластом стінок спіральних артерій МПД та їх міометріальних сегментів виявилися неефективними для повноти гестаційної трансформації судин плацентарного ложа, адже гіпоксія є потужним стимулятором синтезу ростових факторів неоангіогенезу, васкулогенезу, проліферації та диференціювання ЦТ в матково-плацентарному комплексі?

Успішна або ефективна інвазія обумовлена здатністю клітин трофобласта до протеолізу компонентів екстрацелюлярного матриксу плацентарного ложа матки, в якому беруть безпосередню участь матриксні металопротеїнази (ММР) (Brouwers L., 2018). Для управління процесами інвазії ендометрій змінює склад позаклітинного матриксу, виділяє і перетворює тканинний фактор росту в тканинні інгібітори металопротеїназ (Youssef L., 2020). З'являється все більше доказів, що зміна активності матриксних металопротеїназ (особливо ММР 2) призводить до порушення інвазії цитотрофобласта, а відтак – до неповної гестаційної трансформації стінок спіральних артерій МПД (Abbas Y., Turco M. Y., Burton G. J., & Moffett A., 2020) [58, 82, 109, 280, 286]. В той же час особливості експресії ММР у плацентарному ложі матки в умовах гіпоксії, зокрема при ЗДАВ, не встановлені.

В останньому триместрі вагітності в інвазивному цитотрофобласті доношеної плаценти та матково-плацентарної ділянки спостерігається висока активність тканинних інгібіторів матриксних металопротеїназ (ТІМР) [133, 293]. Загалом, усі матриксні металопротеїнази інгібуються ТІМР після їхньої активації, але желатинази ММР 2 і, особливо, ММР 9 можуть утворювати комплекси з ТІМР навіть коли знаходяться в латентній формі [292, 304, 343, 477].

Оскільки, як показано цим дослідженням, при анемії ознаки посилення ЦТІ в структурах МПД представлені наростанням частки переважно

інтерстиційного (позасудинного) цитотрофобласта, для оцінки його «інвазивної спроможності» та синтетичної активності було застосовано імуногістохімічну методику на визначення активності металопротеїназ 2 і 9.

За інтенсивністю імуногістохімічного забарвлення цитоплазми екстравільозного трофобласта МПД при визначенні активності ММР 2 і ММР 9, підтверджено вже описані вище особливості розподілу за плацентарним лактогеном фракцій інвазивного ЦТ в МПД при фізіологічній вагітності та при ЗДАВ в аспекті хронічної плацентарної недостатності.

Як показано на рисунках 3.1.2.7 і 3.1.2.8, порівняно з фізіологічною гестацією у спостереженнях вагітності при анемії виявлено переважання питомого об'єму та активності позасудинного ЦТ.

Таблиця 3.1.2.5

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення цитоплазми позасудинного трофобласта матково-плацентарної ділянки при визначенні активності металопротеїназ (групи порівняння) ($M \pm m$)

Оптична густина забарвлення (в.о.опт.густини)	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	МПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без МПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Металопротеїназа 2	0,232±0,0012	0,212±0,0011 Pф<0,001	0,238±0,0015 Pф=0,034	0,251±0,0012 Pф<0,001 PI=0,022
Металопротеїназа 9	0,219±0,0014	0,197±0,0012 Pф<0,001	0,225±0,0014 Pф=0,027	0,237±0,0016 Pф<0,001 PI=0,001

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Pф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, PI – зі ЗДАВ I ст.

Згідно з даними таблиці 3.1.2.5 при фізіологічному перебігу вагітності показник оптичної густини імуногістохімічного забарвлення цитоплазми позасудинного ЦТ на ММР 2 суттєво перевищував величину ММР 9 (розбіжності між показниками у в.о.опт.густини за двостороннім непарним критерієм Стьюдента та критерієм Манна-Вітні $p < 0,001$). Ймовірно, це можна пояснити частковим зв'язуванням ММР 9 з тканинними інгібіторами матриксних металопротеїназ.

У групі спостереження МПН без ЗДАВ відмічено різке зниження імуноекспресії як ММР 2 ($P_f < 0,001$), так і ММР 9 ($P_f < 0,001$). Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса.

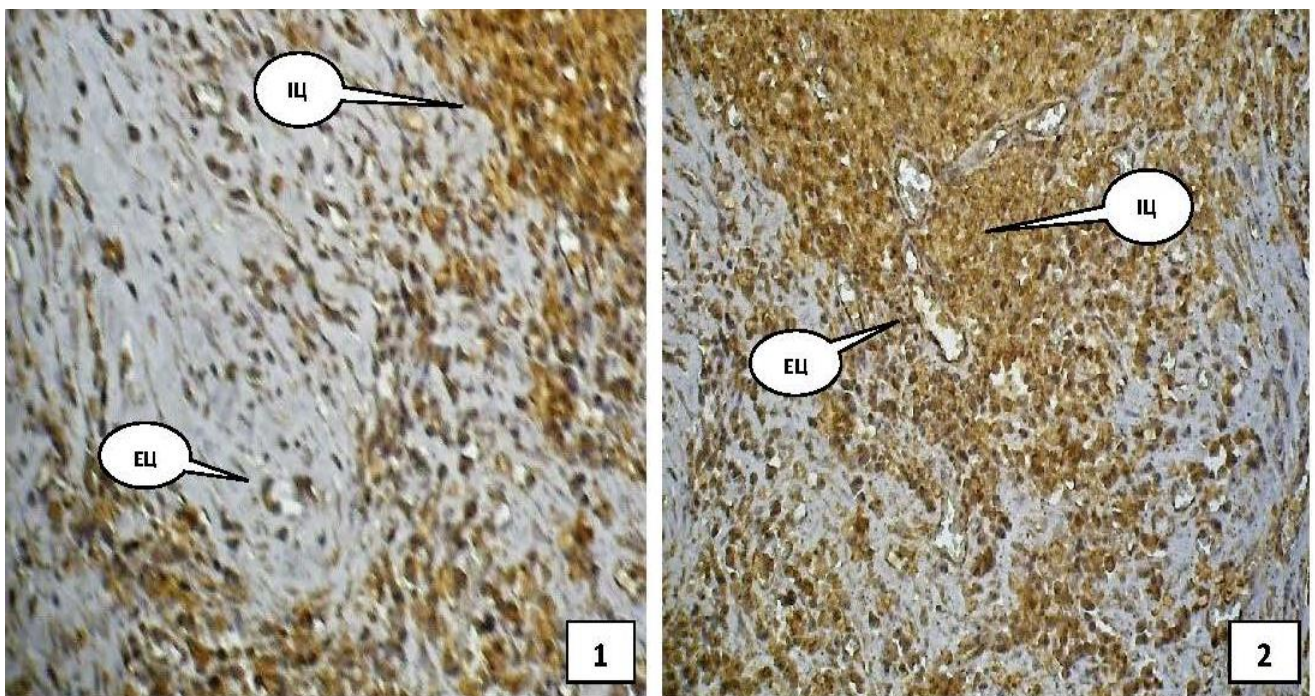


Рис. 3.1.2.7. Матково-плацентарна ділянка у 39 – 40 тижнів, інвазивний цитотрофобласт (ІЦ – інтерстиційний ЦТ, ЕЦ – ендотелійзаміщуючий ЦТ): 1 – фізіологічна вагітність, 2 – вагітність при ЗДАВ, посилення імуноекспресії в цитоплазмі ІЦ. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти металопротеїнази 2 з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозбарвленням ядер гематоксилином Грота. Об.20^x, Ок.10^x.

У біоптатах випадків ЗДАВ без клінічних ознак плацентарної недостатності навпаки, виявлено наростання імуногістохімічної концентрації обох

типів металопротеїназ в цитоплазмі клітин позасудинного трофобласта, що відповідало ступеню анемії, та навіть дещо перевищило показники активності інвазивного трофобласта при фізіологічній вагітності: для ЗДАВ I ступеня ММР 2 – $P_f=0,034$, ММР 9 – $P_f=0,027$; для ЗДАВ II ступеня ММР 2 – $P_f<0,001$, $P_I=0,022$; ММР 9 – $P_f<0,001$, $P_I=0,001$.

Згідно з даними, наведеними у таблиці 3.1.2.6, в основних групах спостережень з клінічними ознаками матково-плацентарної недостатності та ЗДАВ, із наростанням ступеня анемії у клітинах позасудинного трофобласта відмічено згасання імуноекспресії обох типів металопротеїназ, при цьому показники оптичної густини забарвлення були суттєво нижчими порівняно з випадками ЗДАВ без МПН та фізіологічною вагітністю (розбіжності між групами дослідження за методом Ньюмена-Кейлса $P<0,001$).

Таблиця 3.1.2.6

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення цитоплазми позасудинного трофобласта матково-плацентарної ділянки при визначенні активності металопротеїназ (основні групи) ($M \pm m$)

Оптична густина забарвлення (в.о.опт.густини)	Основні групи		
	МПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	МПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	МПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Металопротеїназа 2	0,229±0,0014 $P_M=0,003$ $P_I=0,028$	0,215±0,0012 $P_M=0,013$ $P_{II}<0,001$ $P_{MI}=0,006$	0,203±0,0017 $P_M<0,001$ $P_{MI}<0,001$ $P_{MII}<0,001$
Металопротеїназа 9	0,214±0,0012 $P_M=0,001$ $P_I=0,004$	0,201±0,0013 $P_M=0,021$ $P_{II}=0,001$ $P_{MI}=0,006$	0,187±0,0014 $P_M<0,001$ $P_{MI}<0,001$ $P_{MII}<0,001$

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_M – вірогідність розбіжності від МПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без МПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без МПН, P_{MI} – від групи МПН зі ЗДАВ I ст, P_{MII} – від МПН зі ЗДАВ II ст.

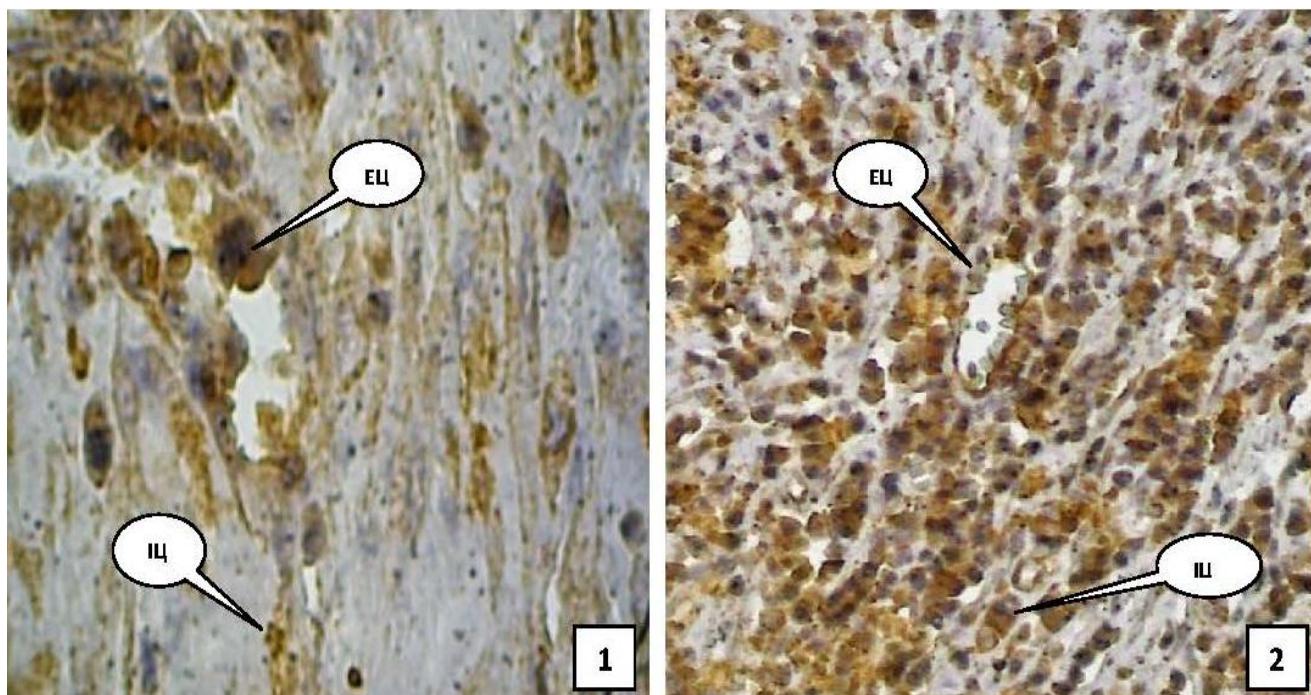


Рис. 3.1.2.8. Матково-плацентарна ділянка у 39 – 40 тижнів, інвазивний цитотрофобласт (ІЦ – інтерстиційний ЦТ, ЕЦ – ендотелійзаміщуючий ЦТ): 1 – фізіологічна вагітність. Об.40^x, Ок.15^x, 2 – вагітність при ЗДАВ, посилення імуноекспресії в цитоплазмі ІЦ. Об.40^x, Ок.10^x. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти металопротеїнази 9 з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозабарвленням ядер гематоксиліном Грота.

Кількісна оцінка процесів вільнорадикального ушкодження клітин позаворсинчастого трофобласта матково-плацентарної ділянки показала, що при фізіологічному перебігу вагітності інтенсивність окиснювальної модифікації білків є рівномірною у всіх його фракціях.

Усереднені показники коефіцієнту R/V при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo в екстравільозному трофобласті МПД наведені у таблицях 3.1.2.7 та 3.1.2.8. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса.

З наведених даних помітно, що при фізіологічній вагітності коефіцієнт R/V в екстравільозному ЦТ МПД в середньому є вищим за одиницю, тобто співвідношення між «кислими» та «основними» білками в клітинах трофобласта в нормі характеризується переважанням «кислих» білків, причому рівномірно як у внутрішньосудинній так і позасудинній фракціях ЦТ.

Коефіцієнт R/V при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo в екстравільозному трофобласті матково-плацентарної ділянки (групи порівняння) ($M \pm m$)

Коефіцієнт R/V при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	МПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без МПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Позасудинний трофобласт	1,18±0,016	1,21±0,012 Pф=0,024	1,19±0,015 Pф=0,038	1,20±0,012 Pф=0,031 PI=0,039
Внутрішньосудинний трофобласт	1,19±0,012	1,22±0,013 Pф=0,022	1,22±0,012 Pф=0,022	1,24±0,014 Pф<0,001 PI=0,027

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Pф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, PI – зі ЗДАВ I ст.

Значення коефіцієнту R/V в клітинах обох фракцій трофобласта у спостереженнях МПН без анемії перевищували відповідні дані при фізіологічній вагітності (вірогідність розбіжності з аналогічними показниками при фізіологічній вагітності – Pф<0,024).

Співвідношення білків за Mikel Calvo в екстравільозному трофобласті при фізіологічній вагітності та при ЗДАВ проілюстровано на рисунках 3.1.2.9 і 3.1.2.10.

Посилення процесів ОМБ в цитотрофобласті МПД при ЗДАВ I та II ступенів без клінічних ознак плацентарної недостатності за різницею між середніми арифметичними у досліджених вибірках можна оцінити як помірне та відповідне до ступеня анемії (Pф=0,031, PI=0,027).

При цьому слід відмітити наростання ОМБ у клітинах ендотелізаміщуючої фракції ЦТ порівняно з інтерстиційною (розбіжності між

показниками фракцій трофобласта за двостороннім непарним критерієм Стьюдента та критерієм Манна-Вітні $p < 0,005$).

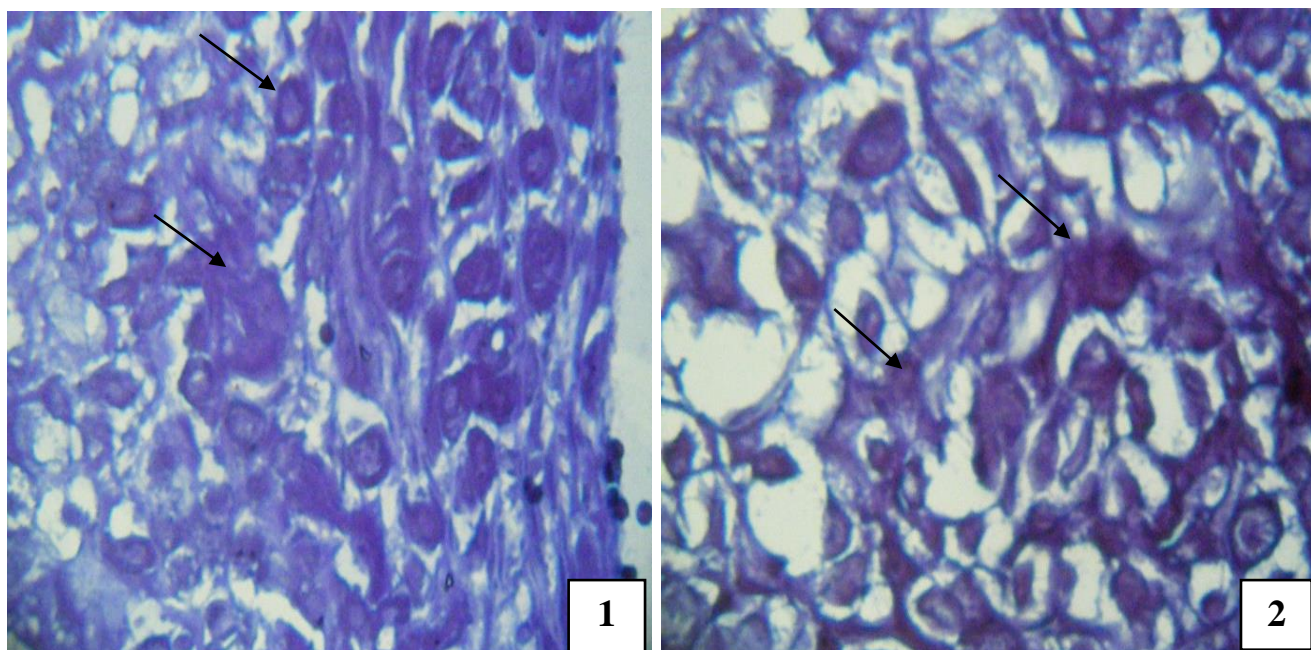


Рис. 3.1.2.9. Матково-плацентарна ділянка у 39 – 40 тижнів, позасудинний цитотрофобласт: 1 – фізіологічна вагітність, 2 – вагітність при ЗДАВ, переважання червоного спектру. Гістохімічна методика на «кислі» та «основні» білки з бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Об.40^x, Ок.10^x.

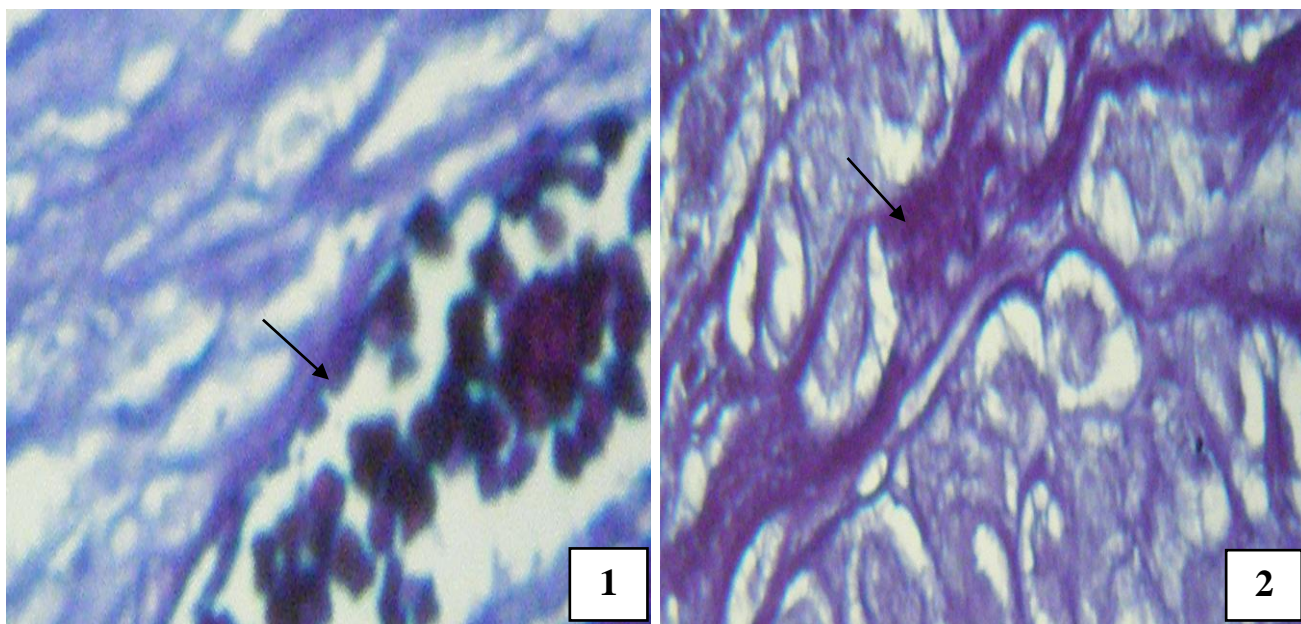


Рис. 3.1.2.10. Матково-плацентарна ділянка у 39 – 40 тижнів, внутрішньосудинний цитотрофобласт: 1 – фізіологічна вагітність, 2 – вагітність при ЗДАВ, переважання червоного спектру. Гістохімічна методика на «кислі» та «основні» білки з бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Об.40^x, Ок.15^x.

Згідно з отриманими результатами спектрометрії, у всіх групах спостережень вагітності з матково-плацентарною недостатністю при ЗДАВ, ступінь ОМБ в екстравільозному трофобласті наростає відповідно до ступеня анемії ($P_M < 0,001$, $P_{MI} < 0,001$, $P_{MII} = 0,019$), із суттєвим перевищенням показника R/V в клітинах внутрішньосудинної фракції ЦТ.

Таблиця 3.1.2.8

Коефіцієнт R/V при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo в екстравільозному трофобласті матково-плацентарної ділянки (основні групи) ($M \pm m$)

Коефіцієнт R/V при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo	Основні групи		
	МПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	МПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	МПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Позасудинний трофобласт	1,23±0,013 $P_M = 0,021$ $P_I = 0,004$	1,29±0,012 $P_M = 0,008$ $P_{II} = 0,011$ $P_{MI} = 0,016$	1,31±0,014 $P_M < 0,001$ $P_{MI} < 0,001$ $P_{MII} = 0,019$
Внутрішньосудинний трофобласт	1,25±0,013 $P_M = 0,001$ $P_I = 0,024$	1,27±0,011 $P_M = 0,008$ $P_{II} = 0,008$ $P_{MI} = 0,016$	1,36±0,016 $P_M < 0,001$ $P_{MI} < 0,001$ $P_{MII} = 0,014$

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_M – вірогідність розбіжності від МПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без МПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без МПН, P_{MI} – від групи МПН зі ЗДАВ I ст, P_{MII} – від МПН зі ЗДАВ II ст.

Аналіз результатів гістохімічного дослідження обмеженого протеолізу в клітинах екстравільозного трофобласта МПД в групах дослідження показав закономірності, аналогічні змінам показників щодо інтенсифікації ОМБ в аспекті ЗДАВ.

Як продемонстровано даними таблиці 3.1.2.9 (розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-

Кейлса), відповідно до оптичної густини забарвлення на вільні аміногрупи білків за методом А. Yasuma та Т. Ichikava, рівень обмеженого протеолізу в цитоплазмі клітин внутрішньосудинного трофобласта при фізіологічній вагітності в середньому є дещо вищим порівняно з позасудинним ЦТ (вірогідність розбіжності між показниками у фракціях трофобластних клітин – $P < 0,05$).

Таблиця 3.1.2.9

Оптична густина гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за А. Yasuma та Т. Ichikava в екстравільозному трофобласті матково-плацентарної ділянки (групи порівняння) ($M \pm m$)

Оптична густина гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за А. Yasuma та Т. Ichikava (в.о.опт.густини)	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	МПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без МПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Позасудинний трофобласт	0,114±0,0012	0,129±0,0015 Pф=0,030	0,134±0,0014 Pф=0,022	0,156±0,0014 Pф<0,001 PI=0,009
Внутрішньосудинний трофобласт	0,116±0,0011	0,137±0,0012 Pф=0,028	0,146±0,0017 Pф=0,018	0,167±0,0015 Pф<0,001 PI=0,006

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Pф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, PI – зі ЗДАВ I ст.

Зростання показників обмеженого протеолізу відмічено в клітинах обох типів інвазивного трофобласта у вагітних з МПН без анемії (вірогідність розбіжності з аналогічними показниками при фізіологічній вагітності – $Pф < 0,030$), інтенсивніше – в ендотелійзаміщуючому ЦТ (вірогідність розбіжності між показниками у фракціях трофобластних клітин – $P < 0,05$).

У спостереженнях при ЗДАВ I – II ступенів без МПН усереднені дані оптичної густини гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків у клітинах обох фракцій трофобласта суттєво перевищували параметри фізіологічної вагітності та узгоджувалися зі ступенем анемії (вірогідність розбіжності з аналогічними показниками $P_f < 0,001$, $P_I < 0,001$).

Таблиця 3.1.2.10

Оптична густина гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за А.Yasuma та Т.Ichikava в екстравільозному трофобласті матково-плацентарної ділянки (основні групи) ($M \pm m$)

Оптична густина гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за А.Yasuma та Т.Ichikava (в.о.опт.густини)	Основні групи		
	МПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	МПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	МПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Позасудинний трофобласт	0,172±0,0012 $P_M < 0,001$ $P_I = 0,004$	0,198±0,0011 $P_M = 0,026$ $P_{II} = 0,007$ $P_{MI} = 0,005$	0,212±0,0013 $P_M < 0,001$ $P_{MI} < 0,001$ $P_{MII} = 0,004$
Внутрішньосудинний трофобласт	0,196±0,0012 $P_M < 0,001$ $P_I = 0,002$	0,208±0,0014 $P_M = 0,025$ $P_{II} = 0,006$ $P_{MI} = 0,004$	0,219±0,0015 $P_M < 0,001$ $P_{MI} = 0,001$ $P_{MII} = 0,017$

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_M – вірогідність розбіжності від МПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без МПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без МПН, P_{MI} – від групи МПН зі ЗДАВ I ст, P_{MII} – від МПН зі ЗДАВ II ст.

Згідно з наведеними у таблиці 3.1.2.10 даними у групах дослідження гестації з клінічними ознаками хронічної плацентарної недостатності при анемії, порівняно з групами із ЗДАВ без МПН, відмічено прогресуюче зростання показників рівня обмеженого протеолізу в цитоплазмі клітин екстравільозного

трофобласта, з переважанням у внутрішньосудинній його фракції (вірогідність розбіжності між показниками у фракціях трофобластних клітин – $P < 0,05$).

Отже, виявлені особливості альтерації білків в клітинах фракцій екстравільозного трофобласта, обумовленої залізодефіцитом та гіпоксією, можна розцінювати як суттєвий фактор порушення ЦТІ у структури матково-плацентарної ділянки і, як наслідок, недостатності гестаційної трансформації плацентарного ложа матки при ЗДАВ.

Проведений аналіз морфометричних та імуногістохімічних параметрів цитотрофобластичної інвазії у матково-плацентарній ділянці при ЗДАВ дозволив припустити, що характер та ступінь компенсаторної гестаційної трансформації плацентарного ложа матки в умовах гіпоксії, ймовірно, визначаються особливостями регуляції чисельності клітин фракцій екстравільозного трофобласта і залежать від ступеня тяжкості анемії, адже зростання вільних радикалів і зниження активності антиоксидантних систем на тлі гіпоксії може призводити до апоптозу або некрозу клітин трофобласта [144, 448, 463, 471, 495].

В умовах хронічної гіпоксії обсяг клітинної маси екстравільозного трофобласта головним чином визначається інтенсивністю процесів клітинної проліферації та апоптозу, які за фізіологічної гестації відбуваються у певному балансі [362, 378]. На сьогодні визнано, що в цитотрофобласті реалізується переважно Вах-залежний апоптоз, в результаті якого активація каспаз спричиняє інтенсифікацію міжнуклеосомальних розривів ДНК. Протидіє протеїну Вах (Bcl-2 асоційований протеїн X) протиапоптичний протеїн Bcl-2 (oncoprotein B-cell lymphoma-2), який утворює з протеїном Вах гетеродимери та інактивує його функції [226, 326, 418, 486]. По суті, регуляція апоптозу в клітинах трофобласта зводиться в основному до протистояння ефектів протеїнів Вах і Bcl-2.

З метою оцінки процесів регуляції чисельності клітин екстравільозного трофобласта у біоптатах матково-плацентарної ділянки в аспекті ЗДАВ, імуногістохімічним методом вивчено вміст і розподіл проапоптичного протеїну Вах, протиапоптичного протеїну Bcl-2 та маркера клітинної проліферації протеїну

Кі 67 – ядерного білка, який визначається у кількох фазах клітинного циклу і вважається надійним показником мітотичної активності [247].

Інтенсивність імуноекспресії протеїнів Вах та Bcl-2 в цитоплазмі клітин інвазивного трофобласта МПД вимірювали у відносних одиницях оптичної густини. Для кількісної оцінки імуногістохімічної візуалізації протеїну Кі 67 визначали відсоток Кі 67-позитивних ядер у фракціях трофобласта.

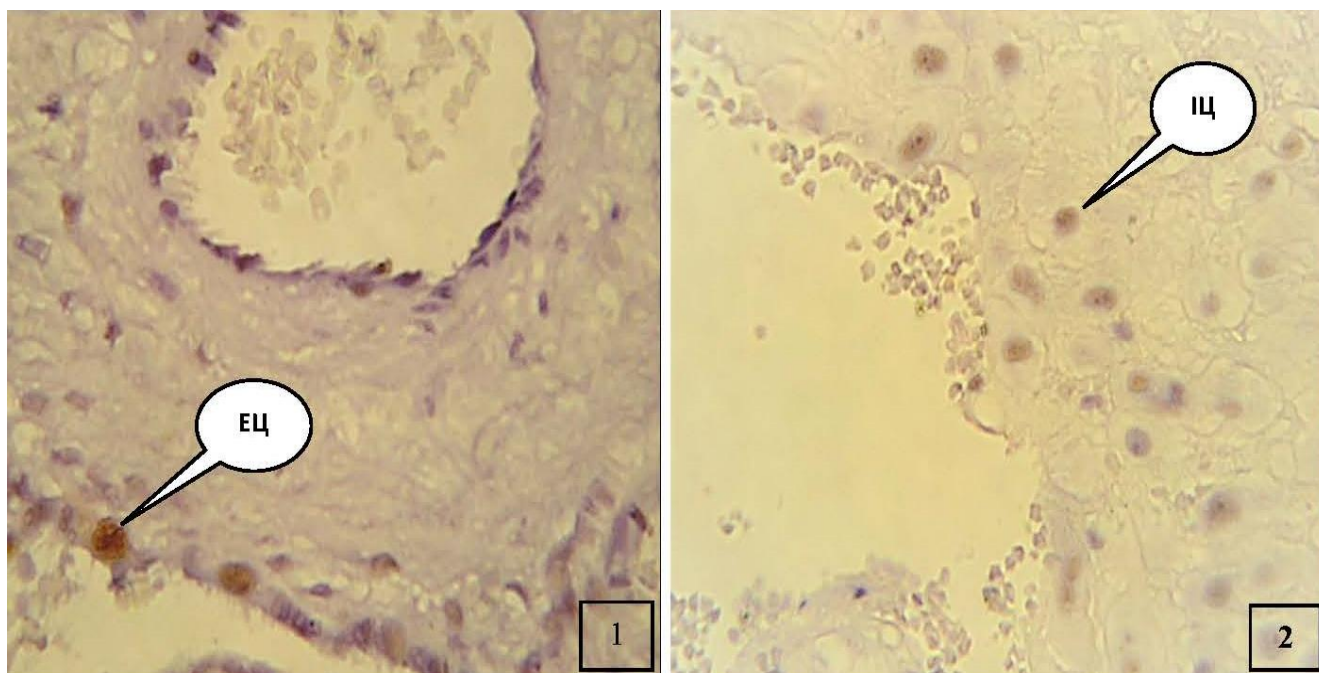


Рис. 3.1.2.11. Матково-плацентарна ділянка у 39 – 40 тижнів, фракції інвазивного цитотрофобласта (ІЦ – інтерстиційний ЦТ, ЕЦ – ендотелійзаміщуючий ЦТ): 1 – фізіологічна вагітність, 2 – вагітність при ЗДАВ, зростання кількості Кі 67-позитивних ядер в ІЦ. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти білка Кі 67 з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозабарвленням ядер гематоксиліном Грота. 40^x, Ок.10^x.

Як продемонстровано за допомогою рисунка 3.1.2.11, проліферативна активність відмічалася переважно у позасудинній та внутрішньосудинній фракціях екстравільозного цитотрофобласта, здебільшого по ходу артеріальних судин матково-плацентарної ділянки, що видно було за позитивним забарвленням при імуногістохімічному визначенні протеїну Кі 67.

Згідно з наведеними в таблиці 3.1.2.11 даними, у спостереженнях фізіологічної вагітності вищу проліферативну активність відмічено в ендотелійзаміщуючому ЦТ в спіральних артеріях з повною гестаційною трансформацією стінок та дилатацією просвіту, порівняно з інтерстиційною фракцією ЦТ (вірогідність розбіжності між показниками у фракціях трофобластних клітин за кутовим фі-перетворенням Фішера – $p < 0,05$). Подекуди у МПД на межі з міометрієм виявляли осередки багатоядерних гігантських клітин з $3 \pm 0,1$ ‰ Кі 67 – позитивних ядер.

Таблиця 3.1.2.11

Кі 67- позитивні ядра в екстравільозному трофобласті матково-плацентарної ділянки (групи порівняння) ($M \pm m$)

Кі 67- позитивні ядра в екстравільозному трофобласті (‰)	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	МПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без МПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Позасудинний трофобласт	$4 \pm 0,1$	$6 \pm 0,5$ Pф=0,032	$7 \pm 0,4$ Pф=0,021	$10 \pm 0,2$ Pф<0,001 PI=0,017
Внутрішньосудинний трофобласт	$8 \pm 0,4$	$6 \pm 0,3$ Pф=0,033	$11 \pm 0,2$ Pф=0,025	$16 \pm 0,1$ Pф=0,021 PI=0,034

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Pф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, PI – зі ЗДАВ I ст.

При ЗДАВ I та II ступенів без клінічних ознак матково-плацентарної недостатності виражене зростання показника Кі 67-позитивних ядер відповідно до ступеня анемії виявляли у скупченнях клітин позасудинної фракції трофобласта навколо спіральних артерій (Pф<0,001, PI=0,007). На фоні інтенсифікації проліферативної активності внутрішньосудинного трофобласта (Pф=0,001,

PI=0,011) відмічено тенденцію до поширення ЦТ вглиб МПД з інкорпорацією трофобластних клітин в інтиму радіальних артерій. Слід зауважити, що порівняно з фізіологічною вагітністю при ЗДАВ II ступеня середні цифри відсотка Кі 67- позитивних ядер у позасудинній фракції трофобласта були вищими майже у 2,5 рази та у 2 рази – у внутрішньосудинному ЦТ.

Таблиця 3.1.2.12

Кі 67- позитивні ядра в екстравільозному трофобласті матково-плацентарної ділянки (основні групи) (M±m)

Кі 67- позитивні ядра в екстравільозному трофобласті (‰)	Основні групи		
	МПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	МПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	МПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Позасудинний трофобласт	10±0,2 P _M <0,001 P _I =0,004	8±0,1 P _M =0,026 P _{II} =0,007 P _{MI} =0,005	6±0,3 P _M <0,001 P _{MI} <0,001 P _{MII} =0,004
Внутрішньосудинний трофобласт	8±0,2 P _M <0,001 P _I =0,002	5±0,4 P _M =0,025 P _{II} =0,006 P _{MI} =0,004	2±0,5 P _M <0,001 P _{MI} =0,001 P _{MII} =0,017

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_M – вірогідність розбіжності від МПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без МПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без МПН, P_{MI} – від групи МПН зі ЗДАВ I ст, P_{MII} – від МПН зі ЗДАВ II ст.

Цікаві особливості проліферативної активності трофобластних клітин в матково-плацентарній ділянці були виявлені у випадках гестації при ЗДАВ з клінічними ознаками МПН. Багатоядерні гігантські клітини траплялися скупченнями на межі з міометрієм та середнім показником Кі 67 – позитивних ядер – 2±0,1 ‰ (порівняно з контролем за критерієм Манна-Вітні p=0,018).

Згідно з даними, наведеними у таблиці 3.1.2.12, із наростанням ступеня анемії відмічено суттєве згасання імуноекспресії протеїну Кі 67 у клітинах обох

фракцій інвазивного трофобласта порівняно із випадками ЗДАВ без МПН (розбіжності між групами дослідження за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса $PI \leq 0,002$, $PII = 0,006$). При ЗДАВ III ступеня середні цифри відсотка Кі 67-позитивних ядер в позасудинному ЦТ знизилися у 2,3 рази ($PM < 0,001$, $PMI < 0,001$, $PMII = 0,004$), а в клітинах внутрішньосудинної фракції – максимально 8-кратно порівняно з групами контролю ($PM < 0,001$, $PMI < 0,001$, $PMII = 0,017$) з візуалізацією лише одиничних Кі 67-позитивних ядер в інтимі спіральних артерій МПД.

Підтвердження та пояснення виявлених фактів здійснювали за допомогою імуногістохімічної оцінки вмісту та стану про- і протиапоптичних факторів, які, згідно сучасних поглядів, відіграють провідну роль в апоптозі клітин трофобласта – протеїнів Вах та Bcl-2.

Таблиця 3.1.2.13

**Оптична густина імуногістохімічного забарвлення
на протеїн Bcl-2 у цитоплазмі екстравільозного трофобласта
матково-плацентарної ділянки (групи порівняння) ($M \pm m$)**

Оптична густина забарвлення (в.о.опт.густини)	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	МПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без МПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Позасудинний трофобласт	0,107±0,0011	0,108±0,0012 Pф=0,047	0,107±0,0014	0,107±0,0015
Внутрішньосудинний трофобласт	0,196±0,0014	0,184±0,0016 Pф=0,031	0,208±0,0012 Pф=0,026	0,212±0,0013 Pф=0,011 PI=0,031

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Pф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, PI – зі ЗДАВ I ст.

З поданих у таблицях 3.1.2.13 і 3.1.2.14 показників видно, що в усіх групах дослідження оптична густина імуногістохімічного забарвлення на протеїн Bcl-2 у

цитоплазмі клітин позасудинного трофобласта є суттєво нижчою, ніж у його внутрішньосудинній фракції (вірогідність розбіжності між показниками у фракціях трофобластних клітин за кутовим фі-перетворенням Фішера – $p < 0,05$).

Таблиця 3.1.2.14

**Оптична густина імуногістохімічного забарвлення
на протеїн Vcl-2 у цитоплазмі екстравільозного трофобласта
матково-плацентарної ділянки (основні групи) ($M \pm m$)**

Оптична густина забарвлення (в.о.опт.густини)	Основні групи		
	МПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	МПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	МПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Позасудинний трофобласт	0,106±0,0013 P _M =0,041 P _I =0,048	0,106±0,0015 P _M =0,045 P _{II} =0,047	0,105±0,0014 P _M =0,045 P _{MI} =0,044 P _{MII} =0,045
Внутрішньосудинний трофобласт	0,192±0,0015 P _M =0,033 P _I =0,036	0,182±0,0012 P _M =0,045 P _{II} =0,008 P _{MI} =0,026	0,171±0,0014 P _M =0,021 P _{MI} =0,011 P _{MII} =0,019

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_M – вірогідність розбіжності від МПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без МПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без МПН, P_{MI} – від групи МПН зі ЗДАВ I ст, P_{MII} – від МПН зі ЗДАВ II ст.

Слід відмітити, що рівень імуноекспресії протеїну Vcl-2 в інтерстиційному цитотрофобласті усіх спостережень, включно з анемією та плацентарною недостатністю, в середньому незначно відрізнявся від фізіологічної вагітності (P=0,045).

Показник оптичної густини імуногістохімічного забарвлення на протеїн Vcl-2 у внутрішньосудинному цитотрофобласті виявився більш динамічним: відмічено його суттєве зростання в групах дослідження зі ЗДАВ без МПН

($P_f=0,011$, $P_I=0,031$) та очікуване зниження у спостереженнях МПН зі ЗДАВ, що узгоджувалося зі ступенем анемії ($P_m=0,021$, $P_{mI}=0,011$, $P_{mII}=0,019$).

Описані особливості імуновізуалізації протеїну Vcl-2 у цитоплазмі внутрішньосудинного ЦТ в стінці спіральних артерій МПД проілюстровані за допомогою мікрофотографій рисунку 3.1.2.12.

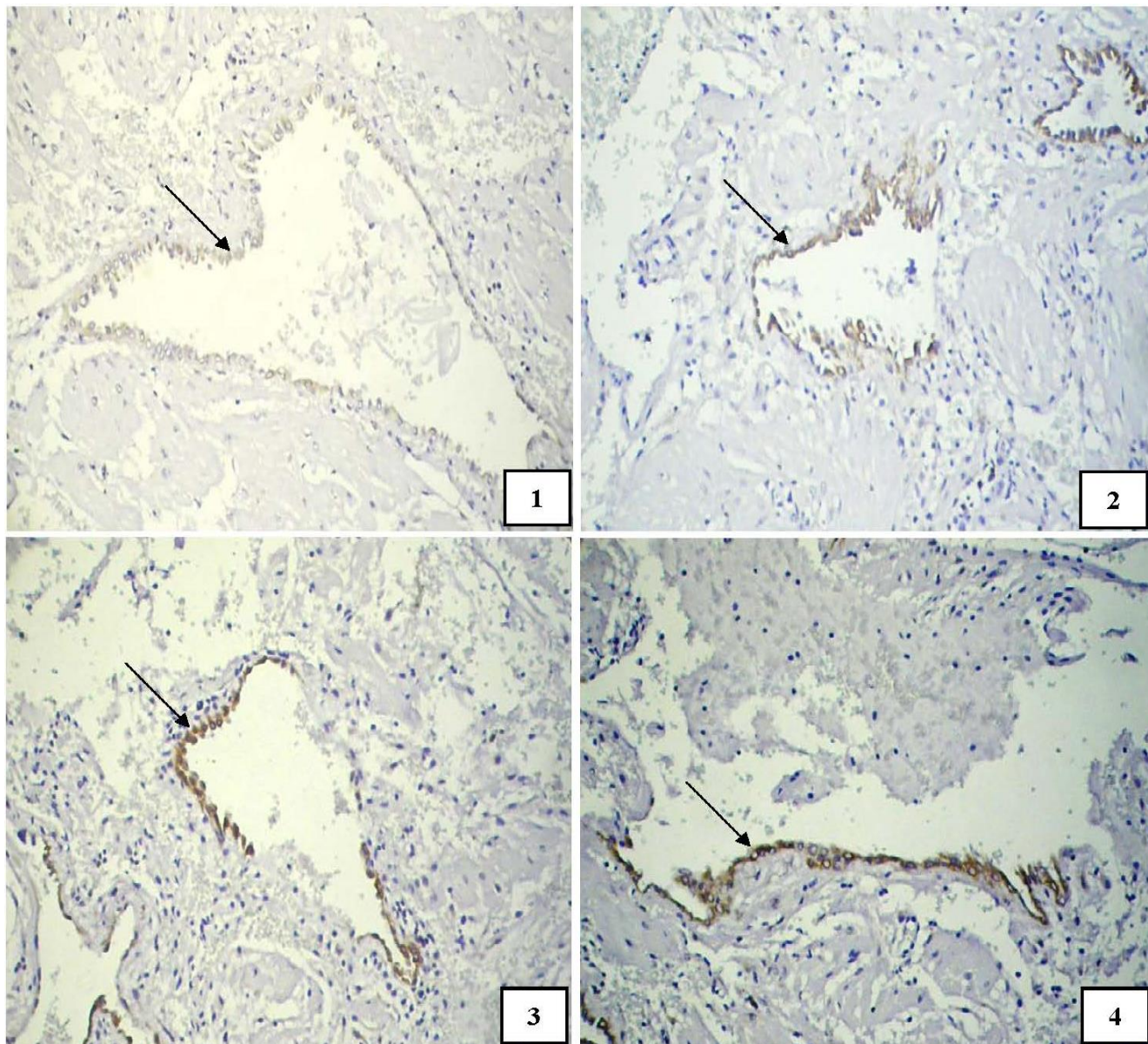


Рис. 3.1.2.12. Матково-плацентарна ділянка у 39 – 40 тижнів, Vcl-2 – позитивний ендотелійзаміщуючий цитотрофобласт в стінках спіральних артерій: 1 – фізіологічний перебіг вагітності; 2 – вагітність при ЗДАВ без ознак МПН; 3 – гестація з клінічними проявами МПН без ЗДАВ; 4 – вагітність з клінічними проявами МПН при ЗДАВ. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти білка Vcl-2 з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозбарвленням ядер гематоксилином Грота. Об.10^x, Ок.10^x.

Загалом, отримані результати імуновізуалізації протеїну Vcl-2 не суперечать описаним вище особливостям проліферативної активності трофобластних клітин за протеїном Ki 67.

Імуногістохімічне дослідження проапоптичного протеїну Вах у цитоплазмі екстравільозного цитотрофобласта МПД показало, що навіть за фізіологічної гестації відмічається чітка експресія цього антигену, тобто в і нормі процеси Вах-залежного апоптозу присутні в інвазивному трофобласті.

Згідно з даними таблиць 3.1.2.15 і 3.1.2.16, в усіх групах дослідження показники оптичної густини імуногістохімічного забарвлення на протеїн Вах у цитоплазмі клітин позасудинного трофобласта є вищими, ніж у його внутрішньосудинній фракції (вірогідність розбіжності між показниками у фракціях трофобластних клітин за кутовим фі-перетворенням Фішера – $p < 0,05$).

Таблиця 3.1.2.15

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення на протеїн Вах у цитоплазмі екстравільозного трофобласта матково-плацентарної ділянки (групи порівняння) ($M \pm m$)

Оптична густина забарвлення (в.о.опт.густини)	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	МПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без МПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Позасудинний трофобласт	0,176±0,0012	0,182±0,0013 Рф=0,036	0,186±0,0015 Рф=0,032	0,191±0,0014 Рф=0,008 PI=0,039
Внутрішньосудинний трофобласт	0,174±0,0014	0,179±0,0012 Рф=0,038	0,181±0,0014 Рф=0,035	0,186±0,0014 Рф=0,021 PI=0,036

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Рф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, PI – зі ЗДАВ I ст.

У спостереженнях із ЗДАВ без ознак матково-плацентарної недостатності імуноекспресія протеїну Вах в клітинах обох фракцій трофобласта посилювалася відповідно до ступеня анемії, дещо інтенсивніше у позасудинному трофобласті ($P_f=0,008$, $P_I=0,039$), ніж в клітинах внутрішньосудинної фракції ($P_f=0,021$, $P_I=0,036$).

Таблиця 3.1.2.16

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення на протеїн Вах у цитоплазмі екстравільозного трофобласта матково-плацентарної ділянки (основні групи) ($M \pm m$)

Оптична густина забарвлення (в.о.опт.густини)	Основні групи		
	МПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	МПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	МПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Позасудинний трофобласт	0,196±0,0015 $P_M=0,015$ $P_I=0,032$	0,198±0,0014 $P_M=0,008$ $P_{II}=0,012$ $P_{MI}=0,044$	0,202±0,0014 $P_M<0,001$ $P_{MI}=0,031$ $P_{MII}=0,039$
Внутрішньосудинний трофобласт	0,193±0,0012 $P_M=0,016$ $P_I=0,011$	0,196±0,0017 $P_M=0,005$ $P_{II}=0,008$ $P_{MI}=0,041$	0,204±0,0014 $P_M<0,001$ $P_{MI}=0,011$ $P_{MII}=0,023$

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_M – вірогідність розбіжності від МПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без МПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без МПН, P_{MI} – від групи МПН зі ЗДАВ I ст, P_{MII} – від МПН зі ЗДАВ II ст.

У групах дослідження МПН зі ЗДАВ відмічено відносно рівномірне наростання апоптичних явищ у фракціях цитотрофобласта, яке узгоджувалося зі ступенем анемії, однак при ЗДАВ III ступеня виявлено суттєве збільшення оптичної густини забарвлення на протеїн Вах саме в ендотелійзаміщуючому ЦТ та аноїкіс трофобластних клітин ($P_M<0,001$, $P_{MI}=0,011$, $P_{MII}=0,023$).

Окрім змін у середніх показниках вмісту протеїну Вах, виявлено і морфологічні ознаки його активації (гомоолігомеризації та підсиленої

транслокації у органели), про що судили по гранулярному типу його розподілу у цитоплазмі та дворазовому збільшенню показника «відхилення яскравості» в клітинах трофобласта.

Описані особливості вмісту та розподілу протеїну Вах у клітинах інвазивного трофобласта по ходу спіральних артерій МПД показані на цифрових мікрофотографіях рисунку 3.1.2.13.

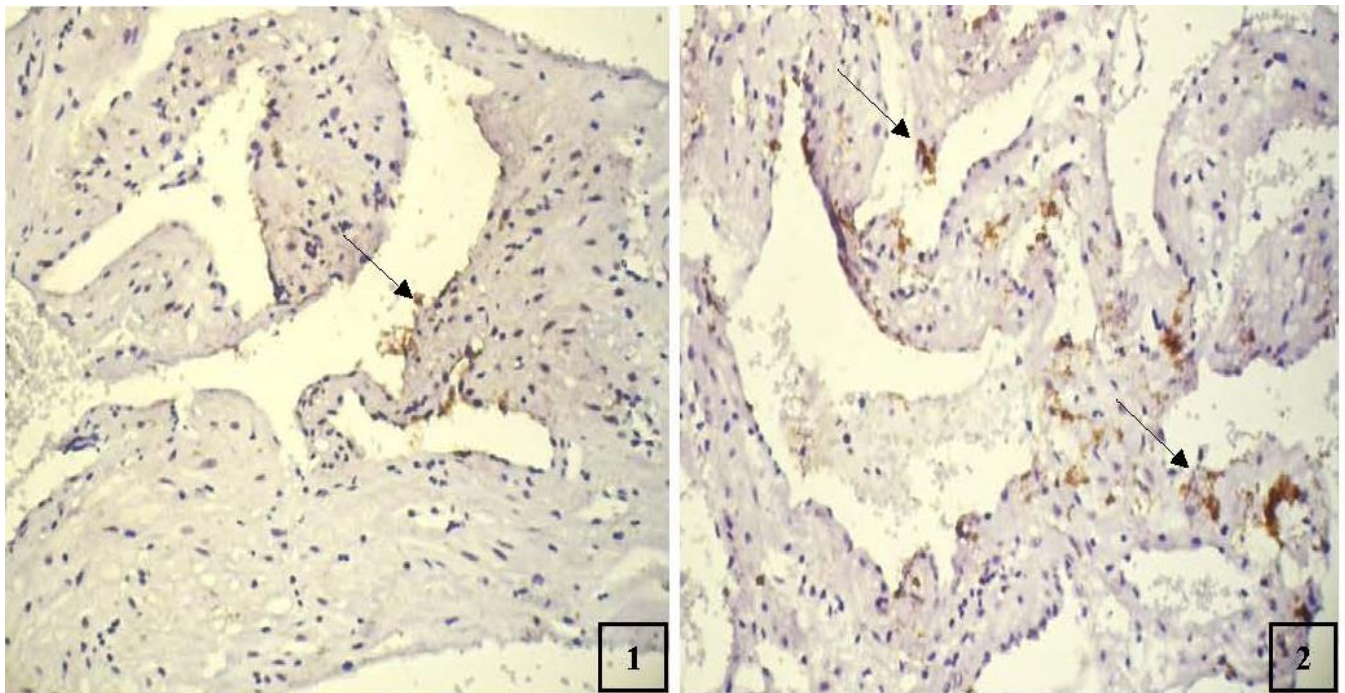


Рис. 3.1.2.13. Матково-плацентарна ділянка у 39 – 40 тижнів, ендотелійзаміщуючий цитотрофобласт в стінках спіральних артерій (аноїкіс): 1 – фізіологічний перебіг вагітності; 2 – вагітність при ЗДАВ, інтенсифікація апоптозу. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти протеїну Вах з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозбарвленням ядер гематоксиліном Грота. Об.10^x, Ок.10^x.

Виявлені ознаки інтенсифікації Вах-залежного апоптозу екстравільозного цитотрофобласта у матково-плацентарній ділянці, очевидно, можна пояснити глибокою мітохондріальною дисфункцією трофобластних клітин, зумовленою вільнорадикальними процесами, залізодефіцитом та іншими порушеннями в крові матері, які є характерними для ЗДАВ.

Згасання проліферативної активності та інвазивної спроможності клітин внутрішньосудинного і позасудинного трофобласта на фоні посилення процесів

Вах-залежного апоптозу, особливо у клітинах ендотелійзаміщуючої фракції в стінках спіральних артерій, можна розцінювати як основу розвитку гестаційної незрілості матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних.

3.1.3. Гістохімічний та імуногістохімічний аналіз фібриноїду матково-плацентарної ділянки.

Комплексною материнсько-трофобластичною структурою, яка відмежовує інтервільозний простір з боку матково-плацентарної ділянки, є базальна пластинка плаценти, в структурі якої представлені: екстравільозний трофобласт, децидуальна тканина, фібриноїд, залишки дегенеруючих ворсинок і судини матки. До моменту пологів товщина базальної пластинки може коливатися в значних межах – від 0,1 до $1,5 \times 10^{-3}$ м, що зумовлено в першу чергу об'ємом фібриноїдних субстанцій і безпосередньо залежить від перебігу гестації [82, 106, 107, 163, 236, 260, 286, 358].

Поверхневий фібриноїд базальної пластинки (шар Рора) в основному утворюється з материнського фібриногену у поєднанні з продуктами дегенерації трофобластних клітин. Головним гетерогенним шаром базальної пластинки є матково-плацентарний фібриноїд базальної пластинки (шар Нітабуха), який локалізується на межі інвазивного трофобласта і децидуальної тканини ендометрію. Внутрішній шар фібриноїду МПД має нерівномірну, місцями переривчасту, сітчасту або пластинчасту структуру, в деяких ділянках базальної пластинки може бути відсутнім, а в інших – розташовуватися поверхнево і зливатися з шаром Рора. Утворення фібриноїду у плацентарному ложі матки пов'язане з імунологічними, ферментативними та механічними аспектами плацентації, що виникають внаслідок цитотрофобластичної інвазії в децидуальну тканину [123, 167, 168, 209, 253, 437].

В структурах плацентарного ложа матки аналіз фібриноїду доцільно здійснювати диференційовано, з урахуванням гравідарної перебудови артерій, окремо оцінюючи його в стінках матково-плацентарних судин та за їх межами. Гестаційна трансформація стінок спіральних артерій під впливом трофобластних

клітин представлена накопиченням інтрамурального фібриноїду, який заміщує редуковані еластичні волокна та лейоміоцити, перетворюючи артерії в ригідні канали, що втрачають вазорегуляторні властивості, забезпечуючи повноцінну перфузію міжворсинчастого простору до завершення вагітності [30, 35, 437, 498].

Таким чином, фібриноїд матково-плацентарної ділянки є поліморфним багатокомпонентним утворенням, яке розташоване між різними структурами базальної пластинки – клітинами, судинами, сполучнотканинними волокнами. До складу фібриноїду, залежно від умов його формування, можуть входити: фібрин, інтегринові молекули, продукти розпаду еритроцитів, трофобласта, децидуоцитів, білки плазми крові тощо [358].

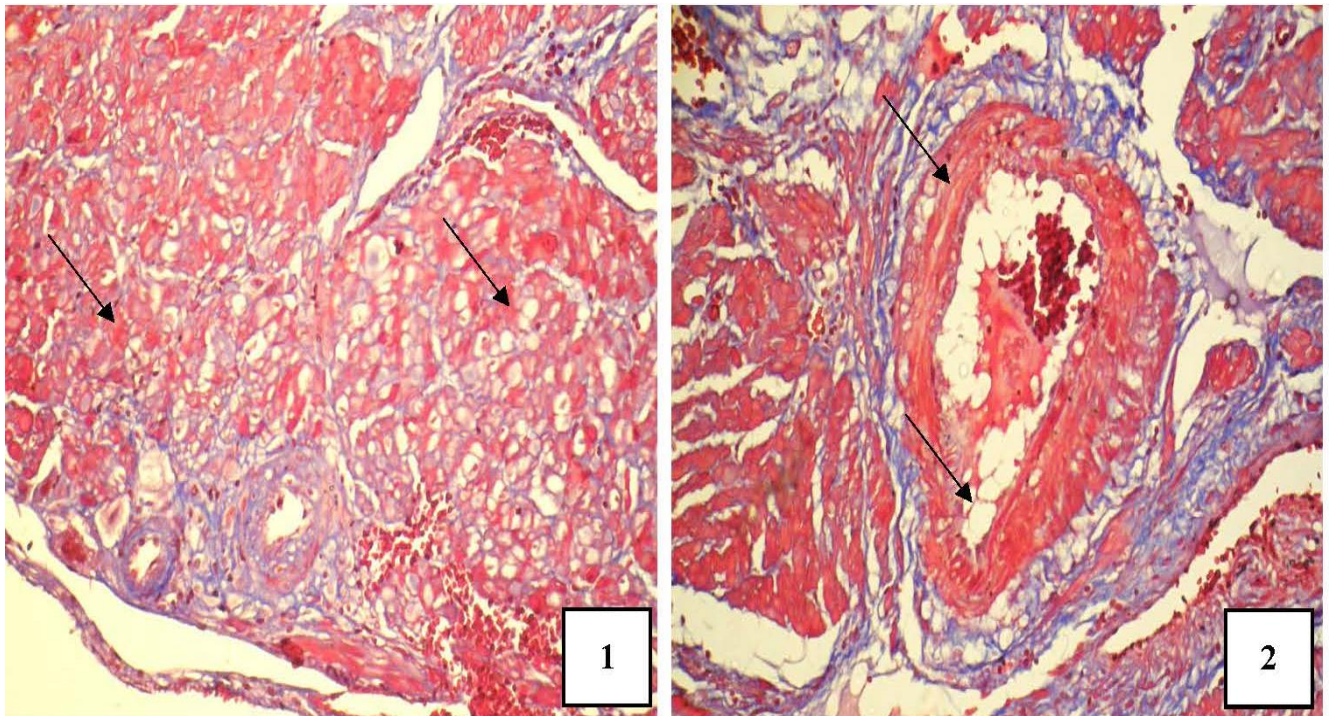


Рис. 3.1.3.1. Матково-плацентарна ділянка спостереження у 39 – 40 тижнів фізіологічної вагітності: 1 – фібриноїд – гомогенні червоні маси в інтерстиції, 2 – фібриноїд в стінці гестаційно трансформованої спіральної артерії та периваскулярно, у просвіті – нитки фібрину. Забарвлення хромотропом-водним блакитним за Н.З.Слнченко. Об.10^x, Ок.10^x.

Оскільки усі названі елементи підлягають постійній модифікації, у тому числі під впливом вільнорадикальних процесів, інтенсифікація яких спостерігається в умовах анемії та залізодефіциту, було здійснено гістохімічний

та імуногістохімічний аналіз фібриноїду матково-плацентарної ділянки. Результати морфологічної оцінки гестаційних перебудов стінок спіральних артерій МПД з описом фібриноїдних змін подані вище у розділі 3.1.1.

Для кращої візуалізації фібриноїду МПД застосована методика забарвлення гістологічних зрізів хромотропом-водним блакитним за Н.З.Слінченко, яка дозволяє специфічно забарвити фібрин, як показано на рисунку 3.1.3.1.

Результати гістохімічного та імуногістохімічного аналізу фібриноїду матково-плацентарної ділянки представлені у таблицях 3.1.3.1 і 3.1.3.2.

Показники комп'ютерної мікроденситометрії фотознімків забарвлених за Н.З.Слінченко гістологічних препаратів всіх груп дослідження продемонстрували відносно незмінний загальний вміст фібрину у масах фібриноїду МПД, із статистично незначущим його збільшенням ($P=0,042$) у спостереженнях груп МПН зі ЗДАВ, що підтверджується усередненими цифрами оптичної густини забарвлення на фібрин.

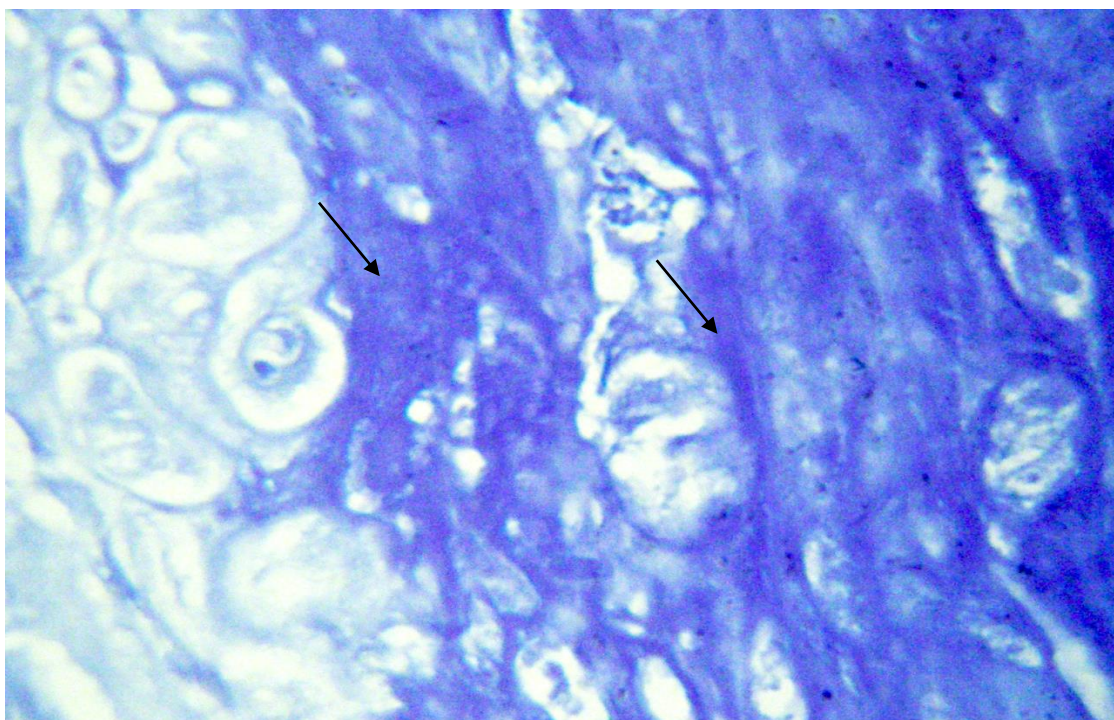


Рис. 3.1.3.2. Матково-плацентарна ділянка спостереження у 39 – 40 тижнів вагітності: загальний білок у фібриноїді. Забарвлення бромфеноловим синім за Бонхегом. Об.40^x, Ок.15^x.

**Гістохімічний та імуногістохімічний аналіз фібриноїду
матково-плацентарної ділянки (групи порівняння) ($M \pm m$)**

Показник / одиниці вимірювання	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	МПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без МПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Фібрин при гістохімічному зabarвленні за Н.З.Слінченко (в.о.опт.густини)	0,312±0,0021	0,314±0,0023 Pф=0,05	0,312±0,0021	0,313±0,0022 Pф>0,05 PI>0,05
Загальний білок при гістохімічному зabarвленні за Бонхегом (в.о.опт.густини)	0,319±0,0023	0,320±0,0023 Pф>0,05	0,320±0,0021 Pф>0,05	0,321±0,0023 Pф=0,05 PI>0,05
Коефіцієнт R/B при гістохімічному зabarвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo	1,36±0,014	1,41±0,016 Pф=0,041	1,59±0,015 Pф=0,012	1,68±0,012 Pф<0,001 PI=0,038
Вільні аміногрупи білків при гістохімічному зabarвленні за А.Yasuma та Т.Ichikava (в.о.опт.густини)	0,229±0,0012	0,251±0,0014 Pф=0,022	0,264±0,0013 Pф<0,001	0,276±0,0014 Pф<0,001 PI<0,001
Питомий об'єм VWF-імуно- гістохімічно позитивних мас (%)	8,1±0,22	8,7±0,22 Pф=0,025	9,0±0,21 Pф=0,007	9,3±0,22 Pф<0,001 PI=0,036

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Pф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, PI – зі ЗДАВ I ст.

Для з'ясування змін концентрації білка у масах фібриноїду матково-плацентарної ділянки в аспекті ЗДАВ, використали гістохімічну методику на загальний білок з бромфеноловим синім за Бонхегом (рис. 3.1.3.2).

Таблиця 3.1.3.2.

Гістохімічний та імуногістохімічний аналіз фібриноїду матково-плацентарної ділянки (основні групи) ($M \pm m$)

Показник / одиниці вимірювання	Основні групи		
	МПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	МПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	МПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Фібрин при гістохімічному забарвленні за Н.З.Слінченко (в.о.опт.густини)	0,316±0,0021 P _M =0,05 P _I =0,045	0,316±0,0023 P _M =0,05 P _{II} =0,044	0,318±0,0022 P _M =0,042 P _{MI} =0,05 P _{MII} =0,05
Загальний білок при гістохімічному забарвленні за Бонхегом (в.о.опт.густини)	0,320±0,0023	0,321±0,0022 P _M >0,05 P _{MI} >0,05	0,323±0,0022 P _M =0,047 P _{MI} =0,05 P _{MII} =0,05
Коефіцієнт R/B при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo	1,77±0,014 P _M <0,001 P _I =0,008	1,89±0,012 P _M <0,001 P _{II} =0,015 P _{MI} =0,033	2,27±0,016 P _M <0,001 P _{MI} <0,001 P _{MII} <0,001
Вільні аміногрупи білків при гістохімічному забарвленні за A.Yasuma та T.Ichikava (в.о.опт.густини)	0,282±0,0016 P _M <0,001 P _I =0,019	0,297±0,0014 P _M <0,001 P _{II} =0,018 P _{MI} =0,028	0,319±0,0013 P _M <0,001 P _{MI} <0,001 P _{MII} =0,022
Питомий об'єм VWF-імуногістохімічно позитивних мас (%)	9,6±0,21 P _M <0,001 P _I =0,037	10,2±0,21 P _M <0,001 P _{II} =0,008 P _{MI} =0,005	11,2±0,22 P _M <0,001 P _{MI} <0,001 P _{MII} =0,009

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_M – вірогідність розбіжності від МПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без МПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без МПН, P_{MI} – від групи МПН зі ЗДАВ I ст, P_{MII} – від МПН зі ЗДАВ II ст.

Відповідно до представлених у таблицях даних мікроденситометрії, загальний вміст білка в середньому виявився однаковим у спостереженнях всіх груп дослідження, із статистично незначущим зростанням показників ($P=0,045$) у групах МПН зі ЗДАВ.

Кількісна оцінка процесів окиснювальної модифікації білків у фібриноїді матково-плацентарної ділянки показала, що при фізіологічній вагітності коефіцієнт R/V є вищим за одиницю – це свідчить про переважання «кислих» білків у масах фібриноїду МПД. Усереднений показник коефіцієнту R/V групи спостережень МПН без анемії незначно перевищував параметри норми ($P_f=0,041$).

У групах дослідження із ЗДАВ без клінічних ознак матково-плацентарної форми ХПН, залежно від ступеня анемії, ознаки посилення ОМБ у фібриноїді різко наростали порівняно з фізіологічною вагітністю ($P_f<0,001$, $P_I=0,038$). Співвідношення «кислих» та «основних» білків за Mikel Calvo у фібриноїді МПД при фізіологічній вагітності та при ЗДАВ проілюстровані на рисунку 3.1.3.3.

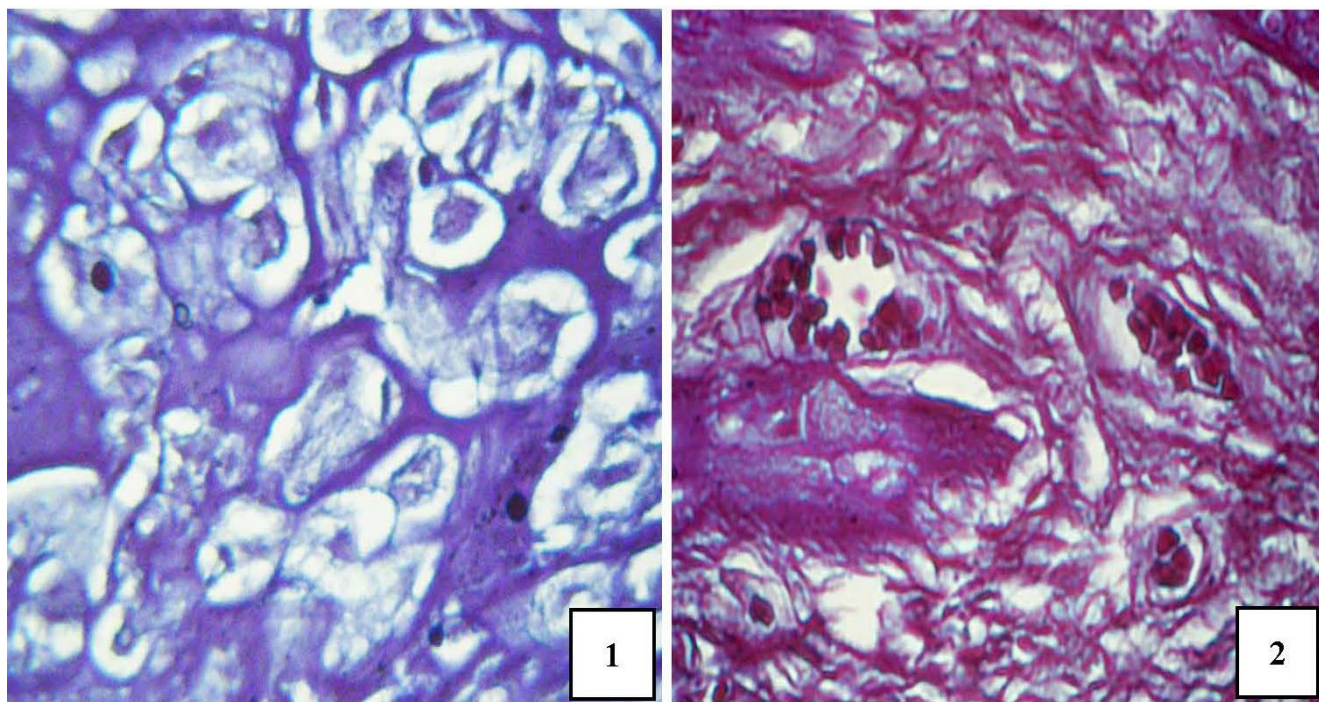


Рис. 3.1.3.3. Матково-плацентарна ділянка у 39 – 40 тижнів, фібриноїд: 1 – фізіологічна вагітність, 2 – вагітність при ЗДАВ, переважання червоного спектру. Гістохімічна методика на «кислі» та «основні» білки з бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Об.40^x, Ок.15^x.

Оцінка показників коефіцієнту R/V у біоптатах спостережень МПН при ЗДАВ I – II ступенів виявила посилення червоного спектру, яке узгоджувалося зі ступенем анемії ($P_m < 0,001$, $P_{II} = 0,015$, $P_{MI} = 0,033$), а при ЗДАВ III ступеня та МПН відмічено 1,6-кратне переважання «кислих» білків у фібриноїді МПД ($P_m < 0,001$, $P_{MI} < 0,001$, $P_{MII} < 0,001$).

Аналіз гістохімічної картини обмеженого протеолізу в матеріалі біоптатів група дослідження продемонстрував закономірності, аналогічні змінам показників ОМБ у фібриноїді МПД.

Відповідно до оптичної густини забарвлення на вільні аміногрупи білків за методом А. Yasuma та Т. Ichikawa, встановлено посилення обмеженого протеолізу у фібриноїді МПД у всіх групах дослідження порівняно з показниками фізіологічної вагітності. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса.

Усереднені дані оптичної густини гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків у фібриноїді МПД спостережень із ЗДАВ без МПН суттєво перевищували параметри фізіологічної вагітності та узгоджувалися зі ступенем анемії ($P < 0,001$). Порівняно з контролем, у групах дослідження гестації з клінічними ознаками хронічної плацентарної недостатності при ЗДАВ, відмічено прогресуюче наростання показників рівня ОП у фібриноїді залежно від ступеня анемії до 1,4 – кратного зростання при ЗДАВ III ступеня ($P_m < 0,001$, $P_{MI} < 0,001$, $P_{MII} = 0,022$).

Фактор von Willebrand у фібриноїді МПД визначали імуногістохімічно з обрахунком питомого об'єму VWF-позитивних мас. Це стосувалося як фібриноїду, який вкриває базальну пластинку МПД з боку інтервільозної крові, так і інтрамурального фібриноїду – у місцях фібриноїдного некрозу спіральних артерій матки.

На серійних зрізах, де була виконана гістохімічна методика за Н.З.Слінченко, було видно, що локалізація місць позитивного забарвлення на фактор von Willebrand та на фібриноїд приблизно були аналогічними. Однак, все ж часто забарвлення на VWF мало дещо більшу площу, що мало в основному

асиметричний характер. Вказаний факт дозволяє припустити, що імуногістохімічна методика на фактор von Willebrand дозволяє зафіксувати не тільки пізні, але і ранні фази утворення фібриноїду МПД (ще до утворення фібрину). Констатація ранніх фаз утворення фібриноїду в стінках спіральних артерій МПД є критично важливою, адже це є критерієм початку необхідних гестаційних трансформацій спіральних артерій матки, сутність яких полягає в кінцевому результаті в тому, що спіральні артерії набувають такої будови, яка є найбільш сприятливою для розвитку плоду [272, 295, 385, 402].

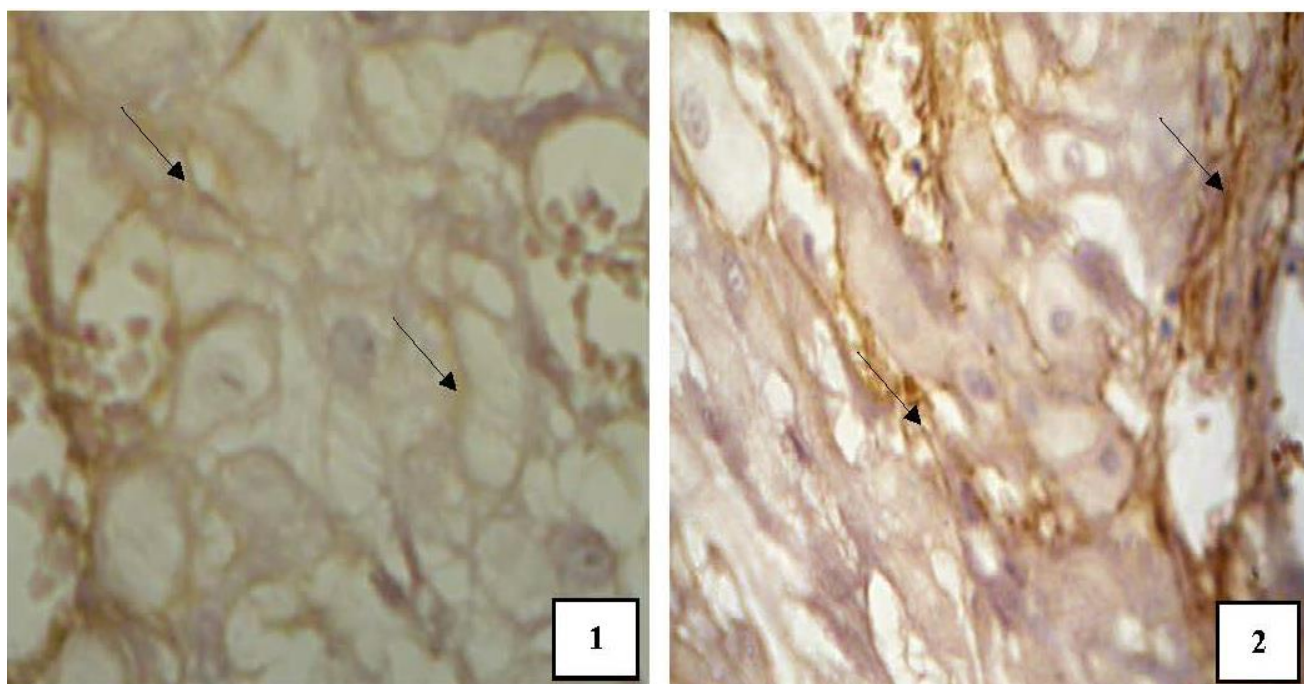


Рис.3.1.3.4. Матково-плацентарна ділянка у 39 – 40 тижнів, VWF-імуногістохімічно позитивний фібриноїд: 1 – фізіологічна вагітність, 2 – вагітність при ЗДАВ, зростання інтенсивності забарвлення. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти фактора von Willebrand з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозабарвленням ядер гематоксиліном Грота. Об.40^x, Ок.15^x.

У спостереженнях фізіологічної вагітності імуноекспресія VWF в середньому більш інтенсивно спостерігалася у фібриноїді стінок спіральних артерій порівняно з іншими ділянками відкладання фібриноїдних мас, які мали сітчастий характер. У випадках МПН без анемії питомий об'єм VWF-

імуногістохімічно позитивних мас також зростає переважно в інтрамуральному фібриноїді артеріальних судин (розбіжність між фракціями фібриноїду за кутовим фі-перетворенням Фішера $p < 0,05$).

Згідно з представленими у таблицях 3.1.3.1 та 3.1.3.2 даними, показники імуноекспресії фактору von Willebrand наростали у всіх групах спостережень гестації при анемії, особливо за наявності МПН, та узгоджувалися зі ступенем ЗДАВ. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса.

Оскільки показники збільшення питомого об'єму VWF у фібриноїді МПД спостережень із ЗДАВ (на 2% ($p = 0,025$) при ЗДАВ III ступеня), узгоджуються з величинами оптичної густини імуногістохімічного забарвлення експресії VWF в ендотелії судин матково-плацентарної ділянки, очевидно, це підтверджує активацію або/та дисфункцію ендотелію в умовах гіпоксії.

Таким чином, провівши аналіз і узагальнення викладених у цьому розділі результатів дослідження, можна дійти наступних висновків:

1. При залізодефіцитній анемії матково-плацентарна ділянка морфологічно має ознаки гестаційної незрілості, вираженість яких залежить від ступеня анемії: відсутні адекватні терміну гравідарні зміни у стінках спіральних артерій, недостатність гіперплазії венозних судин та ознаки венозного застою. При ЗДАВ II – III ступенів порушення процесів неоангіогенезу та васкулогенезу у плацентарному ложі матки різко обмежують можливість реалізації компенсаторних реакції у матково-плацентарному контурі кровообігу.
2. За основу розвитку гестаційної незрілості матково-плацентарної ділянки при ЗДАВ можна вважати недостатність цитотрофобластичної інвазії, яка є результатом згасання проліферативної активності та інвазивної спроможності клітин екстравільозного трофобласта на фоні посилення процесів Вах-залежного апоптозу, особливо у клітинах ендотелійзаміщуючої фракції в стінках спіральних артерій.
3. Інтенсифікація процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу, обумовлена гіпоксією та залізодефіцитом, є суттєвим фактором

обмеження проліферативного потенціалу та активації Вах-залежного апоптозу клітин інвазивного трофобласта в плацентарному ложі матки.

Основні положення даного розділу відображені в публікаціях:

1. Давиденко ІС, Тюленєва ОА, Закрутько ЛІ Морфологічне визначення гестаційного терміну хоріального дерева та матково-плацентарної ділянки посліду (методичні рекомендації) (51.16/162.16). МОЗ України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. 2016:18 с.
2. Тюленєва ОА, Давиденко ІС, Заволович АЙ Порухення дозрівання матково-плацентарної ділянки при екстрахоріальних плацентах. Клінічна та експериментальна патологія. 2011;10, 1(35):160-163.
3. Тюленєва ОА, Давиденко ІС, Завалецький ВМ Методологічний аспект застосування імуногістохімічної методики на фактор von Willebrand на матеріалі матково-плацентарної ділянки та міометрію вагітних. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2015;4(18):95-100.
<http://neonatology.bsmu.edu.ua/article/view/2413-4260.V.4.18.2015.17/94064>
4. Tiulienieva OA., Davydenko IS, Garvasiuk OV, Hoian AV. Immunohistochemical study of von Willebrand's factor as a marker of endothelial dysfunction of utero-placental area and myometrium in pregnancy. Archives of the BALKAN MEDICAL UNION ISSN-L 1584-9244. 2019;54(3):508-513. DOI: 10.31688/abmu.2019.54.3.17
5. Тюленєва ОА, Давиденко ІС. Морфологічна оцінка гестаційних перебудов судинного русла матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних в аспекті хронічної недостатності посліду. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019;4 (18):47-53. DOI: 10.24061/1727-0847.18.4.2019.7
6. Тюленєва ОА, Давиденко ІС, Гоян АВ, Ясніковська СМ, Тюленєва ВО Роль порушення цитотрофобластичної інвазії у матково-плацентарній ділянці при залізодефіцитній анемії вагітних у морфогенезі хронічної недостатності посліду. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2020;4(62):68-79. DOI: 10.5281/ZENODO.4396159

7. Olena Tiulienieva, Anastasiia Hoian Method of immunohistochemical identification of extravillous cytotrophoblast in the structures of utero-placental bed and myometrium. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(1):346-350. DOI: 10.12775/jehs.2021.11.01.034
8. Тюленєва ОА, Давиденко ІС, Гоян АВ, Тюленєва ВО. Гістохімічна оцінка процесів окиснювальної модифікації білків в екстравільозному трофобласті матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021;1(29):46-51. DOI: 10.26693/jmbs06.01.046
9. Tiulienieva Olena, Davydenko Igor, Tiulienieva Viallanta, Marchuk Olena, Shelest Tetiana, Volkov Oleksandr. Histological criteria of maturity of the uterine-placental area of manure. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(05):275-280. DOI: 10.12775/jehs.2021.11.05.028
10. Тюленєва ОА Гістохімічна оцінка процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу в ендотелії судин матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2021;2(64):81-88. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5110629>
11. Tiulienieva OA, Tsagkaris C, Davydenko IS, Hoian AV, Yasnikovska SM, Novornyan SL. Immunohistochemical evaluation of extravillous cytotrophoblasts in the uteroplacental bed in iron-deficiency anemia of pregnancy. *J Med Sci [serial online]* 2021 [cited 2022 Oct 21];41:280-5. DOI: 10.4103/jmedsci.jmedsci_217_20
12. Тюленєва ОА, Давиденко ІС, Ясніковська СМ, Тюленєва ВО. Імуногістохімічна оцінка експресії віментину в ендотелії судин матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних в аспекті хронічної недостатності посліду. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2022;21,2(80):22-27. DOI: 10.24061/1727-4338.xxi.2.80.2022.04

3.2. МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІОМЕТРІЮ В ПРОЕКЦІЇ МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДІЛЯНКИ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІЙ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ

3.2.1. Морфологічна характеристика судинного русла міометрію.

Унікальність матково-плацентарного кровообігу визначається не лише особливостями його функційної морфології, але й способами регуляції гемоциркуляції. При доношеній вагітності 80–85% об'єму загального маткового кровотоку припадає саме на цей контур кровообігу [34, 68, 216, 242].

При фізіологічному перебігу вагітності адекватно гестаційно змінені матково-плацентарні артерії, сам інтервільозний простір та вени, які його дрениують, мають вкрай низьку судинну резистентність. Після завершення гестаційної трансформації міометріальних сегментів матково-плацентарних артерій цей контур кровообігу позбавляється структурних елементів власної системи регуляції кровотоку: матково-плацентарні артерії у складі своїх стінок не мають м'язового або еластичного компонента, денервовані, повністю позбавлені можливості реагувати на гуморальні стимули. Отже, їхні просвіт та прохідність стають повністю залежними від тонуусу міометрія (міометріальні сегменти судин) або амніотичного тиску (децидуальні сегменти – спіральні артерії) [308, 445, 468].

Як відомо, неповноцінна гестаційна перебудова матково-плацентарних артерій, особливо їх міометріальних сегментів, є морфологічною основою для виникнення каскаду патологічних реакцій і може сприяти виникненню гіпертонічної дисфункції матки під час вагітності [51, 206, 243, 350].

На сьогодні не викликає сумнівів положення про те, що підвищення тиску в інтервільозному просторі може бути прямим наслідком недостатності міометріального контрольного механізму регуляції інтенсивності артеріального притоку в міжворсинковий простір [445]. Ця ситуація може виникати при збереженні в стінці міометріального сегмента матково-плацентарної артерії м'язової та еластичної тканини і вузького діаметра її просвіту [468].

Тобто, за таких умов навіть при повній гестаційній перебудові децидуального сегмента матково-плацентарної артерії (спіральної артерії)

відсутність резисторних властивостей в її міометріальному сегменті спричинить інфузію крові в інтервільозний простір під підвищеним тиском та ушкодження ворсинок плаценти?

Виявлені та описані у розділі 3.1.1 ознаки гестаційної незрілості плацентарного ложа матки при ЗДАВ – недостатність гестаційної трансформації спіральних артерій, гіперплазії венозних судин і мікроциркуляторного русла, ознаки венозного застою в МПД, дозволяють зробити припущення про створення на фоні залізодефіцитної анемії у вагітної передумов до розвитку патології тону м'язів міометрія, а також втрати міометріального контролю над інтенсивністю артеріального притоку в інтервільозний простір на фоні погіршення венозного дренажу матки.

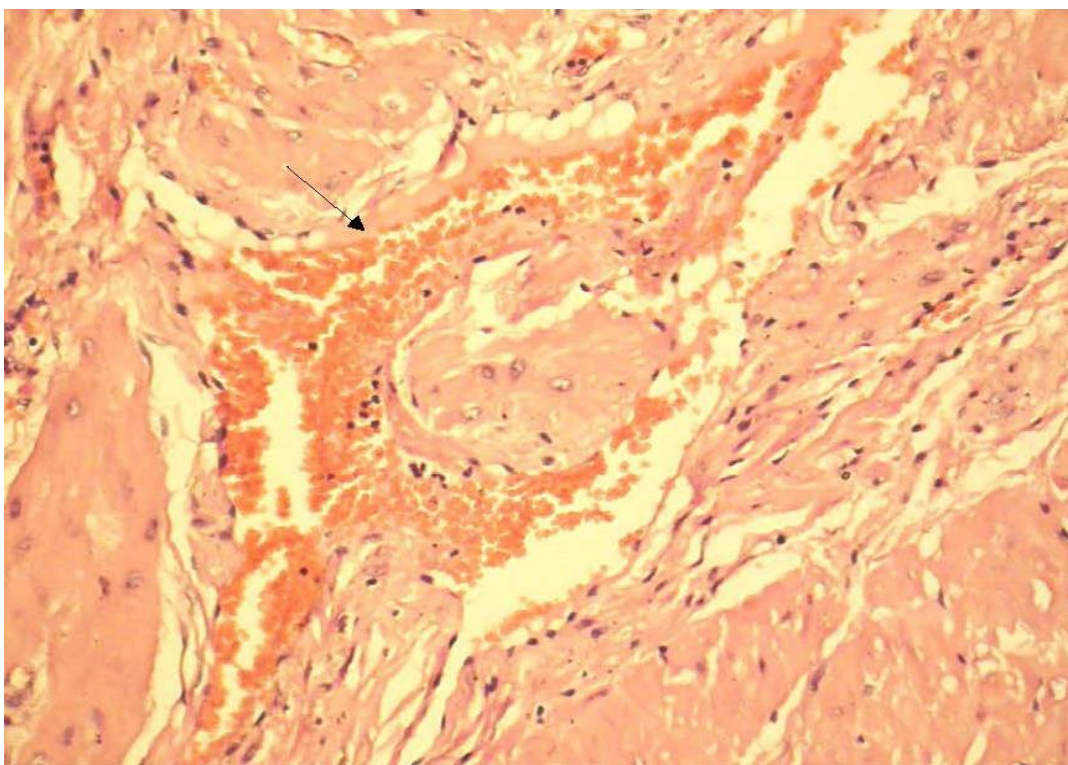


Рис. 3.2.1.1. Біоптат міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки у 39-40 тижнів фізіологічної вагітності: артерія з адекватною гестаційною перебудовою стінки, розширеним просвітом. Гематоксилін і еозин. Об.20^x, Ок.10^x.

Сформульована гіпотеза про те, що у вагітних із залізодефіцитною анемією внаслідок недостатності цитотрофобластичної інвазії розвивається

гестаційна незрілість МПД, спонукала до комплексної морфологічної оцінки судинного русла міометрію у проекції плацентарного ложа матки в аспекті розвитку матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності при ЗДАВ.

У спостереженнях біопсій міометрію в проекції матково-плацентарної ділянки при ЗДАВ порівняно з фізіологічним перебігом вагітності (рис. 3.2.1.1) міометріальні сегменти матково-плацентарних артерій мали збереженими м'язовий та еластичний компоненти у стінках, звужені просвіти та ознаки гіперперфузії, що проілюстровано на рисунках 3.2.1.2 і 3.2.1.3.

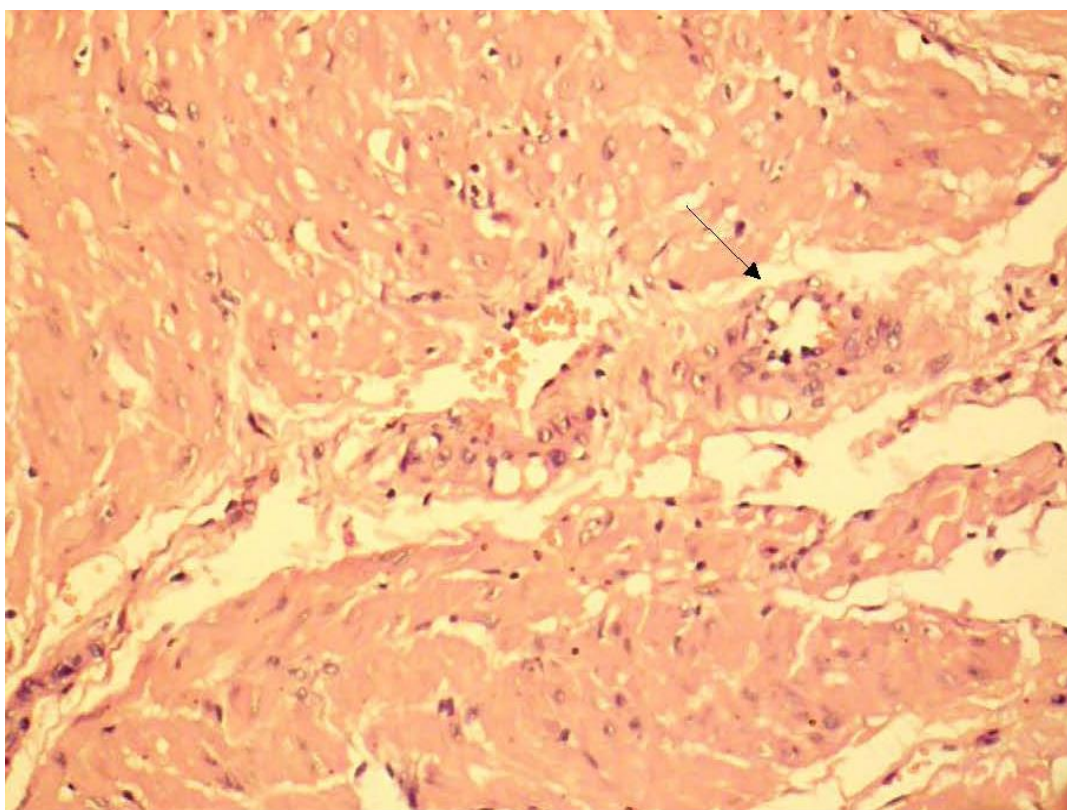


Рис. 3.2.1.2. Біоптат міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки у 39-40 тижнів гестації при ЗДАВ: артерія з неповною гестаційною перебудовою стінки, вузьким просвітом. Гематоксилін і еозин. Об.20^x, Ок.10^x.

У судинах міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки спостережень з клінічними ознаками хронічної плацентарної недостатності при ЗДАВ регулярно виявлялися безформні структури, які частково або повністю закривали просвіти. Такі утворення мали різну інтенсивність забарвлення, а у

серійних гістологічних зрізах, зафарбованих за гістохімічною методикою Н.З.Слінченко, як показано на рисунку 3.2.1.3, вказані об'єкти мали нитчастий характер і містили фібрин, отже були тромбами.

Враховуючи виявлене, з метою оцінки процесів раннього і пізнього тромбоутворення, ушкодження ендотелію різних типів кровоносних судин, гестаційних змін міометріальних сегментів артерій, розвитку венозного русла, явищ неоангіогенезу та васкулогенезу у проекції матково-плацентарної ділянки, була застосована імуногістохімічна методика на фактор von Willebrand на матеріалі біопсій міометрію при фізіологічному перебігу вагітності та гестації при ЗДАВ.

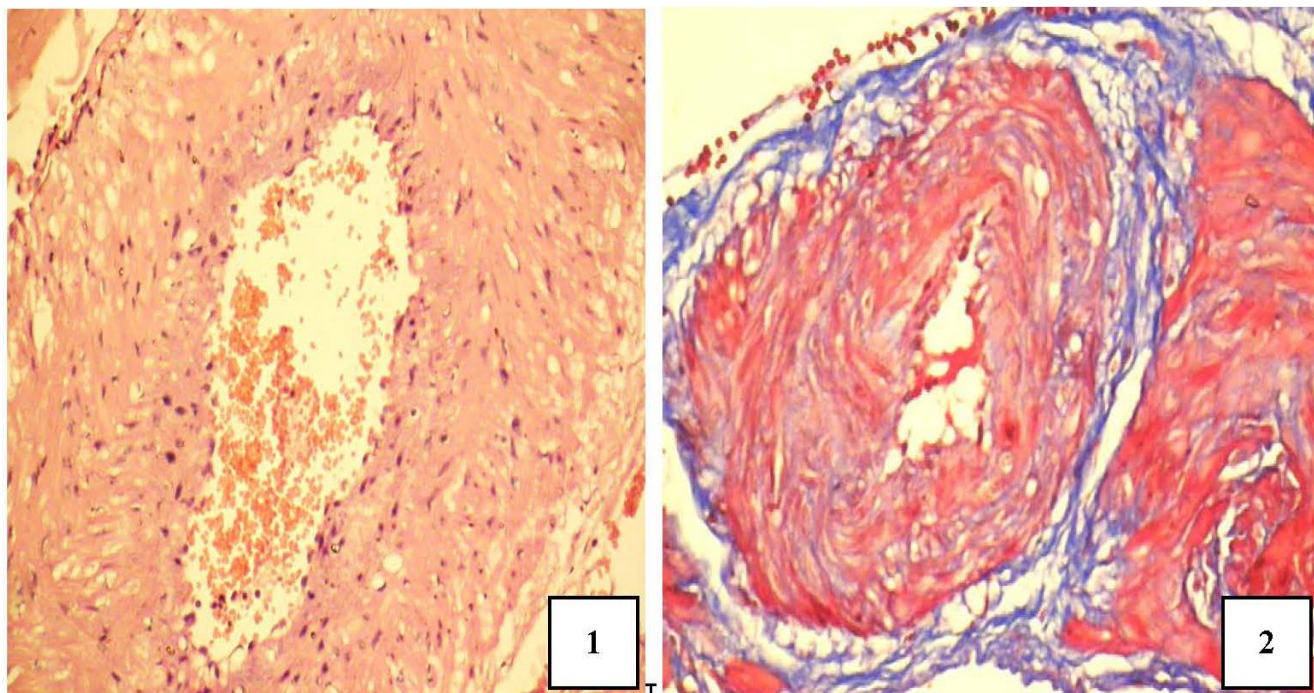


Рис. 3.2.1.3. Біоптати міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки у 39-40 тижнів вагітності з клінічними ознаками хронічної плацентарної недостатності при ЗДАВ: артерія з неповною гестаційною перебудовою стінки, збереженим м'язовим та волокнистим компонентами, вузьким просвітом. 1 – гематоксилін і еозин, 2 – забарвлення хромотропом-водним блакитним за Н.З.Слінченко. Об.20^x, Ок.10^x.

Найбільш виражене позитивне забарвлення на фактор von Willebrand спостерігали в ендотеліюцитах сформованого кровоносного русла, в яких

імуноекспресія VWF була нерівномірною, як в межах конкретної кровоносної судини, так і порівняно з іншими судинами.

Показники оптичної густини імуногістохімічного забарвлення на фактор von Willebrand в ендотелії судин міометрію в проекції матково-плацентарної ділянки представлені у таблицях 3.2.1.1 та 3.2.1.2.

Таблиця 3.2.1.1

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення експресії фактору von Willebrand в ендотелії судин міометрію в проекції матково-плацентарної ділянки (групи порівняння) (M±m)

Оптична густина забарвлення (в.о.опт.густини)	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	МПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без МПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Артерії	0,414±0,0023	0,442±0,0018 Pф=0,014	0,451±0,0022 Pф<0,001	0,458±0,0023 Pф<0,001 PI<0,031
Венозні судини	0,391±0,0021	0,397±0,0022 Pф=0,035	0,393±0,0025 Pф=0,045	0,405±0,0024 Pф<0,001 PI=0,021
Судини мікроциркуляторного руслу	0,389±0,0022	0,391±0,0026 Pф=0,041	0,394±0,0022 Pф=0,031	0,398±0,0022 Pф<0,001 PI=0,035

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Pф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, PI – зі ЗДАВ I ст.

У спостереженнях біопсій міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки при фізіологічному перебігу вагітності більш інтенсивно забарвлювалися ендотеліоцити судин артеріального типу, причому імуноекспресія VWF була більш вираженою порівняно зі спіральними артеріями МПД, які є їхніми децидуальними сегментами (вірогідність розбіжності між ендотелієм спіральних артерій МПД і підлягаючого міометрію P<0,05).

Менш інтенсивно профарбовувалися ендотеліальні клітини судин венозного типу та мікроциркуляторного русла (вірогідність розбіжності між ендотелієм вказаних типів судин $P < 0,05$).

Вказані особливості проілюстровані за допомогою рисунка 3.2.1.4.

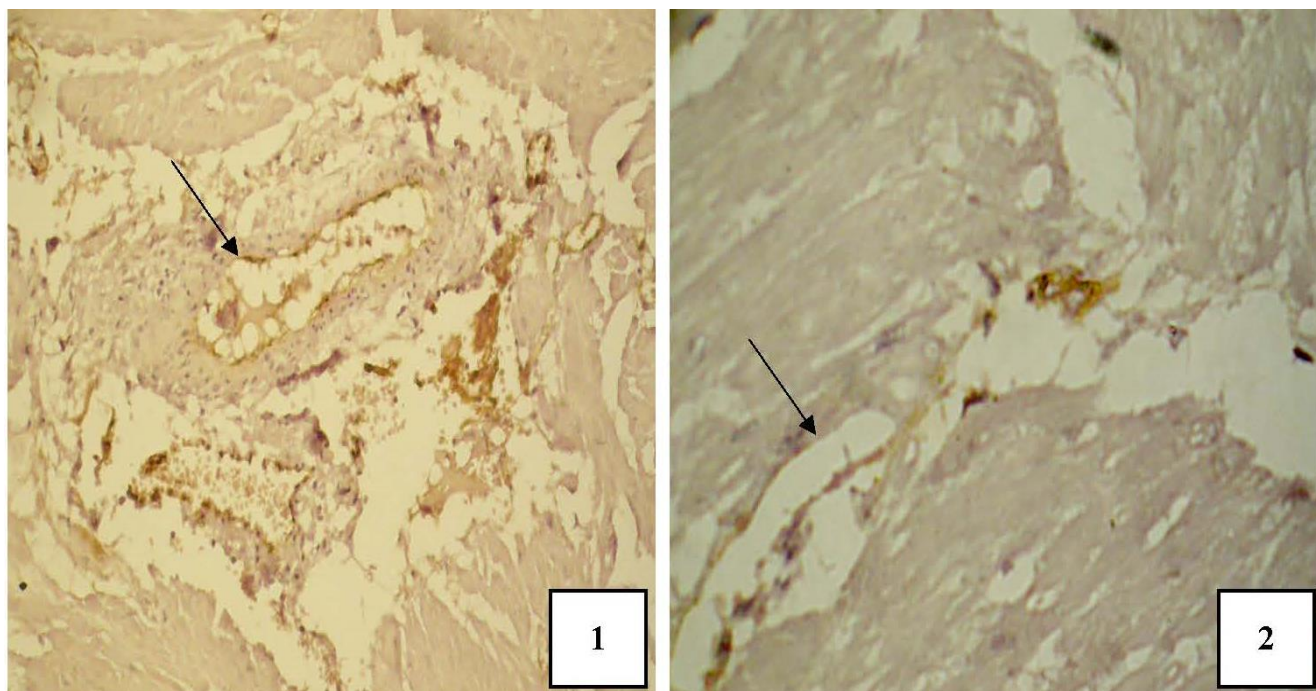


Рис. 3.2.1.4. Міометрій в проекції матково-плацентарної ділянки у 39 – 40 тижнів фізіологічної вагітності: 1 – артерія. Об.20^x, Ок.10^x. 2 – венозна судина. Об.40^x, Ок.10^x. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти фактора von Willebrand з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозабарвленням ядер гематоксилином Грота.

У матеріалі випадків вагітності з МПН без анемії показники імуноекспресії фактору von Willebrand зростали переважно в ендотелії артерій ($P_f=0,014$), помірно – венозних судин ($P_f=0,035$) і незначно – мікроциркуляторного русла ($P_f=0,041$), порівняно з фізіологічною гестацією.

Згідно з представленими у таблицях 3.2.1.1 і 3.2.1.2 даними, усереднені показники оптичної густини імуноекспресії фактору von Willebrand наростали у всіх типах судин міометрію спостережень гестації на фоні анемії, особливо за наявності МПН, та узгоджувалися зі ступенем ЗДАВ.

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення експресії фактору von Willebrand в ендотелії судин міометрію в проекції матково-плацентарної ділянки (основні групи) (M±m)

Оптична густина забарвлення (в.о.опт.густини)	Основні групи		
	МПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	МПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	МПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Артерії	0,464±0,0026 P _M =0,004 P _I =0,016	0,474±0,0029 P _M =0,006 P _{II} =0,025 P _{MI} =0,021	0,485±0,0022 P _M <0,001 P _{MI} <0,001 P _{MII} =0,019
Венозні судини	0,408±0,0022 P _M =0,024 P _I =0,018	0,410±0,0026 P _M =0,014 P _{II} =0,021 P _{MI} =0,026	0,414±0,0022 P _M <0,001 P _{MI} =0,005 P _{MII} =0,026
Судини мікроциркуляторного русла	0,396±0,0024 P _M =0,022 P _I =0,033	0,401±0,0022 P _M =0,032 P _{II} =0,035 P _{MI} =0,031	0,408±0,0022 P _M <0,001 P _{MI} =0,005 P _{MII} =0,012

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_M – вірогідність розбіжності від МПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без МПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без МПН, P_{MI} – від групи МПН зі ЗДАВ I ст, P_{MII} – від МПН зі ЗДАВ II ст.

Найбільш вираженими VWF-позитивні ознаки ендотеліальної активації та дисфункції відмічалися у біоптатах спостережень ЗДАВ III ступеня (P_M<0,001, P_{MI}<0,001, P_{MII}=0,019; вірогідність розбіжності між ендотелієм артерій, вен та судин мікроциркуляторного русла P<0,001).

Описані особливості імуногістохімічного фарбування на VWF ілюструються за допомогою рисунків 3.2.1.5 та 3.2.1.6.

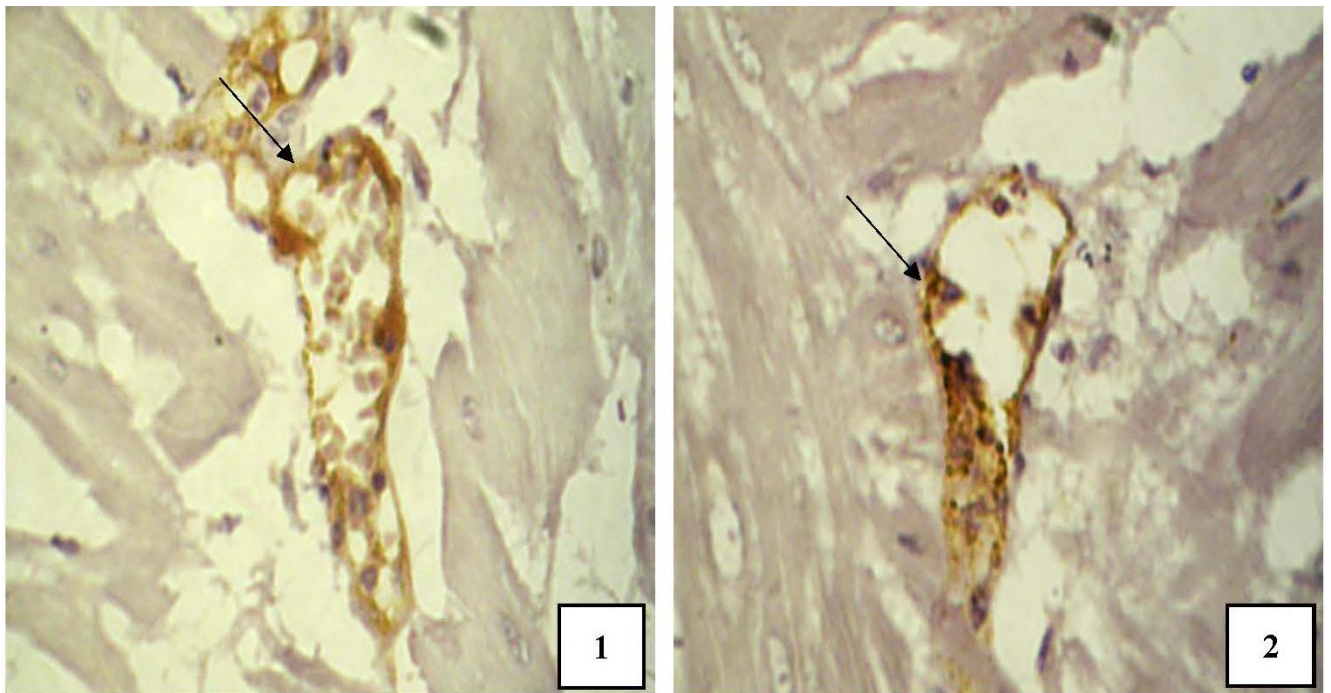


Рис. 3.2.1.5. Міометрій в проекції матково-плацентарної ділянки у 39 – 40 тижнів гестації при ЗДАВ, венозна судина: 1 – спостереження без клінічних ознак плацентарної недостатності, 2 – спостереження з ознаками МПН, зростання інтенсивності забарвлення. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти фактора von Willebrand з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозабарвленням ядер гематоксилином Грота. Об.40^x, Ок.10^x.

Варто відмітити, що у біоптатах міометрію спостережень вагітності з МПН при ЗДАВ, залежно від ступеня наростання морфологічних ознак дисциркуляторних явищ, інтенсивно фарбувалися групи еритроцитів у просвітах вен та судин мікроциркуляторного русла, що варто розцінювати як ранні ознаки тромбоутворення в судинах з повільним кровотоком.

Окрім цього, у просвітах всіх типів судин виявляли скупчення десквамованих ендотеліоцитів, що є додатковим показником ендотеліальної дисфункції і вказує на суттєве ушкодження інтими кровоносної судини.

Верифікація природи об'єктів, виявлених у просвітах судин міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки проілюстрована за допомогою рисунку 3.2.1.7.

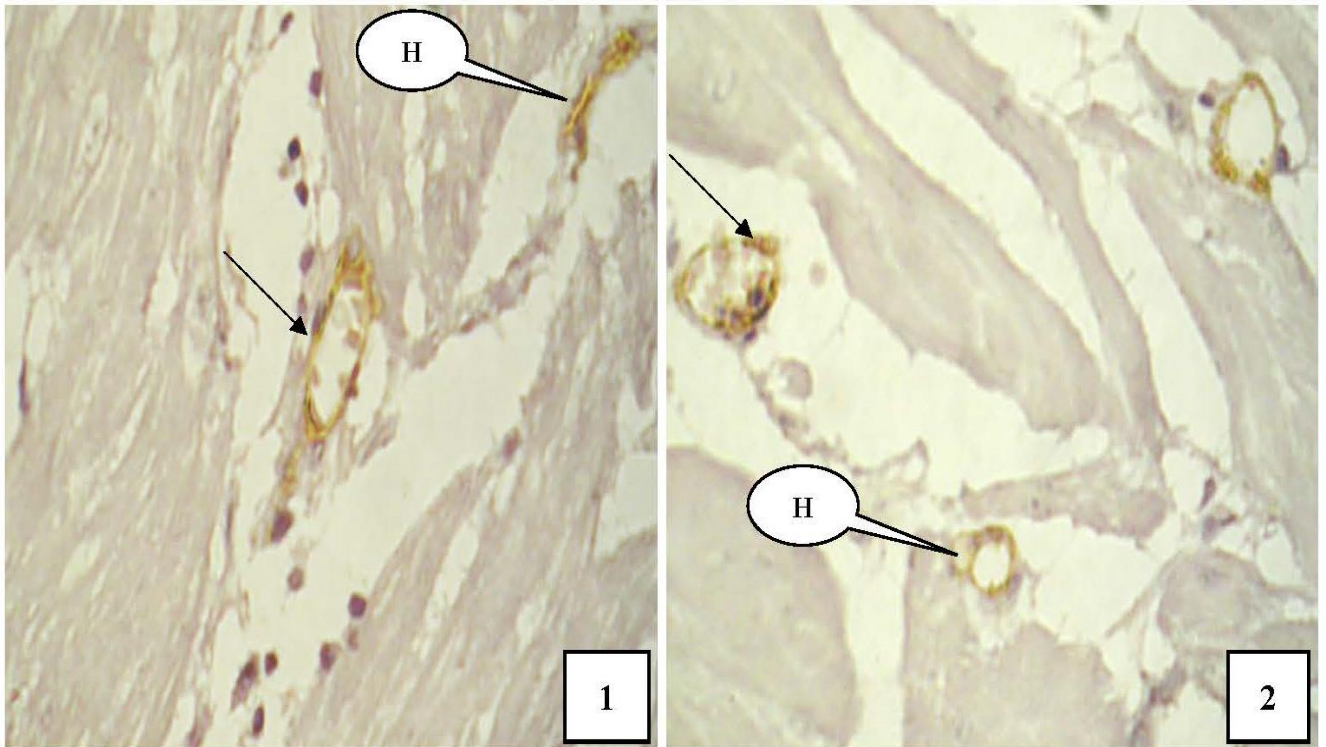


Рис. 3.2.1.6. Міометрій в проекції матково-плацентарної ділянки у 39 – 40 тижнів гестації при ЗДАВ, мікроциркуляторне русло, позначка НС – новоутворені судини: 1 – спостереження без клінічних ознак плацентарної недостатності; 2 – спостереження з ознаками МПН. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти фактора von Willebrand з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозабарвленням ядер гематоксиліном Грота. 40^x, Ок.10^x.

Окрім вищеписаних особливостей імуноекспресії VWF, в гістологічних зрізах міометрію, переважно у проекції периферійних відділів плацентарного ложа, зустрічалися невеликі острівці з 4-15 VWF-позитивних клітин здебільшого округлої форми ($0,421 \pm 0,0022$ в.о.опт.густини).

На підставі специфічності VWF щодо ендотеліальних клітин та зважаючи на їхню локалізацію, було зроблено висновок, що виявлені об'єкти є фокусами новоутворення кровоносних судин і віддзеркалюють процеси неоангіогенезу в міометрії у проекції матково-плацентарної ділянки, що продемонстровано цифровими мікрофотографіями рисунку 3.2.1.6.

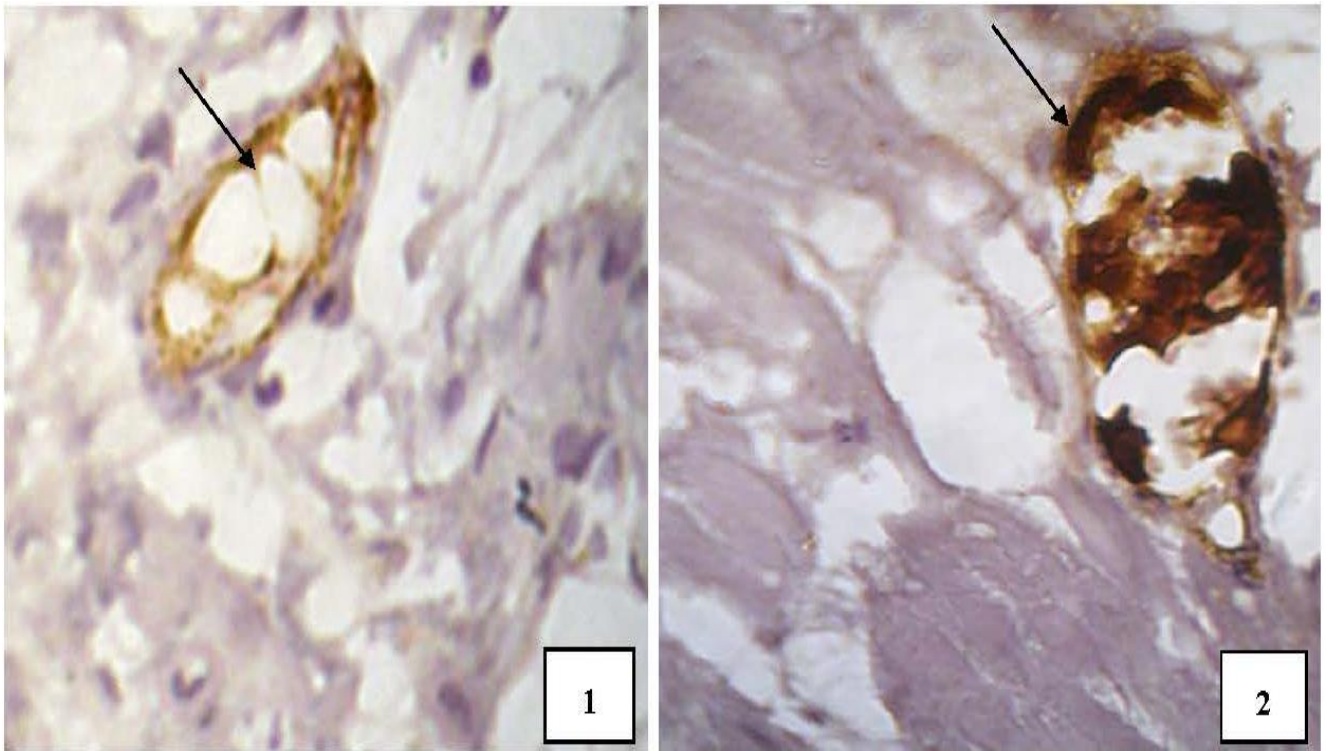


Рис. 3.2.1.7. Міометрій в проекції матково-плацентарної ділянки у 39 – 40 тижнів гестації на фоні МПН зі ЗДАВ, венозна судина: 1 – нитчасті внутрішньосудинні структури; 2 – тромб. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти фактора von Willebrand з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозабарвленням ядер гематоксиліном Грота. Об.40^x, Ок.15^x.

З метою морфологічної оцінки кровоносного русла і стану міометрію у проекції МПД залежно від ступеня ЗДАВ та в подальшому визначення критеріїв діагностики матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності, була застосована методика імуногістохімічної візуалізації віментину в ендотелії різних типів судин.

Імуногістохімічно специфічне забарвлення на віментин виявляли в ендотелії артерій, вен, капілярів та у фібробластах міометрію. В таблицях 3.2.1.3 і 3.2.1.4 надані результати обрахунку оптичної густини імуногістохімічного забарвлення експресії віментину в ендотелії судин міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки.

При фізіологічній вагітності показник оптичної густини забарвлення на віментин в ендотелії мав найнижчі значення в артеріях та найвищі – в судинах

мікроциркуляторного русла (вірогідність розбіжності між ендотелієм артерій, вен та мікроциркуляторного русла $P < 0,05$).

Таблиця 3.2.1.3

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення експресії віментину в ендотелії судин міометрію в проекції матково-плацентарної ділянки (групи порівняння) ($M \pm m$)

Оптична густина забарвлення (в.о.опт.густини)	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	МПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без МПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Артерії	0,284±0,0022	0,315±0,0026 Pф=0,005	0,336±0,0025 Pф<0,001	0,355±0,0023 Pф<0,001 PI<0,001
Венозні судини	0,287±0,0023	0,296±0,0022 Pф=0,031	0,295±0,0022 Pф=0,045	0,298±0,0023 Pф=0,001 PI=0,031
Судини мікроциркуляторного русла	0,326±0,0015	0,324±0,0011 Pф=0,045	0,321±0,0015 Pф=0,041	0,217±0,0014 Pф<0,001 PI=0,027

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Pф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, PI – зі ЗДАВ I ст.

У спостереженнях всіх груп порівняння відмічено посилення імуноекспресії віментину в ендотеліальних клітинах артерій та венозних судин міометрію, при ЗДАВ – відповідно до ступеня анемії. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса.

У біоптатах міометрію основних груп дослідження при ЗДАВ I і II ступенів також виявлено суттєве зростання імуноекспресії віментину в ендотелії артеріальних і венозних судин, яке узгоджувалося зі ступенем анемії (рис. 3.2.1.8).

У біоптатах випадків гестації з МПН при ЗДАВ III ступеня мало місце зростання оптичної густини забарвлення на віментин в ендотеліюцитах артерій до найвищих значень з усіх досліджуваних груп, проте відмічено її максимальне зниження у венах ($P_M < 0,001$, $P_{MI} = 0,002$, $P_{MII} = 0,013$).

Таблиця 3.2.1.4

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення експресії віментину в ендотелії судин міометрію в проекції матково-плацентарної ділянки (основні групи) ($M \pm m$)

Оптична густина забарвлення (в.о.опт.густини)	Основні групи		
	МПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	МПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	МПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Артерії	0,384±0,0024 $P_M = 0,001$ $P_I = 0,006$	0,397±0,0025 $P_M < 0,001$ $P_{II} = 0,004$ $P_{MI} = 0,003$	0,408±0,0025 $P_M < 0,001$ $P_{MI} = 0,001$ $P_{MII} = 0,025$
Венозні судини	0,314±0,0023 $P_M = 0,004$ $P_I = 0,002$	0,329±0,0024 $P_M < 0,001$ $P_{II} = 0,021$ $P_{MI} = 0,005$	0,241±0,0023 $P_M < 0,001$ $P_{MI} = 0,002$ $P_{MII} = 0,013$
Судини мікроциркуляторного русла	0,286±0,0014 $P_M = 0,002$ $P_I = 0,001$	0,291±0,0014 $P_M = 0,004$ $P_{II} = 0,012$ $P_{MI} = 0,004$	0,215±0,0012 $P_M = 0,001$ $P_{MI} = 0,001$ $P_{MII} = 0,001$

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_M – вірогідність розбіжності від МПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без МПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без МПН, P_{MI} – від групи МПН зі ЗДАВ I ст, P_{MII} – від МПН зі ЗДАВ II ст.

Щодо показників імуногістохімічного забарвлення на віментин в ендотелії судин мікроциркуляторного русла міометрію у проекції МПД була наявною інша динаміка змін: у всіх групах порівняння відмічено згасання імуноекспресії віментину, яке узгоджувалося зі ступенем анемії; в групах МПН зі ЗДАВ I і II

ступеня – стрімке зростання величин оптичної густини ($P_m=0,004$, $P_{II}=0,012$, $P_{mI}=0,004$), а при МПН зі ЗДАВ III ступеня – навпаки зменшення до мінімальних цифр ($P_m=0,001$, $P_{mI}=0,001$, $P_{mII}=0,001$).

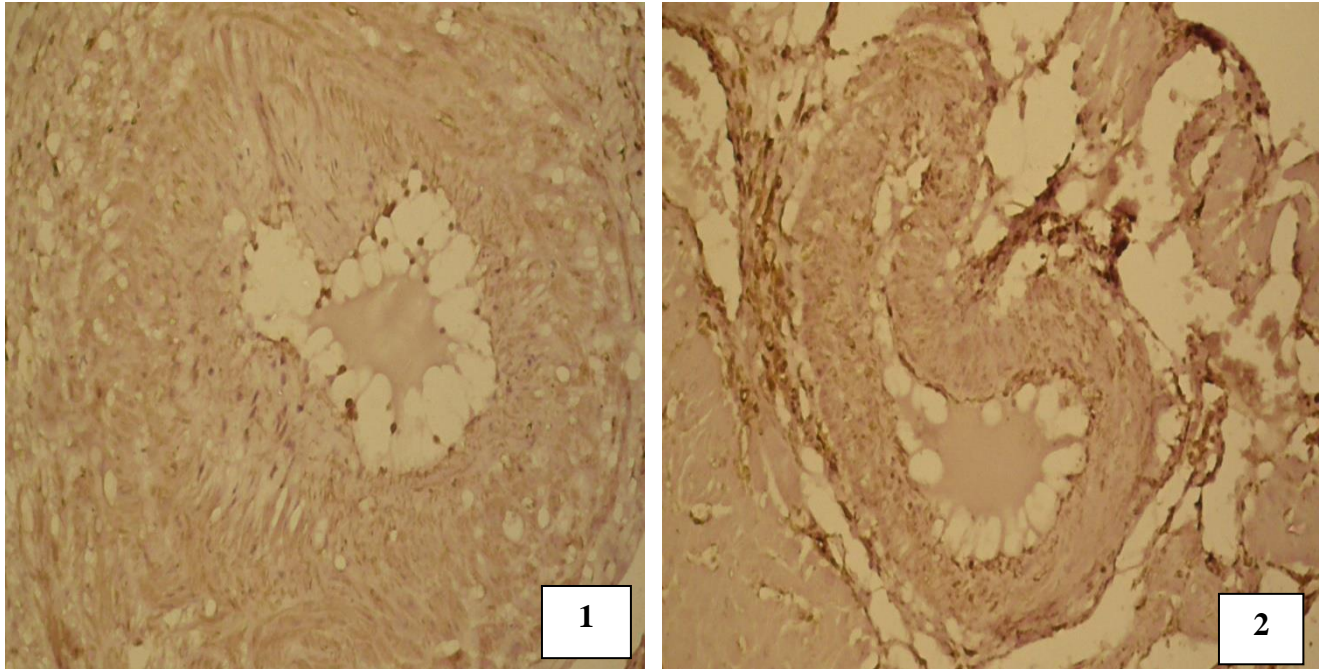


Рис. 3.2.1.8. Міометрій в проекції матково-плацентарної ділянки у 39 – 40 тижнів, артерія: 1 – спостереження вагітності при ЗДАВ II ступеня без ознак недостатності посліду, 2 – спостереження вагітності при ЗДАВ II ступеня з клінічними ознаками плацентарної недостатності, зростання імуноекспресії в ендотелії. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти віментину з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозобарвленням ядер гематоксиліном Грота. Об.20^x, Ок.10^x.

Таким чином, у спостереженнях вагітності при залізодефіцитній анемії виявлені особливості зростання імуногістохімічної концентрації віментину у стінках міометріальних сегментів матково-плацентарних артерій, очевидно, слід розцінювати як прояв глибокої ендотеліальної дисфункції, грубого ушкодження ендотеліальних клітин на фоні дисциркуляторних явищ у плацентарному ложі, які зумовлені зростанням опору з боку недостатньо гестаційно трансформованих спіральних артерій.

Зростання імуноекспресії віментину у стінках судин венозного типу та мікроциркуляторного русла міометрію у проекції плацентарної площадки при

ЗДАВ II – III ступенів можна пояснити неадекватним розвитком системи венозного відтоку від МПД, у тому числі через порушення процесів неоангіогенезу та васкулогенезу як складових гравідарної трансформації судинного русла матки.

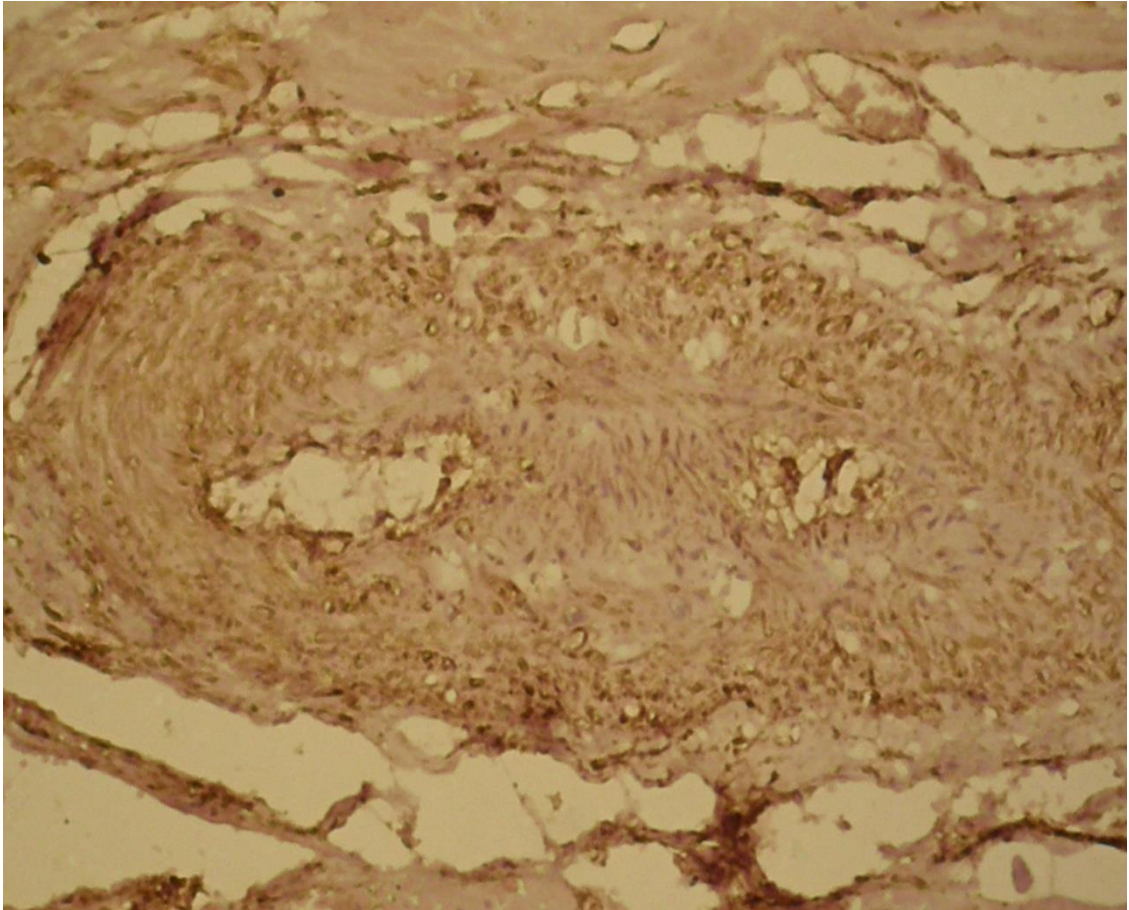


Рис. 3.2.1.9. Міометріальний сегмент матково-плацентарної артерії у 39 – 40 тижнів гестації при ЗДАВ III ступеня з клінічними ознаками плацентарної недостатності, посилення імуноекспресії. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти віментину з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозобарвленням ядер гематоксиліном Грота. Об.20^x, Ок.10^x.

З метою оцінки процесів вільнорадикального ушкодження ендотелію в судинах міометрію у проекції МПД при ЗДАВ, були проведені дослідження співвідношення між «кислими» та «основними» білками та обмеженого протеолізу.

Отримані усереднені показники коефіцієнту R/V при гістохімічному забарвленні за Mikel Calvo в ендотелії судин міометрію наведені у таблицях 3.2.1.5 та 3.2.1.6. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса.

Таблиця 3.2.1.5

Коефіцієнт R/V при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo в ендотелії судин міометрію в проекції матково-плацентарної ділянки (групи порівняння) (M±m)

Коефіцієнт R/V при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	МПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без МПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Артерії	1,07±0,013	1,31±0,012 Pф=0,015	1,39±0,014 Pф=0,014	1,92±0,016 Pф<0,001 PI=0,012
Венозні судини	1,12±0,012	1,31±0,014 Pф=0,026	1,43±0,013 Pф=0,005	1,88±0,018 Pф<0,001 PI=0,019
Судини мікроциркуляторного русла	1,25±0,014	1,43±0,013 Pф=0,033	1,53±0,013 Pф=0,011	1,99±0,014 Pф<0,001 PI=0,012

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Pф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, PI – зі ЗДАВ I ст.

При фізіологічній вагітності представлені показники коефіцієнту R/V в середньому є вищими за одиницю, що свідчить про переважання «кислих» білків в ендотеліальних клітинах всіх судин міометрію у проекції МПД, причому особливо виражене в судинах мікроциркуляторного русла (вірогідність розбіжності між ендотелієм вказаних типів судин P<0,05).

У спостереженнях МПН без анемії інтенсифікація ОМБ порівняно з фізіологічною вагітністю спостерігалася в ендотеліоцитах всіх типів судин

(вірогідність розбіжності з аналогічними показниками при фізіологічній вагітності – $P_f < 0,033$).

Співвідношення «кислих» та «основних» білків за Mikel Calvo при гістохімічному дослідженні судин міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки при ЗДАВ проілюстровані на рисунках 3.2.1.10 і 3.2.1.11.

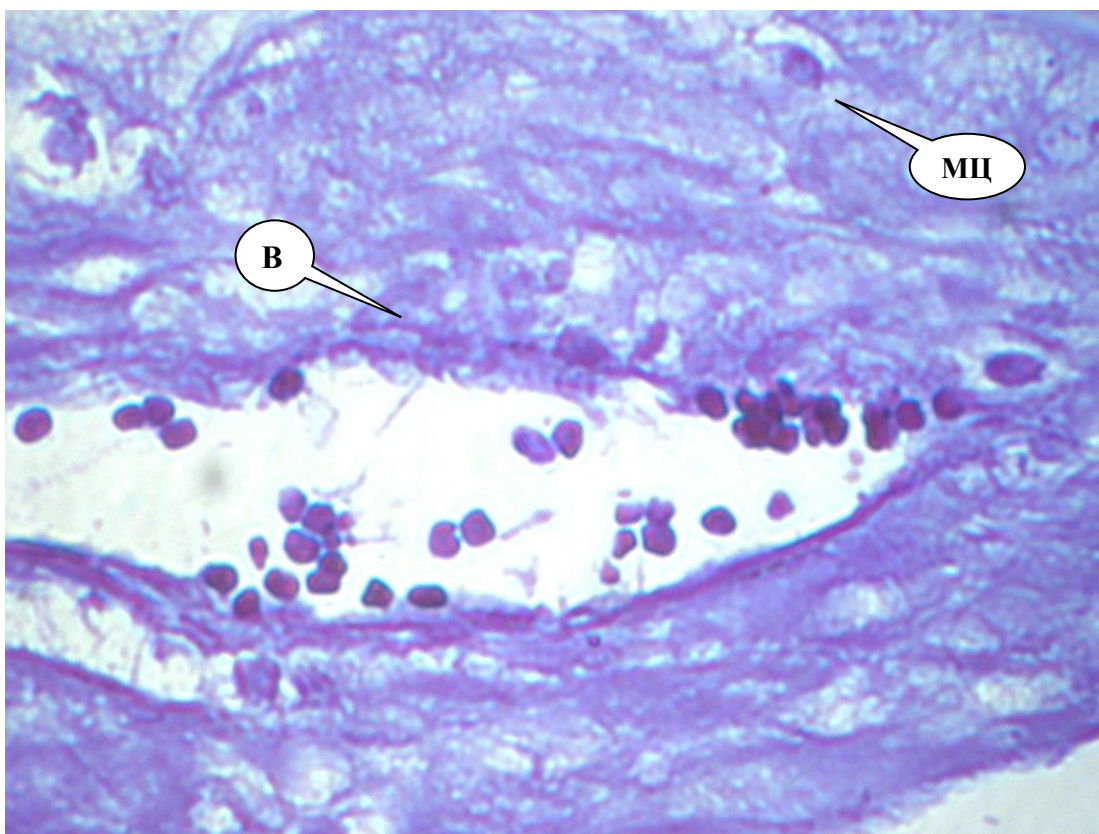


Рис. 3.2.1.10. Міометрій в проекції матково-плацентарної ділянки у 39 – 40 тижнів гестації при ЗДАВ без клінічних ознак плацентарної недостатності. Позначки: В – венозна судина, МЦ – мікроциркуляторне русло. Збарвлення на «кислі» та «основні» білки бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Об.40^x, Ок.15^x

У біоптатах міометрію груп із ЗДАВ без клінічних ознак хронічної плацентарної недостатності, окислювальна модифікація білків в ендотелії всіх типів судин різко посилювалася залежно від ступеня анемії, дещо інтенсивніше у мікроциркуляторному руслі (вірогідність розбіжності з аналогічними показниками при фізіологічній вагітності – $P_f < 0,014$, між показниками в ендотелії артерій, вен та мікроциркуляторного русла – $P < 0,05$).

Коефіцієнт R/V при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo в ендотелії судин міометрію в проекції матково-плацентарної ділянки (основні групи) (M±m)

Коефіцієнт R/V при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo	Основні групи		
	МПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	МПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	МПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Артерії	2,07±0,014 P _M =0,023 P _I =0,035	2,36±0,012 P _M =0,006 P _{II} =0,033 P _{MI} =0,015	2,59±0,015 P _M <0,001 P _{MI} =0,001 P _{MI} =0,007
Венозні судини	2,07±0,016 P _M =0,004 P _I =0,028	2,34±0,013 P _M =0,004 P _{II} =0,015 P _{MI} =0,031	2,56±0,014 P _M <0,001 P _{MI} =0,001 P _{MI} =0,002
Судини мікроциркуляторного русла	2,24±0,015 P _M =0,015 P _I =0,025	2,56±0,014 P _M =0,005 P _{II} =0,022 P _{MI} =0,031	2,69±0,017 P _M <0,001 P _{MI} =0,001 P _{MI} =0,007

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_M – вірогідність розбіжності від МПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без МПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без МПН, P_{MI} – від групи МПН зі ЗДАВ I ст, P_{MI} – від МПН зі ЗДАВ II ст.

Оцінка показників коефіцієнту R/V у біоптатах спостережень МПН при ЗДАВ продемонструвала очікуване, відповідно до ступеня анемії, різке переважання червоного спектру в ендотелії всіх типів судин міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки, порівняно з групами із ЗДАВ без МПН (P_M<0,001, P_{MI}=0,001, P_{MI}=0,007).

В результаті порівняння змін показників диференційовано між типами судин виявлено суттєве переважання ОМБ в ендотелії мікроциркуляторного русла (вірогідність розбіжності між показниками в ендотелії артерій, вен та мікроциркуляторного русла – P<0,05). Варто зауважити, що дослідження ОМБ в

ендотелії судин матково-плацентарної ділянки продемонструвало іншу картину – переважання ушкодження ендотелію спіральних артерій порівняно з іншими судинами.

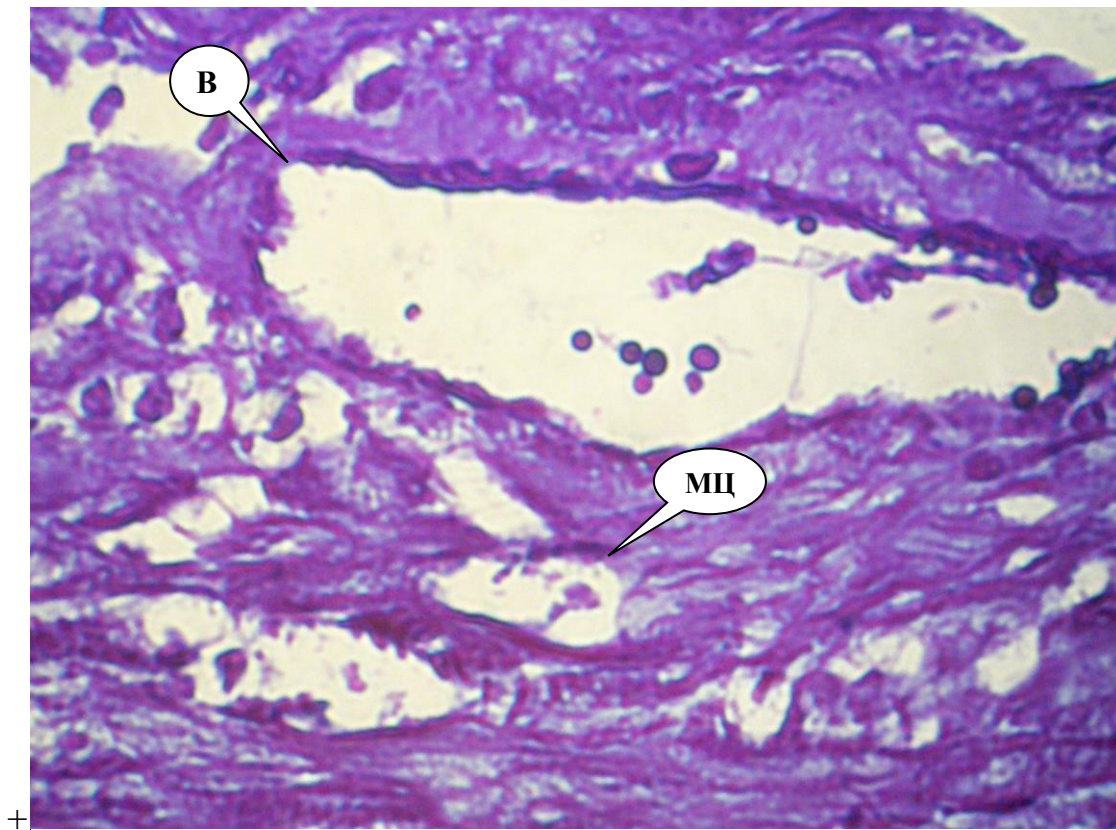


Рис. 3.2.1.11. Міометрій в проекції матково-плацентарної ділянки у 39 – 40 тижнів гестації при ЗДАВ з клінічними ознаками плацентарної недостатності, переважання червоного спектру. Позначки: В – венозна судина, МЦ – мікроциркуляторне русло. Забарвлення на «кислі» та «основні» білки бромфеноловим синім за Mickel Salvo. Об.40^x, Ок.15^x

Дисперсійний аналіз з обрахуванням за методом Снедекора сили впливу ЗДАВ на коефіцієнт R/V як міру вільнорадикального ушкодження білків ендотелію судин міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки, показав високі цифри: для ендотелію артерій – 32,3% (p=0,004), вен – 28,5% (p=0,005), судин мікроциркуляторного русла – 34,2% (p=0,018). Вірогідність статистичного висновку обраховано за F-критерієм Фішера.

Результати дослідження обмеженого протеолізу – середні величини оптичної густини гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за

А.Yasuma та Т.Ichikava в ендотелії судин міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки наведені у таблицях 3.2.1.7 та 3.2.1.8.

Таблиця 3.2.1.7

Оптична густина гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за А.Yasuma та Т.Ichikava в ендотелії судин міометрію в проекції матково-плацентарної ділянки (групи порівняння) ($M \pm m$)

Оптична густина гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за А.Yasuma та Т.Ichikava (в.о.опт.густини)	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	МПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без МПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Артерії	0,119±0,0012	0,190±0,0014 Pф=0,021	0,208±0,0018 Pф=0,016	0,217±0,0017 Pф<0,001 PI<0,001
Венозні судини	0,121±0,0015	0,192±0,0012 Pф=0,005	0,204±0,0013 Pф=0,001	0,215±0,0016 Pф<0,001 PI<0,001
Судини мікроциркуляторного руслу	0,138±0,0013	0,211±0,0014 Pф=0,012	0,219±0,0013 Pф=0,004	0,233±0,0012 Pф<0,001 PI<0,001

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Pф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, PI – зі ЗДАВ I ст.

Усереднені показники оптичної густини гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків у групах спостережень зі ЗДАВ без МПН перевищували показники при фізіологічній вагітності (Pф<0,001, PI<0,001).

Аналіз гістохімічної картини обмеженого протеолізу в матеріалі біоптатів плацентарного ложа матки в основних групах показав закономірності, аналогічні описаним вище змінам показників інтенсифікації ОМБ диференційовано в різних типах судин міометрію.

Зображення гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за А.Уасума та Т.Ічікава в судинах міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки проілюстровані на рисунку 3.2.1.12.

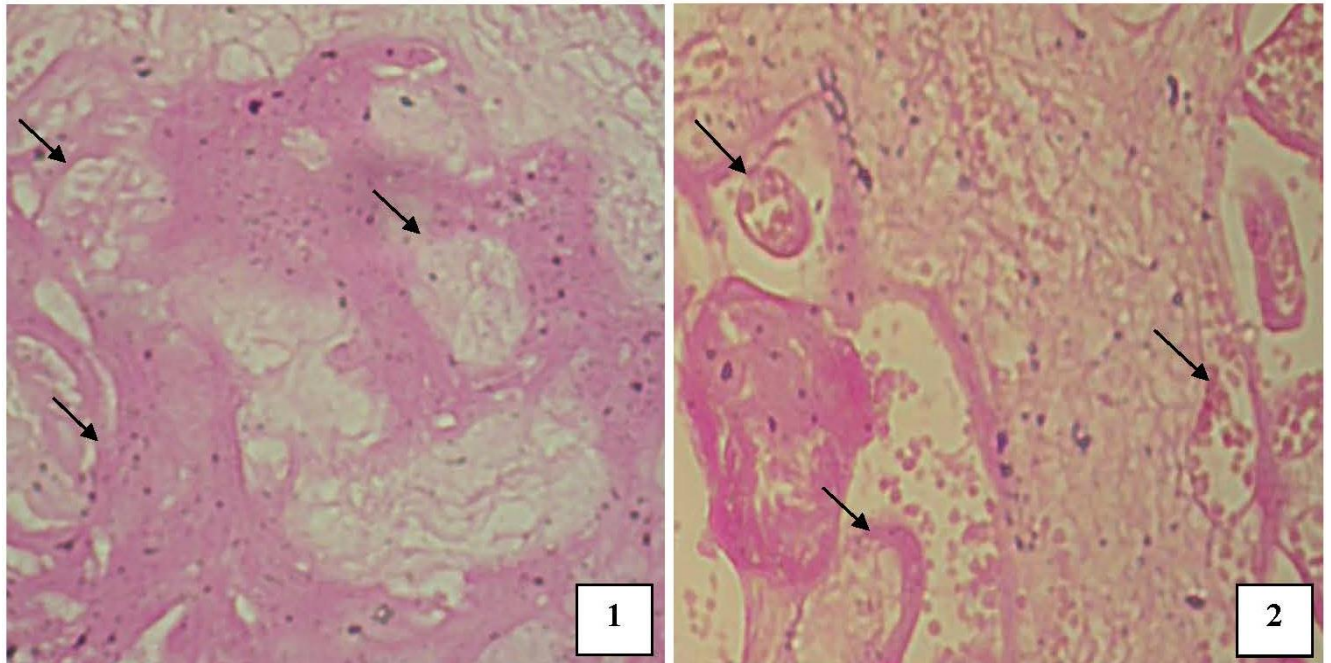


Рис.3.2.1.12. Міометрій у проекції матково-плацентарної ділянки у 39 – 40 тижнів: 1 – спостереження гестації при ЗДАВ без МПН; 2 – спостереження вагітності при ЗДАВ з клінічними ознаками плацентарної недостатності, інтенсифікація ОМБ в стінках судин. Нінгідриново-шифовська гістохімічна реакція на вільні аміногрупи білків за А.Уасума та Т.Ічікава, Об.20^x, Ок.10^x

Таким чином, підсумовуючи вищевикладене, можна сформулювати наступні попередні висновки:

1. При фізіологічному перебігу вагітності в міометрії у проекції матково-плацентарної ділянки інтенсивність окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу найнижчою є в ендотеліоцитах артерій, найвищою – в ендотелії судин мікроциркуляторного русла.
2. У випадках гестації при ЗДАВ ступінь інтенсифікації процесів ОМБ та ОП в ендотелії всіх типів судин у проекції МПД узгоджується зі ступенем тяжкості анемії.

3. ЗДАВ суттєво впливає на модифікацію білків в ендотеліоцитах переважно мікроциркуляторного русла та міометріальних сегментів спіральних артерій у проекції матково-плацентарної ділянки.

Таблиця 3.2.1.8

Оптична густина гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за А.Yasuma та Т.Ichikava в ендотелії судин міометрію в проекції матково-плацентарної ділянки (основні групи) (M±m)

Оптична густина гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за А.Yasuma та Т.Ichikava (в.о.опт.густини)	Основні групи		
	МПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	МПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	МПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Артерії	0,285±0,0013 P _M =0,006 P _I =0,021	0,301±0,0014 P _M =0,001 P _{II} =0,006 P _{MI} =0,025	0,308±0,0015 P _M <0,001 P _{MI} =0,018 P _{MII} =0,025
Венозні судини	0,280±0,0012 P _M =0,002 P _I =0,015	0,307±0,0015 P _M <0,001 P _{II} =0,005 P _{MI} =0,015	0,324±0,0011 P _M <0,001 P _{MI} <0,001 P _{MII} =0,001
Судини мікроциркуляторного русла	0,302±0,0014 P _M =0,003 P _I =0,005	0,319±0,0015 P _M <0,001 P _{II} =0,004 P _{MI} =0,011	0,334±0,0017 P _M <0,001 P _{MI} <0,001 P _{MII} =0,001

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_M – вірогідність розбіжності від МПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без МПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без МПН, P_{MI} – від групи МПН зі ЗДАВ I ст., P_{MII} – від МПН зі ЗДАВ II ст.

Варто підкреслити, що зростання показників інтенсифікації вільнорадикального окиснення білків в ендотелії судин, обумовлене залізодефіцитом та гіпоксією, відіграє ключову роль у розвитку ендотеліальної

дисфункції та гемодинамічних розладів у плацентарному ложі матки з порушенням перфузії інтервільозного простору.

Виявлені та кількісно оцінені у цьому дослідженні особливості вільнорадикального ушкодження білків ендотелію диференційовано в різних типах судин міометрію у проекції МПД, дозволяють зробити припущення про створення при ЗДАВ передумов до втрати на рівні міометріальних сегментів спіральних артерій контролю над інтенсивністю притоку крові в інтервільозний простір на фоні погіршення венозного дренажу матки, що є суттєвим фактором вторинного ушкодження синцитіотрофобласта хоріального дерева плаценти.

3.2.2. Морфометричне та гістохімічне дослідження лейоміоцитів у проекції матково-плацентарної ділянки.

Низкою опублікованих досліджень з різнопланової патології матково-плацентарної гемодинаміки виявлені прямі кореляційні залежності між доплерометричними показниками артеріального тиску у маткових артеріях, перфузійного тиску в судинах міометрію, інтенсивністю кровотоку в судинах матково-плацентарної ділянки, інтервільозному просторі і величинами тонічної напруги міометрію [51, 83, 243, 308, 445, 468].

Тонус міометрію багато в чому визначається структурно-функціональними особливостями окремих його волокон, а скоротлива активність міоцитів супроводжується суттєвими змінами ряду спектроскопічних характеристик. В деяких випадках зміни розмірів міоцитів, оцінені із використанням кореляційної спектроскопії, корелюють із даними досліджень скоротливої активності, одержаними іншими методами. Проте при математичному їх аналізі та інтерпретації корелограм виникає низка питань, пов'язаних із високою гетерогенністю клітинної популяції за розмірами та нетривіальною геометрією міоцитів (еліпс, подвійний конус або більш складна форма) [468, 482].

З огляду на викладене, дослідження гістохімічних характеристик лейоміоцитів здатне розширити уявлення щодо їхньої функційної спроможності

та з'ясувати морфологічні передумови для розвитку скоротливої дисфункції міометрію.

В гістологічних препаратах м'язову тканину зазвичай оцінюють, використовуючи ті ж методи фарбування, як і для візуалізації компонентів сполучної тканини – дво- і триколірні методики, при яких контрастно забарвлюються колагенові волокна та м'язові елементи [1]. Наприклад, при використанні методики за Сельє для виявлення змін міоцитів суть дистрофічних змін заключається в появі у цитоплазмі фуксинофільного субстрату: зміни виникають спочатку поблизу ядра, а далі поширюються на більшу частину м'язового волокна, в результаті чого воно перетворюється на однорідну різко фуксинофільну масу. Фуксинофілія згасає по мірі розвитку некробіотичних змін міоцитів.

У цьому дослідженні для ідентифікації фібрину, волокнистого компонента строми та лейоміоцитів використано методику за Н.З.Слінченко з хромотропом водним блакитним після протравки фосфорно-вольфрамовою кислотою. Отож, аналіз стану м'язових клітин здійснено на підставі оцінки їх хромотропофілії як міри альтерації, зміни властивостей внутрішньоклітинного білка в аспекті залізодефіциту.

Надзвичайно цікавим виявився підхід до оцінки морфо-функційного стану лейоміоцитів в аспекті ЗДАВ шляхом співставлення результатів визначення питомого об'єму лейоміоцитів в стані хромотропофілії при гістохімічному забарвленні за Н.З.Слінченко з показниками вільнорадикального ушкодження м'язових клітин – коефіцієнту R/V при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo та оптичної густини забарвлення на вільні аміногрупи білків за A.Yasuma та T.Ichikava.

Результати морфометричної і гістохімічної оцінки морфо-функційного стану лейоміоцитів у проекції матково-плацентарної ділянки подані у таблицях 3.2.2.1 і 3.2.2.2.

По кожному параметру для статистичної оцінки вірогідності розбіжностей був застосований однофакторний дисперсійний аналіз та метод множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса.

Таблиця 3.2.2.1.

Морфометрична та гістохімічна оцінка морфо-функційного стану лейоміоцитів у проекції матково-плацентарної ділянки (групи порівняння) ($M \pm m$)

Показник / одиниці вимірювання	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	МПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без МПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Питомий об'єм лейоміоцитів у стані хромотропофілії при гістохімічному забарвленні за Н.З.Слінченко (%)	0,8±0,22	11,0±0,021 Pф=0,035	12,3±0,21 Pф=0,016	13,6±0,22 Pф<0,001 PI<0,001
Коефіцієнт R/B при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo	1,03±0,012	1,11±0,011 Pф=0,037	1,15±0,014 Pф=0,015	1,19±0,015 Pф<0,001 PI<0,001
Вільні аміногрупи білків при гістохімічному забарвленні за A.Yasuma та T.Ichikava (в.о.опт.густини)	0,146±0,0014	0,158±0,0013 Pф=0,032	0,174±0,0016 Pф=0,004	0,185±0,0015 Pф<0,001 PI=0,021

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Pф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, PI – зі ЗДАВ I ст.

Типовий вигляд лейоміоцитів у стані хромотропофілії у проекції плацентарного ложа матки при фізіологічній вагітності та гестації із ЗДАВ проілюстровано за допомогою рисунків 3.2.2.1, 3.2.2.2 і 3.2.2.3.

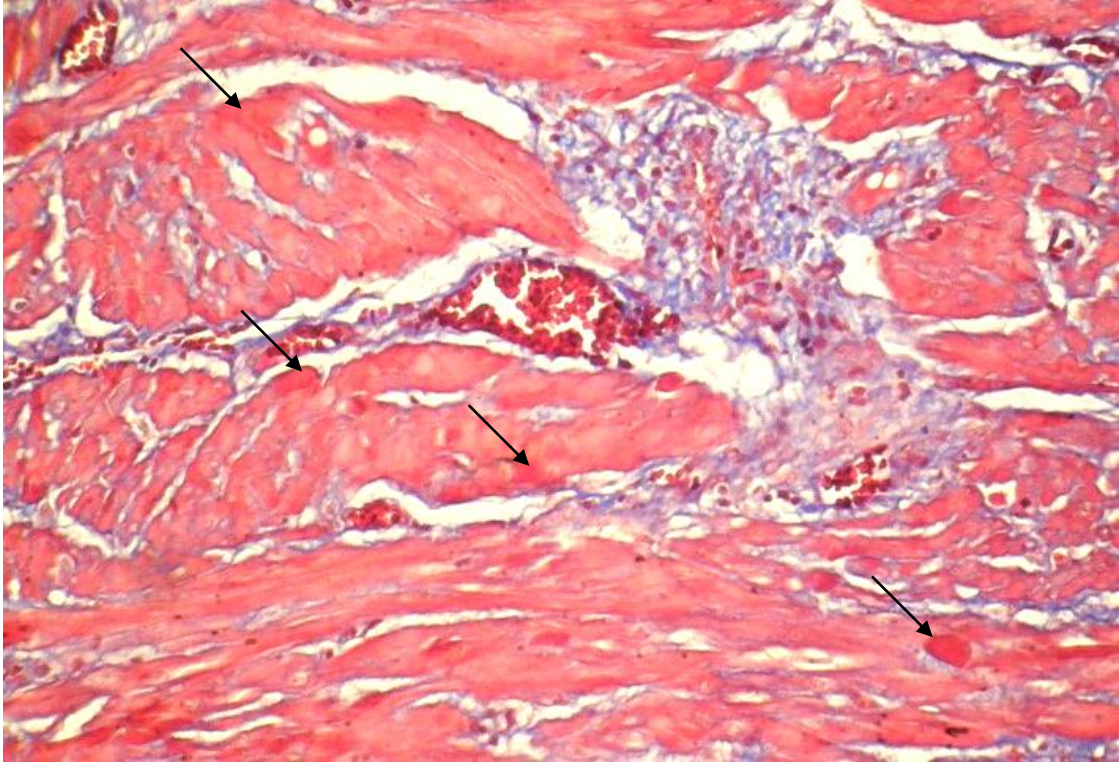


Рис. 3.2.2.1. Міометрій у проекції матково-плацентарної ділянки у 39 – 40 тижнів фізіологічної вагітності, лейоміоцити у стані хромотропофілії. Забарвлення хромотропом-водним блакитним за Н.З.Слінченко. Об.10^x, Ок.10^x.

При співставленні з показниками фізіологічної гестації у групах спостережень із ЗДАВ без МПН відмічено наростання відсотку питомого об'єму лейоміоцитів в стані хромотропофілії ($P_f < 0,001$, $P_I < 0,001$), коефіцієнту R/V ($P_f < 0,001$, $P_I < 0,001$) та значень оптичної густини забарвлення на вільні аміногрупи білків в міоцитах ($P_f < 0,001$, $P_I = 0,021$), що узгоджувалося зі ступенем анемії.

В основних групах – випадках вагітності при ЗДАВ з клінічними ознаками хронічної плацентарної недостатності значення досліджуваних параметрів збільшувалися відповідно до ступеня анемії: питомий об'єм лейоміоцитів у стані хромотропофілії ($P_M < 0,001$, $P_{MI} < 0,001$, $P_{MII} = 0,003$), показники окиснювальної

модифікації білків ($P_M < 0,001$, $P_{MI} < 0,001$, $P_{MII} = 0,001$) та обмеженого протеолізу у цитоплазмі м'язових клітин ($P_M < 0,001$, $P_{MI} < 0,001$, $P_{MII} = 0,001$) суттєво перевищували показники груп гестації при ЗДАВ без МПН.

Таблиця 3.2.2.2.

Морфометрична та гістохімічна оцінка морфо-функційного стану лейоміоцитів у проекції матково-плацентарної ділянки (основні групи) ($M \pm m$)

Показник / одиниці вимірювання	Основні групи		
	МПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	МПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	МПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Питомий об'єм лейоміоцитів у стані хроматропофілії при гістохімічному забарвленні за Н.З.Слінченко (%)	17,5±0,21 $P_M = 0,006$ $P_I = 0,011$	26,4±0,22 $P_M = 0,001$ $P_{II} = 0,006$ $P_{MI} = 0,015$	32,5±0,22 $P_M < 0,001$ $P_{MI} < 0,001$ $P_{MII} = 0,003$
Коефіцієнт R/B при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo	1,22±0,013 $P_M = 0,002$ $P_I = 0,018$	1,26±0,012 $P_M < 0,001$ $P_{II} = 0,005$ $P_{MI} = 0,015$	1,36±0,014 $P_M < 0,001$ $P_{MI} < 0,001$ $P_{MII} = 0,001$
Вільні аміногрупи білків при гістохімічному забарвленні за А.Yasuma та Т.Ichikava (в.о.опт.густини)	0,193±0,0012 $P_M = 0,003$ $P_I = 0,015$	0,199±0,0014 $P_M < 0,001$ $P_{II} = 0,014$ $P_{MI} = 0,021$	0,218±0,0012 $P_M < 0,001$ $P_{MI} < 0,001$ $P_{MII} = 0,001$

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_M – вірогідність розбіжності від МПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без МПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без МПН, P_{MI} – від групи МПН зі ЗДАВ I ст, P_{MII} – від МПН зі ЗДАВ II ст.

Особливо примітним було різке зростання питомого об'єму хромотропофільних лейоміоцитів при ЗДАВ III ступеня: у 2,4 рази порівняно зі ЗДАВ II ступеня без МПН та майже у 40 разів порівняно з фізіологічною вагітністю.

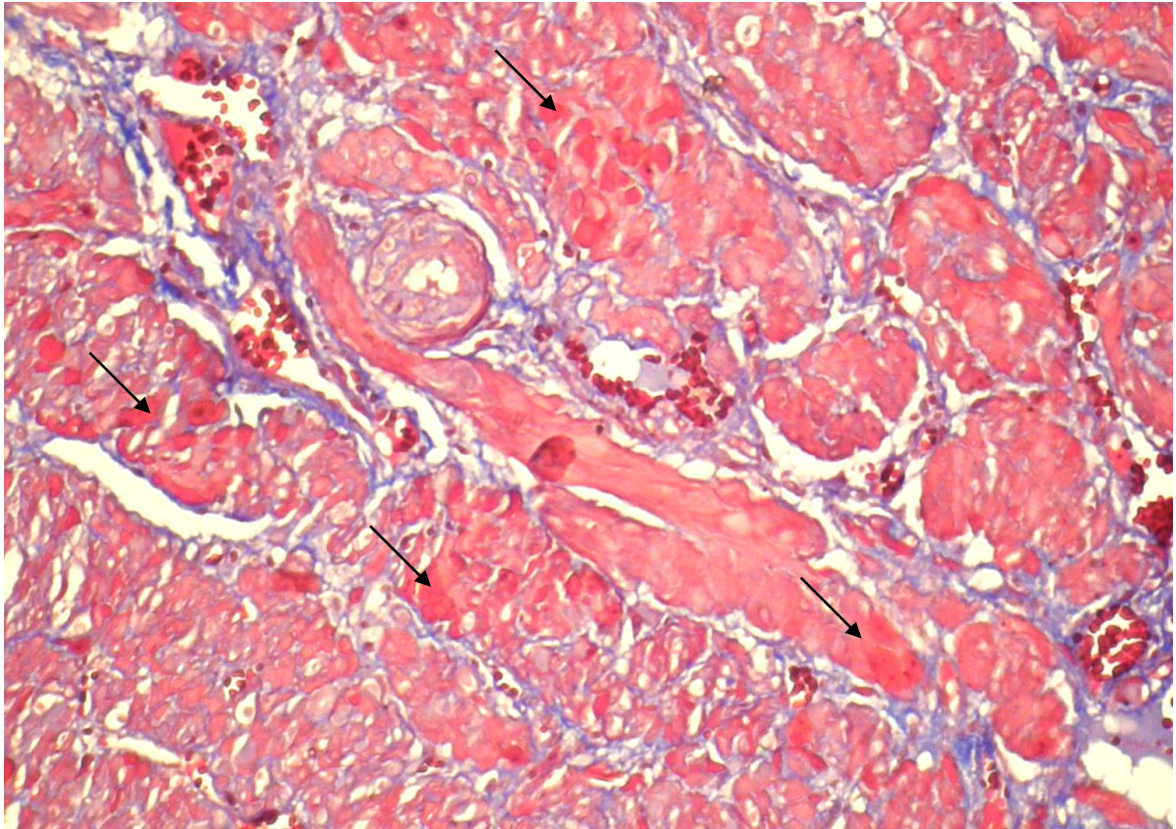


Рис. 3.2.2.2. Міометрій у проекції матково-плацентарної ділянки у 39 – 40 тижнів вагітності при ЗДАВ без хронічної плацентарної недостатності, лейоміоцити у стані хромотропофілії. Забарвлення хромотропом-водним блакитним за Н.З.Слінченко. Об.10^x, Ок.10^x.

Таким чином, на підставі аналізу гістохімічних властивостей лейоміоцитів залежно від ступеня залізодефіцитної анемії, тобто ступеня гестаційної незрілості матково-плацентарної ділянки (враховуючи результати дослідження, викладені у попередньому розділі), можна вважати, що в міометрії у проекції матково-плацентарної ділянки наявні морфологічні передумови для розвитку скоротливої дисфункції міометрію.

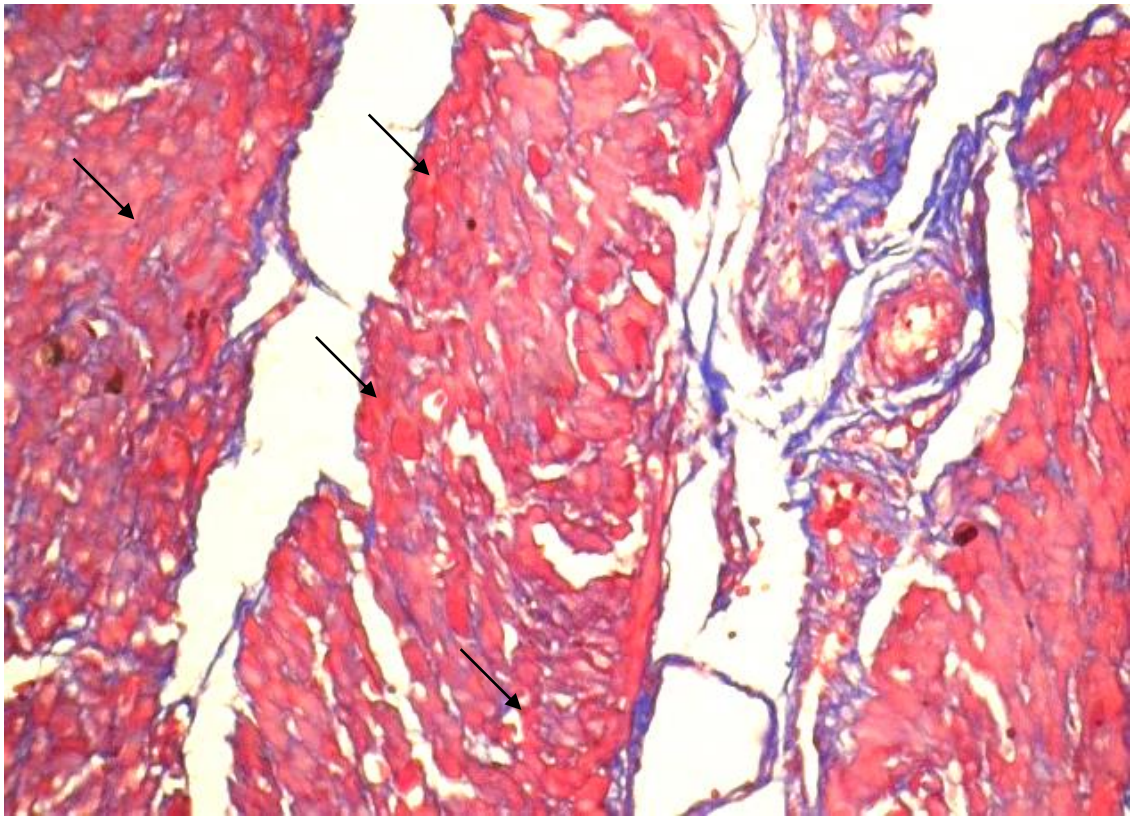


Рис. 3.2.2.3. Міометрій у проекції матково-плацентарної ділянки у 39 – 40 тижнів вагітності при ЗДАВ та хронічної недостатності посліду, наростання хромотропофілії лейоміоцитів. Забарвлення хромотропом-водним блакитним за Н.З.Слнченко. Об.10^x, Ок.10^x.

3.2.3. Морфометричний та гістохімічний аналіз стромального компонента міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки.

Серед змін, які спостерігаються в структурах матково-плацентарного комплексу при різноманітній хронічній патології, важливою є патологічна колагенізація або фіброз стромы. Фіброз є добре відомим патологічним процесом, який визначається гіперпродукцією позаклітинного матриксу, де колагени є переважаючими компонентами. Сімейство колагенів включає двадцять вісім типів і регулює клітинну проліферацію та міграцію, взаємодію клітинної матриці та клітинну сигналізацію. Крім того, нові дослідження показали, що колаген має контрастний вплив на фізіологію різних органів: зокрема, колаген може стимулювати ангіогенез, зменшувати проліферацію та інвазію клітин [292, 417].

На сьогодні процеси колагенізації в матково-плацентарному комплексі морфологічними методами вивчені при гестозах ЕРН (Pijnenborg R., Brosens I.,

Odegard R.A., Labarrere C.A., Vatten L.J., Nilsen S.T., Woo J.), передчасному відшаруванні плаценти (Mayer C., Joseph K., Bergen R.), хоріоамніонітах та базальних децидуїтах (Давиденко І.С., Іліка В.В.), однак в міометрії у проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних не досліджувалися [32, 97, 102, 169, 206, 272, 358].

Колагенова мережа – це метаболічно активна структура в тому сенсі, що баланс між синтезом і деградацією колагену є циклічний і регулюється фібробластами та міофібробластами. Серед численного ряду факторів, які впливають на ці процеси, за даними світової літератури, важливу роль відіграють матриксні металопротеїнази [133, 292, 304, 417]. Стосовно проблеми чинників і механізмів інтенсифікації синтезу сполучної тканини в умовах патології припускається, що такими є продукти некрозу клітин і структур, різних за хімічним складом або продукти перетравлення цих структур в макрофагах після їхнього захоплення [123, 169, 278].

У цьому дослідженні виявлено та описано у попередньому розділі, що в умовах помірного залізодефіциту та хронічної гіпоксії (при ЗДАВ I – II ступеня), спостерігається поглиблення інвазії цитотрофобласта у структури матково-плацентарної ділянки та збільшення дистанції вистилки ендотелійзаміщуючим ЦТ стінок артерій з інкорпорацією у їх міометріальні сегменти.

При залізодефіцитній анемії III ступеня констатовано зниження активності матриксних металопротеїназ 2 і 9 екстравільозного цитотрофобласта на фоні посилення процесів Вах-залежного апоптозу, а також наростання дисциркуляторних явищ з ознаками венозного застою в МПД.

На підставі викладеного, а також виявлених морфологічних ознак альтерації лейоміоцитів, було зроблено припущення щодо наявності в умовах ЗДАВ при гестаційній незрілості матково-плацентарної ділянки можливих патогенетичних чинників змін стромального компонента міометрію у проекції плацентарного ложа.

Типовий вигляд біоптату міометрію при фізіологічній вагітності з контрастною візуалізацією дифузної та периваскулярної стромы представлено на рисунку 3.2.3.1.

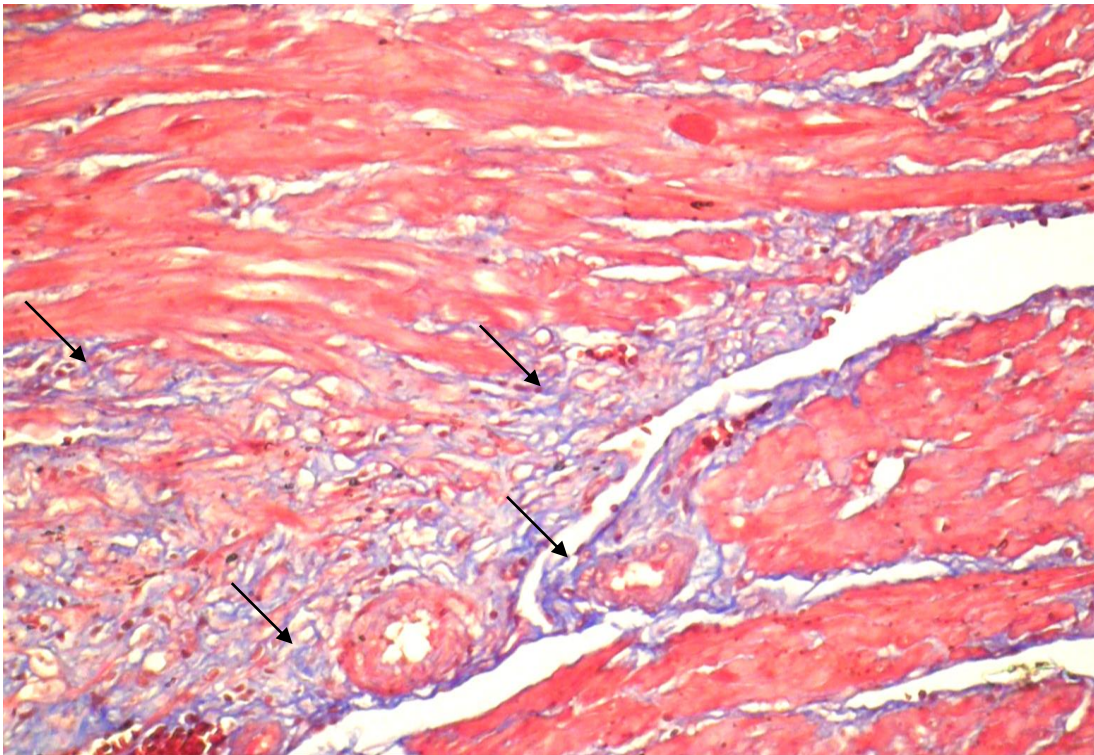


Рис. 3.2.3.1. Міометрій у проекції матково-плацентарної ділянки у 39 – 40 тижнів фізіологічної вагітності, строма. Забарвлення хромотропом-водним блакитним за Н.З.Слінченко. Об.10^x, Ок.10^x.

Результати морфометричного і гістохімічного аналізу стромального компонента міометрію у проекції МПД в аспекті ЗДАВ подані у таблицях 3.2.3.1 і 3.2.3.2.

У цьому дослідженні вперше встановлені морфологічні параметри норми стромального компонента міометрія у проекції МПД при фізіологічній вагітності за показниками питомого об'єму стромы, колагенових волокон в межах стромы та оптичної густини гістохімічного забарвлення колагенових волокон.

У спостереженнях при ЗДАВ за відсутності хронічної плацентарної недостатності порівняно з контролем виявлено зростання значень всіх вказаних параметрів згідно зі ступенем анемії ($P_f < 0,001$, $P_I \leq 0,025$).

Варто відмітити переважання виявлених змін у стромі периваскулярно, що, ймовірно, можна трактувати як реакцію на гіпоксію, а щодо периартеріальної локалізації на межі з МПД – відносною близькістю клітин екстравільозного трофобласта та їхньою інвазивною потенцією.

Таблиця 3.2.3.1.

**Морфометричний та гістохімічний аналіз стромального компонента
міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки
(групи порівняння) ($M \pm m$)**

Показник / одиниці вимірювання	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	МПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без МПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Оптична густина гістохімічного забарвлення колагенових волокон за Н.З.Слінченко (в.о.опт.густини)	0,264±0,012	0,278±0,013 Pф=0,034	0,281±0,011 Pф=0,015	0,284±0,12 Pф<0,001 PI<0,001
Питомий об'єм колагенових волокон в межах стромі при гістохімічному забарвленні за Н.З.Слінченко (%)	42,5±0,22	47,3±0,021 Pф=0,038	46,4±0,021 Pф=0,012	48,5±0,022 Pф<0,001 PI<0,001
Питомий об'єм стромі при гістохімічному забарвленні за Н.З.Слінченко (%)	10,5±0,22	14,3±0,21 Pф=0,036	18,5±0,021 Pф=0,005	19,6±0,022 Pф<0,001 PI=0,025

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Pф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, PI – зі ЗДАВ I ст.

У спостереженнях основних груп при ЗДАВ без МПН за всіма досліджуваними параметрами стромального компонента виявлено прогресуюче

відповідно до ступеня анемії наростання показників порівняно з контролем, із досягненням максимальних значень при ЗДАВ III ступеня: 2,7-кратне збільшення відсотку питомого об'єму строми ($P_M < 0,001$, $P_{MI} < 0,001$, $P_{MII} = 0,011$), 1,5-кратне – питомого об'єму колагенових волокон в межах строми ($P_M < 0,001$, $P_{MI} < 0,001$, $P_{MII} = 0,008$) і 1,2-кратне – значень оптичної густини гістохімічного забарвлення колагенових волокон ($P_M < 0,001$, $P_{MI} < 0,001$, $P_{MII} = 0,005$).

Таблиця 3.2.3.2.

**Морфометричний та гістохімічний аналіз стромального компонента
міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки
(основні групи) ($M \pm m$)**

Показник / одиниці вимірювання	Основні групи		
	МПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	МПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	МПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Оптична густина гістохімічного забарвлення колагенових волокон за Н.З.Слінченко (в.о.опт.густина)	0,286±0,013 $P_M = 0,006$ $P_I = 0,011$	0,295±0,012 $P_M = 0,006$ $P_{II} = 0,001$ $P_{MI} = 0,015$	0,320±0,012 $P_M < 0,001$ $P_{MI} < 0,001$ $P_{MII} = 0,005$
Питомий об'єм колагенових волокон в межах строми при гістохімічному забарвленні за Н.З.Слінченко (%)	53,3±0,22 $P_M = 0,002$ $P_I = 0,018$	58,5±0,21 $P_M = 0,012$ $P_{II} = 0,005$ $P_{MI} = 0,025$	63,7±0,22 $P_M < 0,001$ $P_{MI} < 0,001$ $P_{MII} = 0,008$
Питомий об'єм строми при гістохімічному забарвленні за Н.З.Слінченко (%)	22,5±0,21 $P_M = 0,003$ $P_I = 0,015$	24,1±0,21 $P_M < 0,001$ $P_{II} = 0,015$ $P_{MI} = 0,024$	28,5±0,22 $P_M < 0,001$ $P_{MI} < 0,001$ $P_{MII} = 0,011$

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_M – вірогідність розбіжності від МПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без МПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без МПН, P_{MI} – від групи МПН зі ЗДАВ I ст, P_{MII} – від МПН зі ЗДАВ II ст.

Щодо локалізації виявлених особливостей по суті фіброзу міометрію (колагенізації стромы) можна відмітити в першу чергу його периваскулярний характер: навколо артерій, а щодо венозних судин та мікроциркуляторного русла – особливо інтенсивний у разі застійних явищ і тромбозу.

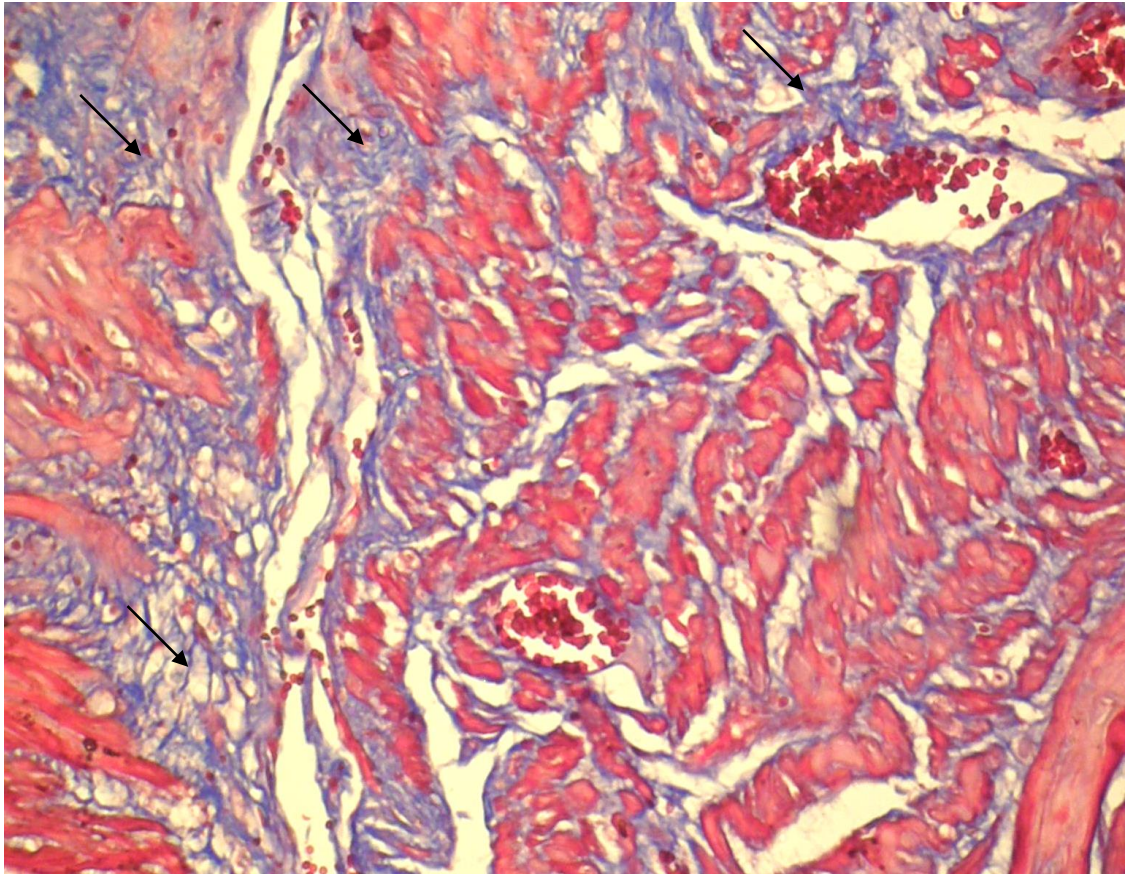


Рис. 3.2.3.2. Міометрій у проекції матково-плацентарної ділянки у 39 – 40 тижнів вагітності при ЗДАВ без хронічної плацентарної недостатності, колагенізація стромы переважно периваскулярно. Зabarвлення хромотропом-водним блакитним за Н.З.Слінченко. Об.10^x, Ок.10^x.

При ЗДАВ інтенсифікація колагеноутворення з надлишковим розвитком дифузної стромы співпадала з ділянками та відповідала ступеню хромотропофілії лейоміоцитів.

Отож, беручи до уваги думку Feng Y, Chen X. [169], що колаген I пригнічує проліферацію та інвазію трофобласта, в регуляції якої важливу роль відіграють у тому числі віментин і матриксні металопротеїнази, можна стверджувати, що процеси цитотрофобластичної інвазії та зміни міометрію у

проекції плацентарного ложа в принципі є взаємозалежними і потенціюють одні інших. Особливо актуальним цей зв'язок стає в умовах залізодефіциту і гіпоксії.

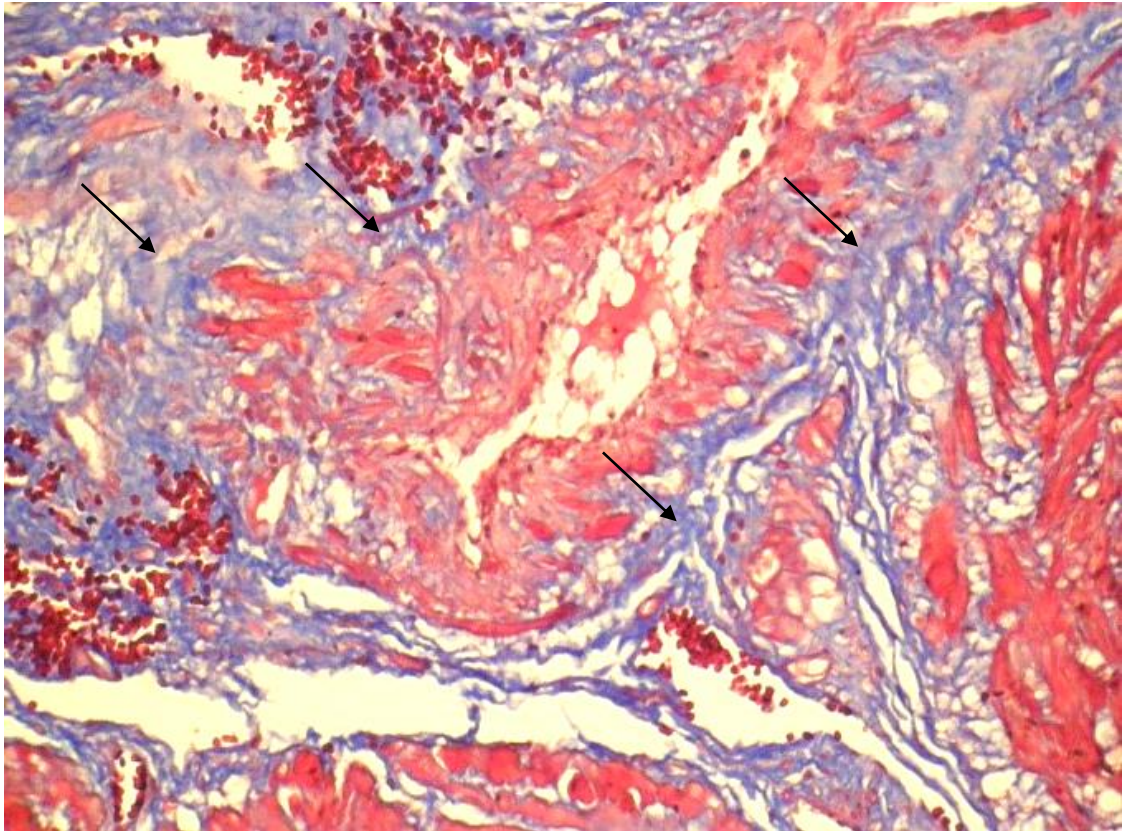


Рис. 3.2.3.3. Міометрій у проекції матково-плацентарної ділянки у 39 – 40 тижнів вагітності при ЗДАВ із хронічною плацентарною недостатністю: артерія, колагенізація строми. Забарвлення хромотропом-водним блакитним за Н.З.Слінченко. Об.10^x, Ок.10^x.

Дисперсійний аналіз з обрахуванням за методом Снедекора сили впливу ЗДАВ на основні показники морфо-функційного стану міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки продемонстрував високі цифри: для питомого об'єму лейоміоцитів у стані хромотропофілії – 33,7% ($p=0,014$), питомого об'єму колагенових волокон в межах строми – 24,4% ($p=0,016$). Вірогідність статистичного висновку обраховано за F-критерієм Фішера.

Таким чином, на підставі викладених у цьому розділі результатів дослідження, можна сформулювати наступні висновки:

1. В проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії в міометріальних сегментах спіральних артерій та мікроциркуляторному руслі

виявлені ознаки грубого ушкодження ендотелію на фоні дисциркуляторних явищ у плацентарному ложі, інтенсифікацію окиснювальної модифікації білків та хромотропофілію лейоміоцитів, колагенізацію строми міометрію, що можна розцінювати як фактори втрати міометріального контролю над гемодинамікою у матково-плацентарній ділянці та морфологічні прояви скоротливої дисфункції міометрію.

2. Виявлення підсиленої імуногістохімічної експресії фактору von Willebrand як маркера раннього тромбоутворення в судинах міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії слід розцінювати як ознаки готовності до запуску каскаду патологічних реакцій та розвитку акушерських ускладнень, пов'язаних у тому числі, із порушенням тонуусу міометрію, про зміну якого можна судити по підвищенню резистентності кровотоку в маткових артеріях.

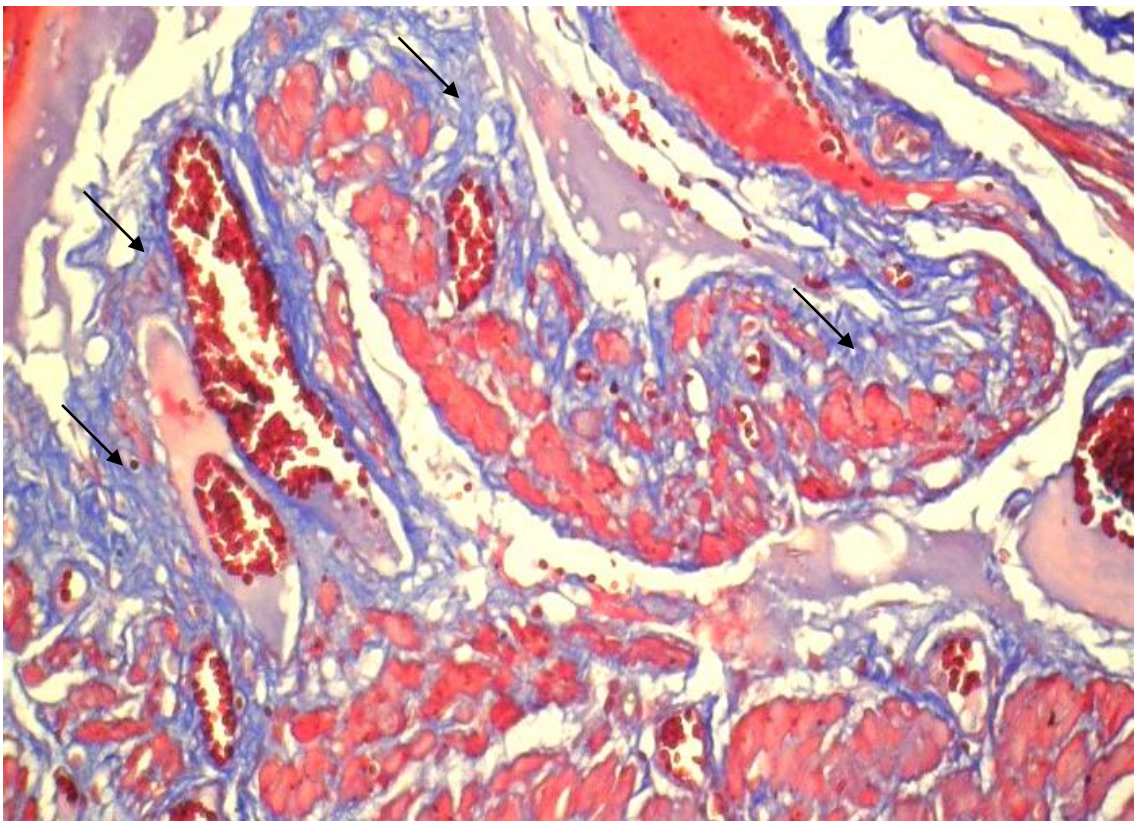


Рис. 3.2.3.4. Міометрій у проекції матково-плацентарної ділянки у 39 – 40 тижнів вагітності при ЗДАВ із хронічною плацентарною недостатністю: судини різних типів, посилення колагенізації строми. Забарвлення хромотропом-водним блакитним за Н.З.Слінченко. Об.10^x, Ок.10^x.

Тлумачення виявлених морфологічних особливостей міометрію у проекції плацентарного ложа полягають в наступному: при вагітності на фоні залізодефіцитної анемії розлади ендотелійзалежної вазодилатації міометріальних сегментів матково-плацентарних артерій, регуляції тонуусу міометрію, порушення венозного відтоку від МПД та дренажу інтервільозного простору спричиняють гіпоперфузію котиледонів і ушкодження синцитіотрофобласта хоріального дерева плаценти з розвитком плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності.

Основні положення даного розділу відображені в публікаціях:

1. Tiulienieva OA., Davydenko IS, Garvasiuk OV, Hoian AV. Immunohistochemical study of von Willebrand's factor as a marker of endothelial dysfunction of utero-placental area and myometrium in pregnancy. Archives of the BALKAN MEDICAL UNION ISSN-L 1584-9244. 2019;54(3):508-513. DOI: 10.31688/abmu.2019.54.3.17
2. Тюленєва ОА, Давиденко ІС, Гоян АВ, Ясніковська СМ. Імуногістохімічна оцінка експресії фактору von Willebrand в ендотелії судин міометрію в проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19,4(74):81-88. DOI: 10.24061/1727-4338.xix.4.74.2020.12
3. Тюленєва ОА Гістохімічне дослідження процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу в ендотелії судин міометрію в проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(4):58-63. DOI: 10.26693/jmbs06.04.058
4. Тюленєва ОА Імуногістохімічна оцінка експресії віментину в ендотелії судин міометрію в проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних в аспекті хронічної недостатності посліду. Український медичний часопис. 2021;4(144)-VII/VIII:85-88. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.144.213689

3.3 MORFOЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХОРІАЛЬНОГО ДЕРЕВА ПЛАЦЕНТ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІЙ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ

3.3.1. Морфометрична характеристика хоріального дерева.

У цьому дослідженні морфологічними методами вивчено 140 плацент, які отримували під час операції кесарського розтину одночасно із забором біоптатів матково-плацентарної ділянки та міометрію відповідних груп спостережень: фізіологічної вагітності та гестації при залізодефіцитній анемії з наявними клінічними ознаками хронічної плацентарної недостатності і без них. Дослідження плацент проводилося відповідно до наказу МОЗ України № 417 від 19.08.2004 р. (форма № 013–2/0) «Протокол патологоанатомічного дослідження посліду».

Вивчення органного рівня організації посліду включало визначення органометричних параметрів плаценти, пуповини та вільних плодових оболонок, оцінку варіанту прикріплення пуповини до плаценти, типу розгалуження судин хоріальної пластинки та їх діаметру, описової характеристики материнської поверхні народженої плаценти та особливостей будови котиледонів, враховували також клінічні дані про кількість навколоплідних вод [2, 9, 18, 33, 39].

Площу найбільшого перетину плаценти вимірювали в 1×10^{-4} м² за допомогою прозорої сітки з рівновіддаленими крапками. Об'єм органу визначали у 1×10^{-6} м³ за кількістю витісненої рідини з мірного циліндру. Вимірювали масу плаценти. Периметр найбільшого перетину заміряли у м за допомогою курвіметра. Для оцінки товщини плаценти користувались спеціальним консольним пристроєм, що дозволяє вимірювати з точністю до 1×10^{-4} м. Параметри товщини знімали у 14 позиціях (з рівномірним представництвом центральних, парацентральных та периферійних відділів органу). Вираховували середню арифметичну товщини плаценти та коефіцієнт варіації товщини (в %) в межах органу [9, 18].

Для оцінки форми найбільшого перетину плаценти обраховували коефіцієнт «фактор форми» плоскої фігури за формулою $FF = \sqrt{S} / P$, де S – площа найбільшого перетину плаценти, P – периметр плаценти, а також показник

«ексцентриситет еліпса». Для оцінки форми плаценти як 3-х мірної структури застосували коефіцієнт «площинно-товщинний індекс» (ПТІ), який обраховували за формулою: $ПТІ = \sqrt{S/\bar{H}}$, де S – площа найбільшого перетину плаценти, \bar{H} – середня арифметична товщини. При дослідженні пуповини вимірювали її довжину та середній діаметр, оцінювали видимі пошкодження. У вільних плодових оболонках визначали середню товщину, оцінювали колір, прозорість, блискучість, видимі неозброєним оком пошкодження. Для деяких макроскопічних досліджень використовувалася лупа з триразовим збільшенням. На паралельних пластинчастих розрізах тканини плаценти стереометричним методом визначали питомий об'єм неробочих зон (інфарктів, кіст, великих кальцифікатів та відкладань фібриноїду) [9, 18].

Органометричні параметри плацент спостережень фізіологічного перебігу вагітності та при залізодефіцитній анемії в аспекті хронічної плацентарної недостатності вказані у таблиці 3.3.1.1. Для статистичної оцінки вірогідності розбіжностей був застосований однофакторний дисперсійний аналіз та метод множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса.

Найбільш показові зміни органометричних характеристик плацент відмічено за параметрами: площа найбільшого перетину, об'єм, середня арифметична товщини і площинно-товщинний індекс. У групах спостережень гестації при ЗДАВ зміни цих показників узгоджувалися зі ступенем анемії.

Так, у спостереженнях ХПН при залізодефіцитній анемії порівняно з групами контролю виявлено тенденцію до зменшення об'єму плацент ($P_x=0,031$, $P_xII=0,043$) за рахунок зменшення товщини органу ($P_x=0,035$, $P_xI<0,001$, $P_xII=0,050$). Відомо, що зниження товщини плаценти може розцінюватися як один із проявів ХПН [415]. Одночасно зі зменшенням товщини, залежно від ступеня анемії, відмічалось зростання площі найбільшого перетину плаценти ($P_z=0,005$, $P_x<0,001$, $P_xI=0,002$, $P_xII=0,018$) і збільшення величини показника ПТІ, що описує сплющену форму плаценти ($P_z=0,005$, $P_x<0,001$, $P_xI=0,002$, $P_xII=0,035$). Такі трансформації плаценти вважаються проявом компенсаторної реакції – намагання органу зберегти загальну масу для забезпечення потреб плода [18, 163, 369, 423].

**Органометричні параметри плацент
при фізіологічній вагітності та при хронічній плацентарній недостатності
в аспекті залізодефіцитної анемії вагітних (M±m)**

№ п/п	Органометричний показник	Фізіологічна вагітність (n=20)	ЗДАВ без ХПН (n=38)	ХПН без ЗДАВ (n=20)	ХПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	ХПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	ХПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
1.	Площа найбільшого перетину ($1 \times 10^{-4} \text{ м}^2$)	215±4,0	186±5,5 Pф=0,021	180±5,6 Pф=0,015	233±5,5 Pз=0,005 Pх<0,001	189±5,1 Pх=0,032 PхI=0,009	174±5,6 Pх<0,001 PхI=0,002 PхII=0,018
2.	Об'єм ($1 \times 10^{-6} \text{ м}^3$)	482±8,4	479±7,1 Pф=0,031	467±8,4 Pф=0,005	455±8,7 Pз=0,017 Pх=0,035	465±8,4 Pх=0,045 PхI=0,028	455±8,1 Pх=0,031 PхII=0,043
3.	Периметр найбільшого перетину ($1 \times 10^{-2} \text{ м}$)	53,8±0,74	54,6±0,33 Pф=0,046	56,0±0,36 Pф=0,035	58,6±0,78 Pз=0,030 Pх=0,034	52,5±0,48 Pх=0,032 PхI=0,021	52,2±0,36 Pх=0,031 PхI=0,028 PхII=0,05
4.	Максимальна товщина ($1 \times 10^{-2} \text{ м}$)	2,42±0,049	2,80±0,030 Pф<0,001	2,85±0,039 Pф<0,001	2,09±0,047 Pз<0,001 Pх<0,001	2,41±0,032 Pх=0,015 PхI=0,005	2,39±0,041 Pх<0,001 PхI=0,017 PхII=0,037
5.	Середня арифметична товщини ($1 \times 10^{-2} \text{ м}$)	2,31±0,032	2,59±0,021 Pф<0,015	2,68±0,031 Pф<0,015	1,96±0,044 Pз<0,001 Pх<0,001	2,54±0,027 Pх=0,035 PхI<0,001	2,55±0,026 Pх=0,035 PхI<0,001 PхII=0,050
6.	Коефіцієнт варіації товщини (%)	14,4±0,81	8,4±0,91 Pф<0,001	9,7±0,63 Pф=0,021	12,0±0,65 Pз=0,015 Pх=0,008	8,1±0,85 Pх=0,033 PхI=0,012	9,0±0,64 Pх=0,048 PхI=0,005 PхII=0,041
7.	Фактор форми плоскої фігури	0,25±0,006	0,26±0,006 Pф=0,045	0,24±0,006 Pф=0,045	0,24±0,008 Pз=0,042	0,27±0,008 Pх=0,035 PхI=0,038	0,26±0,007 Pх=0,038 PхI=0,041 PхII=0,045
8.	Ексцентриситет еліпса	0,41±0,015	0,44±0,012 Pф=0,037	0,42±0,013 Pф=0,042	0,46±0,017 Pз=0,039 Pх=0,026	0,44±0,008 Pх=0,041 PхI=0,045	0,41±0,004 Pх=0,042 PхI=0,025 PхII=0,019
9.	Площинно-товщинний індекс	6,21±0,086	5,48±0,072 Pф=0,007	5,10±0,061 Pф=0,015	7,81±0,065 Pз=0,005 Pх<0,001	5,45±0,061 Pх=0,035 PхI=0,005	5,08±0,060 Pх=0,045 PхI=0,002 PхII=0,035

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Pф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, Pз– зі ЗДАВ без ХПН, Pх – з ХПН без ЗДАВ, PхI – з ХПН зі ЗДАВ I ст, PхII – з ХПН зі ЗДАВ II ст.

Типовий вигляд материнської поверхні плаценти при вагітності з клінічними ознаками хронічної плацентарної недостатності при ЗДАВ проілюстровано за допомогою рисунка 3.3.1.1.



Рис. 3.3.1.1. Вигляд материнської поверхні плаценти при вагітності з клінічними ознаками хронічної плацентарної недостатності при ЗДАВ у 39-40 тижнів: неповне формування борозен, які розділяють котиледони.

В результаті гістологічного дослідження хоріону плацент із застосуванням методики з хромотропом водним блакитним за Н.З.Слінченко у всіх групах дослідження порівняно з плацентами при фізіологічній вагітності виявлено ознаки гальмування розвитку хоріального дерева – більшого відсотку гестаційно менш зрілих хоріальних ворсинок, а саме: стовбурових «ранніх», мезенхімальних, ембріональних, проміжних незрілих, а також трофобластичних та вільозних відростків. Ознакою гальмування розвитку хоріального дерева є також порушення переходів термінальних ворсинок у термінальні «спеціалізовані» форми. Тлумачення знайдених змін у структурі плаценти полягає в тому, що гальмування

розвитку хоріального дерева автоматично має призводити до розвитку хронічної недостатності плаценти [18].

Відсоткове співвідношення різних типів хоріальних ворсинок, а також трофобластичних і вільозних відростків при фізіологічній вагітності та при ЗДАВ в аспекті хронічної плацентарної недостатності подано у таблицях 3.3.1.2 і 3.3.1.3.

Слід відмітити, що згідно з показниками таблиці 3.3.1.2, у плацентах спостережень перебігу вагітності при ЗДАВ без клінічних ознак ХПН були встановлені явища порушення дозрівання хоріального дерева, вираженість яких узгоджувалася зі ступенем анемії. Вказаний факт означає, що ці спостереження, ймовірно, є компенсованими формами ХПН при ЗДАВ (без дефіциту маси плода, новонародженого), тобто морфологічні зміни (порушення дозрівання хоріального дерева) не призвели до клінічного маніфесту плацентарної недостатності у зв'язку з розвитком достатніх компенсаторних змін у плаценті.

Отже, при залізодефіцитній анемії, залежно від її ступеня, навіть за відсутності клінічних ознак ХПН, у зв'язку із гестаційною незрілістю хоріону створюються морфологічне підґрунтя для розвитку недостатності плаценти.

У зв'язку з тим, що плаценти спостережень вагітності при ЗДАВ як з наявними клінічними ознаками ХПН, так і без них, мали ряд органометричних відмінностей порівняно з плацентами з фізіологічним перебігом гестації, а гістологічна картина хоріону мала ознаки гальмування розвитку вільозних структур, важливо було оцінити гетероморфізм хоріального дерева, адже відомо, що однією із морфологічних пристосувальних реакцій плаценти при хронічній її патології є інтенсифікація продукції нових хоріальних ворсинок, особливо в маргінальних відділах органу [95, 110, 163, 358, 369, 419, 453].

Горизонтальний гетероморфізм визначали як інтегральну розбіжність між котиледонами периферійної частини та решти котиледонів плаценти, вертикальний гетероморфізм оцінювали як інтегральну розбіжність між зоною, окресленою половиною вертикальної відстані від хоріальної пластинки вниз, та зоною, окресленою половиною вертикальної відстані від базальної пластинки вгору [18].

Відсоткове співвідношення різних типів вільозних утворень хоріального дерева плаценти у 39-40 тижнів фізіологічної вагітності та гестації при ЗДАВ (групи порівняння) (M±m)

Типи вільозних утворень	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	ХПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без ХПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Стовбурові «ранні» ворсинки	0,1±0,01	1,4±0,04 Pф=0,037	0,2±0,01 Pф=0,037	0,2±0,03 Pф=0,036 PI=0,046
Стовбурові «пізні» ворсинки	4,0±0,21	2,8±0,12 Pф=0,037	4,8±0,12 Pф=0,037	4,9±0,12 Pф=0,036 PI=0,046
Трофобластичні та вільозні відростки	1,1±0,04	2,5±0,11 Pф=0,037	2,0±0,10 Pф=0,037	2,6±0,11 Pф=0,036 PI=0,046
Мезенхімальні ворсинки	0,4±0,02	1,3±0,04 Pф=0,037	0,4±0,03 Pф=0,037	0,4±0,02 Pф=0,036 PI=0,046
Ембріональні ворсинки	0,6±0,05	1,6±0,05 Pф=0,037	1,2±0,12 Pф=0,037	1,2±0,14 Pф=0,036 PI=0,046
Проміжні незрілі ворсинки	3,0±0,14	9,3±0,16 Pф=0,037	3,1±0,18 Pф=0,037	4,7±0,17 Pф=0,036 PI=0,046
Проміжні зрілі ворсинки	14,9±0,82	20,8±0,95 Pф=0,037	20,4±0,96 Pф=0,037	22,4±0,94 Pф=0,036 PI=0,046
Термінальні ворсинки	38,4±1,23	32,4±1,01 Pф=0,037	58,8±1,96	56,5±1,95 Pф=0,036 PI=0,046
Термінальні «спеціалізовані» ворсинки	37,5±1,16	27,9±1,22 Pф=0,037	9,1±0,43	7,1±0,42 Pф=0,036 PI=0,046

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Pф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, PI – зі ЗДАВ I ст.

Типова гістологічна картина хоріального дерева плацент спостережень з фізіологічним перебігом вагітності та при ЗДАВ в аспекті ХПН показана на рисунку 3.3.1.2.

Відсоткове співвідношення різних типів вільозних утворень хоріального дерева плаценти у 39-40 тижнів фізіологічної вагітності та гестації при ЗДАВ (основні групи) ($M \pm m$)

Типи вільозних утворень	Основні групи		
	ХПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	ХПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	ХПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Стовбурові «ранні» ворсинки	1,6±0,03 P _x =0,028 P _I =0,035	1,9±0,02 P _x =0,045 P _{II} =0,027 P _{xI} =0,037	2,4±0,16 P _x =0,041 P _{xI} =0,034 P _{xII} =0,046
Стовбурові «пізні» ворсинки	3,2±0,12 P _x =0,028 P _I =0,035	4,2±0,18 P _x =0,045 P _{II} =0,027 P _{xI} =0,037	5,5±0,38 P _x =0,041 P _{xI} =0,034 P _{xII} =0,046
Трофобластичні та вільозні відростки	2,9±0,12 P _x =0,028 P _I =0,035	3,0±0,14 P _x =0,045 P _{II} =0,027 P _{xI} =0,037	3,1±0,20 P _x =0,041 P _{xI} =0,034 P _{xII} =0,046
Мезенхімальні ворсинки	1,3±0,04 P _x =0,028 P _I =0,035	0,9±0,05 P _x =0,045 P _{II} =0,027 P _{xI} =0,037	0,6±0,05 P _x =0,041 P _{xI} =0,034 P _{xII} =0,046
Ембріональні ворсинки	1,6±0,06 P _x =0,028 P _I =0,035	1,5±0,07 P _x =0,045 P _{II} =0,027 P _{xI} =0,037	1,4±0,12 P _x =0,041 P _{xI} =0,034 P _{xII} =0,046
Проміжні незрілі ворсинки	9,0±0,17 P _x =0,028 P _I =0,035	9,3±0,14 P _x =0,045 P _{II} =0,027 P _{xI} =0,037	9,6±0,49 P _x =0,041 P _{xI} =0,034 P _{xII} =0,046
Проміжні зрілі ворсинки	25,8±0,93 P _x =0,028 P _I =0,035	34,4±0,91 P _x =0,045 P _{II} =0,027 P _{xI} =0,037	37,6±1,16 P _x =0,041 P _{xI} =0,034 P _{xII} =0,046
Термінальні ворсинки	33,7±1,04 P _x =0,028 P _I =0,035	35,4±1,01 P _x =0,045 P _{II} =0,027 P _{xI} =0,037	36,0±1,22 P _x =0,041 P _{xI} =0,034 P _{xII} =0,046
Термінальні «спеціалізовані» ворсинки	20,9±1,26 P _x =0,028 P _I =0,035	9,4±1,19 P _x =0,045 P _{II} =0,027 P _{xI} =0,037	3,8±0,14 P _x =0,041 P _{xI} =0,034 P _{xII} =0,046

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_x – вірогідність розбіжності від ХПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без ХПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без ХПН, P_{xI} – від групи ХПН зі ЗДАВ I ст., P_{xII} – від ХПН зі ЗДАВ II ст.

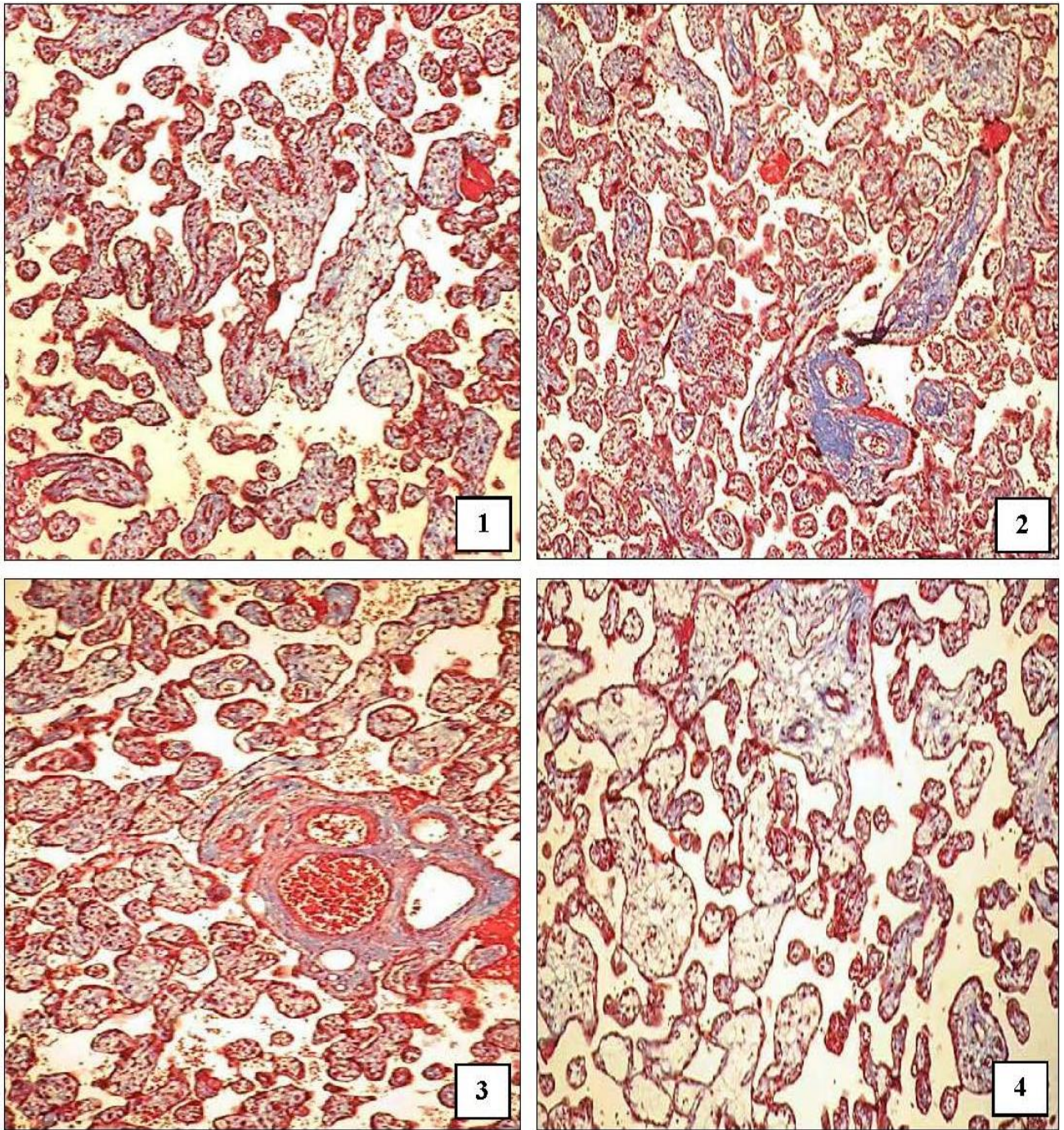


Рис. 3.3.1.2. Хоріальне дерево плацент з фізіологічним перебігом вагітності та при ЗДАВ в аспекті хронічної плацентарної недостатності у 39-40 тижнів: 1 – фізіологічний перебіг вагітності, структура хоріального дерева відповідає терміну; 2 – гестація при ЗДАВ без ознак ХПН, наявні ознаки гальмування розвитку хоріального дерева; 3 – вагітність з клінічними проявами ХПН без ЗДАВ, недостатня кількість термінальних і термінальних «спеціалізованих» ворсинок; 4 – гестація з клінічними проявами ХПН при ЗДАВ, суттєвий дефіцит термінальних і термінальних «спеціалізованих» ворсинок на фоні переважання гестаційно менш зрілих типів хоріальних ворсинок. Хромотроп водний блакитний за Н.З.Слнченко. Об.4^x, Ок.10^x.

Для вимірювання гетероморфізму було використано спеціальний показник «інтегральний коефіцієнт відмінності зон плаценти» (ІКВЗП) [29], який обраховується за формулою:

$$IKB3P = \frac{K1 + K2 + \dots + Kn}{N}$$

де K – відношення більшого відсотка певного типу хоріальних ворсинок в одній зоні плаценти до меншого відсотка в іншій зоні плаценти. Розраховується для кожного наявного типу хоріальних ворсинок окремо ($K1, K2, \dots, Kn$), N – кількість типів ворсинок.

N – кількість типів хоріальних ворсинок у конкретній плаценті.

Величина показника ІКВЗП відповідно до його конструкції не може бути меншою за одиницю, що означає абсолютну подібність зон. Чим вищим за одиницю є показник – тим більше відмінність між зонами плаценти, тобто має місце більший гетероморфізм.

В результаті проведених обрахунків підтвержені дані [29, 110], що у плацентах в принципі має місце горизонтальний та вертикальний гетероморфізм. Зокрема, в плацентах з фізіологічною вагітністю показник ІКВЗП становив $1,94 \pm 0,24$. При ЗДАВ I та II ступеня без клінічних ознак хронічної плацентарної недостатності за даним показником має місце зменшення розбіжності між зонами плаценти – $1,85 \pm 0,13$. Відбувається це за рахунок збільшення відсотку проліферуючих елементів (трофобластичних та вільозних відростків) і низько диференційованих типів хоріальних ворсинок, що вказує на «включення» резервів хоріону і, як результат – зростання площі найбільшого перетину плаценти.

У плацентах спостережень гестації при ЗДАВ з ХПН показник ІКВЗП становив $1,34 \pm 0,26$, що є відображенням порушення реалізації резервного механізму маргінальної зони плаценти і співпадає з результатами макроскопічного дослідження посліду.

Одним із можливих проявів ХПН може бути надмірний розвиток колагенових волокон в стромі хоріальних ворсинок. Склероз хоріону є суттєвою

морфологічною передумовою для погіршення обмінних процесів між кров'ю матері і плода, який також може зумовити порушення перебудов мікроциркуляторного русла ворсинок під час формування синцитіокапілярних мембран та дефіцит термінальних «спеціалізованих» ворсинок.

В результаті оцінки ступеня колагенізації вільозних структур в плацентах при ЗДАВ як з клінічними проявами ХПН, так і без них, не було виявлено статистично вірогідного склерозу у жодному типі хоріальних ворсинок ($P=0,05$). Це можна пояснити описаним вище порушенням дозрівання хоріального дерева, адже незрілість хоріальних ворсинок супроводжується порівняно низьким розвитком волокнистого компонента строми [415].

3.3.2. Імуногістохімічне дослідження плацентарних гормонів у трофобласті хоріальних ворсинок плаценти.

Принципово важливим критерієм оцінки ступеня зрілості хоріального дерева, синтетичної активності трофобласта є рівень продукції плацентарних гормонів. Отже, цей критерій є ключовим і в процедурі діагностики хронічної плацентарної недостатності [2, 3, 4, 8].

Для останніх тижнів вагітності серед гормонів плаценти найбільше значення має плацентарний лактоген, який у III триместрі синтезується головним чином синцитіотрофобластом хоріону [40, 447]. Для вивчення концентрації останнього у синцитіотрофобласті хоріальних ворсинок використано імуногістохімічну методику з первинними антитілами проти плацентарного лактогену з оцінкою інтенсивності імуноекспресії гормону мікроденситометричним методом.

Результати імуногістохімічних досліджень з визначення концентрації плацентарного лактогену у синцитіотрофобласті хоріальних ворсинок плацент з фізіологічним перебігом вагітності та при ЗДАВ в аспекті хронічної плацентарної недостатності подано у таблицях 3.3.2.1 і 3.3.2.2.

Суттєве зниження середньої концентрації плацентарного лактогену у синцитіотрофобласті хоріальних ворсинок ($P_{II}=0,027$, $P_x=0,041$, $P_{xI}=0,034$,

$P_{xII}=0,038$) відмічено у всіх спостереженнях гестації з клінічними ознаками хронічної плацентарної недостатності, особливо при поєднанні ЗДАВ II – III ступеня та ХПН. В цих групах зменшення величин оптичної густини ПЛ узгоджувалося зі ступенем анемії. Водночас, не виявлено статистично вірогідного зниження концентрації гормону у синцитіотрофобласті хоріону плацент груп зі ЗДАВ I – II ступеня без ХПН ($P_{\phi}=0,041$, $P_I=0,046$). Можливо, цей факт відносної збереженості гормонсинтетичної функції хоріону дозволяє пояснити відсутність клінічних проявів ХПН в даних спостереженнях.

Таблиця 3.3.2.1.

**Оптична густина імуногістохімічного забарвлення
на плацентарний лактоген та плацентарну лужну фосфатазу
у трофобласті хоріальних ворсинок плаценти (групи порівняння) ($M \pm m$)**

Оптична густина забарвлення (в.о.опт.густини)	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	ХПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без ХПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Плацентарний лактоген	0,345±0,0027	0,326±0,0034 $P_{\phi}=0,037$	0,342±0,0030 $P_{\phi}=0,047$	0,340±0,0037 $P_{\phi}=0,041$ $P_I=0,046$
Плацентарна лужна фосфатаза	0,236±0,0015	0,208±0,0014 $P_{\phi}=0,028$	0,227±0,0016 $P_{\phi}=0,036$	0,218±0,0018 $P_{\phi}=0,031$ $P_I=0,022$

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_{ϕ} – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, P_I – зі ЗДАВ I ст.

Закономірності щодо концентрації плацентарного лактогену у синцитіотрофобласті хоріальних ворсинок різних груп дослідження проілюстровані за допомогою рисунка 3.3.2.1.

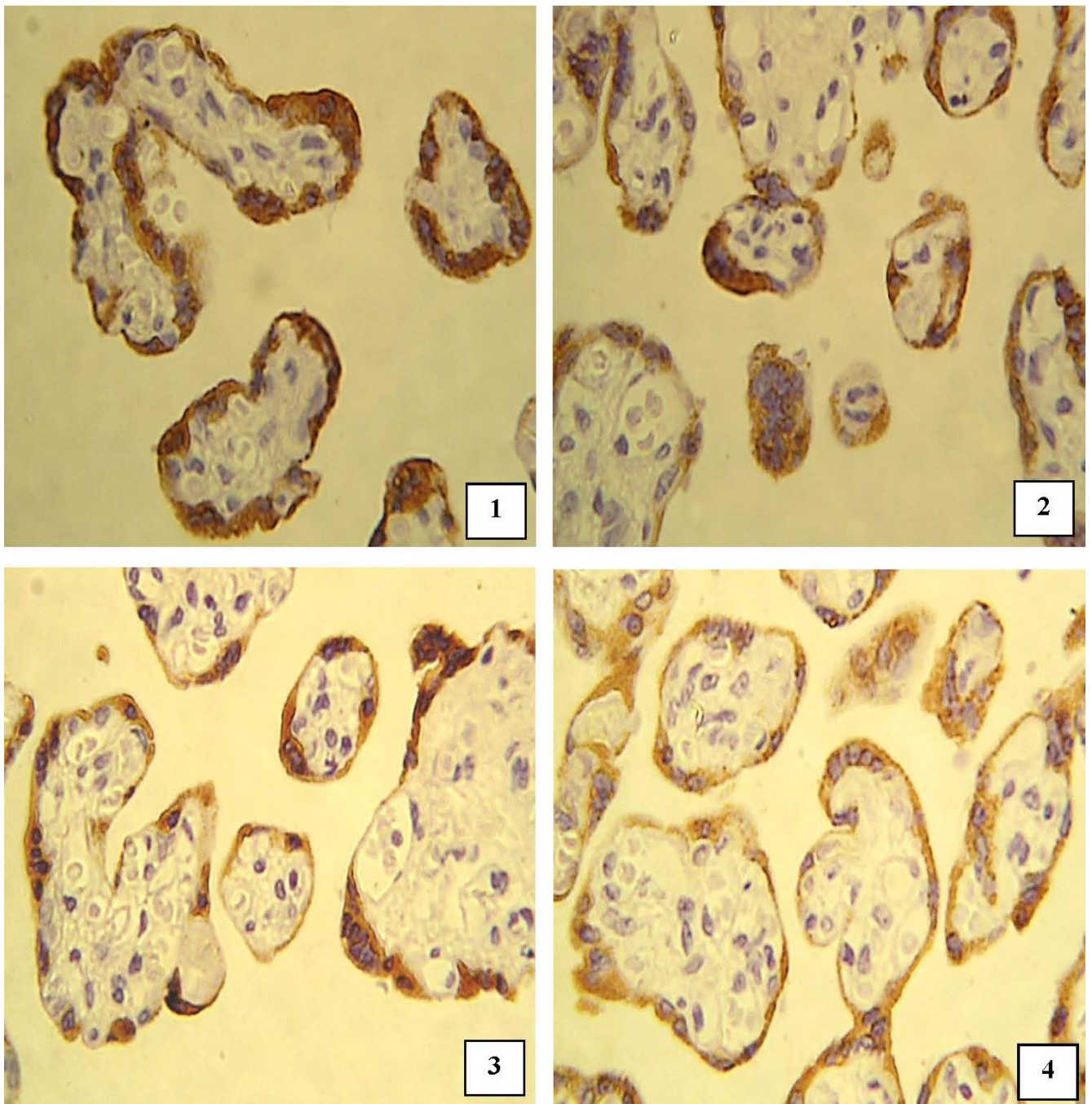


Рис. 3.3.2.1. Різна концентрація плацентарного лактогену у синцитіотрофобласті хоріальних ворсинок плаценти: 1 – фізіологічний перебіг вагітності; 2 – вагітність при ЗДАВ без клінічних проявів хронічної плацентарної недостатності; 3 – гестація з ХПН; 4 – вагітність з клінічними проявами хронічної плацентарної недостатності при ЗДАВ. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти плацентарного лактогену з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозabarвленням ядер гематоксиліном Грота. Об.40^x, Ок.10^x.

Одним з специфічних білків трофобласта хоріальних ворсинок є мембранозв'язаний ензим плацентарна лужна фосфатаза (ПЛФ) [4]. Активність та

концентрацію цього ферменту у синцитіотрофобласті визначали за допомогою імуногістохімічного дослідження з первинними антитілами проти ПЛФ та полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином [6, 22].

Імуноекспресія плацентарної лужної фосфатази у синцитіотрофобласті хоріальних ворсинок при фізіологічній вагітності та гестації із ЗДАВ проілюстрована за допомогою рисунків 3.3.2.2 і 3.3.2.3.

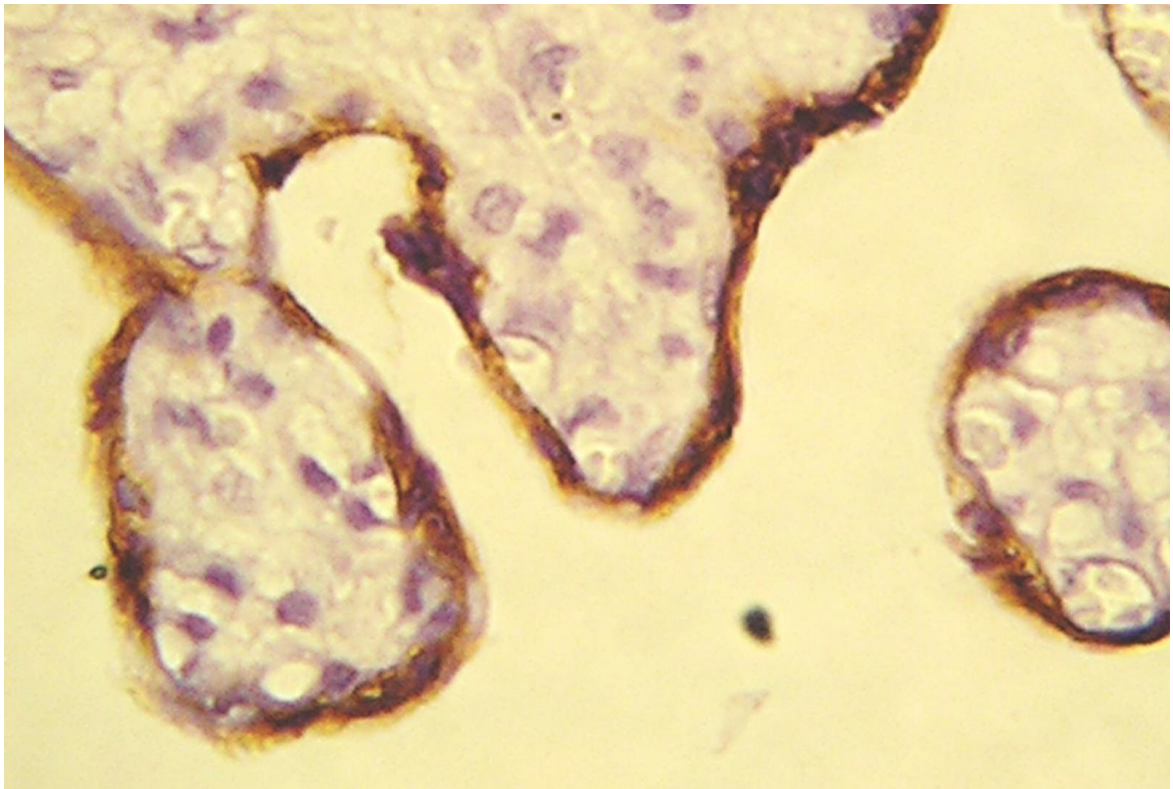


Рис. 3.3.2.2. Спостереження фізіологічної вагітності у 39-40 тижнів. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти плацентарної лужної фосфатази з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозabarвленням ядер гематоксилином Грота. Об.40^x, Ок.15^x.

Згідно з даними таблиць 3.3.2.1. і 3.3.2.2, порівняно з фізіологічною вагітністю оптична густина імуногістохімічного забарвлення на плацентарну лужну фосфатазу в трофобласті хоріальних ворсинок плацент при ЗДАВ без ХПН знижувалася відповідно до ступеня анемії ($P_f=0,028$, $P_I=0,022$).

У спостереженнях при ЗДАВ з клінічними ознаками ХПН імуноекспресія ПЛФ сягала найнижчих значень ($P_x=0,001$, $P_{xI}=0,009$, $P_{xII}=0,013$) порівняно з відповідними групами контролю.

**Оптична густина імуногістохімічного забарвлення
на плацентарний лактоген та плацентарну лужну фосфатазу
у трофобласті хоріальних ворсинок плаценти (основні групи) ($M \pm m$)**

Оптична густина забарвлення (в.о.опт.густини)	Основні групи		
	ХПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	ХПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	ХПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Плацентарний лактоген	0,338±0,0034 P _x =0,028 P _I =0,035	0,329±0,0034 P _x =0,045 P _{II} =0,027 P _{xI} =0,037	0,322±0,0031 P _x =0,041 P _{xI} =0,034 P _{xII} =0,038
Плацентарна лужна фосфатаза	0,198±0,0015 P _x =0,035 P _I =0,006	0,185±0,0014 P _m =0,025 P _{II} =0,031 P _{xI} =0,039	0,176±0,0012 P _x =0,001 P _{xI} =0,009 P _{xII} =0,013

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_x – вірогідність розбіжності від ХПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без ХПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без ХПН, P_{xI} – від групи ХПН зі ЗДАВ I ст, P_{xII} – від ХПН зі ЗДАВ II ст.

Беручи до уваги особливості будови хоріону плацент у спостереженнях при ЗДАВ – переважання гестаційно менш зрілих типів вільозних структур, продукції синцитіотрофобластом плацентарного лактогену, можна вважати, що оптична густина імуногістохімічного забарвлення на плацентарну лужну фосфатазу у вільозному трофобласті відображає гальмування розвитку хоріального дерева, що слід враховувати при оцінці морфологічних ознак хронічної плацентарної недостатності.

Таким чином, порушення дозрівання хоріального дерева плаценти в умовах залізодефіциту і хронічної гіпоксії може бути певною мірою компенсованим на рівні метаболізму, однак така ймовірність значною мірою визначається ступенем тяжкості ЗДАВ.

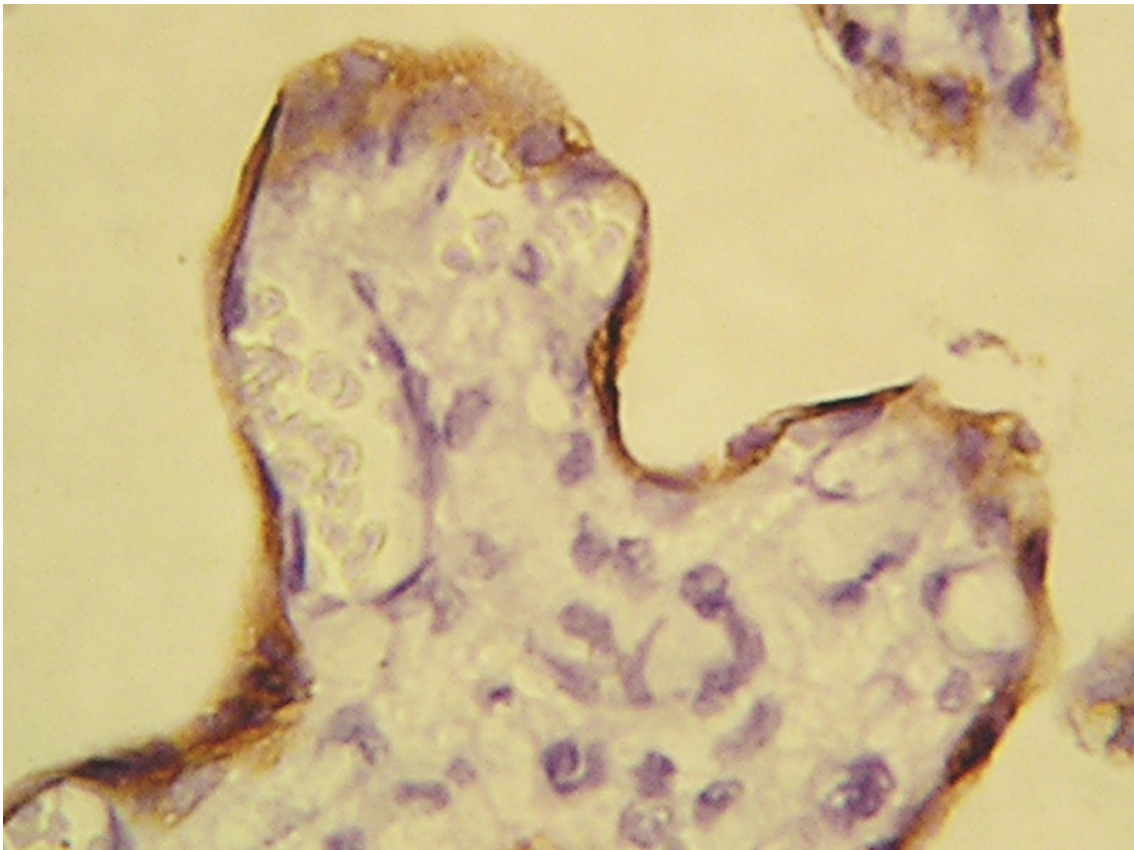


Рис. 3.3.2.3. Спостереження вагітності у 39-40 тижнів при ЗДАВ, згасання імуноекспресії плацентарної лужної фосфатази у вільозному трофобласті. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти плацентарної лужної фосфатази з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозобарвленням ядер гематоксиліном Грота. Об.40^x, Ок.15^x.

3.3.3. Дослідження процесів обмеженого протеолізу та окиснювальної модифікації білків у структурах хоріальних ворсинок плаценти.

Ще одним важливим критерієм морфо-функційної оцінки вільозного трофобласта та параметром морфологічної діагностики хронічної плацентарної недостатності є концентрація загального білка у синцитіотрофобласті.

Оцінку вказаного показника здійснювали на підставі вимірювання оптичної густини забарвлення цитоплазми синцитіотрофобласта при постановці гістохімічної реакції на загальний білок з бромфеноловим синім за Бонхегом.

Результати вимірювань подані у таблицях 3.3.3.1 та 3.3.3.2, а типова картина вмісту білка в синцитіотрофобласті хоріону проілюстрована за допомогою рисунка 3.3.3.1.

Дослідження процесів синтезу білка, обмеженого протеолізу та окиснювальної модифікації білків у структурах хоріальних ворсинок плаценти (групи порівняння) ($M \pm m$)

Показник / одиниці вимірювання	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	ХПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без ХПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Загальний білок при гістохімічному забарвленні за Бонхегом (в.о.опт.густини)	0,311±0,0022	0,306±0,0024 Pф=0,032	0,309±0,0022 Pф=0,045	0,307±0,0025 Pф=0,038 PI=0,045
Коефіцієнт R/B при гістохімічному забарвленні на кислі та основні білки за Mikel Calvo	1,02±0,012	1,10±0,014 Pф=0,032	1,04±0,015 Pф=0,048	1,07±0,017 Pф=0,039 PI=0,042
Вільні аміногрупи білків при гістохімічному забарвленні за A.Yasuma та T.Ichikava (в.о.опт.густини)	0,164±0,0014	0,184±0,0016 Pф=0,025	0,168±0,0012 Pф=0,041	0,171±0,0017 Pф=0,033 PI=0,042

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Pф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, PI – зі ЗДАВ I ст.

Як видно з даних таблиць, для концентрації загального білка характерні такі ж середні тенденції, що і для змін імуногістохімічної концентрації

плацентарного лактогену: найвища густина гістохімічного забарвлення спостерігається у синцитіотрофобласті ворсинок плацент з фізіологічним перебігом вагітності зі зниженням у ворсинах плацент при залізодефіцитній анемії без ХПН ($P_f=0,035$, $P_I=0,025$) та у спостереженнях груп при ЗДАВ з ХПН ($P_x=0,011$, $P_{xI}=0,023$, $P_{xII}=0,037$). У всіх випадках з анемією зміни показників узгоджувалися зі ступенем тяжкості хвороби.

Таблиця 3.3.3.2.

Дослідження процесів синтезу білка, обмеженого протеолізу та окиснювальної модифікації білків у структурах хоріальних ворсинок плаценти (основні групи) ($M \pm m$)

Показник / одиниці вимірювання	Основні групи		
	ХПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	ХПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	ХПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Загальний білок при гістохімічному забарвленні за Бонхегом (в.о.опт.густини)	0,301±0,0027 $P_x=0,031$ $P_I=0,025$	0,304±0,0024 $P_x=0,041$ $P_{II}=0,044$ $P_{xI}=0,038$	0,293±0,0023 $P_x=0,011$ $P_{xI}=0,023$ $P_{xII}=0,037$
Коефіцієнт R/V при гістохімічному забарвленні на кислій та основні білки за Mikel Calvo	1,09±0,014 $P_x=0,045$ $P_I=0,036$	1,12±0,018 $P_x=0,036$ $P_{II}=0,031$ $P_{xI}=0,037$	1,16±0,0018 $P_x=0,011$ $P_{xI}=0,017$ $P_{xII}=0,033$
Вільні аміногрупи білків при гістохімічному забарвленні за A. Yasuma та T. Ichikawa (в.о.опт.густини)	0,189±0,001 $P_x=0,038$ $P_I=0,032$	0,193±0,0017 $P_x=0,026$ $P_{II}=0,011$ $P_{xI}=0,025$	0,204±0,0017 $P_x=0,006$ $P_{xI}=0,012$ $P_{xII}=0,033$

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_x – вірогідність розбіжності від ХПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без ХПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без ХПН, P_{xI} – від групи ХПН зі ЗДАВ I ст., P_{xII} – від ХПН зі ЗДАВ II ст.

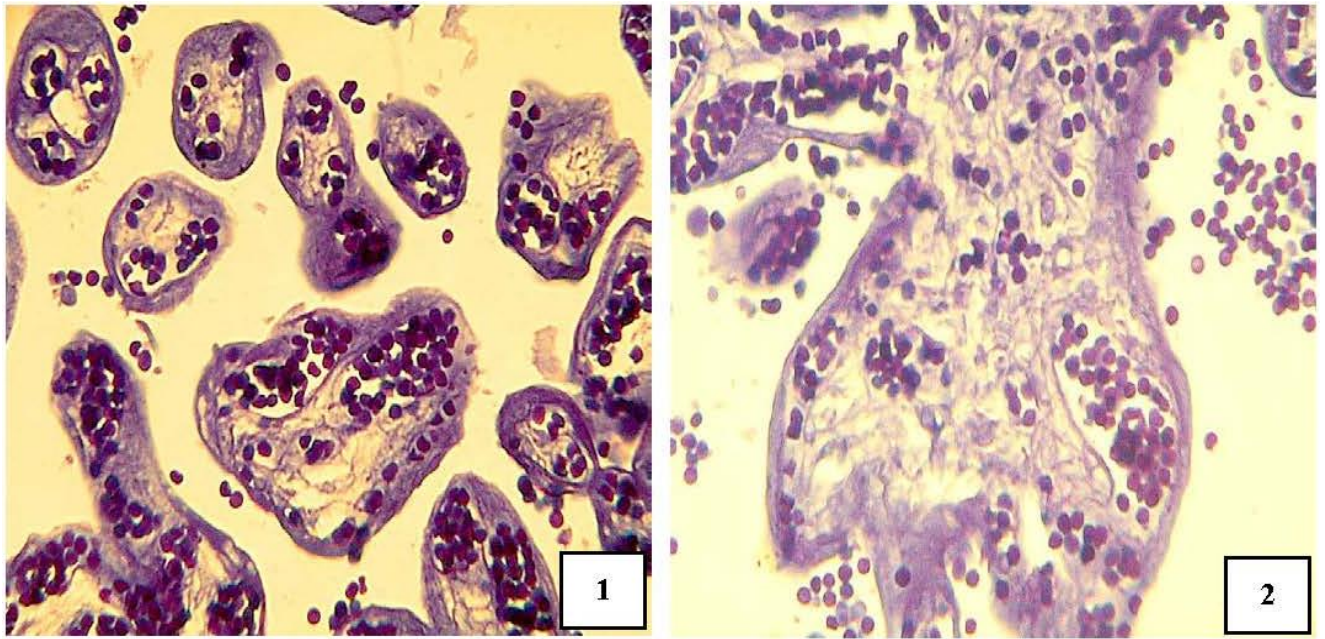


Рис. 3.3.3.1. Різна концентрація загального білка у синцитіотрофобласті хоріальних ворсинок плаценти у 39-40 тижнів: 1 – фізіологічний перебіг вагітності; 2 – гестація при ЗДАВ. Забарвлення бромфеноловим синім за Бонхегом. Об.20^x, Ок.10^x.

Результати дослідження процесів обмеженого протеолізу та окиснювальної модифікації білків у структурах хоріальних ворсинок плацент з фізіологічним перебігом гестації та при ЗДАВ в аспекті хронічної плацентарної недостатності наведені у таблицях 3.3.3.1 і 3.3.3.2.

З представлених даних видно, що порівняно з фізіологічною гестацією усереднені показники вільнорадикального ушкодження білків синцитіотрофобласта хоріону спостережень вагітності при ЗДАВ без клінічних ознак ХПН наростали відповідно до ступеня анемії. У цих групах встановлено статистичну тенденцію до зростання коефіцієнту R/V при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo ($P_f=0,039$, $P_I=0,042$) та показників оптичної густини гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за A.Yasuma та T.Ichikava ($P_f=0,033$, $P_I=0,042$).

В синцитіотрофобласті хоріону спостережень вагітності при ЗДАВ з наявними клінічними ознаками ХПН, залежно від ступеня анемії, значення коефіцієнту R/V ($P_x=0,011$, $P_{xI}=0,017$, $P_{xII}=0,033$) та показників обмеженого протеолізу ($P_x=0,006$, $P_{xI}=0,012$, $P_{xII}=0,033$) суттєво перевищували аналогічні

показники відповідних груп контролю. Зображення особливостей ОМБ та обмеженого протеолізу проілюстровані на рисунках 3.3.3.2 і 3.3.3.3.

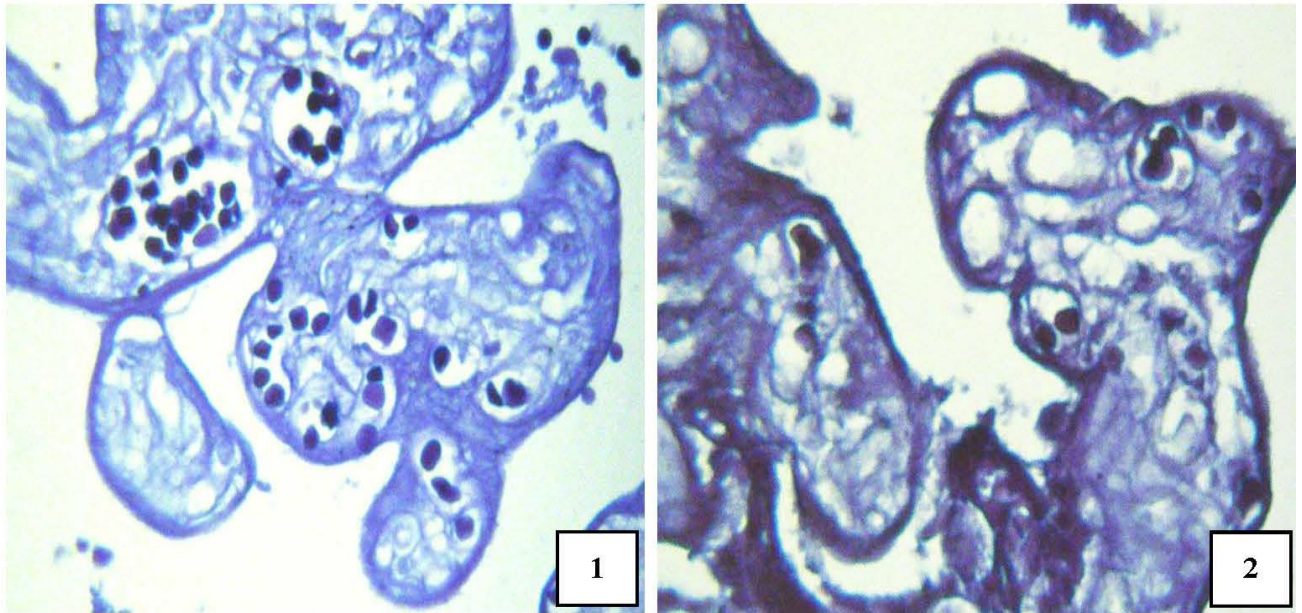


Рис. 3.3.3.2. Спостереження вагітності у 39-40 тижнів, хоріальні ворсинки плаценти: 1 – фізіологічний перебіг вагітності; 2 – гестація при ЗДАВ, переважання червоного спектру. Гістохімічне забарвлення на «кислі» та «основні» білки бромфеноловим синім за Mickle Calvo. Об.40^x, Ок.10^x

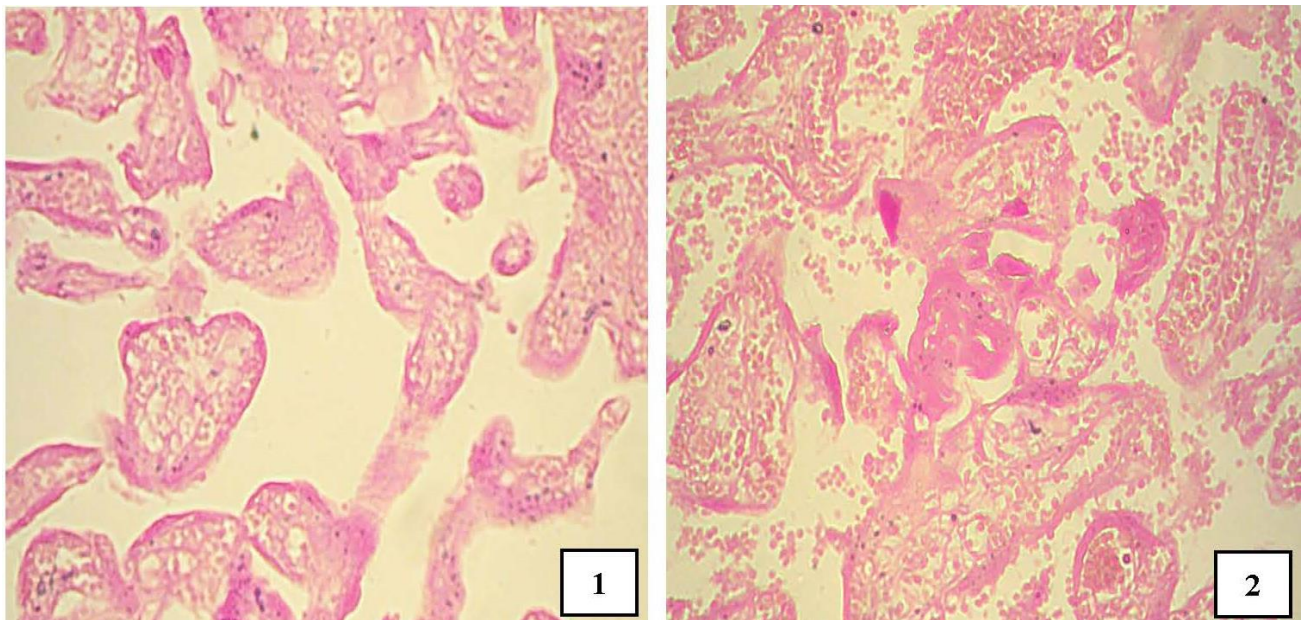


Рис. 3.3.3.3. Спостереження вагітності у 39-40 тижнів при ЗДАВ, інтенсивність обмеженого протеолізу у хоріальних ворсинках плаценти: 1 – гестація без клінічних ознак ХПН, 2 – вагітність з клінічними ознаками ХПН. Нінгідриново-шифовська гістохімічна реакція на вільні аміногрупи білків за A.Yasuma та T.Ichikava, Об.20^x, Ок.10^x

3.3.4. Дослідження регуляції чисельності клітин у трофобласті хоріальних ворсинок плаценти.

Описані органометричні особливості плацент при гестації із ЗДАВ, морфологічні ознаки гальмування розвитку хоріального дерева та особливості змін гормональної і білоксинтезуючої функції хоріону спонукали до вивчення механізмів компенсаторних реакцій в плацентах на фоні анемії вагітних. В дослідженні застосований підхід до вивчення локальної регуляції чисельності клітин трофобласта шляхом аналізу процесів клітинної проліферації та апоптозу.

У спостереженнях при фізіологічній гестації та перебігу вагітності із ЗДАВ в аспекті ХПН імуногістохімічним методом вивчений вміст і розподіл проапоптичного протеїну Вах і протиапоптичного протеїну Bcl-2 у синцитіотрофобласті та стромальних клітинах хоріальних ворсинок плацент. Для ідентифікації проліферуючих клітин застосували імуногістохімічний метод виявлення проліферативно-клітинного нуклеарного антигену Кі 67.

У гістологічних препаратах плацент кількісно переважали термінальні і термінальні «спеціалізовані», проміжні зрілі та стовбурові хоріальні ворсинки. Проліферативна активність відмічалася в основному у вільозному цитотрофобласті, що видно було за позитивним забарвленням при імуногістохімічному визначенні антигену Кі 67. Дані про середню кількість Кі 67-позитивних ядер цитотрофобласта в розрахунку на один поперечний зріз ворсинки представлені у таблицях 3.3.4.1 та 3.3.4.2.

При ЗДАВ I та II ступенів без клінічних ознак хронічної плацентарної недостатності виявлено виражене зростання показника Кі 67-позитивних ядер відповідно до ступеня анемії ($P_f=0,001$, $P_I=0,005$). Варто відмітити, що порівняно з фізіологічною вагітністю при ЗДАВ II ступеня середні цифри відсотка Кі 67-позитивних ядер у вільозному цитотрофобласті були вищими майже у 5,6 раза.

У спостереженнях вагітності при ЗДАВ з ХПН із наростанням ступеня анемії відмічено суттєве згасання імуноекспресії протеїну Кі 67 у клітинах трофобласта порівняно з випадками ЗДАВ без ХПН ($P_x=0,031$, $P_{xI}=0,025$, $P_{xII}=0,035$). При ЗДАВ III ступеня відмічено 2-5-ти разове (залежно від типу

вільозних структур) зменшення проліферативної активності цитотрофобласта, навіть нижче за показники при фізіологічній вагітності.

Таблиця 3.3.4.1.

**Регуляція чисельності клітин у трофобласті
хоріальних ворсинок плаценти (групи порівняння) (M±m)**

Показник / одиниці вимірювання	Групи порівняння			
	Фізіологічна вагітність (n=20)	ХПН без ЗДАВ (n=20)	ЗДАВ без ХПН (n=38)	
			I ст (n=20)	II ст (n=18)
Кі 67 – позитивні ядра в трофобласті хоріальних ворсинок (‰)	3±0,1	4±0,1 Pф=0,042	8±0,1 Pф=0,031	17±0,1 Pф=0,001 PI=0,005
Оптична густина імуногістохімічн ого забарвлення на протеїн Bcl 2 (в.о. опт. густини)	0,286±0,0014	0,290±0,0016 Pф=0,036	0,292±0,0012 Pф=0,031	0,296±0,0014 Pф=0,009 PI=0,032
Оптична густина імуногістохімічн ого забарвлення на протеїн Вах (в.о. опт. густини)	0,114±0,0011	0,169±0,0018 Pф=0,015	0,127±0,0012 Pф=0,026	0,148±0,0016 Pф=0,003 PI=0,022

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Pф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, PI – зі ЗДАВ I ст.

Описані відмінності у проліферативній активності цитотрофобласта хоріону проілюстровані на рисунку 3.3.4.1.

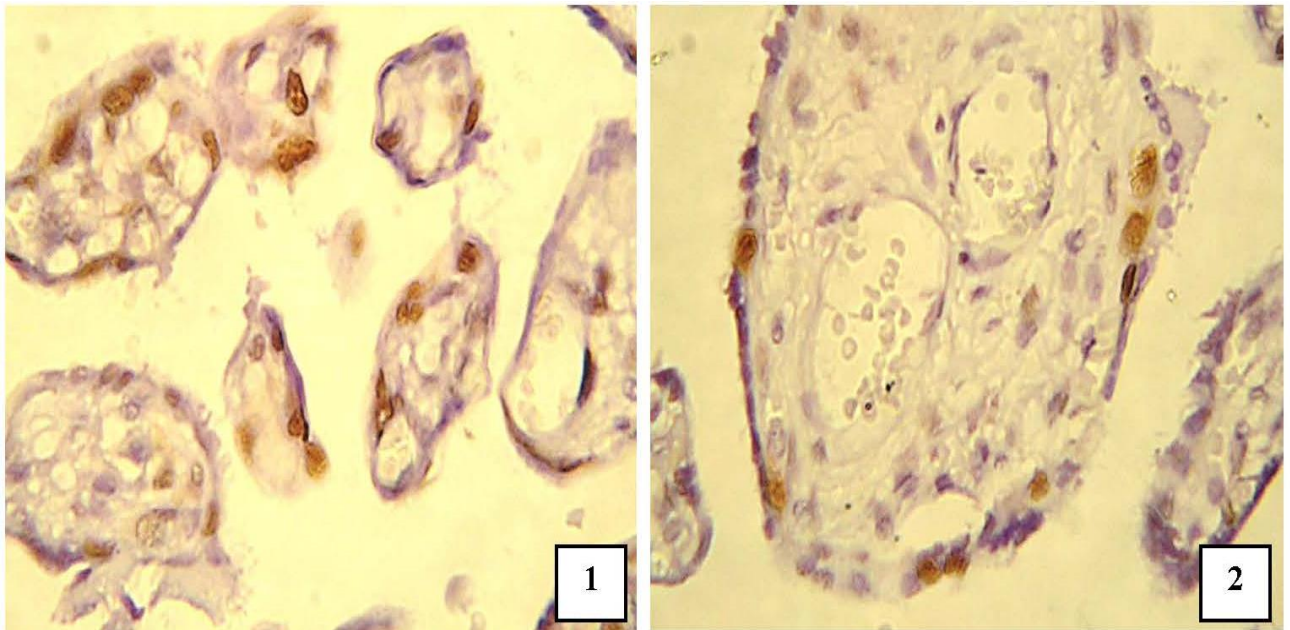


Рис. 3.3.4.1. Вміст протеїну Кі 67 в цитотрофобласті проміжних зрілих та термінальних ворсинок плаценти: 1 – фізіологічна вагітність, 2 – вагітність при ЗДАВ, згасання проліферативної активності вільозного цитотрофобласта. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти протеїну Кі-67 з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозобарвленням ядер гематоксиліном Грота. Об.40^x. Ок.10^x.

Щодо протиапоптичного протеїну Bcl-2, то згідно імуногістохімічних даних його вміст визначався тільки у синцитіотрофобласті. Визначення оптичної густини імуногістохімічного забарвлення на протеїн Bcl-2 у цитоплазмі клітин вільозного трофобласта показало наростання його імуноекспресії в хоріоні спостережень з анемією без клінічних ознак хронічної плацентарної порівняно з фізіологічної вагітністю ($P_f=0,009$, $P_I=0,032$).

Наведені у таблиці 3.3.4.2 цифри демонструють у спостереженнях ХПН зі ЗДАВ статистично значуще зниження показників оптичної густини забарвлення на Bcl-2, відповідно до ступеня анемії ($P_x=0,001$, $P_{xI}=0,007$, $P_{xII}=0,003$), яке узгоджується з результатами оцінки проліферативної активності трофобластних клітин за Кі 67.

Вміст протиапоптичного протеїну Bcl-2 у синцитіотрофобласті проміжних зрілих та термінальних ворсинок плацент в аспекті ЗДАВ проілюстрований за допомогою мікрофотографій рисунку 3.3.4.2.

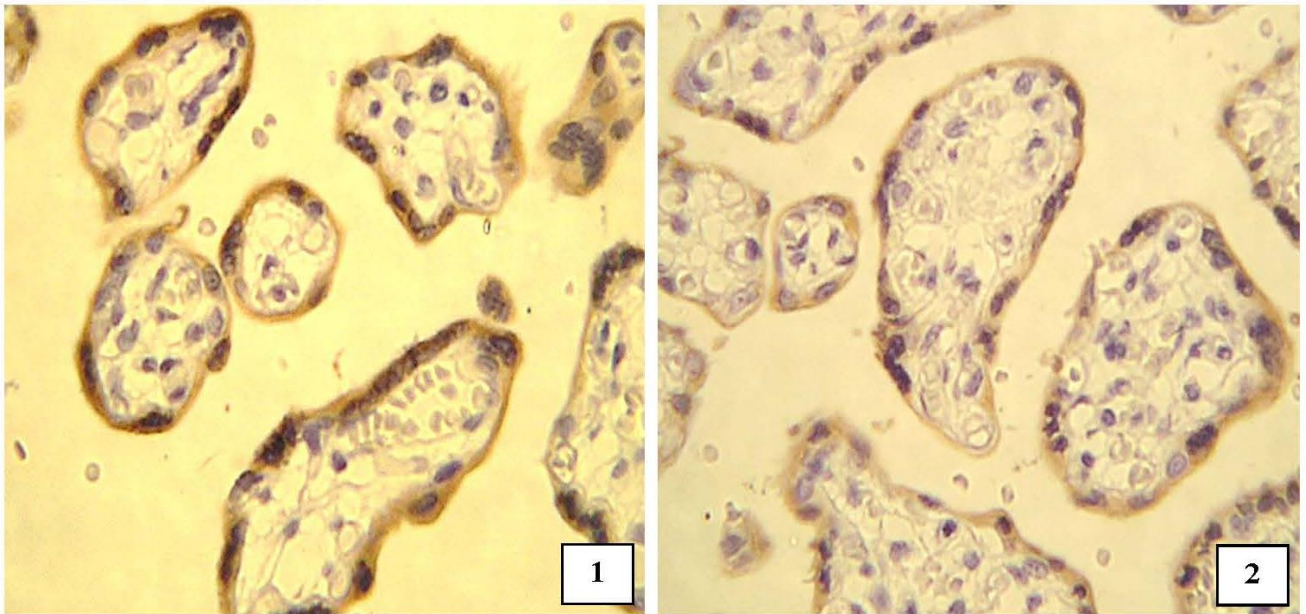


Рис. 3.3.4.2. Вміст протиапоптичного протеїну Bcl-2 у синцитіотрофобласті проміжних зрілих та термінальних ворсинок плацент: 1 – фізіологічна вагітність, 2 – гестація при ЗДАВ, згасання імуноекспресії. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти протеїну Bcl-2 з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозобарвленням ядер гематоксиліном Грота. Об.40^x. Ок.10^x.

Імуногістохімічне дослідження проапоптичного протеїну Вах у хоріальному дереві показало, що порівняно з фізіологічною вагітністю в плацентах при ЗДАВ I – II ступеня без ХПН має місце підвищений рівень апоптозу синцитіотрофобласта та стромальних клітин хоріальних ворсинок відповідно до ступеня анемії (Pф=0,003, PІ=0,022).

В основних групах дослідження гестації при ЗДАВ з наявними клінічними ознаками ХПН наростання апоптичних явищ засвідчувалося суттєвим збільшенням показників імуновізуалізації протеїну Вах узгоджено зі ступенем анемії (Pх=0,001, PхІ=0,001, PхІІ=0,003), а при ЗДАВ III ступеня – з 2,8-кратним переважанням параметру фізіологічної гестації. Оскільки різниці в апоптичній активності серед різних типів ворсинок не виявлено, вказані середні цифри імуноекспресії протеїну Вах стосуються всіх вільозних структур. Наведені дані свідчать про підсилений апоптоз в епітеліальних та стромальних клітинах хоріальних ворсинок плацент при ЗДАВ (рис. 3.3.4.3).

**Регуляція чисельності клітин у трофобласті
хоріальних ворсинок плаценти (основні групи) (M±m)**

Показник / одиниці вимірювання	Основні групи		
	ХПН зі ЗДАВ I ст (n=22)	ХПН зі ЗДАВ II ст (n=24)	ХПН зі ЗДАВ III ст (n=16)
Кі 67 – позитивні ядра в трофобласті хоріальних ворсинок (%)	6±0,1 P _x =0,037 P _I =0,039	4±0,1 P _{II} =0,001 P _{xI} =0,035	2±0,1 P _x =0,031 P _{xI} =0,025 P _{xII} =0,035
Оптична густина імуногістохімічного забарвлення на протеїн Vcl 2 (в.о. опт. густини)	0,291±0,0012 P _x =0,046 P _I =0,037	0,281±0,0013 P _x =0,021 P _{II} =0,031 P _{xI} =0,027	0,266±0,0017 P _x =0,001 P _{xI} =0,007 P _{xII} =0,003
Оптична густина імуногістохімічного забарвлення на протеїн Вах (в.о. опт. густини)	0,181±0,0012 P _x =0,008 P _I =0,002	0,196±0,0017 P _x =0,012 P _{II} =0,001 P _{xI} =0,035	0,322±0,0018 P _x =0,001 P _{xI} =0,001 P _{xII} =0,003

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. P_x – вірогідність розбіжності від ХПН без ЗДАВ, P_I – від ЗДАВ I ст. без ХПН, P_{II} – від ЗДАВ II ст. без ХПН, P_{xI} – від групи ХПН зі ЗДАВ I ст, P_{xII} – від ХПН зі ЗДАВ II ст.

Отже, при залізодефіцитній анемії має місце підвищений рівень апоптозу синцитіотрофобласта та стромальних клітин різних типів хоріальних ворсинок, що пояснюється підвищеним вмістом проапоптичного протеїну Вах в синцитіотрофобласті і стромальних клітинах ворсинок та зниженням вмісту протиапоптичного протеїну Vcl-2 в синцитіотрофобласті.

Таким чином, аналіз результатів різнопланового дослідження хоріального дерева плацент дозволяє дійти висновку, що при залізодефіцитній анемії хоріон морфологічно має ознаки гальмування розвитку хоріальних ворсинок, навіть за відсутності клінічних ознак ХПН. Ступінь переважання гестаційно менш зрілих

вільозних утворень узгоджується зі ступенем тяжкості ЗДАВ. У разі вагітності із ЗДАВ I – II ступеня гестаційна незрілість хоріону, ймовірно, може бути компенсована на рівні метаболізму, зокрема щодо синтезу білка та плацентарного лактогену.

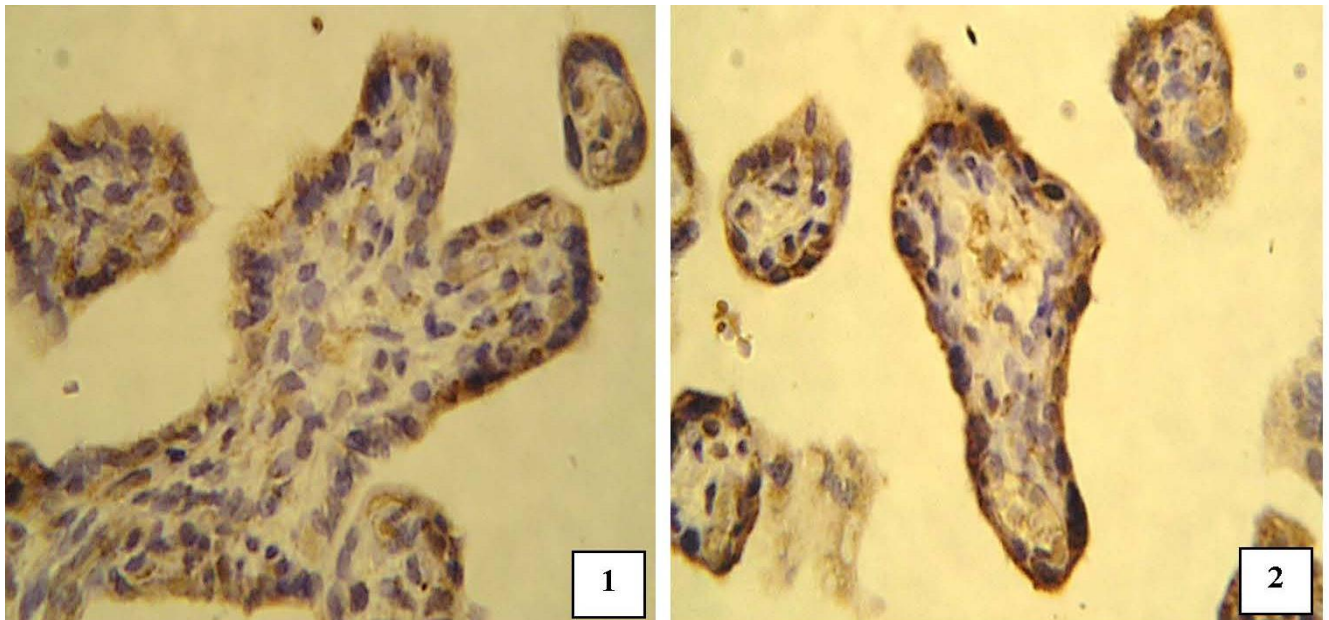


Рис. 3.3.4.3. Вміст проапоптичного протеїну Вах у синцитіотрофобласті проміжних зрілих та термінальних ворсинок плацент: 1 – фізіологічна вагітність, 2 – вагітність при ЗДАВ, інтенсифікація апоптозу. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти протеїну Вах з полімерною системою візуалізації пероксидази діамінобензидином і дозобарвленням ядер гематоксиліном Грота. Об.40^x. Ок.10^x.

Крім цього, з урахуванням результатів, викладених у попередніх розділах, можна припускати вторинний характер патології хоріального дерева плаценти при ЗДАВ, предикторами розвитку якої виступають гестаційна незрілість МПД, міометрію та порушення перфузії інтервільозного простору.

Основні положення даного розділу відображені в публікаціях

1. Давиденко ІС, Тюленєва ОА, Закрутько ЛІ Морфологічне визначення гестаційного терміну хоріального дерева та матково-плацентарної ділянки посліду (методичні рекомендації) (51.16/162.16). МОЗ України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. 2016:18 с.
2. Давиденко ІС, Тюленєва ОА Оцінка морфологічної зрілості хоріального

дерева плаценти при пролонгованій вагітності в жінок із залізодефіцитною анемією. Клінічна та експериментальна патологія. 2010;4(34):20-22. <http://dspace.bsmu.edu.ua:8080/xmlui/handle/123456789/474>

3. Давиденко ІС, Тюленєва ОА, Гошовська АВ Гістологічні критерії зрілості хоріального дерева для діагностики передчасного або уповільненого дозрівання плаценти людини. Буковинський медичний вісник. 2011;1(57):127-130.

4. Давиденко ІС, Тюленєва ОА Удосконалення класифікації хоріальних ворсинок плаценти, її обґрунтування методами інформаційного аналізу та практичне застосування, як досягнення науковців кафедри патоморфології Буковинського державного медичного університету. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2014;2(48):108-112.

5. Tiulienieva Olena, Davydenko Igor, Tiulienieva Viallanta, Marchuk Olena, Shelest Tetiana, Volkov Oleksandr. Immunohistochemical study of placental lactogen in the trophoblast in immaturity of the chorionic tree of the placenta on the background of iron deficiency anemia in pregnant women. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(2):270-276. DOI: 10.12775/jehs.2021.11.02.026

6. Tiulienieva Olena, Davydenko Igor, Tiulienieva Viallanta, Marchuk Olena, Shelest Tetiana, Volkov Oleksandr. Features of violation of maturation of the chorionic tree of the placenta at immaturity of the placental bed of the uterus on the background of iron deficiency anemia in pregnant women in terms of chronic insufficiency of manure. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(03):258-265. DOI: 10.12775/jehs.2021.11.03.025

7. Тюленєва ОА, Шелест ТД. Особливості регуляції чисельності клітин у трофобласті хоріальних ворсин плаценти при незрілості плацентарного ложа матки на фоні залізодефіцитної анемії вагітних. Вісник морської медицини. 2021;2(91):37-44. <https://zenodo.org/deposit/5084727>

8. Olena V. Kravchenko, Olena A. Tiulienieva, Svitlana M. Yasnikovska, Alisa V. Goshovska Features of the functional morphology of the full-term placenta in women with threatened abortion with bleeding in the first trimester of gestation. Wiadomości Lekarskie. 2023;76(8):1797-1803. DOI: 10.36740/WLek202308114

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Термін матково-плацентарна ділянка або плацентарне ложе матки було введено для опису материнсько-фетального інтерфейсу – зони, де плацента прикріплюється до матки [95, 358]. Відповідна васкуляризація цієї області має життєво важливе значення для розвитку плода; тому зараз проводяться систематичні дослідження в цьому напрямку [66, 101, 102, 106, 160].

Досить проблематичними є ідентифікація та морфологічна оцінка різноманітних послідовних розгалужень маткових артерій в проекції прикріплення плаценти. Ці судини мають унікальне значення, оскільки порушення їх фізіологічної гравідарної трансформації вважається морфологічним підґрунтям для зниження перфузії міжворсинчастого простору у жінок з преєклампсією, затримкою розвитку плода, передчасними пологам, передчасним розривом плодових оболонок, відшаруванням плаценти та внутрішньоутробною смертю [206, 211, 328, 360].

Поглиблені дослідження морфо-функційного стану матково-плацентарної ділянки розпочалися ще понад 60 років тому: проаналізовано велику кількість біопсій плацентарного ложа як ранніх, так і пізніх нормотензивних і гіпертензивних вагітностей [102, 206]. Цей матеріал дозволив ідентифікувати в плацентарному ложі магістральні судини та матково-плацентарні артерії, оцінити ряд специфічних фізіологічних змін, які характеризуються інвазією та заміщенням артеріальної інтими трофобластом [109, 115, 480]. Було виявлено, що з дефектом або відсутністю трансформації міометріальних сегментів матково-плацентарних артерій пов'язані преєклампсія, навіть атеросклеротичні зміни цієї локалізації при важкій гіпертонічній хворобі у вагітної. Нарешті, в базальній децидуальній оболонці було виявлено унікальне судинне ураження, що називається гострим атерозом [63, 72, 126, 145, 174, 212, 272, 288, 360, 421, 445].

Патологія матково-плацентарної ділянки є передумовою розвитку матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності, яка

характеризується тим, що в ході вагітності спочатку виникає порушення формування різних структур плацентарного ложа, в першу чергу спіральних артерій, а лише потім, вже як наслідок, розвивається патологія хоріального дерева плаценти (Raymond W. Redline, 2015) [375, 376].

У зв'язку із зниженням здатності матково-плацентарного комплексу підтримувати адекватний обмін між організмами матері та плода розвивається плацентарна недостатність (дисфункція), яка проявляється порушенням транспортної, трофічної, ендокринної, метаболічної та інших функцій плаценти [108]. У патогенезі хронічної плацентарної недостатності провідну роль відіграють порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів спільно з циркуляторними порушеннями, інволюційно-дистрофічними змінами, зумовленими в тому числі хронічною гіпоксією, яка поглиблюється при анемії вагітних [6, 8, 12, 43, 45, 93, 153, 188, 227, 369, 396].

Відповідно до даних літератури частота маніфестного дефіциту заліза у вагітних у світі коливається від 25 до 50 % [470]. В Україні за останні 20 років відзначається значне збільшення частоти залізодефіцитної анемії серед вагітних [52, 53]. У кожному другому випадку причиною анемії у вагітних є залізодефіцит, а у 22,4% жінок прояви помірної анемії виявляються вже на ранніх термінах вагітності [140, 149, 171, 179]. Часта асоціація залізодефіцитної анемії вагітних та плацентарної недостатності характеризується об'єднанням гемодинамічних порушень у системах матково-плацентарного і плодово-пуповинного кровотоку в артеріях хоріальної пластинки, опорних ворсинок, судин пуповини, зменшенням об'єму капілярної крові, розширенням венозної частини плацентарно-плодового кровообігу, депонуванням крові у венозних судинах при зниженні тону вен і розширенні їх просвіту, з подальшим тромбоутворенням і дистрофічно-некротичними змінами ворсинок плаценти [200, 319, 327, 349, 394, 419, 467].

Результатами патоморфологічних досліджень матково-плацентарного комплексу при залізодефіцитній анемії вагітних, здійснених незалежно авторами наукових публікацій (Давиденко І.С., Burton G., 2006-2021) показано, що при ЗДАВ має місце порушення дозрівання хоріальних ворсинок, перебудова

судинного русла хоріону з гіперплазією судин та змінами їх інтравільозної локалізації, склеротичні зміни в стромі ворсинок, посилене відкладання інтервільозного фібриноїду, пригнічення білоксинтезуючої та гормональної функції плаценти. Вказані зміни є варіантами морфологічних проявів плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності [18, 106, 107, 108, 109].

Існують різні способи вивчення морфології матково-плацентарної ділянки та міометрію. Найбільш ефективними з них є застосування різних видів біопсій цих структур, які можна виконати під час кесарського розтину, або спостереження екстирпації матки у вагітних [102, 206], МПД також можна досліджувати на секційному матеріалі у судово-медичній та патологоанатомічній практиці. Біопсійний матеріал дозволяє використати практично весь спектр сучасних морфологічних методів [358].

Відносно недавно були введені спрощені методи взяття зразків тканини плацентарного ложа: децидуальна аспірація дозволяє отримати велику кількість децидуальних артерій, хоча їх походження в МПД визначити неможливо. Біопсії, паралельні поверхні базальної пластинки, були більш цікавими, оскільки дозволяли визначити зону походження судин (центрально, парацентрально або периферійну) у плацентарному ложі [102, 206, 358].

Однак, для оцінки всіх структур плацентарного ложа, а також міометрію у проекції МПД, найбільш інформативним є біоматеріал, отриманий у класичний спосіб – під час операції кесарського розтину після відділення плаценти, прицільно з центру МПД, де спіральних артерій більше, з накладанням кількох швів [358]. Варто відмітити, що можливість застосування даного способу забору біопсійного матеріалу має ряд протипоказів, пов'язаних з ускладненим перебігом вагітності чи наявністю соматичної патології у жінки.

З метою удосконалення процедури біопсії матково-плацентарної ділянки і міометрію та мінімізації ризиків післяопераційних ускладнень, нами розроблений і запатентований спосіб отримання біопсійного матеріалу плацентарного ложа матки, який значно збільшує інформативність дослідження і практично не має протипоказань [50].

Отже, які зміни матково-плацентарного комплексу є первинними і домінуючими у формуванні морфологічної складової синдрому плацентарної недостатності при ЗДАВ: первинне ушкодження факторами материнської крові хоріального дерева плаценти зі змінами дифузійних властивостей плацентарного бар'єру та порушенням синтетичних функцій трофобласта ХВ (ознаки плацентарної форми ХПН) чи недостатність так званих «хвиль» цитотрофобластичної інвазії, гестаційна незрілість структур МПД і міометрію і, як наслідок, неадекватна перфузія інтервільозного простору плаценти (характеристики матково-плацентарної форми ХПН)?

В результаті проведеного дослідження у біоптатах матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії було виявлено ознаки гестаційної незрілості, вираженість яких узгоджувалася зі ступенем анемії: зменшення кількості спіральних артерій з адекватними терміну гравідарними змінами (сила впливу ЗДАВ згідно дисперсійного аналізу за Снедекором 35,2%, $p=0,004$), дефіцит венозних судин (сила впливу ЗДАВ згідно дисперсійного аналізу за Снедекором 27,7%, $p=0,022$), застійні явища на рівні мікроциркуляторного русла (сила впливу ЗДАВ згідно дисперсійного аналізу за Снедекором 28,3% ($p=0,016$), недостатність неоангіогенезу і васкулогенезу (сила впливу ЗДАВ згідно дисперсійного аналізу за Снедекором – 18,2%, $p=0,038$). Ці особливості судинного русла матково-плацентарної ділянки в аспекті морфогенезу хронічної плацентарної недостатності при ЗДАВ є вкрай важливими, адже можливість компенсаторних перебудов плаценти упродовж вагітності за несприятливих умов реалізується в основному за рахунок її периферійних відділів [423].

За критерій зрілості МПД та міометрію брали відсоток спіральних артерій з повною гестаційною перебудовою – коли більша частина стінки артерії набула гестаційної трансформації у зв'язку з руйнівною дією на неї інвазивного трофобласта: при фізіологічній вагітності у 37-40 тижнів цей показник $99\pm 0,1\%$ (98-100).

У роботі вперше визначені параметри норми щодо кількості вен та судин мікроциркуляторного русла на одиницю площі гістологічного зрізу матково-

плацентарної ділянки: при фізіологічній вагітності у 37-40 тижнів на $1 \times 10^{-6} \text{ м}^2$ – $8,4 \pm 0,22\%$ (6,0-10,7) венозних судин, розташованих переважно групами від 4 до 8 на $1 \times 10^{-6} \text{ м}^2$; питомий об'єм мікроциркуляторного русла – $4,1 \pm 0,26\%$ з рівномірним розподілом судин на $1 \times 10^{-6} \text{ м}^2$ площі гістологічного зрізу. Процеси новоутворення судин представлені VWF-позитивними острівцями у кількості 6 в $1 \times 10^{-6} \text{ м}^2$ зрізу МПД.

Відомі факти, що на фоні гіпоксії материнського організму, зокрема при анемії, посилюється продукція ряду білків, які слабо детектуються в структурах гестаційно зрілого матково-плацентарного комплексу при фізіологічній вагітності, серед яких – віментин [137, 183, 277, 479].

З метою верифікації отриманих даних стосовно гестаційної незрілості МПД залежно від ступеня ЗДАВ та в подальшому визначення критеріїв діагностики матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності, зумовленої неадекватною гестаційною трансформацією судин МПД, децидуальної тканини та міометрію, була застосована методика імуногістохімічної візуалізації віментину з використанням первинних антитіл.

Імуногістохімічно специфічне забарвлення на віментин виявляли в ендотелії артерій, вен, капілярів та у фібробластах МПД і міометрію. Децидуальні віментинпозитивні клітини візуалізувалися лише під шаром крайового фібриноїду. При фізіологічній вагітності оптична густина забарвлення на віментин в ендотелії становила: в артеріях – $0,265 \pm 0,0024$ в.од.опт.густини, у венах – $0,280 \pm 0,0021$ в.од.опт.густини (вірогідність розбіжності між ендотелієм артерій і вен – $P < 0,001$). У всіх випадках вагітності при ЗДАВ в стінках спіральних артерій відмічено зростання показників імуноекспресії віментину як маркера збереження частини лейоміоцитів при неповній їх гестаційній трансформації, що відповідало ступеню гестаційної незрілості МПД та анемії.

Для ендотеліоцитів венозних судин вказана тенденція зростання оптичної густини забарвлення на віментин характерна тільки для ЗДАВ I і II ступенів, в той час як при ЗДАВ III ступеня з ознаками МПН показники імуноекспресії віментину є нижчими за аналогічні навіть при фізіологічній вагітності. В ендотеліальних

клітинах судин мікроциркуляторного русла спостерігалось помірне зменшення показників оптичної густини забарвлення на віментин у випадках ЗДАВ I і II ступенів без ознак МПН, проте у спостереженнях з МПН на фоні анемії II ступеня відмічено незначне посилення його експресії з появою нитчастих віментин-позитивних структур внутрішньоклітинно і пристінково, а при ЗДАВ III ступеня рівень імуновізуалізації віментину є у 1,5 рази нижчим порівняно з фізіологічною вагітністю ($P < 0,001$). Вказані особливості, ймовірно, зумовлені згасанням процесів неангіогенезу і васкулогенезу у матково-плацентарній ділянці при ЗДАВ II – III ступенів, а також наростанням дисциркуляторних явищ та ушкодженням ендотелію судин.

У цьому дослідженні на біопсійному матеріалі МПД і міометрію імуногістохімічна методика на фактор von Willebrand була вперше застосована з метою оцінки ендотеліальної дисфункції і процесів тромбоутворення диференційовано у різних типах кровоносних судин [20, 190, 224, 370, 371, 372, 405]. Виявлення підсиленої імуногістохімічної експресії фактору von Willebrand як маркера раннього тромбоутворення в судинах матково-плацентарної ділянки, міометрію у проекції плацентарного ложа та інтервільозному просторі при залізодефіцитній анемії слід розцінювати як ознаки готовності до запуску каскаду патологічних реакцій та розвитку акушерських ускладнень, пов'язаних у тому числі, із порушенням тонусу міометрію, про зміну якого можна судити по підвищенню резистентності кровотоку в маткових артеріях.

Як відомо, в умовах залізодефіциту та анемії в організмі жінки розвивається системна патологія, зумовлена порушенням обміну білків, зниженням активності дихальних ферментів, обмеженням проліферативного потенціалу клітин, оксидативним стресом, гіпоксією та ендотеліальною дисфункцією, яка спричиняє різнопланову патологію в системі «мати-плацента-плід», ризики якої залежать від тяжкості перебігу анемії [171, 179, 189, 324, 400].

Мікроспектрометричний аналіз при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Salvo та мікроденситометричне дослідження оптичної густини забарвлення на вільні аміногрупи білків за методом A.Yasuma та

T.Ichikava дозволили отримати показники різкої інтенсифікації вільнорадикальної модифікації білків в ендотеліальних клітинах спіральних артерій, вен та мікроциркуляторного русла плацентарного ложа матки залежно від рівня гіпоксії та залізодефіциту. Зокрема, при ЗДАВ III ступеня та МПН відмічено 2-2,5 кратне переважання «кислих» білків в судинах всіх типів МПД ($P_m < 0,001$, $P_{mI} \leq 0,001$, $P_{mII} < 0,009$).

Описана стійка закономірність спонукала до проведення дисперсійного аналізу з обрахуванням сили впливу ЗДАВ на процеси вільнорадикального ушкодження білків ендотелію судин матково-плацентарної ділянки. Проведений за методом Снедекора дисперсійний аналіз сили впливу ЗДАВ на коефіцієнт R/V як міру ОМБ показав високі цифри: для ендотелію спіральних артерій – 38,6% ($p=0,002$), вен – 35,5% ($p=0,008$), судин мікроциркуляторного русла – 33,7% ($p=0,025$). Вірогідність статистичного висновку обраховано за F-критерієм Фішера.

Ключовим механізмом у морфогенезі матково-плацентарної ділянки є цитотрофобластична інвазія – процес міграції клітин цитотрофобласта, завдяки якій встановлюється матково-плацентарний кровообіг [58, 70, 109, 115, 226, 433].

У більшості опублікованих матеріалів, присвячених діагностиці матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності, вказано, що наявні гістологічні ознаки гестаційної незрілості МПД зазвичай вказують також на відсутність ремоделювання міометріальних сегментів спіральних артерій та збереження гіпертрофованої м'язової оболонки в їхніх стінках, незважаючи на виявлення інвазивного інтерстиційного трофобласта, іноді в надмірній кількості [67, 87, 230, 296, 397, 406, 421, 481].

Справа у тому, що системні зміни стінок судин жіночого організму, які виникли ще до вагітності, негативно позначаються на здатності інвазії цитотрофобласта. Окремими дослідниками припускається, що при тривалій анемії відбувається адаптивне ремоделювання артерій у вигляді зменшення їх просвітів внаслідок потовщення м'язового шару стінок [181, 192, 200, 339, 467, 485].

Відомо, що на шляху ЦТІ з основ якірних ворсинок в міометрії цитотрофобласт змінює експресію факторів і структуру рецепторів, які відіграють важливу роль у васкуло- та ангиогенезі (VEGFR 1-3, розчинний VEGFR-1, VEGF-A, VEGF-G і плацентарний ростовий фактор PlGF) [59, 75, 76, 117, 198, 244, 287].

Під час диференціювання цитотрофобласта редукуються рецептори, які є специфічними для клітин ЦТ у складі епітелію ворсин, наприклад інтегрин $\alpha 1\beta 1$. У лізисі екстрацелюлярного матриксу, стромі, ендотелію беруть участь специфічні металопротеїнази (MMPs), які синтезуються інвазивним ЦТ [89, 194, 292, 304, 343, 347, 477]. Вважається, що глибина ЦТІ та її варіації у структурах МПД морфологічно визначаються та оцінюються переважно співвідношенням фракцій ендovasкулярного та інтерстиційного трофобласта [37, 70, 226, 401, 500].

У роботі вперше з метою розкриття механізмів гестаційної незрілості структур матково-плацентарної ділянки та міометрію при залізодефіцитній анемії вагітних проведено імуногістохімічне дослідження вмісту і розподілу проапоптичного протеїну Вах, протиапоптичного протеїну Bcl-2, маркера клітинної проліферації протеїну Ki 67, матриксних металопротеїназ 2 і 9 диференційовано в клітинах інтерстиційної та внутрішньосудинної фракцій екстравільозного трофобласта. Вперше ідентифікацію інвазивного цитотрофобласта в матково-плацентарній ділянці здійснено шляхом поєднання методик з імуногістохімічного визначення плацентарного лактогену та протеїну Bcl-2.

З'ясовано, що ключову роль у розвитку гестаційної незрілості матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних відіграє недостатність цитотрофобластичної інвазії, яка є результатом згасання проліферативної активності та інвазивної спроможності клітин усіх фракцій екстравільозного трофобласта, але в першу чергу – внутрішньосудинної (ендотелійзаміщуючої): сила впливу ЗДАВ згідно дисперсійного аналізу за Снедекором на імуноекспресію плацентарного лактогену в клітинах позасудинного – 24,5% ($p=0,004$), внутрішньосудинного трофобласта – 37,4% ($p=0,028$).

Встановлено, що при залізодефіцитній анемії II – III ступеня обмеження проліферативного потенціалу (за згасанням імуноекспресії протеїну Ki 67) та інвазивності екстравільозного цитотрофобласта (за зниженням активності матриксних металопротеїназ 2 і 9) на фоні посилення процесів Вах-залежного апоптозу переважно в клітинах ендотелійзаміщуючої фракції трофобласта обумовлені ендотеліальною дисфункцією, посиленням окиснювальної модифікації білків в трофобластних клітинах в умовах гіпоксії та залізодефіциту.

Сила впливу залізодефіцитної анемії вагітних на структурні складові плацентарного ложа матки згідно дисперсійного аналізу за методом Снедекора проілюстрована за допомогою діаграми рисунка 4.1.

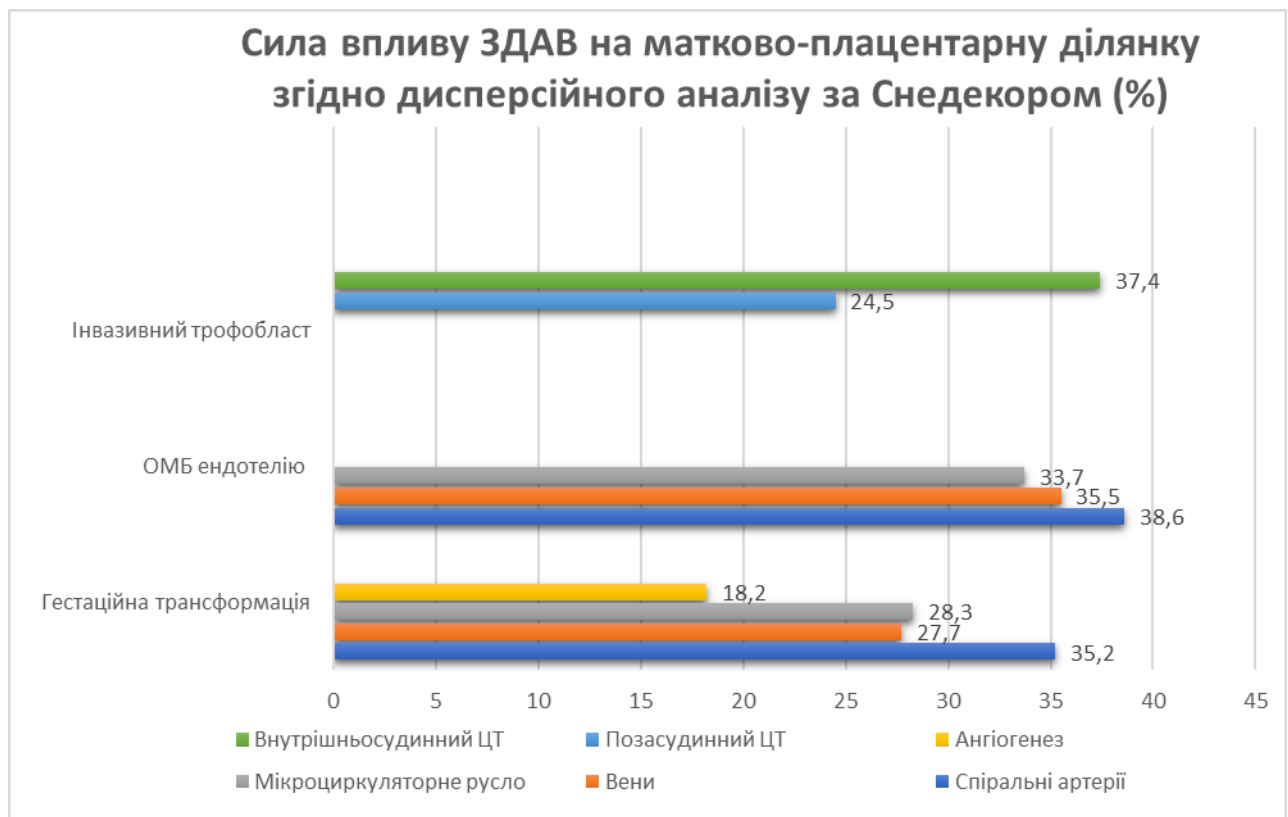


Рис. 4.1. Сила впливу залізодефіцитної анемії вагітних на структурні складові плацентарного ложа матки згідно дисперсійного аналізу за методом Снедекора.

Власна судинна мережа міометрію складається з дрібних міометріальних артерій, які відходять від радіальних артерій, та вен, котрі, переважно, впадають в судинне депо, розташоване між м'язовими пучками внутрішнього шару

міометрія. У венозний резервуар міометрія через крайовий синус потрапляє також значна кількість крові з інтервільозного простору. Величина заповнення судинного депо міометрію прямо корелює зі швидкістю кровоплину в маткових артеріях та об'ємом крові, який надходить з спіральних артерій в інтервільозний простір [83, 145, 216, 242, 296, 308, 316, 342, 445, 468].

В проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії в міометріальних сегментах спіральних артерій та мікроциркуляторному руслі виявлені ознаки грубого ушкодження ендотелію на фоні дисциркуляторних явищ у плацентарному ложі (за зростанням імуноекспресії віментину та фактору von Willebrand), інтенсифікацію окиснювальної модифікації білків та хромотропофілію лейоміоцитів, колагенізації строми міометрію, що можна розцінювати як фактори втрати міометріального контролю над гемодинамікою у плацентарному ложі та морфологічні прояви скоротливої дисфункції міометрію.

Надзвичайно цікавим виявився підхід до оцінки морфо-функційного стану лейоміоцитів в аспекті ЗДАВ шляхом співставлення результатів визначення питомого об'єму лейоміоцитів в стані хромотропофілії (як міри альтерації, зміни властивостей внутрішньоклітинного білка) при гістохімічному забарвленні за Н.З.Слінченко з показниками вільнорадикального ушкодження м'язових клітин – коефіцієнту R/V при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo та оптичної густини забарвлення на вільні аміногрупи білків за A.Yasuma та T.Ichikava. Особливо примітним було різке зростання питомого об'єму хромотропофільних лейоміоцитів при ЗДАВ III ступеня: у 2,4 рази порівняно зі ЗДАВ II ступеня без МПН та майже у 40 разів порівняно з фізіологічною вагітністю.

Серед змін, які спостерігаються в структурах матково-плацентарного комплексу при різноманітній хронічній патології, важливою є патологічна колагенізація або фіброз строми. Нові дослідження показали, що колаген має контрастний вплив на фізіологію різних органів: зокрема, колаген може стимулювати неоангіогенез, зменшувати проліферацію та інвазію клітин [169, 227, 228, 239, 292, 417].

Дисперсійний аналіз з обрахуванням за методом Снедекора сили впливу ЗДАВ на основні показники морфо-функційного стану міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки продемонстрував високі цифри: для питомого об'єму лейоміоцитів у стані хромотропофілії – 33,7% ($p=0,014$), питомого об'єму колагенових волокон в межах строми – 24,4% ($p=0,016$). Вірогідність статистичного висновку обраховано за F-критерієм Фішера (рис. 4.2).

Беручи до уваги думку Feng Y, Chen X. [169], що колаген I пригнічує проліферацію та інвазію трофобласта, в регуляції якої важливу роль відіграють у тому числі віментин і матриксні металопротеїнази, можна стверджувати, що процеси цитотрофобластичної інвазії та зміни міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки в принципі є взаємозалежними і потенціюють одні інших. Особливо актуальним цей зв'язок стає в умовах залізодефіциту і гіпоксії.

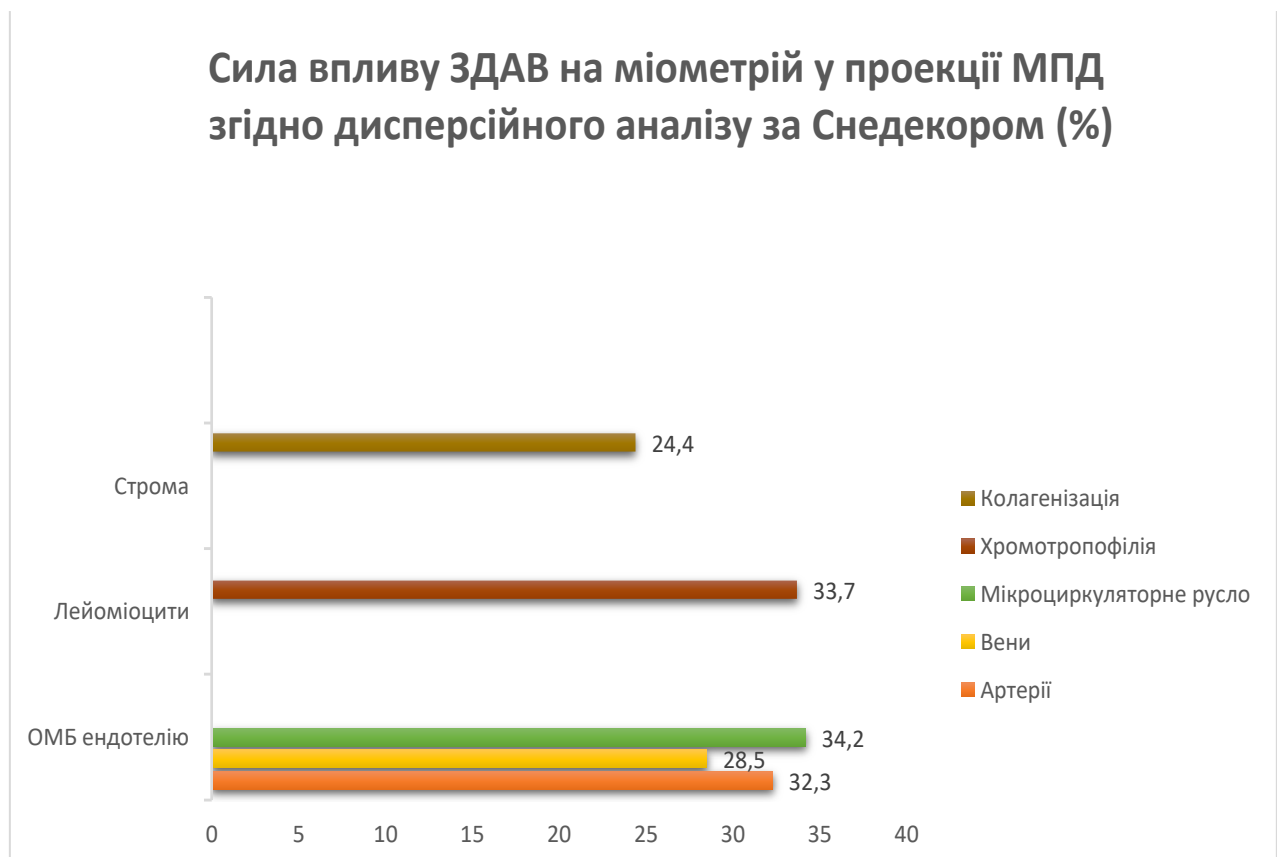


Рис. 4.2. Сила впливу залізодефіцитної анемії на структурні складові плацентарного ложа матки згідно дисперсійного аналізу за методом Снедекора.

Тлумачення виявлених морфологічних особливостей міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки полягають в наступному: при вагітності на фоні залізодефіцитної анемії розлади ендотелійзалежної вазодилатації міометріальних сегментів матково-плацентарних артерій, регуляції тонуусу міометрію, порушення венозного відтоку від МПД та дренажу інтервільозного простору спричиняють гіперперфузію котиледонів і ушкодження синцитіотрофобласта хоріального дерева плаценти з розвитком плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності.

Таким чином, описані різнопланові морфологічні зміни в структурах матково-плацентарної ділянки та міометрію варто кваліфікувати як підґрунтя розвитку матково-плацентарної форми ХПН при ЗДАВ та використати для розкриття механізмів формування даної патології як ключового аспекту розвитку хронічної плацентарної недостатності (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Аспекти морфогенезу хронічної плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних

ЗАЛІЗОДЕФЦИТ І ЗАЛІЗОДЕФЦИТНА АНЕМІЯ ВАГІТНИХ Порушення обміну білків Зниження активності дихальних ферментів Обмеження проліферативного потенціалу клітин Оксидативний стрес Гіпоксія Ендотеліальна дисфункція Системна адаптивна модифікація артерій (ригідність)	
МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНИЙ КОМПЛЕКС	
НЕДОСТАТНІСТЬ ІНВАЗІЇ ЦИТОТРОФОБЛАСТА	
МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНА ДІЛЯНКА І МІОМЕТРІЙ	ПЛАЦЕНТА
<ol style="list-style-type: none"> 1. Неповна гестаційна перебудова спіральних артерій 2. Зміни васкулогенезу та ангиогенезу вен і МЦР 3. Неповна децидуалізація і гестаційна трансформація строми та міометрію 4. Ендотеліальна дисфункція 5. Зрив адаптивно-компенсаторних судинних реакцій 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Гальмування розвитку хоріального дерева 2. Зниження рівня плацентарних гормонів і білків 3. Недостатність пристосувальної органної перебудови
НЕАДЕКВАТНА ПЕРФУЗІЯ ІНТЕРВІЛЬОЗНОГО ПРОСТОРУ Ушкодження синцитіотрофобласта Надмірне відкладання інтервільозного фібриноїду. Тромбоз	
МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНА ФОРМА ХРОНІЧНОЇ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПЛАЦЕНТАРНА ФОРМА ХРОНІЧНОЇ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ	

В результаті гістологічного дослідження хоріону плацент у всіх групах дослідження порівняно з плацентами при фізіологічній вагітності виявлено ознаки гальмування розвитку хоріального дерева – більшого відсотку гестаційно менш зрілих хоріальних ворсинок, а саме: стовбурових «ранніх», мезенхімальних, ембріональних, проміжних незрілих, а також трофобластичних та вільозних відростків.

Аналіз результатів різнопланового дослідження хоріального дерева плацент дозволяє дійти висновку, що при залізодефіцитній анемії хоріон морфологічно має ознаки гальмування розвитку хоріальних ворсинок, навіть за відсутності клінічних ознак ХПН. Ступінь переважання гестаційно менш зрілих вільозних утворень узгоджується зі ступенем тяжкості ЗДАВ. У разі вагітності із ЗДАВ I – II ступеня гестаційна незрілість хоріону, ймовірно, може бути компенсована на рівні метаболізму, зокрема щодо синтезу білка та плацентарного лактогену.

Отже, при залізодефіцитній анемії вагітних має місце підвищений рівень апоптозу синцитіотрофобласта та стромальних клітин різних типів хоріальних ворсинок, що пояснюється підвищеним вмістом проапоптичного протеїну Вах в синцитіотрофобласті і стромальних клітинах ворсинок та зниженням вмісту протиапоптичного протеїну Bcl-2 в синцитіотрофобласті.

Концепція морфогенезу матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних подана на рисунку 4.3.

Крім цього, з урахуванням результатів, викладених у попередніх розділах, можна припускати вторинний характер патології хоріального дерева плаценти при ЗДАВ, предикторами розвитку якої виступають гестаційна незрілість матково-плацентарної ділянки, міометрію та порушення перфузії інтервільозного простору.

Таким чином, всебічний аналіз результатів проведених морфологічних досліджень дозволяє визначити наступні принципові моменти: при залізодефіцитній анемії вагітних у матково-плацентарному комплексі

розвиваються певні процеси: гемодинамічні порушення, обумовлені неповноцінною гестаційною трансформацією судин плацентарного ложа, спричиняють неадекватну перфузію інтервільозного простору з прямим ушкодженням синцитіотрофобласта хоріальних ворсинок, плацентарну ішемію та оксидативний стрес, поглиблюючи ендотеліальну дисфункцію, яка в умовах залізодефіциту сприяє різкому обмеженню проліферативного потенціалу інвазивного цитотрофобласта, який, в основному і забезпечує гестаційну зрілість матково-плацентарної ділянки.



Рис. 4.3. Схематичне зображення концепції морфогенезу матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних.

Більш детальне узагальнення результатів проведених досліджень подано нижче у вигляді теоретичних та практичних висновків.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено вирішення актуальної науково-практичної проблеми патоморфологічної діагностики матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних шляхом узагальнення власних результатів патоморфологічного дослідження матково-плацентарної ділянки, міометрію та хоріону з розробкою концепції механізмів розвитку матково-плацентарної форми недостатності плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних.

1. Залізодефіцитна анемія спричиняє в матково-плацентарній ділянці ознаки гестаційної незрілості, вираженість яких узгоджується зі ступенем анемії: зменшення кількості спіральних артерій з адекватними терміну гестаційними змінами (сила впливу ЗДАВ згідно дисперсійного аналізу за Снедекором 35,2%, $p=0,004$), дефіцит венозних судин (сила впливу ЗДАВ згідно дисперсійного аналізу за Снедекором 27,7%, $p=0,022$), застійні явища на рівні мікроциркуляторного русла (сила впливу ЗДАВ згідно дисперсійного аналізу за Снедекором 28,3% ($p=0,016$), недостатність неоангіогенезу і васкулогенезу (сила впливу ЗДАВ згідно дисперсійного аналізу за Снедекором – 18,2%, $p=0,038$), які різко обмежують можливість реалізації компенсаторних реакції у матково-плацентарному контурі кровообігу. Вказані зміни є варіантами морфологічних проявів матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності.

2. Ключову роль у розвитку гестаційної незрілості матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії відіграє недостатність цитотрофобластичної інвазії, яка є результатом згасання проліферативної активності та інвазивної спроможності клітин усіх фракцій екстравільозного трофобласта, але в першу чергу – внутрішньосудинної (ендотелійзаміщуючої): сила впливу ЗДАВ згідно дисперсійного аналізу за Снедекором на імуноекспресію плацентарного лактогену в клітинах позасудинного – 24,5% ($p=0,004$), внутрішньосудинного трофобласта – 37,4% ($p=0,028$).

3. В основі клітинних та молекулярних механізмів порушень гестаційної трансформації матково-плацентарної ділянки та міометрію при залізодефіцитній анемії II – III ступеня є: обмеження проліферативного потенціалу (згасання імуноекспресії протеїну Ki 67) та інвазивності екстравільозного цитотрофобласта (зниження активності матриксних металопротеїназ 2 і 9) на фоні посилення процесів Вах-залежного апоптозу переважно в клітинах ендотелійзаміщуючої фракції трофобласта, які обумовлені ендотеліальною дисфункцією та інтенсифікацією окиснювальної модифікації білків в трофобластних клітинах в умовах гіпоксії і залізодефіциту.

4. В проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії в міометріальних сегментах спіральних артерій та мікроциркуляторному руслі виявлені ознаки грубого ушкодження ендотелію на фоні дисциркуляторних явищ у плацентарному ложі, інтенсифікацію окиснювальної модифікації білків та хромотропофілію лейоміоцитів (сила впливу ЗДАВ згідно дисперсійного аналізу за Снедекором 33,7% ($p=0,014$), колагенізацію строми міометрію (сила впливу ЗДАВ згідно дисперсійного аналізу за Снедекором 24,4% ($p=0,016$), що можна розцінювати як фактори втрати міометріального контролю над гемодинамікою у плацентарному ложі та морфологічні прояви скоротливої дисфункції міометрію.

5. Виявлення підсиленої імуногістохімічної експресії фактору von Willebrand як маркера раннього тромбоутворення в судинах матково-плацентарної ділянки, міометрію у проекції плацентарного ложа та інтервільозному просторі при залізодефіцитній анемії слід розцінювати як ознаки готовності до запуску каскаду патологічних реакцій та розвитку акушерських ускладнень, пов'язаних у тому числі, із порушенням тонуусу міометрію, про зміну якого можна судити по підвищенню резистентності кровотоку в маткових артеріях.

6. При залізодефіцитній анемії вагітних I – II ступенів як прояви компенсаторних реакцій спостерігаються поглиблення інвазії цитотрофобласта у структури матково-плацентарної ділянки та збільшення дистанції вистилки ендотелійзаміщуючим цитотрофобластом стінок артерій з інкорпорацією у їх міометріальні сегменти і, як наслідок, більша дилатація просвіту спіральних та

радіальних артерій матки, гіперплазія венозних судин та інтенсифікація процесів неоангіогенезу та васкулогенезу в плацентарному ложі матки.

7. При залізодефіцитній анемії вагітних має місце гальмування розвитку хоріальних ворсинок, при цьому патологія вільозних структур плаценти має вторинний характер, предикторами розвитку якої виступають гестаційна незрілість матково-плацентарної ділянки, порушення перфузії інтервільозного простору та оксидативний стрес.

8. Концептуально при залізодефіцитній анемії у матково-плацентарному комплексі розвиваються певні процеси: гемодинамічні порушення, обумовлені неповноцінною гестаційною трансформацією судин плацентарного ложа, спричиняють неадекватну перфузію інтервільозного простору з прямим ушкодженням синцитіотрофобласта хоріальних ворсинок, плацентарну ішемію та оксидативний стрес, поглиблюючи ендотеліальну дисфункцію, яка в умовах залізодефіциту сприяє різкому обмеженню проліферативного потенціалу інвазивного цитотрофобласта, який, в основному і забезпечує гестаційну зрілість матково-плацентарної ділянки.

9. Морфологічними критеріями діагностики матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних є: встановлення морфологічних ознак гестаційної незрілості матково-плацентарної ділянки, гемодинамічних розладів, посилене відкладання фібриноїду в інтервільозному просторі, гальмування розвитку хоріальних ворсинок плаценти.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для морфологічної діагностики ступеня зрілості посліду у термін гестації 37–40 тижнів при фізіологічній вагітності та за умов залізодефіцитної анемії рекомендується проводити комплексну морфологічну оцінку структур посліду, використовуючи запропоновані критерії зрілості матково-плацентарної ділянки та хоріального дерева плаценти.

1. Для визначення гестаційної зрілості матково-плацентарної ділянки рекомендується використовувати таблицю 1 морфологічних параметрів.

Таблиця 1

Критерії гестаційної зрілості матково-плацентарної ділянки при фізіологічній вагітності у 37 – 40 тижнів (M±m)

Морфологічні критерії	Діапазон значень
Кількість спіральних артерій з повною гестаційною перебудовою (%)	99±0,1 (98-100)
Кількість спіральних артерій з цитотрофбластичною інвазією (%)	99±0,13
Кількість венозних судин на $1 \times 10^{-6} \text{ м}^2$	8,4±0,22 (6,0-10,7)
Питомий об'єм мікроциркуляторного русла (%)	4,1±0,26 (3-5)
Питомий об'єм позасудинного інвазивного трофобласта (%)	21±0,12

Для ідентифікації фракцій інвазивного цитотрофобласта у матково-плацентарній ділянці рекомендується використовувати імуногістохімічну методику з первинними антитілами проти плацентарного лактогену.

2. З метою морфо-функційної оцінки гестаційної трансформації матково-плацентарної ділянки та проявів компенсаторних реакцій у плацентарному ложі при ЗДАВ I – II ступеня в аспекті хронічної матково-плацентарної недостатності рекомендується використовувати таблицю 2 морфологічних параметрів.

Таблиця 2

**Критерії морфо-функційної оцінки матково-плацентарної ділянки
у 37 – 40 тижнів при ЗДАВ (M±m)**

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення (в.о.опт.густина)		ЗДАВ без МПН		ЗДАВ з МПН	
		I ст	II ст	I ст	II ст
Спіральні артерії	Віментин	0,317 ±0,0027	0,334 ±0,0023	0,374 ±0,0025	0,387 ±0,0029
	VWF	0,441 ±0,0026	0,448 ±0,0021	0,454 ±0,0028	0,464 ±0,0031
Венозні судини	Віментин	0,284 ±0,0021	0,292 ±0,0024	0,306 ±0,0021	0,322 ±0,0026
	VWF	0,383 ±0,0028	0,396 ±0,0021	0,398 ±0,0021	0,401 ±0,0025
Судини мікроциркуляторного русла	Віментин	0,310 ±0,0018	0,297 ±0,0016	0,279 ±0,0012	0,288 ±0,0016
	VWF	0,381 ±0,0025	0,384 ±0,0024	0,386 ±0,0021	0,388 ±0,0023
Інвазивний цитотрофобласт	Поза-судинний	0,326 ±0,0024	0,337 ±0,0022	0,304 ±0,0023	0,278 ±0,0025
	Внутрішньо-судинний	0,108 ±0,0022	0,110 ±0,0022	0,084 ±0,0025	0,082 ±0,0022

3. Для морфологічного визначення гестаційного терміну хоріального дерева плаценти рекомендується використовувати класифікацію хоріальних ворсинок плаценти на 8 типів: мезенхімальні, ембріональні, проміжні незрілі, проміжні зрілі, стовбурові «ранні», стовбурові «пізні», термінальні, термінальні «спеціалізовані» та як інструмент – таблицю 3 меж нормальних показників відсотків різних типів хоріальних ворсинок. Варто звернути увагу на те, що при гестаційній незрілості хоріального дерева матиме місце зниження відсотку стовбурових «пізніх», проміжних зрілих, термінальних і термінальних «спеціалізованих» ворсинок на користь зростання відсотку стовбурових «ранніх», мезенхімальних, ембріональних та проміжних незрілих ворсинок.

Таблиця 3

Відсоткове співвідношення різних типів вільозних утворень хоріального дерева плаценти при фізіологічній вагітності у 37 – 40 тижнів (M±m)

Типи вільозних утворень	Діапазон значень
Стовбурові «ранні» ворсинки	0,1±0,01
Стовбурові «пізні» ворсинки	4,0±0,21
Трофобластичні та вільозні відростки	1,1±0,04
Мезенхімальні ворсинки	0,4±0,02
Ембріональні ворсинки	0,6±0,05
Проміжні незрілі ворсинки	3,0±0,14
Проміжні зрілі ворсинки	14,9±0,82
Термінальні ворсинки	38,4±1,23
Термінальні «спеціалізовані» ворсинки	37,5±1,16

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Грищук МІ. Методики морфологічних досліджень: монографія. Вінниця, Нова Книга; 2016. 328 с.
2. Борзенко ІБ Прогнозування та рання діагностика плацентарної дисфункції (огляд літератури). Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;2(24):7-17. doi: [10.26693/jmbs05.02.007](https://doi.org/10.26693/jmbs05.02.007)
3. Вовк ЮМ, Антонюк ОП, Прокопчук НМ. Рання пренатальна діагностика розвитку плодів. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2019;22(22):4-11.
4. Гарвасюк ОВ, Давиденко ІС, Давиденко ОМ. Плацентарна лужна фосфатаза в трофобласті плаценти вагітних із залізодефіцитною анемією за умов передчасного дозрівання хоріального дерева. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017;16(1):11-6. doi: [10.24061/1727-0847.16.1.2017.2](https://doi.org/10.24061/1727-0847.16.1.2017.2)
5. Гарвасюк ОВ, Давиденко ІС, Іліка ВВ. Передчасне дозрівання плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних (гістопатологічна діагностика): монографія. Чернівці, БДМУ; 2022. 212 с.
6. Гарвасюк ОВ, Давиденко ІС, Тащук КГ. Імуногістохімічна концентрація плацентарних гормонів у трофобласті хоріальних ворсинок у вагітних із залізодефіцитною анемією при передчасному дозріванні хоріального дерева. Буковинський медичний вісник. 2017;21(1):34-8. doi: [10.24061/2413-0737.XXI.1.81.2017.7](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXI.1.81.2017.7)
7. Гарвасюк ОВ, Давиденко ІС. Гістохімічні особливості обмеженого протеолізу та окиснювальної модифікації білків у трофобласті плаценти при поєднанні передчасного дозрівання хоріального дерева та залізодефіцитної анемії вагітних. Клінічна та експериментальна патологія. 2017;16(4):24-9. doi: [10.24061/1727-4338.XVI.4.62.2017.5](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVI.4.62.2017.5)
8. Гарвасюк ОВ, Давиденко ІС. Морфометричні параметри передчасного дозрівання хоріального дерева плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних у

гестаційному аспекті. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2015;5(2):81-5. doi: [10.24061/2413-4260.V.2.16.2015.16](https://doi.org/10.24061/2413-4260.V.2.16.2015.16)

9. Гарвасюк ОВ, Іліка ВВ. Органометричні параметри плаценти із порушенням дозрівання хоріального дерева на тлі залізодефіцитної анемії вагітних в гестаційному аспекті. Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;3(37): 65-72. doi: [10.26693/jmbs07.03.065](https://doi.org/10.26693/jmbs07.03.065)

10. Герман ЛВ, Каліновська ІВ. Особливості плацентарного кровотоку у вагітних із невиношуванням. Буковинський медичний вісник. 2015;19(1):40-4. [10.24061/2413-0737.XIX.1.73.2015.10](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XIX.1.73.2015.10)

11. Герман ЛВ, Каліновська ІВ. Оцінка гормонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних з невиношуванням. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2015;5(1):56-60. doi: [10.24061/2413-4260.V.1.15.2015.11](https://doi.org/10.24061/2413-4260.V.1.15.2015.11)

12. Горішня МО. Перебіг вагітності та пологів при наявності залізодефіцитної анемії. Хист. 2017;19:18.

13. Гошовська АВ, Бирчак ІВ, Гошовський ВМ. Профілактика плацентарної дисфункції у жінок груп ризику. Оцінка результатів. Буковинський медичний вісник. 2016;20(3):49-52. doi: [10.24061/89793](https://doi.org/10.24061/89793)

14. Гошовська АВ, Гошовський ВМ. Гістологічна картина уповільненого дозрівання плаценти людини. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;1:54-6. doi: [10.11603/24116-4944.2016.1.5986](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2016.1.5986)

15. Гошовська АВ, Давиденко ІС, Гошовський ВМ. Особливості білків у клітинах хоріона та децидуальнозміненого ендометрія при гіперандрогенії (гістохімічне дослідження). Буковинський медичний вісник. 2015;19(2):52-4. doi: [10.24061/2413-0737.XIX.2.74.2015.74](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XIX.2.74.2015.74)

16. Давиденко ІС, Давиденко ОМ. Алгоритм одержання показника «R/V» (для вимірювання окиснювальної модифікації білків за гістохімічними та цитохімічними препаратами) за допомогою комп'ютерної програми ImageJ. In: Proceedings of the XII International Scientific and Practical Conference Science and

Civilization-2016 Medicine. Biological sciences. Chemistry and chemical technology; 2016 Jan 30-Feb 07; Sheffield. Sheffield: Science and Education LTD; 2016, p. 47-9.

17. Давиденко ІС. Заходи стандартизації гістохімічної методики на окиснювальну модифікацію білків. Український медичний альманах. 2013;16(3):180-1.

18. Давиденко ІС. Патоморфологічні аспекти формування синдрому плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних [автореферат]. Київ; 2006. 48 с.

19. Давиденко ІС. Про деякі обмеження в застосуванні гістохімічної методики вимірювання рівня окиснювальної модифікації білків. В: Матеріали 97-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2016 лютого 15, 17, 22; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2016, с. 12-3.

20. Давиденко ІС. Фактор von Willebrand в ендотеліоцитах різних типів хоріальних ворсинок плаценти (імуногістохімічне дослідження). В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 96-ї підсумк. наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2015 Лют 16, 18, 23; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2015, с. 10.

21. Долгіх АС, Михалко ЯО, Кутчак П. Вплив деяких факторів на ризик розвитку анемії під час вагітності. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2016;2:50-2. doi: [10.11603/1811-2471.2016.v26.i2.6243](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2016.v26.i2.6243)

22. Драпак ХВ, Гарвасюк ОВ. Плацентарна лужна фосфатаза в трофобласті плаценти з нормальним дозріванням хоріального дерева у вагітних із залізодефіцитною анемією у термін гестації 33-36 тижнів. Хист. 2017;19:307.

23. Дудок ВВ. Іванова-Согомонян АЙ, Луцик ОД, Чайковський ЮБ. Міжнародна гістологічна номенклатура. Львів: Наутілус; 2001. 284 с.

24. Жданович АІ, Коломийченко ТВ, Яроцька ЮО. Процеси ангиогенезу і апоптозу у вагітних з високим ризиком прееклампсії та їх імунологічна обумовленість. Імунологія та алергологія. 2015;2:17-22.

25. Іліка ВВ, Давиденко ІС, Давиденко ОМ. Гістохімічна оцінка процесів окиснювальної модифікації білків в ендотеліоцитах кровоносних судин базальної пластинки плаценти при поєднанні запалення посліду та залізодефіцитної анемії вагітних. Клінічна та експериментальна патологія. 2016;15(4):54-7.

26. Іліка ВВ, Давиденко ІС, Давиденко ОМ. Гістохімічна оцінка процесів окиснювальної модифікації білків у децидуальних клітинах базальної пластинки плаценти при поєднанні запалення посліду та залізодефіцитної анемії вагітних. Буковинський медичний вісник. 2017;21(1):54-7. doi: [10.24061/2413-0737.XXI.1.81.2017.11](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXI.1.81.2017.11)

27. Іліка ВВ, Давиденко ІС, Давиденко ОМ. Гістохімічна оцінка процесів окиснювальної модифікації білків у фібриноїді базальної пластинки плаценти при поєднанні запалення посліду та залізодефіцитної анемії вагітних. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2016;15(4):48-51. doi: [10.24061/1727-0847.15.4.2016.95](https://doi.org/10.24061/1727-0847.15.4.2016.95)

28. Іліка ВВ, Давиденко ОМ, Тащук КГ, Гарвасюк ОВ. Обґрунтування можливості застосування морфологічних методів дослідження для вивчення процесів вільнорадикального окиснення біополімерів (огляд літератури). Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2016;15(3):110-7. doi: [10.24061/1727-0847.15.3.2016.86](https://doi.org/10.24061/1727-0847.15.3.2016.86)

29. Іліка ВВ, Закордонець ММ. Встановлення особливостей процесів окиснювальної модифікації білків у фібриноїді базальної пластинки плаценти при гострому та хронічному базальному децидуїті із залізодефіцитною анемією у вагітних. Хист. 2016;18:356.

30. Іліка ВВ. Гістохімічна оцінка процесів окиснювальної модифікації білків у фібриноїді базальної пластинки плаценти при гострому та хронічному хоріонамніоніті із залізодефіцитною анемією вагітних. Хист. 2016;18:352.

31. Іліка ВВ. Кількісні характеристики обмеженого протеолізу в ендотеліоцитах кровоносних судин плаценти при поєднанні запалення посліду та залізодефіцитної анемії вагітних. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;3(1):36-9. doi: [10.26693/jmbs03.01.036](https://doi.org/10.26693/jmbs03.01.036)

32. Іліка ВВ., Давиденко ІС, Гарвасюк ОВ. Хоріоамніоніт та базальний децидуїт при залізодефіцитній анемії вагітних (гістопатологічна діагностика): монографія. Чернівці, БДМУ; 2022. 177 с.

33. Каліновська ІВ. Ехографічні особливості розвитку ембріона у вагітних з плацентарною дисфункцією. Буковинський медичний вісник. 2015;19(4):75-7. doi: [10.24061/2413-0737.XIX.4.76.2015.215](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XIX.4.76.2015.215)

34. Каліновська І, Лісова К, Козар О. Ультразвукові особливості розвитку фетоплацентарного комплексу при невиношуванні вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023;12(3(45)):29-35. doi: [10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.4](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.4)

35. Кисиличак ЮА, Попович АІ. Гістохімічна оцінка процесів обмеженого протеолізу в фібриноїді плаценти в місцях депозитів кальцію у вагітних із залізодефіцитною анемією при передчасних пологах. Хист. 2017;19:311.

36. Кондря ДО. Зміни гормонів трофобласту при невиношуванні вагітності. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2015;14(3):62-4. doi: [10.24061/1727-0847.14.3.2015.16](https://doi.org/10.24061/1727-0847.14.3.2015.16)

37. Костюк ВМ. Патоморфологія периферійного цитотрофобласта плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних [автореферат]. Львів; 2010. 20 с.

38. Лісовська ДВ, Кополовець ОІ, Попович АІ. Гістохімічна оцінка процесів обмеженого протеолізу в фібриноїді в місцях депозитів кальцію у вагітних із залізодефіцитною анемією при передчасних пологах. Хист. 2015;17:258.

39. Лісова К, Каліновська І, Токар П. Етіопатогенетичні аспекти розвитку плацентарної дисфункції у жінок з невиношуванням вагітності (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2020;24(96):150-156. doi: [10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.118](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.118)

40. Майкан АІ. Імуногістохімічне дослідження плацентарного лактогену при незрілості хоріального дерева екстрахоріальної плаценти. Хист. 2015;17:260.

41. Маркін ЛБ, Гичка НМ. Біофізичні параметри функціональної системи матка–плацента–плід при фізіологічному перебігу латентної фази першого

періоду передчасних пологів. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;1:86-9. doi: [10.11603/24116-4944.2016.1.6004](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2016.1.6004)

42. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ. Доплерометричне дослідження матково-плацентарно-плодового кровоплину у вагітних з первинною артеріальною гіпотонією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;1:100-4. doi: [10.11603/24116-4944.2017.1.7397](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2017.1.7397)

43. Палига ХВ, Попович АІ, Кизима ІМ. Гістохімічна оцінка процесів обмеженого протеолізу в інтервільозному фібриноїді в місцях депозитів кальцію у вагітних із залізодефіцитною анемією при передчасних пологах. Хист. 2017;19:313.

44. Попович АІ, Давиденко ІС, Лазарук ОВ. Кількісна оцінка зв'язку залізодефіцитної анемії вагітних з морфологічними варіантами депозитів кальцію в ділянці хоріального дерева плаценти методами кореляції (асоціації) між якісними показниками. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017;16(1):76-80. doi: [10.24061/1727-0847.16.1.2017.16](https://doi.org/10.24061/1727-0847.16.1.2017.16)

45. Попович АІ, Давиденко ІС. Розподіл морфологічних варіантів депозитів кальцію у плаценті за умов залізодефіцитної анемії вагітних. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2016;15(3):84-8. doi: [10.24061/1727-0847.15.3.2016.80](https://doi.org/10.24061/1727-0847.15.3.2016.80)

46. Романенко ТГ. Плацентарна дисфункція як предиктор невиношування вагітності. Репродуктивна ендокринологія. 2017;33:77-82. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.33.77-82>

47. Селюкова НЮ, Кустова СП, Бойко МО, Бречка НМ, Коренева ЄМ, Місюра КВ. Плацентарна недостатність: стан проблеми та засоби ранньої профілактики її наслідків. Одеський медичний журнал. 2019;3-4:40-45. <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/22322>

48. Семеняк АВ, Коляндрецька СВ, Андрієць ОА. Профілактика ускладнень дисфункції плаценти. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016;6(2):84-6. doi: [10.24061/2413-4260.VI.2.20.2016.14](https://doi.org/10.24061/2413-4260.VI.2.20.2016.14)

49. Стойка ОЯ, Лутчак П, Попович АІ. Гістохімічна оцінка процесів обмеженого протеолізу в інтервільозному фібриноїді в місцях депозитів кальцію у вагітних із залізодефіцитною анемією при передчасних пологах. Хист. 2015;17:262.

50. Тюленєва ОА, Давиденко ІС, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб біопсії матково-плацентарної ділянки та міометрію. Патент України № 141834. 2020 Кві 27.

51. Тюленєва ОА, Давиденко ІС. Морфометрична та гістохімічна оцінка лейкоцитів у проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних. Морфологія. 2023;17(3):125-130. doi: [10.26641/1997-9665.2023.3.125-130](https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.125-130)

52. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія». Наказ МОЗ України від 2 листопада 2015 р. № 709. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2015;10:19-41.

53. Устінов О. Залізодефіцитна анемія: протокол спеціалізованої медичної допомоги. Український медичний часопис. 2016. Доступно: <https://www.umj.com.ua/article/93084/>

54. Черняк ММ, Корчинська ОО. Сучасний стан проблеми плацентарної дисфункції у жінок з обтяженим акушерським анамнезом. Проблеми клінічної педіатрії. 2015;4:42-8.

55. Чонко ОЮ. Перинатальні аспекти в жінок із передчасним відшаруванням плаценти в анамнезі. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина. 2016;1:121-4.

56. Шендерюк ОП, Давиденко ІС, винахідники; Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб вимірювання окиснювальної модифікації білків в структурах плаценти. Патент України № 13712. 2006 Кві 17.

57. Ясніковська СМ. Характеристика системи гомеостазу у вагітних з анеміями. In: Cernak Z, editor. Proceedings of XI Mezinarodni vedecko-prakticka

konference Veda a technologie: krok do budoucnosti-2015; 2015 27 Uno - 05 Bre; Praha. Praha; 2015, p. 3-6.

58. Abbas Y, Turco MY, Burton GJ, Moffett A. Investigation of human trophoblast invasion in vitro. *Hum Reprod Update*. 2020 Jun 18;26(4):501-513. doi: [10.1093/humupd/dmaa017](https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa017)

59. Abu-Ghazaleh N, Brennecke S, Murthi P, Karanam V. Association of Vascular Endothelial Growth Factors (VEGFs) with Recurrent Miscarriage: A Systematic Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2023 May 29;24(11):9449. doi: [10.3390/ijms24119449](https://doi.org/10.3390/ijms24119449)

60. Afshar Y, Yin O, Jeong A, Martinez G, Kim J, Ma F, Jang C, Tabatabaei S, You S, Tseng HR, Zhu Y, Krakow D. Placenta accreta spectrum disorder at single-cell resolution: a loss of boundary limits in the decidua and endothelium. *Am J Obstet Gynecol*. 2024 Apr;230(4):443.e1-443.e18. doi: [10.1016/j.ajog.2023.10.001](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.10.001)

61. Agarwal AM, Rets A. Laboratory approach to investigation of anemia in pregnancy. *Int J Lab Hematol*. 2021 Jul;43 Suppl 1:65-70. doi: [10.1111/ijlh.13551](https://doi.org/10.1111/ijlh.13551)

62. Agrawal S, Parks WT, Zeng HD, Ravichandran A, Ashwal E, Windrim RC, Hobson SR, Melamed N, Kingdom JC. Diagnostic utility of serial circulating placental growth factor levels and uterine artery Doppler waveforms in diagnosing underlying placental diseases in pregnancies at high risk of placental dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Oct;227(4):618.e1-618.e16. doi: [10.1016/j.ajog.2022.05.043](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.05.043)

63. Ahmed MD. Study of placental changes in pregnancy induced hypertension. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2016;2(4):524-7. doi: [10.5455/2320-1770.ijrcog20131207](https://doi.org/10.5455/2320-1770.ijrcog20131207)

64. Alahakoon TI, Zhang W, Arbuckle S, Zhang K, Lee V. Reduced angiogenic factor expression in intrauterine fetal growth restriction using semiquantitative immunohistochemistry and digital image analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 May;44(5):861-872. doi: [10.1111/jog.13592](https://doi.org/10.1111/jog.13592)

65. Albers RE, Kaufman MR, Natale BV, Keoni C, Kulkarni-Datar K, Min S, Williams CR, Natale DRC, Brown TL. Trophoblast-Specific Expression of Hif-1 α

Results in Preeclampsia-Like Symptoms and Fetal Growth Restriction. *Sci Rep.* 2019 Feb 26;9(1):2742. doi: [10.1038/s41598-019-39426-5](https://doi.org/10.1038/s41598-019-39426-5)

66. Albrecht ED, Babischkin JS, Aberdeen GW, Burch MG, Pepe GJ. Maternal systemic vascular dysfunction in a primate model of defective uterine spiral artery remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2021[cited 2021 Jul 27];320(4):H1712-23. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpheart.00613.2020> doi: [10.1152/ajpheart.00613.2020](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00613.2020)

67. Albrecht ED, Pepe GJ. Regulation of Uterine Spiral Artery Remodeling: a Review. *Reprod Sci.* 2020;27(10):1932-42. doi: [10.1007/s43032-020-00212-8](https://doi.org/10.1007/s43032-020-00212-8)

68. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 15;2015(4):CD001450. doi: [10.1002/14651858.CD001450.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001450.pub4)

69. Ali LE, Salih MM, Elhassan EM, Mohammed AA, Adam I. Placental growth factor, vascular endothelial growth factor, and hypoxia-inducible factor-1 α in the placentas of women with pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Aug;32(16):2628-2632. doi: [10.1080/14767058.2018.1443066](https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1443066)

70. Allerkamp HH, Clark AR, Lee TC, Morgan TK, Burton GJ, James JL. Something old, something new: digital quantification of uterine vascular remodelling and trophoblast plugging in historical collections provides new insight into adaptation of the utero-placental circulation. *Hum Reprod.* 2021;36(3):571-586. doi: [10.1093/humrep/deaa303](https://doi.org/10.1093/humrep/deaa303)

71. Alnaes-Katjavivi P, Lyall F, Roald B, Redman CW, Staff AC. Acute atherosclerosis in vacuum suction biopsies of decidua basalis: An evidence based research definition. *Placenta.* 2016;37:26-33. doi: [10.1016/j.placenta.2015.10.020](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.10.020)

72. Alnaes-Katjavivi P, Roald B, Staff AC. Uteroplacental acute atherosclerosis in preeclamptic pregnancies: Rates and clinical outcomes differ by tissue collection methods. *Pregnancy Hypertens.* 2020;19:11-17. doi: [10.1016/j.preghy.2019.11.007](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.11.007)

73. Alwan NA, Hamamy H. Maternal iron status in pregnancy and long-term health outcomes in the offspring. *J Pediatr Genet.* 2015;4(2):111-123. doi: [10.1055/s-0035-1556742](https://doi.org/10.1055/s-0035-1556742)

74. Amaral TAS, Ognibene DT, Carvalho LCRM, Rocha APM, Costa CA, Moura RS, Resende AC. Differential responses of mesenteric arterial bed to vasoactive substances in L-NAME-induced preeclampsia: Role of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Clin Exp Hypertens.* 2018;40(2):126-135. doi: [10.1080/10641963.2017.1339073](https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1339073)

75. Amin I, Pandith AA, Manzoor U, Mir SH, Afroze D, Koul AM, Wani S, Ahmad A, Qasim I, Rashid M, Wani UM, Anwar I, Aein QU, Mansoor S. Implications of VEGF gene sequence variations and its expression in recurrent pregnancy loss. *Reprod Biomed Online.* 2021 Dec;43(6):1035-1044. doi: [10.1016/j.rbmo.2021.08.009](https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.08.009)

76. An HJ, Kim JH, Ahn EH, Kim YR, Kim JO, Park HS, Ryu CS, Kim EG, Cho SH, Lee WS, Kim NK. 3'-UTR Polymorphisms in the Vascular Endothelial Growth Factor Gene (VEGF) Contribute to Susceptibility to Recurrent Pregnancy Loss (RPL). *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 5;20(13):3319. doi: [10.3390/ijms20133319](https://doi.org/10.3390/ijms20133319)

77. Andraweera PH, Bobek G, Bowen C, Burton GJ, Correa Frigerio P, Chaparro A, et al. IFPA meeting 2015 workshop report II: mechanistic role of the placenta in fetal programming; biomarkers of placental function and complications of pregnancy. *Placenta.* 2016;48(Suppl 1):S7-S11. doi: [10.1016/j.placenta.2015.12.012](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.12.012)

78. Anto EO, Coall DA, Addai-Mensah O, Wiafe YA, Owiredu WKBA, Obirikorang C, Annani-Akollor ME, Adua E, Tawiah A, Acheampong E, Asamoah EA, Wang X, Opoku S, Boakye DK, Hou H, Wang Y, Wang W; Suboptimal Health Study Consortium (SHSC). Early gestational profiling of oxidative stress and angiogenic growth mediators as predictive, preventive and personalised (3P) medical approach to identify suboptimal health pregnant mothers likely to develop preeclampsia. *EPMA J.* 2021 Oct 21;12(4):517-534. doi: [10.1007/s13167-021-00258-x](https://doi.org/10.1007/s13167-021-00258-x)

79. Anto EO, Coall DA, Asiamah EA, Afriyie OO, Addai-Mensah O, Wiafe YA, Owiredu W, Obirikorang C, Annani-Akollor ME, Titiloye NA, Adua E, Acheampong E, Adu EA, Opoku S, Anto AO, Tawiah A, Wang Y, Wang W. Placental

lesions and differential expression of pro-and anti-angiogenic growth mediators and oxidative DNA damage marker in placentae of Ghanaian suboptimal and optimal health status pregnant women who later developed preeclampsia. *PLoS One*. 2022 Mar 21;17(3):e0265717. doi: [10.1371/journal.pone.0265717](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265717)

80. Aplin JD, Jones CJP. Cell dynamics in human villous trophoblast. *Hum Reprod Update*. 2021;27(5):904-922. doi: [10.1093/humupd/dmab015](https://doi.org/10.1093/humupd/dmab015)

81. Arora M, Mehndiratta M, Almeida EA, Kotru M, Gupta B. Gene expression of iron transporters, markers of vascularization and structural integrity in placenta of mothers with and without anemia. *Mol Biol Rep*. 2024 May 11;51(1):652. doi: [10.1007/s11033-024-09609-z](https://doi.org/10.1007/s11033-024-09609-z)

82. Arutyunyan A, Roberts K, Troulé K, Wong FCK, Sheridan MA, Kats I, Garcia-Alonso L, Velten B, Hoo R, Ruiz-Morales ER, Sancho-Serra C, Shilts J, Handfield LF, Marconato L, Tuck E, Gardner L, Mazzeo CI, Li Q, Kelava I, Wright GJ, Prigmore E, Teichmann SA, Bayraktar OA, Moffett A, Stegle O, Turco MY, Vento-Tormo R. Spatial multiomics map of trophoblast development in early pregnancy. *Nature*. 2023 Apr;616(7955):143-151. doi: [10.1038/s41586-023-05869-0](https://doi.org/10.1038/s41586-023-05869-0)

83. Ashwal E, Ali-Gami J, Aviram A, Ronzoni S, Mei-Dan E, Kingdom J, Melamed N. Contribution of Second Trimester Sonographic Placental Morphology to Uterine Artery Doppler in the Prediction of Placenta-Mediated Pregnancy Complications. *J Clin Med*. 2022 Nov 15;11(22):6759. doi: [10.3390/jcm11226759](https://doi.org/10.3390/jcm11226759)

84. Assibey-Mensah V, Parks WT, Gernand AD, Catov JM. Race and risk of maternal vascular malperfusion lesions in the placenta. *Placenta*. 2018 Sep;69:102-108. doi: [10.1016/j.placenta.2018.07.017](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.07.017)

85. Ataide R, Fielding K, Pasricha SR, Bennett C. Iron deficiency, pregnancy, and neonatal development. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Aug;162 Suppl 2:14-22. doi: [10.1002/ijgo.14944](https://doi.org/10.1002/ijgo.14944)

86. Avni R, Neeman M, Garbow JR. Functional MRI of the placenta – From rodents to humans. *Placenta*. 2015;36(6):615-22. doi: [10.1016/j.placenta.2015.04.003](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.04.003)

87. Bacon SJ, Zhu Y, Ghosh P. Early spiral arteriole remodeling in the uterine-placental interface: A rat model. *J Anat.* 2024 Jun;244(6):1054-1066. doi: [10.1111/joa.14019](https://doi.org/10.1111/joa.14019)
88. Bakalis S, Akolekar R, Gallo DM, Poon LC, Nicolaides KH. Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 30–34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(4):409–20. doi: [10.1002/uog.14822](https://doi.org/10.1002/uog.14822)
89. Balci M, Özdemir G. Differential Expression of EGFR-1, MMP-3, and MMP-9 in Spontaneous Abortions, Induced Abortions, and Tubal Pregnancies. *Turk Patoloji Derg.* 2019;35(1):1-8. English. doi: [10.5146/tjpath.2018.01432](https://doi.org/10.5146/tjpath.2018.01432)
90. Baranov A, Salvesen KA, Vikhareva O. Validation of prediction model for successful vaginal birth after Cesarean delivery based on sonographic assessment of hysterotomy scar. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(2):189-193.
91. Barrientos G, Pussetto M, Rose M, Staff AC, Blois SM, Toblli JE. Defective trophoblast invasion underlies fetal growth restriction and preeclampsia-like symptoms in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Mol Hum Reprod.* 2017;23(7):509-519. doi: [10.1093/molehr/gax024](https://doi.org/10.1093/molehr/gax024)
92. Baschat AA, Galan HL. Intrauterine growth restriction. In: Gabbe S, editor. *Obstetrics: normal and problem pregnancies.* Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 737–69.
93. Baske A. Histological changes of placenta in maternal anemia. *IJBAMR.* 2017;6(4):78-87.
94. Basu S, Kumar N, Srivastava R, Kumar A. Effect of severe maternal iron deficiency anemia on neonatal platelet indices. *Indian J Pediatr.* 2015;82(12):1091-6. doi: [10.1007/s12098-015-1775-6](https://doi.org/10.1007/s12098-015-1775-6)
95. Benirschke, K., Burton, GJ., Baergen, RN. *Pathology of the human placenta.* Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 2012.
96. Benton SJ, McCowan LM, Heazell AE, Grynspan D, Hutcheon JA, Senger C, et al. Placental growth factor as a marker of fetal growth restriction caused by placental dysfunction. *Placenta.* 2016;42:1-8. doi: [10.1016/j.placenta.2016.03.010](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.03.010)

97. Bergen NE, Bouwland-Both MI, Steegers-Theunissen RP, Hofman A, Russcher H, Lindemans J, Jaddoe VW, Steegers EA. Early pregnancy maternal and fetal angiogenic factors and fetal and childhood growth: the Generation R Study. *Hum Reprod.* 2015 Jun;30(6):1302-13. doi: [10.1093/humrep/dev070](https://doi.org/10.1093/humrep/dev070)

98. Best CM, Pressman EK, Cao C, Cooper E, Guillet R, Yost OL, et al. Maternal iron status during pregnancy compared with neonatal iron status better predicts placental iron transporter expression in humans. *FASEB J.* 2016;30(10):3541-50. doi: [10.1096/fj.201600069R](https://doi.org/10.1096/fj.201600069R)

99. Bligh LN, Greer RM, Kumar S. The relationship between maternal placental growth factor levels and intrapartum fetal compromise. *Placenta.* 2016;48:63-7. doi: [10.1016/j.placenta.2016.10.007](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.10.007)

100. Breymann C. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Semin Hematol.* 2015;52(4):339-47. doi: [10.1053/j.seminhematol.2015.07.003](https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2015.07.003)

101. Brosens I, Benagiano M, Puttemans P, D'Elis MM, Benagiano G. The placental bed vascular pathology revisited: a risk indicator for cardiovascular disease. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 May;32(9):1556-1564. doi: [10.1080/14767058.2017.1409718](https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1409718)

102. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(5):437-456. doi: [10.1016/j.ajog.2019.05.044](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.05.044)

103. Brugger BA, Guettler J, Gauster M. Go with the Flow-Trophoblasts in Flow Culture. *Int J Mol Sci.* 2020;21(13):4666. doi: [10.3390/ijms21134666](https://doi.org/10.3390/ijms21134666)

104. Bulmer JN, Innes BA, Robson SC, Lash GE. Transient loss of endothelial cells in human spiral artery remodelling during early pregnancy: Challenging the dogma. *Placenta.* 2020;101:230-233. doi: [10.1016/j.placenta.2020.10.003](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.10.003)

105. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental origins of chronic disease. *Physiol Rev.* 2016;96(4):1509–65. doi: [10.1152/physrev.00029.2015](https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2015)

106. Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *PhilosTrans R Soc Lond Ser Biol Sci* [Internet]. 2015[cited 2021 Jun 27];370(1663):20140066. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4305167/pdf/rstb20140066.pdf> doi:
[10.1098/rstb.2014.0066](https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0066)

107. Burton GJ, Jauniaux E, Murray AJ. Oxygen and placental development; parallels and differences with tumour biology. *Placenta*. 2017;56:14-8. doi: [10.1016/j.placenta.2017.01.130](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.01.130)

108. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S745-S761. doi: [10.1016/j.ajog.2017.11.577](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.577)

109. Burton GJ, Jauniaux E. The cytotrophoblastic shell and complications of pregnancy. *Placenta*. 2017;60:134-9. doi: [10.1016/j.placenta.2017.06.007](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.06.007)

110. Buzyan LO. Mild anemia as a protective factor against pregnancy loss. *Int J Risk Saf Med*. 2015;27(Suppl 1):S7-8. doi: [10.3233/JRS-150668](https://doi.org/10.3233/JRS-150668)

111. Cai M, Lu Y, Li Y, Cui Q. Uterine Artery Doppler Parameters: An Excellent Tool for Assessing Adverse Pregnancy Outcomes. *Altern Ther Health Med*. 2024 Apr 12:AT9693.

112. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30-39. doi: [10.1182/blood-2018-05-815944](https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-815944)

113. Cao C, Dai Y, Wang Z, Zhao G, Duan H, Zhu X, Wang J, Zheng M, Weng Q, Wang L, Gou W, Zhang H, Li C, Liu D, Hu Y. The role of junctional adhesion molecule-C in trophoblast differentiation and function during normal pregnancy and preeclampsia. *Placenta*. 2022;118:55-65. doi: [10.1016/j.placenta.2022.01.003](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.01.003)

114. Cappellini MD, Santini V, Braxs C, Shander A. Iron metabolism and iron deficiency anemia in women. *Fertil Steril*. 2022;118(4):607-614. doi: [10.1016/j.fertnstert.2022.08.014](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.08.014)

115. Carvajal L, Gutiérrez J, Morselli E, Leiva A. Autophagy Process in Trophoblast Cells Invasion and Differentiation: Similitude and Differences With Cancer Cells. *Front Oncol*. 2021 Apr 15;11:637594. doi: [10.3389/fonc.2021.637594](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.637594)

116. Cerami C. Iron Nutrition of the Fetus, Neonate, Infant, and Child. *Ann Nutr Metab*. 2017;71(Suppl 3):8-14. doi: [10.1159/000481447](https://doi.org/10.1159/000481447)

117. Chaiworapongsa T, Romero R, Erez O, Tarca AL, Conde-Agudelo A, Chaemsaihong P, et al. The prediction of fetal death with a simple maternal blood test at 20-24 weeks: a role for angiogenic index-1 (PlGF/sVEGFR-1 ratio). *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017[cited 2021 Jun 21];217(6):682. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5951183/pdf/nihms956908.pdf> doi: [10.1016/j.ajog.2017.10.001](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.10.001)

118. Chandrashekar VN, Punnath K, Dayanand KK, Kakkilaya SB, Jayadev P, Kumari SN, Achur RN, Gowda DC. Impact of oxidative stress in response to malarial infection during pregnancy: Complications, histological changes, and pregnancy outcomes. *Trop Parasitol*. 2022 Jan-Jun;12(1):21-33. doi: [10.4103/tp.TP_18_20](https://doi.org/10.4103/tp.TP_18_20)

119. Chen H, Williams KE, Kwan EY, Kapidzic M, Puckett KA, Aburajab RK, Robinson JF, Fisher SJ. Global proteomic analyses of human cytotrophoblast differentiation/invasion. *Development*. 2021;148(13):dev199561. doi: [10.1242/dev.199561](https://doi.org/10.1242/dev.199561)

120. Chen X, Tong C, Li H, Peng W, Li R, Luo X, Ge H, Ran Y, Li Q, Liu Y, Xiong X, Bai Y, Zhang H, Baker PN, Liu X, Qi H. Dysregulated Expression of RPS4Y1 (Ribosomal Protein S4, Y-Linked 1) Impairs STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) Signaling to Suppress Trophoblast Cell Migration and Invasion in Preeclampsia. *Hypertension*. 2018;71(3):481-490. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10250](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10250)

121. Cheong JN, Wlodek ME, Moritz KM, Cuffe JS. Programming of maternal and offspring disease: impact of growth restriction, fetal sex and transmission across generations. *J Physiol*. 2016;594(17):4727-40. doi: [10.1113/JP271745](https://doi.org/10.1113/JP271745)

122. Choudhury RH, Dunk CE, Lye SJ, Aplin JD, Harris LK, Jones RL. Extravillous Trophoblast and Endothelial Cell Crosstalk Mediates Leukocyte Infiltration to the Early Remodeling Decidual Spiral Arteriole Wall. *J Immunol*. 2017;198(10):4115-4128. doi: [10.4049/jimmunol.1601175](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601175)

123. Choudhury RH, Dunk CE, Lye SJ, Harris LK, Aplin JD, Jones RL. Decidual leucocytes infiltrating human spiral arterioles are rich source of matrix

metalloproteinases and degrade extracellular matrix in vitro and in situ. *Am J Reprod Immunol.* 2019;81(1):e13054. doi: [10.1111/ajr.13054](https://doi.org/10.1111/ajr.13054)

124. Chu Y, Zhu C, Yue C, Peng W, Chen W, He G, et al. Chorionic villus-derived mesenchymal stem cell-mediated autophagy promotes the proliferation and invasiveness of trophoblasts under hypoxia by activating the JAK2/STAT3 signalling pathway. *Cell Biosci* [Internet]. 2021[cited 2021 Jul 11];11(1):182. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8513187/pdf/13578_2021_Article_681.pdf doi: [10.1186/s13578-021-00681-7](https://doi.org/10.1186/s13578-021-00681-7)

125. Churchill D, Ali H, Moussa M, Donohue C, Pavord S, Robinson SE, Cheshire K, Wilson P, Grant-Casey J, Stanworth SJ. Maternal iron deficiency anaemia in pregnancy: Lessons from a national audit. *Br J Haematol.* 2022;199(2):277-284. doi: [10.1111/bjh.18391](https://doi.org/10.1111/bjh.18391)

126. Cimsit CY, Yoldemir T, Akpinar IN. Strain elastography in placental dysfunction: placental elasticity differences in normal and preeclamptic pregnancies in the second trimester. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(4):811-7. doi: [10.1007/s00404-014-3479-y](https://doi.org/10.1007/s00404-014-3479-y)

127. Ciobanou A, Jabak S, De Castro H, Frei L, Akolekar R, Nicolaides KH. Biomarkers of impaired placentation at 35-37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(1):79-86. doi: [10.1002/uog.20346](https://doi.org/10.1002/uog.20346)

128. Ciobanu A, Rouvali A, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of small for gestational age neonates: screening by maternal factors, fetal biometry, and biomarkers at 35-37 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(5):486.e1-486.e11. doi: [10.1016/j.ajog.2019.01.227](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.01.227)

129. Clark AR, James JL, Stevenson GN, Collins SL. Understanding abnormal uterine artery Doppler waveforms: A novel computational model to explore potential causes within the utero-placental vasculature. *Placenta.* 2018;66:74-81. doi: [10.1016/j.placenta.2018.05.001](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.05.001)

130. Clive RT, Rudbeck L. Immunohistochemical Staining Methods. Education Guidebook. 6th ed. Dako Denmark A/S, An Agilent Technologies Company; 2013. 215 p.

131. Colson A, Sonveaux P, Debiève F, Sferruzzi-Perri AN. Adaptations of the human placenta to hypoxia: opportunities for interventions in fetal growth restriction. *Hum Reprod Update*. 2021 Apr 21;27(3):531-569. doi: [10.1093/humupd/dmaa053](https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa053)

132. Cordier AG, Bouvier AS, Vibert F, Martinovic J, Couturier-Tarrade A, Lai-Kuen R, Curis E, Fournier T, Benachi A, Peoc'H K, Gil S. Preserved efficiency of sickle cell disease placentas despite altered morphology and function. *Placenta*. 2020 Oct;100:81-88. doi: [10.1016/j.placenta.2020.08.008](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.008)

133. Costanzo V, Bardelli A, Siena S, Abrignani S. Exploring the links between cancer and placenta development. *Open Biol*. 2018;8(6):180081. doi: [10.1098/rsob.180081](https://doi.org/10.1098/rsob.180081)

134. Coviello EM, Grantz KL, Huang CC, Kelly TE, Landy HJ. Risk factors for retained placenta. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015[cited 2021 May 12];213(6):864.e1-864.e11. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(15\)00789-9/pdf](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(15)00789-9/pdf) doi: [10.1016/j.ajog.2015.07.039](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.039)

135. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn*. 2015;35(2):183-91. doi: [10.1002/pd.4519](https://doi.org/10.1002/pd.4519)

136. Cuadrado-Torroglosa I, García-Velasco JA, Alecsandru D. Maternal-Fetal Compatibility in Recurrent Pregnancy Loss. *J Clin Med*. 2024 Apr 19;13(8):2379. doi: [10.3390/jcm13082379](https://doi.org/10.3390/jcm13082379)

137. Cuffe JSM, Holland O, Salomon C, Rice GE, Perkins AV. Review: Placental derived biomarkers of pregnancy disorders. *Placenta*. 2017;54:104–10. doi: [10.1016/j.placenta.2017.01.119](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.01.119)

138. Cui L, Quinn MJ, Zhang HJ. Origins of the "great" obstetric and gynecologic syndromes. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Sep;225(3):349. doi: [10.1016/j.ajog.2021.05.019](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.05.019)

139. Dall'Asta A, Stampalija T, Mecacci F, Ramirez Zegarra R, Sorrentino S, Minopoli M, et al. Incidence, clinical features and perinatal outcome in anomalous fetuses with late-onset growth restriction: cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022. In press.

140. Daru J, Allotey J, Peña-Rosas JP, Khan KS. Serum ferritin thresholds for the diagnosis of iron deficiency in pregnancy: a systematic review. *Transfus Med.* 2017;27(3):167-74. doi: [10.1111/tme.12408](https://doi.org/10.1111/tme.12408)

141. Davidson EM, Simpson JA, Fowkes FJI. The interplay between maternal-infant anemia and iron deficiency. *Nutr Rev.* 2023 Mar 10;81(4):480-491. doi: [10.1093/nutrit/nuac066](https://doi.org/10.1093/nutrit/nuac066)

142. de Andrade Ramos BR, Witkin SS. The influence of oxidative stress and autophagy cross regulation on pregnancy outcome. *Cell Stress Chaperones.* 2016 Sep;21(5):755-62. doi: [10.1007/s12192-016-0715-3](https://doi.org/10.1007/s12192-016-0715-3)

143. de Angelis P, Miller RK, Darrah TH, Katzman PJ, Pressman EK, Kent TR, et al. Elemental content of the placenta: A comparison between two high-risk obstetrical populations, adult women carrying multiples and adolescents carrying singletons. *Environ Res.* 2017;158:553-65. doi: [10.1016/j.envres.2017.07.008](https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.07.008)

144. de Dios N, Riedel R, Schanton M, Balestrini P, Pérez L, Pérez-Pérez A, Etcheverry T, Casale R, Farina M, Sánchez-Margalet V, Maymó J, Varone C. Placental apoptosis increased by hypoxia inducible Factor-1 stabilization is counteracted by leptin. *Biol Reprod.* 2024 Jun 26:ioae095. doi: [10.1093/biolre/ioae095](https://doi.org/10.1093/biolre/ioae095)

145. de Ganzo Suárez T, de Paco Matallana C, Plasencia W. Spiral, uterine artery doppler and placental ultrasound in relation to preeclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2024 Feb;92:102426. doi: [10.1016/j.bpobgyn.2023.102426](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102426)

146. De Paepe ME, Shapiro S, Young LE, Luks FI. Placental weight, birth weight and fetal: placental weight ratio in dichorionic and monochorionic twin gestations in function of gestational age, cord insertion type and placental partition. *Placenta.* 2015;36(2):213-20. doi: [10.1016/j.placenta.2014.11.009](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.11.009)

147. De Vos ES, Mulders AGMGJ, Koning AHJ, Willemsen SP, Rousian M, Van Rijn BB, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM. Morphologic development of the

first-trimester utero-placental vasculature is positively associated with embryonic and fetal growth: the Rotterdam Periconception Cohort. *Hum Reprod.* 2024 May 2;39(5):923-935. doi: [10.1093/humrep/deae056](https://doi.org/10.1093/humrep/deae056)

148. de Vos ES, van der Meeren LE, Koning AHJ, Nikkels PGJ, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM, Mulders AGMGJ. First-trimester 3D power Doppler imaging markers of utero-placental vascular development are associated with placental weight and diameter at birth: The Rotterdam Periconception Cohort. *Placenta.* 2024 Mar 25;148:44-52. doi: [10.1016/j.placenta.2024.01.019](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2024.01.019)

149. Di Renzo GC, Spano F, Giardina I, Brillo E, Clerici G, Roura LC. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Women's Health (Lond).* 2015;11(6):891-900. doi: [10.2217/whe.15.35](https://doi.org/10.2217/whe.15.35)

150. Dietrich B, Haider S, Meinhardt G, Pollheimer J, Knöfler M. WNT and NOTCH signaling in human trophoblast development and differentiation. *Cell Mol Life Sci.* 2022 May 13;79(6):292. doi: [10.1007/s00018-022-04285-3](https://doi.org/10.1007/s00018-022-04285-3)

151. Ding J, Yin T, Yan N, Cheng Y, Yang J. FasL on decidual macrophages mediates trophoblast apoptosis: A potential cause of recurrent miscarriage. *Int J Mol Med.* 2019;43(6):2376-2386. doi: [10.3892/ijmm.2019.4146](https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4146)

152. Drewlo S, Armant DR. Quo vadis, trophoblast? Exploring the new ways of an old cell lineage. *Placenta* [Internet]. 2017[cited 2021 May 29];60(Suppl 1):S27-S31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8146317/pdf/nihms-876408.pdf> doi: [10.1016/j.placenta.2017.04.021](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.04.021)

153. Drukker L, Hants Y, Farkash R, Ruchlemer R, Samueloff A, Grisaru-Granovsky S. Iron deficiency anemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for Cesarean section and adverse maternal and neonatal outcomes. *Transfusion.* 2015 Dec;55(12):2799-806. doi: [10.1111/trf.13252](https://doi.org/10.1111/trf.13252)

154. D'Silva A, Fyfe R, Hyett J. First trimester prediction and prevention of adverse pregnancy outcomes related to poor placentation. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017;29(6):367-74. doi: [10.1097/GCO.0000000000000420](https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000420)

155. D'Souza V, Rani A, Patil V, Pisal H, Randhir K, Mehendale S, Wagh G, Gupte S, Joshi S. Increased oxidative stress from early pregnancy in women who

develop preeclampsia. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38(2):225-32. doi: [10.3109/10641963.2015.1081226](https://doi.org/10.3109/10641963.2015.1081226)

156. Duan FM, Fu LJ, Wang YH, Adu-Gyamfi EA, Ruan LL, Xu ZW, et al. THBS1 regulates trophoblast fusion through a CD36-dependent inhibition of cAMP, and its upregulation participates in preeclampsia. *Genes Dis.* 2020;8(3):353-63. doi: [10.1016/j.gendis.2020.05.007](https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.05.007)

157. Duzyj CM, Buhimschi IA, Laky CA, Cozzini G, Zhao G, Wehrum M, Buhimschi CS. Extravillous trophoblast invasion in placenta accreta is associated with differential local expression of angiogenic and growth factors: a cross-sectional study. *BJOG.* 2018;125(11):1441-1448. doi: [10.1111/1471-0528.15176](https://doi.org/10.1111/1471-0528.15176)

158. Duzyj CM, Buhimschi IA, Motawea H, Laky CA, Cozzini G, Zhao G, Funai EF, Buhimschi CS. The invasive phenotype of placenta accreta extravillous trophoblasts associates with loss of E-cadherin. *Placenta.* 2015;36(6):645-51. doi: [10.1016/j.placenta.2015.04.001](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.04.001)

159. Ernst LM, Rand CM, Bao R, Andrade J, Linn RL, Minturn L. Stillbirth: Genome-wide copy number variation profiling in archived placental umbilical cord samples with pathologic and clinical correlation. *Placenta.* 2015;36(8):783-9. doi: [10.1016/j.placenta.2015.04.010](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.04.010)

160. Ernst LM. Maternal vascular malperfusion of the placental bed. *APMIS.* 2018 Jul;126(7):551-560. doi: [10.1111/apm.12833](https://doi.org/10.1111/apm.12833)

161. Eskild A, Strøm-Roum EM, Haavaldsen C. Does the biological response to fetal hypoxia involve angiogenesis, placental enlargement and preeclampsia? *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2016;30(3):305-9. doi: [10.1111/ppe.12283](https://doi.org/10.1111/ppe.12283)

162. Etheredge AJ, Premji Z, Gunaratna NS, Abioye AI, Aboud S, Duggan C, et al. Iron Supplementation in Iron-Replete and Nonanemic Pregnant Women in Tanzania A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2015;169(10):947-55. doi: [10.1001/jamapediatrics.2015.1480](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1480)

163. Fajersztajn L, Veras MM. Hypoxia: From Placental Development to Fetal Programming. *Birth Defects Res.* 2017;109(17):1377-85. doi: [10.1002/bdr2.1142](https://doi.org/10.1002/bdr2.1142)

164. Farah O, Nguyen C, Tekkatte C, Parast MM. Trophoblast lineage-specific differentiation and associated alterations in preeclampsia and fetal growth restriction. *Placenta*. 2020;102:4-9. doi: [10.1016/j.placenta.2020.02.007](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.02.007)

165. Farrell A, Alahari S, Ermini L, Tagliaferro A, Litvack M, Post M, Caniggia I. Faulty oxygen sensing disrupts angiomin function in trophoblast cell migration and predisposes to preeclampsia. *JCI Insight*. 2019;4(8):e127009. doi: [10.1172/jci.insight.127009](https://doi.org/10.1172/jci.insight.127009)

166. Favaro RR, Murrieta-Coxca JM, Gutiérrez-Samudio RN, Morales-Prieto DM, Markert UR. Immunomodulatory properties of extracellular vesicles in the dialogue between placental and immune cells. *Am J Reprod Immunol*. 2021;85(2):e13383. doi: [10.1111/aji.13383](https://doi.org/10.1111/aji.13383)

167. Faye-Petersen O, Sauder A, Estrella Y, Heller DS. Dichorionic Twins Discordant for Massive Perivillous Fibrinoid Deposition: Report of a Case and Review of the Literature. *Int J Surg Pathol*. 2018 Feb;26(1):41-46. doi: [10.1177/1066896917720029](https://doi.org/10.1177/1066896917720029)

168. Feist H, Blöcker T, Hussein K. Massive perivillöse Fibrinabscheidungen, chronisch-histiozytäre Intervillositis, Villitis unbekannter Ätiologie: Plazentaläsionen bei Störungen der fetomaternalen Einheit mit Rezidivrisiko [Massive perivillous fibrin deposition, chronic histiocytic intervillositis and villitis of unknown etiology: Lesions of the placenta at the fetomaternal interface with risk of recurrence]. *Pathologe*. 2015 Jul;36(4):355-61. German. doi: [10.1007/s00292-014-2051-7](https://doi.org/10.1007/s00292-014-2051-7)

169. Feng Y, Chen X, Wang H, Chen X, Lan Z, Li P, Cao Y, Liu M, Lv J, Chen Y, Wang Y, Sheng C, Huang Y, Zhong M, Wang Z, Yue X, Huang L. Collagen I Induces Preeclampsia-Like Symptoms by Suppressing Proliferation and Invasion of Trophoblasts. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:664766. doi: [10.3389/fendo.2021.664766](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.664766)

170. Ferreira T, Rasband W. ImageJ. User Guide. ImageJ/Fiji 1.46. New York: National Institute of Health; 2012. 198 p.

171. Figueiredo ACMG, Gomes-Filho IS, Silva RB, Pereira PPS, Mata FAFD, Lyrio AO, et al. Maternal Anemia and Low Birth Weight: A Systematic Review and

Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2018[cited 2021 Jul 21];10(5).pii:E601. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5986481/pdf/nutrients-10-00601.pdf> doi: [10.3390/nu10050601](https://doi.org/10.3390/nu10050601)

172. Fisher SJ. Why is placentation abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S115-22. doi: [10.1016/j.ajog.2015.08.042](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.042)

173. Forstner D, Guettler J, Gauster M. Changes in Maternal Platelet Physiology during Gestation and Their Interaction with Trophoblasts. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 3;22(19):10732. doi: [10.3390/ijms221910732](https://doi.org/10.3390/ijms221910732)

174. Fosheim IK, Alnaes-Katjavivi P, Redman C, Roald B, Staff AC, Størvold GL. Acute atherosclerosis of decidua basalis; characterization of spiral arteries, endothelial status and activation. *Placenta*. 2019;82:10-16. doi: [10.1016/j.placenta.2019.04.006](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.04.006)

175. Fülöp V, Lakatos K, Demeter J, Végh G, Pállinger É. A decidualizáció klinikai vonatkozásai [Clinical aspects of decidualization]. *Orv Hetil*. 2022;163(46):1823-1833. Hungarian. doi: [10.1556/650.2022.32626](https://doi.org/10.1556/650.2022.32626)

176. Gamad N, Saha PK, Sharma P, Suri V, Chakrabarti A, Saha L. A randomized controlled trial comparing the efficacy, tolerability, and cost of oral iron preparations in iron-deficiency anemia in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(11):3828-3841. doi: [10.1111/jog.14999](https://doi.org/10.1111/jog.14999)

177. Gao L, Chen H, Liu J, Wang M, Lin F, Yang G, Lash GE, Li P. Extravillous trophoblast invasion and decidualization in cesarean scar pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(10):1120-1128. doi: [10.1111/aogs.14435](https://doi.org/10.1111/aogs.14435)

178. Gao L, Wu Q, Yin H, Liu L, Wu Y, Zhang Y, Wang Y, Wu K, Zhang H. The nuclear translocation of circRNA CPSF6 promotes apoptosis of trophoblast cells induced by homocysteine. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2022;38(2):146-152.

179. Garcia-Casal MN, Pasricha SR, Martinez RX, Lopez-Perez L, Peña-Rosas JP. Serum or plasma ferritin concentration as an index of iron deficiency and overload. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(5):CD011817. doi: [10.1002/14651858.CD011817](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011817)

180. Garcia-Gonzalez C, Abdel-Azim S, Galeva S, Georgiopoulos G, Nicolaidis KH, Charakida M. Placental function and fetal weight are associated with maternal

hemodynamic indices in uncomplicated pregnancies at 35-37 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):604.e1-604.e10. doi: [10.1016/j.ajog.2020.01](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.01)

181. García-Montero C, Fraile-Martinez O, Rodriguez-Martín S, Funes Moñux RM, Saz JV, Bravo C, De Leon-Luis JA, Ruiz-Minaya M, Pekarek L, Saez MA, García-Lledo A, Alvarez-Mon M, Bujan J, García-Honduvilla N, Ortega MA. Irregular Expression of Cellular Stress Response Markers in the Placenta of Women with Chronic Venous Disease. *Antioxidants (Basel).* 2022 Nov 17;11(11):2277. doi: [10.3390/antiox11112277](https://doi.org/10.3390/antiox11112277)

182. Garrido-Gómez T, Castillo-Marco N, Cordero T, Simón C. Decidualization resistance in the origin of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S886-S894. doi: [10.1016/j.ajog.2020.09.039](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.039)

183. Garvasiuk O, Davydenko I. Quantitative assessment of the results of vimentin immunohistochemical examination in fibroblasts and endotheliocytes of the placental villi in the aspect of preterm maturation of the chorionic tree and iron deficiency anemia of gravidas. *Georgian Med News.* 2017 Dec;(273):95-99.

184. Gauster M, Moser G, Wernitznig S, Kupper N, Huppertz B. Early human trophoblast development: from morphology to function. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(6):345. doi: [10.1007/s00018-022-04377-0](https://doi.org/10.1007/s00018-022-04377-0)

185. Gebremeskel T, Mulu A, Kumbi S, Ergete W. Histopathological Changes of Placenta Associated with Maternal Anaemia in Northeast Ethiopia: A Comparative Study. *Ethiop J Health Sci.* 2020 Sep;30(5):777-784. doi: [10.4314/ejhs.v30i5.18](https://doi.org/10.4314/ejhs.v30i5.18)

186. Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Oct;223(4):516-524. doi: [10.1016/j.ajog.2020.03.006](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.006)

187. Ghaghada KB, Starosolski ZA, Bhayana S, Stupin I, Patel CV, Bhavane RC, et al. Pre-clinical evaluation of a nanoparticle-based blood-pool contrast agent for MR imaging of the placenta. *Placenta.* 2017;57:60-70. doi: [10.1016/j.placenta.2017.06.008](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.06.008)

188. Giardi G. Placental insufficiency and the fetal brain. *Placenta.* 2017;57;230. doi: [10.1016/j.placenta.2017.07.033](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.07.033)

189. Glonnegger H, Glenzer MM, Lancaster L, Barnes RFW, von Drygalski A. Prepartum Anemia and Risk of Postpartum Hemorrhage: A Meta-Analysis and Brief

Review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2023 Jan-Dec;29:10760296231214536. doi: [10.1177/10760296231214536](https://doi.org/10.1177/10760296231214536)

190. Göksever Çelik H, Uhri M, Yildirim G. Expression of von Willebrand factor and caldesmon in the placental tissues of pregnancies complicated with intrauterine growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(6):916-921. doi: [10.1080/14767058.2017.1395017](https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1395017)

191. Gomez-Lopez N, Romero R, Plazyo O, Schwenkel G, Garcia-Flores V, Unkel R, et al. Preterm labor in the absence of acute histologic chorioamnionitis is characterized by cellular senescence of the chorioamniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017[cited 2021 May 21];217(5):592. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5800423/pdf/nihms902213.pdf> doi: [10.1016/j.ajog.2017.08.008](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.08.008)

192. Goulopoulou S, Davidge ST. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia. *Trends Mol Med.* 2015;21(2):88-97. doi: [10.1016/j.molmed.2014.11.009](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.11.009)

193. Govindappagari S, Burwick RM. Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy with Intravenous versus Oral Iron: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol.* 2019;36(4):366-376. doi: [10.1055/s-0038-1668555](https://doi.org/10.1055/s-0038-1668555)

194. Gualdoni GS, Barril C, Jacobo PV, Pacheco Rodríguez LN, Cebal E. Involvement of metalloproteinase and nitric oxide synthase/nitric oxide mechanisms in early decidual angiogenesis-vascularization of normal and experimental pathological mouse placenta related to maternal alcohol exposure. *Front Cell Dev Biol.* 2023 Aug 16;11:1207671. doi: [10.3389/fcell.2023.1207671](https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1207671)

195. Guerby P, Swiader A, Tasta O, Pont F, Rodriguez F, Parant O, Vayssière C, Shibata T, Uchida K, Salvayre R, Negre-Salvayre A. Modification of endothelial nitric oxide synthase by 4-oxo-2(E)-nonenal(ONE) in preeclamptic placentas. *Free Radic Biol Med.* 2019;141:416-425. doi: [10.1016/j.freeradbiomed](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed)

196. Guerby P, Tasta O, Swiader A, Pont F, Bujold E, Parant O, Vayssiere C, Salvayre R, Negre-Salvayre A. Role of oxidative stress in the dysfunction of the

placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol.* 2021;40:101861. doi: [10.1016/j.redox.2021.101861](https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101861)

197. Guo Y, Song W, Yang Y. Inhibition of ALKBH5-mediated m⁶A modification of PPAR γ mRNA alleviates H/R-induced oxidative stress and apoptosis in placenta trophoblast. *Environ Toxicol.* 2022 Apr;37(4):910-924. doi: [10.1002/tox.23454](https://doi.org/10.1002/tox.23454)

198. Gupta P, Deo S, Jaiswar SP, Sankhwar PL. Case Control Study to Compare Serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Level in Women with Recurrent Pregnancy Loss (RPL) Compared to Women with Term Pregnancy. *J Obstet Gynaecol India.* 2019 Oct;69(Suppl 2):95-102. doi: [10.1007/s13224-018-1097-5](https://doi.org/10.1007/s13224-018-1097-5)

199. Gusella A, Martignoni G, Giacometti C. Behind the Curtain of Abnormal Placentation in Pre-Eclampsia: From Molecular Mechanisms to Histological Hallmarks. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 18;25(14):7886. doi: [10.3390/ijms25147886](https://doi.org/10.3390/ijms25147886)

200. Gyselaers W. Origins of abnormal placentation: why maternal veins must not be forgotten. *Am J Obstet Gynecol.* 2022:S0002-9378(22)02292-X. doi: [10.1016/j.ajog.2022.12.014](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.12.014)

201. Ha S, Sundaram R, Buck Louis GM, Nobles C, Seeni I, Sherman S, et al. Ambient air pollution and the risk of pregnancy loss: a prospective cohort study. *Fertil Steril.* 2018;109(1):148-53. doi: [10.1016/j.fertnstert.2017.09.037](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.09.037)

202. Haider S, Lackner AI, Dietrich B, Kunihs V, Haslinger P, Meinhardt G, Maxian T, Saleh L, Fiala C, Pollheimer J, Latos PA., Knofler M. Transforming growth factor- β signaling governs the differentiation program of extravillous trophoblasts in the developing human placenta. *PNAS.* 2022;119(28) e2120667119 Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.2120667119>

203. Hammer Ø. PAST: Paleontological Statistics. Version 4.05. Reference Manual. Oslo: Natural History Museum University of Oslo; 2021. 284 p.

204. Hao S, You J, Chen L, Zhao H, Huang Y, Zheng L, et al. Changes in pregnancy-related serum biomarkers early in gestation are associated with later development of preeclampsia. *PLoS One* [Internet]. 2020[cited 2021 Aug 19];15:e0230000. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7053753/pdf/pone.0230000.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0230000](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230000)

205. Haram K, Mortensen JH, Myking O, Magann EF, Morrison JC. The Role of Oxidative Stress, Adhesion Molecules and Antioxidants in Preeclampsia. *Curr Hypertens Rev.* 2019;15(2):105-112. doi: [10.2174/1573402115666190119163942](https://doi.org/10.2174/1573402115666190119163942)

206. Harris LK, Benagiano M, D'Elis MM, Brosens I, Benagiano G. Placental bed research: II. Functional and immunological investigations of the placental bed. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(5):457-469. doi: [10.1016/j.ajog.2019.07.010](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.07.010)

207. Hayward CE, Lean S, Sibley CP, Jones RL, Wareing M, Greenwood SL, et al. Placental Adaptation: What Can We Learn from Birthweight: Placental Weight Ratio? *Front Physiol* [Internet]. 2016[cited 2021 May 23];7:28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4742558/pdf/fphys-07-00028.pdf> doi: [10.3389/fphys.2016.00028](https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00028)

208. He GQ, Liu GY, Xu WM, Liao HJ, Liu XH, He GL. p57KIP2-mediated inhibition of human trophoblast apoptosis and promotion of invasion in vitro. *Int J Mol Med.* 2019 Jul;44(1):281-290. doi: [10.3892/ijmm.2019.4175](https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4175)

209. He M, Migliori A, Maari NS, Mehta ND. Follow-up and management of recurrent pregnancy losses due to massive perivillous fibrinoid deposition. *Obstet Med.* 2018 Mar;11(1):17-22. doi: [10.1177/1753495X17710129](https://doi.org/10.1177/1753495X17710129)

210. Heazell AE, Worton SA, Higgins LE, Ingram E, Johnstone ED, Jones RL, et al. IFPA Gabor Than Award Lecture: Recognition of placental failure is key to saving babies' lives. *Placenta* [Internet]. 2015[cited 2021 Jun 16];36(Suppl 1):S20-8. doi: [10.1016/j.placenta.2014.12.017](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.12.017)

211. Heider A. Fetal Vascular Malperfusion. *Arch Pathol Lab Med.* 2017 Nov;141(11):1484-1489. doi: [10.5858/arpa.2017-0212-RA](https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0212-RA)

212. Heimberger S, Mueller A, Ratnaparkhi R, Perdigao JL, Rana S. Angiogenic factor abnormalities and risk of peripartum complications and prematurity among urban predominantly obese parturients with chronic hypertension. *Pregnancy Hypertens.* 2020 Apr;20:124-130. doi: [10.1016/j.preghy.2020.04.004](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.04.004)

213. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Martínez-Moratalla JM, García-Burguillo A, Jiménez EA, et al. Angiogenesis-related biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the prediction and diagnosis of placental dysfunction: an approach for clinical integration. *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):19009-26. doi: [10.3390/ijms160819009](https://doi.org/10.3390/ijms160819009)

214. Hitzerd E, Neuman RI, Broekhuizen M, Simons SHP, Schoenmakers S, Reiss IKM, Koch BCP, van den Meiracker AH, Versmissen J, Visser W, Danser AHJ. Transfer and Vascular Effect of Endothelin Receptor Antagonists in the Human Placenta. *Hypertension.* 2020 Mar;75(3):877-884. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14183](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14183)

215. Hodgins S, Tielsch J, Rankin K, Robinson A, Kearns A, Caglia J. A New Look at Care in Pregnancy: Simple, Effective Interventions for Neglected Populations. *PLoS One* [Internet]. 2016[cited 2021 May 12];11(8):e0160562. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4990268/pdf/pone.0160562.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0160562](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160562)

216. Horgan R, Sinkovskaya E, Saade G, Kalafat E, Rice MM, Heeze A, Abuhamad A. Longitudinal assessment of spiral and uterine arteries in normal pregnancy using novel ultrasound tool. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023 Dec;62(6):860-866. doi: [10.1002/uog.26312](https://doi.org/10.1002/uog.26312)

217. Huang HL, Yang HL, Lai ZZ, Yang SL, Li MQ, Li DJ. Decidual IDO+ macrophage promotes the proliferation and restricts the apoptosis of trophoblasts. *J Reprod Immunol.* 2021;148:103364. doi: [10.1016/j.jri.2021.103364](https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103364)

218. Huang X, Ma C, Huang W, Dai M, Yang J, Xu X, Deng Y, Yang Y, Zhang H. Environmental BPDE induced human trophoblast cell apoptosis by up-regulating Inc-HZ01/p53 positive feedback loop. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2022 Jun 1;237:113564. doi: [10.1016/j.ecoenv.2022.113564](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113564)

219. Hubinont CL, Lewi L, Bernard P, Marbaix E, Debiève F, Jauniaux E. Anomalies of the placenta and umbilical cord in twin gestations. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2015;213(4 Suppl):S91-S102. doi: [10.1016/j.ajog.2015.06.054](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.054)

220. Hunt K, Kennedy SH, Vatish M. Definitions and reporting of placental insufficiency in biomedical journals: a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;205:146-9. doi: [10.1016/j.ejogrb.2016.08.029](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.08.029)

221. Huppertz B. Traditional and New Routes of Trophoblast Invasion and Their Implications for Pregnancy Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 31;21(1):289. doi: [10.3390/ijms21010289](https://doi.org/10.3390/ijms21010289)

222. Hussein AM, Elbarmelgy RA, Elbarmelgy RM, Thabet MM, Jauniaux E. Prospective evaluation of impact of post-Cesarean section uterine scarring in perinatal diagnosis of placenta accreta spectrum disorder. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 Apr;59(4):474-482. doi: [10.1002/uog.23732](https://doi.org/10.1002/uog.23732)

223. Huynh JD, Dawson D, Roberts D, Bentley-Lewis R. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus. *Placenta.* 2015;36(2):101-14. doi: [10.1016/j.placenta.2014.11.021](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.11.021)

224. Ilika V, Davydenko I. Von Willebrand factor immunohistochemical staining quantitative optical density parameters in the endothelium and fibrinoid of the placenta during secundines inflammation and concomitant iron deficiency anemia in gravidas. *Georgian Med News.* 2017 Dec;(273):108-113.

225. Io S, Kabata M, Iemura Y, Semi K, Morone N, Minagawa A, Wang B, Okamoto I, Nakamura T, Kojima Y, Iwatani C, Tsuchiya H, Kaswandy B, Kondoh E, Kaneko S, Woltjen K, Saitou M, Yamamoto T, Mandai M, Takashima Y. Capturing human trophoblast development with naive pluripotent stem cells in vitro. *Cell Stem Cell.* 2021;28(6):1023-1039.e13. doi: [10.1016/j.stem.2021.03.013](https://doi.org/10.1016/j.stem.2021.03.013)

226. Io S, Kondoh E, Chigusa Y, Kawasaki K, Mandai M, Yamada AS. New era of trophoblast research: integrating morphological and molecular approaches. *Hum Reprod Update.* 2020;26(5):611-633. doi: [10.1093/humupd/dmaa020](https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa020)

227. Ishikawa S, Morikawa M, Umazume T, Yamada T, Kanno H, Takakuwa E, et al. Anemia in a neonate with placental mesenchymal dysplasia. *Clin Case Rep.* 2016;4(5):463-5. doi: [10.1002/ccr3.543](https://doi.org/10.1002/ccr3.543)

228. Ishikawa S, Morikawa M, Yamada T, Akaishi R, Kaneuchi M, Minakami H. Prospective risk of stillbirth in women with placental mesenchymal dysplasia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(10):1562-8. doi: [10.1111/jog.12757](https://doi.org/10.1111/jog.12757)
229. James AH. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2021 Oct 1;138(4):663-674. doi: [10.1097/AOG.0000000000004559](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004559)
230. James JL, Saghian R, Perwick R, Clark AR. Trophoblast plugs: impact on utero-placental haemodynamics and spiral artery remodelling. *Hum Reprod.* 2018;33(8):1430-1441. doi: [10.1093/humrep/dey225](https://doi.org/10.1093/humrep/dey225)
231. James-Allan LB, Whitley GS, Leslie K, Wallace AE, Cartwright JE. Decidual cell regulation of trophoblast is altered in pregnancies at risk of pre-eclampsia. *J Mol Endocrinol.* 2018;60(3):239-246. doi: [10.1530/JME-17-0243](https://doi.org/10.1530/JME-17-0243)
232. Jantalika T, Manochantr S, Kheolamai P, Tantikanlayaporn D, Thongsepee N, Warnnissorn N, Saijuntha W, Pinlaor S, Tantrawatpan C. The Human Placental Amniotic Membrane Mesenchymal-Stromal-Cell-Derived Conditioned Medium Inhibits Growth and Promotes Apoptosis of Human Cholangiocarcinoma Cells In Vitro and In Vivo by Suppressing IL-6/JAK2/STAT3 Signaling. *Cells.* 2023 Dec 7;12(24):2788. doi: [10.3390/cells12242788](https://doi.org/10.3390/cells12242788)
233. Jastrow N, Vikhareva O, Gauthier RJ, Irion O, Boulvain M, Bujold E. Can third-trimester assessment of uterine scar in women with prior Cesarean section predict uterine rupture? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(4):410-414.
234. Jauniaux E, Hussein AM, Einerson BD, Silver RM. Debunking 20(th) century myths and legends about the diagnosis of placenta accreta spectrum. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(4):417-423.
235. Jauniaux E, Zosmer N, D'Antonio F, Hussein AM. Placental lakes vs lacunae: spot the differences. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2024 Feb;63(2):173-180. doi: [10.1002/uog.27453](https://doi.org/10.1002/uog.27453)
236. Jauniaux E, Zosmer N, De Braud LV, Ashoor G, Ross J, Jurkovic D. Development of the utero-placental circulation in cesarean scar pregnancies: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Mar;226(3):399.e1-399.e10. doi: [10.1016/j.ajog.2021.08.056](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.056)

237. Jeremie G, Allias F, Trecourt A, Gaillot-Durand L, Bolze PA, Descotes F, Tondeur G, Perrot J, Hajri T, You B, Golfier F, Lopez J, Devouassoux-Shisheboran M. Molecular Analyses of Chorionic-Type Intermediate Trophoblastic Lesions: Atypical Placental Site Nodules are Closer to Placental Site Nodules Than Epithelioid Trophoblastic Tumors. *Mod Pathol.* 2023 Jan;36(1):100046. doi: [10.1016/j.modpat.2022.100046](https://doi.org/10.1016/j.modpat.2022.100046)

238. Jevc YB, Konje JC, Doshani A. Placental dysfunction in obese women and antenatal surveillance strategies. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2015;29(3):350-64. doi: [10.1016/j.bpobgyn.2014.09.007](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.09.007)

239. Ji J, Chen L, Zhuang Y, Han Y, Tang W, Xia F. Fibronectin 1 inhibits the apoptosis of human trophoblasts by activating the PI3K/Akt signaling pathway. *Int J Mol Med.* 2020;46(5):1908-1922. doi: [10.3892/ijmm.2020.4735](https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4735)

240. Jia J, Shi E, Zhou X, Zhu S, Li J, Zhang J, Yu J, Wang S, Feng L. Expression of ESRP1 at human fetomaternal interface and involvement in trophoblast migration and invasion. *Placenta.* 2020;90:18-26. doi: [10.1016/j.placenta.2019.11.005](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.11.005)

241. Jie M, Jaufuraully S, Lambert J, Napolitano R, Siassakos D. Second trimester abnormal uterine artery Dopplers and adverse obstetric and neonatal outcomes when PAPP-a is normal. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023 Dec;36(2):2230515. doi: [10.1080/14767058.2023.2230515](https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2230515)

242. Jordans IPM, de Leeuw RA, Stegwee SI, et al. Sonographic examination of uterine niche in non-pregnant women: a modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.*2019;53(1):107-115.

243. Jordans IPM, Vissers J, de Leeuw RA, Hehenkamp WJK, Twisk JWR, Groot CJMD, Huirne JAF. Change of the residual myometrial thickness during pregnancy after laparoscopic niche resection in comparison to controls without niche surgery; a prospective comparative cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.*2022. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.07.011>

244. Jung YW, Ahn EH, Kim JO, An HJ, Cho SH, Kim YR, Lee WS, Kim NK. Association of genetic polymorphisms in VEGF -460, -7 and -583 and hematocrit level

with the development of idiopathic recurrent pregnancy loss and a meta-analysis. *J Gene Med.* 2018 Sep;20(9):e3048. doi: [10.1002/jgm.3048](https://doi.org/10.1002/jgm.3048)

245. Juul SE, Derman RJ, Auerbach M. Perinatal Iron Deficiency: Implications for Mothers and Infants. *Neonatology.* 2019;115(3):269-274. doi: [10.1159/000495978](https://doi.org/10.1159/000495978)

246. Kang DH, Kim MJ, Mohamed EA, Kim DS, Jeong JS, Kim SY, Kang HG, Lee GS, Hong EJ, Ahn C, Jung EM, An BS, Kim SC. Regulation of uterus and placenta remodeling under high estradiol levels in gestational diabetes mellitus models†. *Biol Reprod.* 2023 Aug 10;109(2):215-226. doi: [10.1093/biolre/ioad059](https://doi.org/10.1093/biolre/ioad059)

247. Kar A, Mishra C, Biswal P, Kar T, Panda S, Naik S. Differential expression of cyclin E, p63, and Ki-67 in gestational trophoblastic disease and its role in diagnosis and management: A prospective case-control study. *Indian J Pathol Microbiol.* 2019;62(1):54-60. doi: [10.4103/IJPM.IJPM_82_18](https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_82_18)

248. Kashyap N, Das CR, Datta R, Begum A, Islam M, Bose S, Bose PD. Unravelling the oxygen factor - An investigation of transcriptional activation of hypoxia associated placental angiogenesis in recurrent pregnancy loss (RPL) patients from Assam, India. *Placenta.* 2024 Jun 7;154:66-73. doi: [10.1016/j.placenta.2024.06.003](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2024.06.003)

249. Kasture V, Sundrani D, Randhir K, Wagh G, Joshi S. Placental apoptotic markers are associated with placental morphometry. *Placenta.* 2021 Nov;115:1-11. doi: [10.1016/j.placenta.2021.08.051](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.08.051)

250. Kasture VV, Sundrani DP, Joshi SR. Maternal one carbon metabolism through increased oxidative stress and disturbed angiogenesis can influence placental apoptosis in preeclampsia. *Life Sci.* 2018 Aug 1;206:61-69. doi: [10.1016/j.lfs.2018.05.029](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.05.029)

251. Keche HA, Keche AS. Morphometric differentiation between placenta in PIH and normal pregnancy. *Int J Med SciPublic Health.* 2015;4(2):250–5. doi: [10.5455/ijmsph.2015.0711201457](https://doi.org/10.5455/ijmsph.2015.0711201457)

252. Khanmohammadi M, Mukherjee S, Darzi S, Paul K, Werkmeister JA, Cousins FL, Gargett CE. Identification and characterisation of maternal perivascular SUSD2+ placental mesenchymal stem/stromal cells. *Cell Tissue Res.* 2021 Sep;385(3):803-815. doi: [10.1007/s00441-021-03453-4](https://doi.org/10.1007/s00441-021-03453-4)

253. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NC, Boyd TK, Brundler MA, Derricott H, Evans MJ, Faye-Petersen OM, Gillan JE, Heazell AE, Heller DS, Jacques SM, Keating S, Kelehan P, Maes A, McKay EM, Morgan TK, Nikkels PG, Parks WT, Redline RW, Scheimberg I, Schoots MH, Sebire NJ, Timmer A, Turowski G, van der Voorn JP, van Lijnschoten I, Gordijn SJ. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med.* 2016 Jul;140(7):698-713. doi: [10.5858/arpa.2015-0225-CC](https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0225-CC)

254. Kim EN, Lee JY, Shim JY, Hwang D, Kim KC, Kim SR, Kim CJ. Clinicopathological characteristics of miscarriages featuring placental massive perivillous fibrin deposition. *Placenta.* 2019 Oct;86:45-51. doi: [10.1016/j.placenta.2019.07.006](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.07.006)

255. Kim YM, Chaemsaitong P, Romero R, Shaman M, Kim CJ, Kim JS, Qureshi F, Jacques SM, Ahmed AI, Chaiworapongsa T, Hassan SS, Yeo L, Korzeniewski SJ. Placental lesions associated with acute atherosclerosis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(13):1554-62. doi: [10.3109/14767058.2014.960835](https://doi.org/10.3109/14767058.2014.960835)

256. Kim M, Jang YJ, Lee M, Guo Q, Son AJ, Kakkad NA, Roland AB, Lee BK, Kim J. The transcriptional regulatory network modulating human trophoblast stem cells to extravillous trophoblast differentiation. *Nat Commun.* 2024 Feb 12;15(1):1285. doi: [10.1038/s41467-024-45669-2](https://doi.org/10.1038/s41467-024-45669-2)

257. Kingdom JC, Audette MC, Hobson SR, Windrim RC, Morgen E. A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2S):S803-S817. doi: [10.1016/j.ajog.2017.11.575](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.575)

258. Kirthan JPA, Somannavar MS. Pathophysiology and management of iron deficiency anaemia in pregnancy: a review. *Ann Hematol.* 2024 Aug;103(8):2637-2646. doi: [10.1007/s00277-023-05481-2](https://doi.org/10.1007/s00277-023-05481-2)

259. Kniotek M, Roszczyk A, Zych M, Szafarowska M, Jerzak M. Differences in the Expression of KIR, ILT Inhibitory Receptors, and VEGF Production in the Induced Decidual NK Cell Cultures of Fertile and RPL Women. *Biomed Res Int.* 2021 May 4;2021:6673427. doi: [10.1155/2021/6673427](https://doi.org/10.1155/2021/6673427)

260. Knöfler M, Haider S, Saleh L, Pollheimer J, Gamage TKJB, James J. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cell Mol Life Sci.* 2019 Sep;76(18):3479-3496. doi: [10.1007/s00018-019-03104-6](https://doi.org/10.1007/s00018-019-03104-6).

261. Kong X, Chen X, Ou S, Wang W, Li R. Derivation of human triploid trophoblast stem cells. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(5):1183-1193. doi: [10.1007/s10815-022-02436-w](https://doi.org/10.1007/s10815-022-02436-w)

262. Konkov DG, Piskun AO, Taran OA, Kostur GV. Specialties of hystomorphometrical changes in placenta of women with early and late preeclampsia. *Wiad Lek.* 2020;73(1):151-155.

263. Korzeniewski SJ, Romero R, Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Kim CJ, Kim YM, et al. Maternal plasma angiogenic index-1 (placental growth factor/soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) is a biomarker for the burden of placental lesions consistent with uteroplacental underperfusion: a longitudinal case-cohort study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016[cited 2021 May 23];214(5):629. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5769706/pdf/nihms920073.pdf> doi: [10.1016/j.ajog.2015.11.015](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.11.015)

264. Kovács P, Joó JG, Tamás V, Molnár Z, Burik-Hajas D, Bódis J, Kornya L. The role of apoptosis in the complex pathogenesis of the most common obstetrics and gynaecology diseases. *Physiol Int.* 2020 Mar;107(1):106-119. doi: [10.1556/2060.2020.00014](https://doi.org/10.1556/2060.2020.00014)

265. Kovo M, Zion-Saukhanov E, Schreiber L, Mevorach N, Divon M, Ben-Haroush A, et al. The effect of maternal obesity on pregnancy outcome in correlation with placental pathology. *Reprod Sci.* 2015;22(12):1643-8. doi: [10.1177/1933719115592712](https://doi.org/10.1177/1933719115592712)

266. Kreis NN, Friemel A, Jennewein L, Hoock SC, Hentrich AE, Nowak T, et al. Functional Analysis of p21 Cip1/CDKN1A and Its Family Members in Trophoblastic Cells of the Placenta and Its Roles in Preeclampsia. *Cells* [Internet]. 2021[cited 2021 Aug 29];10(9):2214. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8465116/pdf/cells-10-02214.pdf> doi: [10.3390/cells10092214](https://doi.org/10.3390/cells10092214)

267. Kuo CY, Shevchuk M, Opfermann J, Guo T, Santoro M, Fisher JP, Kim PC. Trophoblast-endothelium signaling involves angiogenesis and apoptosis in a dynamic bioprinted placenta model. *Biotechnol Bioeng.* 2019;116(1):181-192. doi: [10.1002/bit.26850](https://doi.org/10.1002/bit.26850)

268. Kurtoglu E, Altunkaynak BZ, Aydin I, Ozdemir AZ, Altun G, Kokcu A, et al. Role of vascular endothelial growth factor and placental growth factor expression on placenta structure in pre-eclamptic pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(10):1533-40. doi: [10.1111/jog.12751](https://doi.org/10.1111/jog.12751)

269. Kusuma GD, Georgiou HM, Perkins AV, Abumaree MH, Brennecke SP, Kalionis B. Mesenchymal Stem/Stromal Cells and Their Role in Oxidative Stress Associated with Preeclampsia. *Yale J Biol Med.* 2022 Mar 31;95(1):115-127.

270. Kusuma GD, Manuelpillai U, Abumaree MH, Pertile MD, Brennecke SP, Kalionis B. Mesenchymal stem cells reside in a vascular niche in the decidua basalis and are absent in remodelled spiral arterioles. *Placenta.* 2015 Mar;36(3):312-21. doi: [10.1016/j.placenta.2014.12.014](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.12.014)

271. La Verde M, Torella M, Ronsini C, Riemma G, Cobellis L, Marrapodi MM, Capristo C, Rapisarda AMC, Morlando M, De Franciscis P. The association between fetal Doppler and uterine artery blood volume flow in term pregnancies: a pilot study. *Ultraschall Med.* 2024 Apr;45(2):184-189. doi: [10.1055/a-2075-3021](https://doi.org/10.1055/a-2075-3021)

272. Labarrere CA, DiCarlo HL, Bammerlin E, Hardin JW, Kim YM, Chaemsaithong P, Haas DM, Kassab GS, Romero R. Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and acute atherosclerosis in the basal plate of the placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):287.e1-287.e16. doi: [10.1016/j.ajog.2016.12.029](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.12.029)

273. Lai S, Yu W, Liu Y, Yang Y, Zhang X. Current research and evidence gaps on placental development in iron deficiency anemia. *Open Life Sci.* 2024 Feb 21;19(1):20220827. doi: [10.1515/biol-2022-0827](https://doi.org/10.1515/biol-2022-0827)

274. Lamm KB, Jones H, Muglia L. Loss of inverted formin-2 (*inf2*), a novel model of placental insufficiency, dysregulates placental vascularization and fetal growth, and causes maternal hypertension in late gestation. *Placenta*. 2017;57:249. doi: [10.1016/j.placenta.2017.07.092](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.07.092)

275. Lan R, Yang Y, Song J, Wang L, Gong H. Fas regulates the apoptosis and migration of trophoblast cells by targeting NF- κ B. *Exp Ther Med*. 2021;22(4):1055. doi: [10.3892/etm.2021.10489](https://doi.org/10.3892/etm.2021.10489)

276. Lane SL, Doyle AS, Bales ES, Lorca RA, Julian CG, Moore LG. Increased uterine artery blood flow in hypoxic murine pregnancy is not sufficient to prevent fetal growth restriction. *Biol Reprod*. 2020;102(3):660-70. doi: [10.1093/biolre/ioz208](https://doi.org/10.1093/biolre/ioz208)

277. Langeland Degnes M-H, Westerberg A-C, Zucknick M., Powell TL., Jansson T, Henriksen T, Paasche Roland MC, Michelsen TM. Placenta-derived proteins across gestation in healthy pregnancies—a novel approach to assess placental function? *BMC Medicine*. 2022;20:227-15. doi: [10.1186/s12916-022-02415-z](https://doi.org/10.1186/s12916-022-02415-z)

278. Lash GE, Pitman H, Morgan HL, Innes BA, Agwu CN, Bulmer JN. Decidual macrophages: key regulators of vascular remodeling in human pregnancy. *J Leukoc Biol*. 2016;100(2):315-25. doi: [10.1189/jlb.1A0815-351R](https://doi.org/10.1189/jlb.1A0815-351R)

279. Lean SC, Heazell AEP, Dilworth MR, Mills TA, Jones RL. Placental dysfunction underlies increased risk of fetal growth restriction and stillbirth in advanced maternal age women. *Sci Rep*. 2017;7:9677. doi: [10.1038/s41598-017-09814-w](https://doi.org/10.1038/s41598-017-09814-w)

280. Lecarpentier E, Gris JC, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Abbas H, Thadhani R, Karumanchi SA, Haddad B. Urinary Placental Growth Factor for Prediction of Placental Adverse Outcomes in High-Risk Pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2019 Dec;134(6):1326-1332. doi: [10.1097/AOG.0000000000003547](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003547)

281. Lees CC, Romero R, Stampalija T, Dall'Asta A, DeVore GA, Prefumo F, Frusca T, Visser GHA, Hobbins JC, Baschat AA, Bilardo CM, Galan HL, Campbell S, Maulik D, Figueras F, Lee W, Unterscheider J, Valensise H, Da Silva Costa F, Salomon LJ, Poon LC, Ferrazzi E, Mari G, Rizzo G, Kingdom JC, Kiserud T, Hecher K. Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an

evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(3):366-378. doi: [10.1016/j.ajog.2021.11.1357](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.1357)

282. Levytska K, Higgins M, Keating S, Melamed N, Walker M, Sebire NJ, Kingdom JC. Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes. *Am J Perinatol.* 2017 Apr;34(5):451-457. doi: [10.1055/s-0036-1592347](https://doi.org/10.1055/s-0036-1592347)

283. Lewis RM, Cleal JK, Sengers BG. Placental perfusion and mathematical modelling. *Placenta.* 2020;93:43-48. doi: [10.1016/j.placenta.2020.02.015](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.02.015)

284. Lewkowitz AK, Tuuli MG. Identifying and treating iron deficiency anemia in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2023 Dec 8;2023(1):223-228. doi: [10.1182/hematology.2023000474](https://doi.org/10.1182/hematology.2023000474)

285. Li H, Peng H, Hong W, Wei Y, Tian H, Huang X, Jia L, Zheng J, Duan T, He Q, Wang K. Human Placental Endothelial Cell and Trophoblast Heterogeneity and Differentiation Revealed by Single-Cell RNA Sequencing. *Cells.* 2022;12(1):87. doi: [10.3390/cells12010087](https://doi.org/10.3390/cells12010087)

286. Li Q, Sharkey A, Sheridan M, Magistrati E, Arutyunyan A, Huhn O, Sancho-Serra C, Anderson H, McGovern N, Esposito L, Fernando R, Gardner L, Vento-Tormo R, Turco MY, Moffett A. Human uterine natural killer cells regulate differentiation of extravillous trophoblast early in pregnancy. *Cell Stem Cell.* 2024 Feb 1;31(2):181-195.e9. doi: [10.1016/j.stem.2023.12.013](https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.12.013)

287. Li R, Weng X, Hu X, Wang J, Zheng L. Pigment epithelium-derived factor inhibits proliferation, invasion and angiogenesis, and induces ferroptosis of extravillous trophoblasts by targeting Wnt- β -catenin/VEGF signaling in placenta accreta spectrum. *Mol Med Rep.* 2024 May;29(5):75. doi: [10.3892/mmr.2024.13199](https://doi.org/10.3892/mmr.2024.13199)

288. Li S, Hu YW. Pathogenesis of uteroplacental acute atherosclerosis: An update on current research. *Am J Reprod Immunol.* 2021;85(6):e13397. doi: [10.1111/aji.13397](https://doi.org/10.1111/aji.13397)

289. Li X, Li Y, Shi X, Cheng S, Meng T, Gao H, Shi J. Atypical Placental Site Nodules within the Diverticulum of the Uterine Incision, a Rare Gestational

Trophoblastic Disease Misdiagnosed as Intrauterine Residue: A Case Report. *Reprod Sci.* 2024 Feb;31(2):555-559. doi: [10.1007/s43032-023-01361-2](https://doi.org/10.1007/s43032-023-01361-2)

290. Li X, Zhang M, Pan X, Xu Z, Sun M. "Three Hits" Hypothesis for Developmental Origins of Health and Diseases in View of Cardiovascular Abnormalities. *Birth Defects Res.* 2017;109(10):744-57. doi: [10.1002/bdr2.1037](https://doi.org/10.1002/bdr2.1037)

291. Li Y, Zhao X, He B, Wu W, Zhang H, Yang X, Cheng W. Autophagy Activation by Hypoxia Regulates Angiogenesis and Apoptosis in Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Preeclampsia. *Front Mol Biosci.* 2021;8:709751. doi: [10.3389/fmolb.2021.709751](https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.709751)

292. Li W, Cui N, Mazzuca MQ, Mata KM, Khalil RA. Increased vascular and uteroplacental matrix metalloproteinase-1 and -7 levels and collagen type I deposition in hypertension in pregnancy: role of TNF- α . *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017 Sep 1;313(3):H491-H507. doi: [10.1152/ajpheart.00207.2017](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00207.2017)

293. Lin C, He H, Cui N, Ren Z, Zhu M, Khalil RA. Decreased uterine vascularization and uterine arterial expansive remodeling with reduced matrix metalloproteinase-2 and -9 in hypertensive pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2020[cited 2021 May 26];318(1):H165-H180. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpheart.00602.2019> doi: [10.1152/ajpheart.00602.2019](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00602.2019)

294. Ling L, Yuan X, Liu X, Pei W, Li R. A novel peptide promotes human trophoblast proliferation and migration through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Ann Transl Med.* 2021;9(12):981. doi: [10.21037/atm-21-2574](https://doi.org/10.21037/atm-21-2574)

295. Liu H, Ning F, Lash GE. Contribution of vascular smooth muscle cell apoptosis to spiral artery remodeling in early human pregnancy. *Placenta.* 2022;120:10-17. doi: [10.1016/j.placenta.2022.02.005](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.02.005)

296. Lloyd-Davies C, Collins SL, Burton GJ. Understanding the uterine artery Doppler waveform and its relationship to spiral artery remodelling. *Placenta.* 2021;105:78-84. doi: [10.1016/j.placenta.2021.01.004](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.01.004)

297. Londero AP, Orsaria M, Marzinotto S, Grassi T, Fruscalzo A, Calcagno A, et al. Placental aging and oxidation damage in a tissue micro-array model: an

immunohistochemistry study. *Histochem Cell Biol.* 2016;146(2):191-204. doi: [10.1007/s00418-016-1435-6](https://doi.org/10.1007/s00418-016-1435-6)

298. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016;387(10021):907-16. doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)60865-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0).

299. Losi L, Botticelli L, Mancini L, Negro R, Hanspeter E, Dematté E, Grandi G, Facchinetti F, Veneziano M, Malagoli C, Masini M, Fabbiani L, Rivasi F. Can immunohistochemistry improve the pathological diagnosis of placenta accrete spectrum (PAS) disorders? *Arch Gynecol Obstet.* 2024 Jun;309(6):2605-2612. doi: [10.1007/s00404-023-07143-0](https://doi.org/10.1007/s00404-023-07143-0)

300. Lucenko MT, Andrievskaya IA, Dolzhikova IV. Energy Metabolism in the Placenta and the Role of Disturbances in the Development of Placental Insufficiency at an Exacerbation of Cytomegalovirus Infection. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2016;71(3):177-82. doi: [10.15690/vramn534](https://doi.org/10.15690/vramn534)

301. Ma Y, Yang Q, Fan M, Zhang L, Gu Y, Jia W, Li Z, Wang F, Li YX, Wang J, Li R, Shao X, Wang YL. Placental endovascular extravillous trophoblasts (enEVTs) educate maternal T-cell differentiation along the maternal-placental circulation. *Cell Prolif.* 2020;53(5):e12802. doi: [10.1111/cpr.12802](https://doi.org/10.1111/cpr.12802)

302. Ma Y, Yu X, Zhang L, Liu J, Shao X, Li YX, Wang YL. Uterine decidual niche modulates the progressive dedifferentiation of spiral artery vascular smooth muscle cells during human pregnancy. *Biol Reprod.* 2021;104(3):624-637. doi: [10.1093/biolre/ioaa208](https://doi.org/10.1093/biolre/ioaa208)

303. Maiti K, Sultana Z, Aitken RJ, Morris J, Park F, Andrew B, et al. Evidence that fetal death is associated with placental aging. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017[cited 2021 Aug 14];217(4):441. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(17\)30756-1/pdf](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(17)30756-1/pdf) doi: [10.1016/j.ajog.2017.06.015](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.06.015)

304. Majali-Martinez A, Hoch D, Tam-Amersdorfer C, Pollheimer J, Glasner A, Ghaffari-Tabrizi-Wizsy N, Beristain AG, Hiden U, Dieber-Rotheneder M, Desoye G. Matrix metalloproteinase 15 plays a pivotal role in human first trimester cytotrophoblast

invasion and is not altered by maternal obesity. *FASEB J.* 2020;34(8):10720-10730. doi: [10.1096/fj.202000773R](https://doi.org/10.1096/fj.202000773R)

305. Makarov OV, Volkova EV, Kopylova YuV, Lysyuk EYu, Kibardin AV, Kibarding AV, inventors; Makarov OV, Volkova EV, Kopylova YuV, Lysyuk EYu, Kibardin AV, Kibarding AV, patentee. Method for prediction of preeclampsia in pregnant women suffering from placental insufficiency. United States Patent RU 2545760-C2. 2015 Apr 10.

306. Malik A, Sundaram S, Srinivasan B, Saishalini CN, Pavithra V. A Rare Mimicker in the Placenta. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2016[cited 2021 Jul 18];10(6):EJ101-2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4963664/pdf/jcdr-10-EJ01.pdf> doi: [10.7860/JCDR/2016/17420.7958](https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/17420.7958)

307. Mangialardi K, Fanelli M, Cazzato G, Marzullo A, Baldassarre ME, Vimercati A, Resta L. Laminar Necrosis and Hypoxic Damage of the Placenta: A Case-Control Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(7):3891. doi: [10.3390/ijerph19073891](https://doi.org/10.3390/ijerph19073891)

308. Mansour GM, Hussein SH, Abd El Hady RM, Mohammed HF, Abd El Gawad MM, Abou Gabal AI, et al. Uterine artery flow velocity waveform (FVW) type and subednometrial vascularity in recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(4):527-32. doi: [10.1080/14767058.2018.1495190](https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1495190)

309. Marković S, Cerovac A, Kunosić S, Ramić S, Bećirović E. Stereological analysis of terminal villi, intervillous space and fibrinoid of adolescent placentas and birth weight of newborns. *Med Glas (Zenica).* 2020;17(1):145-150. doi: [10.17392/1055-20](https://doi.org/10.17392/1055-20)

310. Marrocco I, Altieri F, Peluso I. Measurement and clinical significance of biomarkers of oxidative stress in humans. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2017[cited 2021 May 28];2017:6501046. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5494111/pdf/OMCL2017-6501046.pdf> doi: [10.1155/2017/6501046](https://doi.org/10.1155/2017/6501046)

311. Martin LF, Moço NP, de Lima MD, Polettini J, Miot HA, Corrêa CR, et al. Histologic chorioamnionitis does not modulate the oxidative stress and antioxidant status in pregnancies complicated by spontaneous preterm delivery. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2017[cited 2021 Jun 21];17(1):376. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5684743/pdf/12884_2017_Article_1549.pdf doi: [10.1186/s12884-017-1549-4](https://doi.org/10.1186/s12884-017-1549-4)

312. Martinez-Portilla RJ, Caradeux J, Meler E, Lip-Sosa DL, Sotiriadis A, Figueras F. Third-trimester uterine artery Doppler for prediction of adverse outcome in late small-for-gestational-age fetuses: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(5):575-585. doi: [10.1002/uog.21940](https://doi.org/10.1002/uog.21940)

313. Matsubara K, Higaki T, Matsubara Y, Nawa A. Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2015 Mar;16(3):4600-14. doi: [10.3390/ijms16034600](https://doi.org/10.3390/ijms16034600)

314. Matsubara S, Baba Y, Ohkuchi A. Cesarean incision in case of placenta previa: does the transplacental approach cause fetal anemia? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(2):226-7. doi: [10.1111/aogs.12512](https://doi.org/10.1111/aogs.12512)

315. McAleavey SA, Parker KJ, Ormachea J, Wood RW, Stodgell CJ, Katzman PJ, et al. Shear Wave Elastography in the Living, Perfused, Post-Delivery Placenta. *Ultrasound Med Biol.* 2016;42(6):1282-8. doi: [10.1016/j.ultrasmedbio.2016.01.009](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.01.009)

316. McClements L, Richards C, Patel N, Chen H, Sesperez K, Bubb KJ, Karlstaedt A, Aksentijevic D. Impact of reduced uterine perfusion pressure model of preeclampsia on metabolism of placenta, maternal and fetal hearts. *Sci Rep.* 2022;12(1):1111. doi: [10.1038/s41598-022-05120-2](https://doi.org/10.1038/s41598-022-05120-2)

317. McInnes AD, Moser MAJ, Chen X. Preparation and Use of Decellularized Extracellular Matrix for Tissue Engineering. *J Funct Biomater.* 2022 Nov 14;13(4):240. doi: [10.3390/jfb13040240](https://doi.org/10.3390/jfb13040240)

318. McLaughlin K, Hobson SR, Chandran AR, Agrawal S, Windrim RC, Parks WT, Bowman AW, Sovio U, Smith GC, Kingdom JC. Circulating maternal placental growth factor responses to low-molecular-weight heparin in pregnant patients at risk of

placental dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S1145-S1156.e1. doi: [10.1016/j.ajog.2021.08.027](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.027)

319. Means RT. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Implications and Impact in Pregnancy, Fetal Development, and Early Childhood Parameters. *Nutrients*. 2020 Feb 11;12(2):447. doi: [10.3390/nu12020447](https://doi.org/10.3390/nu12020447)

320. Mendes S, Timóteo-Ferreira T, Soares AI, Rodrigues AR, Silva AMN, Silveira S, et al. Age-related oxidative modifications to uterine albumin impair extravillous trophoblast cells function. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020;152:313-22. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2020.03.020](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.03.020)

321. Menon R, Bonney EA, Condon J, Mesiano S, Taylor RN. Novel concepts on pregnancy clocks and alarms: redundancy and synergy in human parturition. *Hum Reprod Update*. 2016;22(5):535-60. doi: [10.1093/humupd/dmw022](https://doi.org/10.1093/humupd/dmw022)

322. Menon R, Mesiano S, Taylor RN. Programmed Fetal Membrane Senescence and exosome-Mediated Signaling: A Mechanism Associated with Timing of Human Parturition. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2017[cited 2021 Aug 21];8:196. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5562683/pdf/fendo-08-00196.pdf> doi: [10.3389/fendo.2017.00196](https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00196)

323. Mikhailova VA, Bazhenov DO, Belikova ME, Viknyanshchuk AN, Kogan IY, Sel'kov SA, Sokolov DI. Interactions of NK Cells and Trophoblast Cells. Methodological Aspects. *Bull Exp Biol Med*. 2018;165(4):548-553. doi: [10.1007/s10517-018-4212-9](https://doi.org/10.1007/s10517-018-4212-9)

324. Milman N, Taylor CL, Merkel J, Brannon PM. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl6):1655S-1662S. doi: [10.3945/ajcn.117.156000](https://doi.org/10.3945/ajcn.117.156000)

325. Moeller SL, Schmiegelow C, Larsen LG, Nielsen K, Msemu OA, Lusingu JPA, Minja DTR, Theander TG, Bygbjerg IC, Nyengaard JR. Anemia in late pregnancy induces an adaptive response in fetoplacental vascularization. *Placenta*. 2019 May;80:49-58. doi: [10.1016/j.placenta.2019.03.009](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.03.009)

326. Mohammadpour-Gharehbagh A, Jahantigh D, Eskandari M, Sadegh MH, Nematollahi MH, Rezaei M, Rasouli A, Eskandari F, Heydarabad MZ, Teimoori B,

Salimi S. Genetic and epigenetic analysis of the BAX and BCL2 in the placenta of pregnant women complicated by preeclampsia. *Apoptosis*. 2019 Apr;24(3-4):301-311. doi: [10.1007/s10495-018-1501-8](https://doi.org/10.1007/s10495-018-1501-8)

327. Mondal GC, Baske A, Biswas S. Morphological Changes of Placenta Associated with Maternal Anaemia. *Int J Life Sci Scienti Res*. 2017;3(5):1400-7. doi: [10.21276/IJLSSR.2017.3.5.23](https://doi.org/10.21276/IJLSSR.2017.3.5.23)

328. Mori M, Bogdan A, Balassa T, Csabai T, Szekeres-Bartho J. The decidua-the maternal bed embracing the embryo-maintains the pregnancy. *Semin Immunopathol*. 2016;38(6):635-649. doi: [10.1007/s00281-016-0574-0](https://doi.org/10.1007/s00281-016-0574-0)

329. Moser G, Drewlo S, Huppertz B, Armant DR. Trophoblast retrieval and isolation from the cervix: origins of cervical trophoblasts and their potential value for risk assessment of ongoing pregnancies. *Hum Reprod Update*. 2018;24(4):484-496. doi: [10.1093/humupd/dmy008](https://doi.org/10.1093/humupd/dmy008)

330. Moser G, Windsperger K, Pollheimer J, de Sousa Lopes SC, Huppertz B. Human trophoblast invasion: new and unexpected routes and functions. *Histochem Cell Biol*. 2018;150(4):361-370. doi: [10.1007/s00418-018-1699-0](https://doi.org/10.1007/s00418-018-1699-0)

331. Mourier E, Tarrade A, Duan J, Richard C, Bertholdt C, Beaumont M, et al. Non-invasive evaluation of placental blood flow: lessons from animal models. *Reproduction* [Internet]. 2017[cited 2021 Jul 27];153(3):R85-R96. Available from: <https://rep.bioscientifica.com/view/journals/rep/153/3/R85.xml> doi: [10.1530/REP-16-0428](https://doi.org/10.1530/REP-16-0428)

332. Mukherjee I, Dhar R, Singh S, Sharma JB, Nag TC, Mridha AR, Jaiswal P, Biswas S, Karmakar S. Oxidative stress-induced impairment of trophoblast function causes preeclampsia through the unfolded protein response pathway. *Sci Rep*. 2021;11(1):18415. doi: [10.1038/s41598-021-97799-y](https://doi.org/10.1038/s41598-021-97799-y)

333. Mula C, Hidalgo J, Peguero A, Mazarico E, Martinez J, Figueras F, Meler E. Third-trimester uterine artery Doppler for prediction of adverse outcome in late small- and adequate for-gestational-age fetuses. *Minerva Obstet Gynecol*. 2023 Oct;75(5):440-448. doi: [10.23736/S2724-606X.23.05229-6](https://doi.org/10.23736/S2724-606X.23.05229-6)

334. Mwangi MN, Prentice AM, Verhoef H. Safety and benefits of antenatal oral iron supplementation in low-income countries: a review. *Br J Haematol.* 2017;177(6):884-95. doi: [10.1111/bjh.14584](https://doi.org/10.1111/bjh.14584)

335. Nandi P, Lim H, Torres-Garcia EJ, Lala PK. Human trophoblast stem cell self-renewal and differentiation: Role of decorin. *Sci Rep.* 2018;8(1):8977. doi: [10.1038/s41598-018-27119-4](https://doi.org/10.1038/s41598-018-27119-4)

336. Nijkamp JW, Sebire NJ, Bouman K, Korteweg FJ, Erwich JJHM, Gordijn SJ. Perinatal death investigations: What is current practice? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(3):167-75. doi: [10.1016/j.siny.2017.02.005](https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.02.005)

337. Ning A, Vladutiu CJ, Dotters-Katz SK, Goodnight WH, Manuck TA. Gestational age at initiation of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate and recurrent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017[cited 2021 Aug 10];217(3):371. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(17\)30631-2/pdf](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(17)30631-2/pdf) doi: [10.1016/j.ajog.2017.05.022](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.05.022)

338. Nkwabong E, Tiomela Goula G. Placenta abruption surface and perinatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(12):1456–9. doi: [10.1080/14767058.2016.1219988](https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1219988)

339. Noll ATR, Lof FC, Groene SG, Haak MC, Lopriore E, Russo FM, Slaghekke F, Tollenaar LSA, Van der Merwe J, Verweij EJT, Lewi L. Artery-to-vein anastomoses in unequally divided placentas and their association with birthweight discordance. *Placenta.* 2024 Feb;146:58-63. doi: [10.1016/j.placenta.2023.12.023](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2023.12.023)

340. Nörenberg J, Vida P, Bösmeier I, Forró B, Nörenberg A, Buda Á, Simon D, Erdő-Bonyár S, Jáksó P, Kovács K, Mikó É, Berki T, Mezősi E, Barakonyi A. Decidual $\gamma\delta$ T cells of early human pregnancy produce angiogenic and immunomodulatory proteins while also possessing cytotoxic potential. *Front Immunol.* 2024 Mar 27;15:1382424. doi: [10.3389/fimmu.2024.1382424](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1382424)

341. Novielli C, Mandò C, Tabano S, Anelli GM, Fontana L, Antonazzo P, et al. Mitochondrial DNA content and methylation in fetal cord blood of pregnancies with placental insufficiency. *Placenta.* 2017;55:63-70. doi: [10.1016/j.placenta.2017.05.008](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.05.008)

342. Običan SG, Odibo L, Tuuli MG, Rodriguez A, Odibo AO. Third trimester uterine artery Doppler indices as predictors of preeclampsia and neonatal small for gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(20):3484-3489. doi: [10.1080/14767058.2019.1575804](https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1575804)

343. Orlovic M, Tomic V, Vukojevic K, Hudic I, Mandic V, Azinovic I, Soldo D, Kajic M, Soljic V. Decreased expression of MMP-9 in CD8 cells in placenta with severe preeclampsia. *Biotech Histochem.* 2017;92(4):288-296. doi: [10.1080/10520295.2017.1309069](https://doi.org/10.1080/10520295.2017.1309069)

344. Ortega MA, Saez MA, Fraile-Martínez O, Asúnsolo Á, Pekarek L, Bravo C, Coca S, Sainz F, Mon MÁ, Buján J, García-Honduvilla N. Increased Angiogenesis and Lymphangiogenesis in the Placental Villi of Women with Chronic Venous Disease during Pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 3;21(7):2487. doi: [10.3390/ijms21072487](https://doi.org/10.3390/ijms21072487)

345. Oskovi-Kaplan ZA, Kilickiran H, Buyuk GN, Ozyer S, Keskin HL, Engin-Ustun Y. Comparison of the maternal and neonatal outcomes of pregnant women whose anemia was not corrected before delivery and pregnant women who were treated with intravenous iron in the third trimester. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Mar;303(3):715-719. doi: [10.1007/s00404-020-05817-7](https://doi.org/10.1007/s00404-020-05817-7)

346. Otun HA, Innes BA, Lash GE, Schiessl B, Ball E, Searle RF, Robson SC, Bulmer JN. Quantification of spiral artery remodelling using an Adobe Photoshop-based technique. *Reproduction.* 2019 Nov;158(5):389-397. doi: [10.1530/REP-19-0133](https://doi.org/10.1530/REP-19-0133)

347. Pan Y, Yang L, Chen D, Hou H, Zhang M, Chen M, Ning F, Lu Q, Zhao M, Li L, Lash GE. Decidual macrophage derived MMP3 contributes to extracellular matrix breakdown in spiral artery remodeling in early human pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2022;150:103494. doi: [10.1016/j.jri.2022.103494](https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103494)

348. Pang H, Lei D, Guo Y, Yu Y, Liu T, Liu Y, Chen T, Fan C. Three categories of similarities between the placenta and cancer that can aid cancer treatment: Cells, the microenvironment, and metabolites. *Front Oncol.* 2022 Aug;12:977618. doi: [10.3389/fonc.2022.977618](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.977618)

349. Papastefanou I, Szczepkowska A, Tezhaeva M, De Pauli M, Charakida M, Nicolaidis KH. Maternal cardiovascular function in midgestation is related to placental

angiogenesis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2024 Aug;64(2):180-186. doi: [10.1002/uog.27616](https://doi.org/10.1002/uog.27616)

350. Parra-Herran C, Djordjevic B. Histopathology of Placenta Creta: Chorionic Villi Intrusion into Myometrial Vascular Spaces and Extravillous Trophoblast Proliferation are Frequent and Specific Findings with Implications for Diagnosis and Pathogenesis. *Int J Gynecol Pathol.* 2016;35(6):497-508. doi: [10.1097/PGP.0000000000000250](https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000250)

351. Pastuschek J, Nonn O, Gutiérrez-Samudio RN, Murrieta-Coxca JM, Müller J, Sanft J, Huppertz B, Markert UR, Groten T, Morales-Prieto DM. Molecular characteristics of established trophoblast-derived cell lines. *Placenta.* 2021;108:122-133. doi: [10.1016/j.placenta.2021.02.022](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.02.022)

352. Pedroso MA, Palmer KR, Hodges RJ, Costa FDS, Rolnik DL. Uterine Artery Doppler in Screening for Preeclampsia and Fetal Growth Restriction. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(5):287-93. doi: [10.1055/s-0038-1660777](https://doi.org/10.1055/s-0038-1660777)

353. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, Flores-Urrutia MC, Dowswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2015[cited 2021 Jul 12];10:CD009997. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009997.pub2/full> doi: [10.1002/14651858.CD009997.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009997.pub2)

354. Pereira RD, De Long NE, Wang RC, Yazdi FT, Holloway AC, Raha S. Angiogenesis in the placenta: the role of reactive oxygen species signaling. *Biomed Res Int.* 2015;2015:814543. doi: [10.1155/2015/814543](https://doi.org/10.1155/2015/814543)

355. Perera C, Zheng S, Kokkinos MI, Georgiou HM, Schoppet M, James PF, Brennecke SP, Kalionis B. Decidual mesenchymal stem/stromal cells from preeclamptic patients secrete endoglin, which at high levels inhibits endothelial cell attachment invitro. *Placenta.* 2022 Aug;126:175-183. doi: [10.1016/j.placenta.2022.07.003](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.07.003)

356. Perez CE, Chapel DB, Skala SL. Application of Current Pathologic Criteria for Atypical Placental Site Nodule Suggests That Refined Criteria Are Needed. *Int J Gynecol Pathol.* 2023 Sep 1;42(5):482-490. doi: [10.1097/PGP.0000000000000934](https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000934)

357. Perry H, Lehmann H, Mantovani E, Thilaganathan B, Khalil A. Are maternal hemodynamic indices markers of fetal growth restriction in pregnancies with a small-for-gestational-age fetus? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(2):210-216. doi: [10.1002/uog.20419](https://doi.org/10.1002/uog.20419)

358. Pijnenborg R, Brosens I, Romero R, editors. *Placental Bed Disorders: Basic Science and its Translation to Obstetrics.* 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. 320 p.

359. Pinki P, Amit A. Doppler in High-Risk Pregnancy and Its Correlation With Feto-Maternal Outcomes: A Prospective Study. *Cureus.* 2024 Mar 22;16(3):e56751. doi: [10.7759/cureus.56751](https://doi.org/10.7759/cureus.56751)

360. Pitz Jacobsen D, Fjeldstad HE, Johnsen GM, Fosheim IK, Moe K, Alnæs-Katjavivi P, Dechend R, Sugulle M, Staff AC. Acute Atherosclerosis Lesions at the Fetal-Maternal Border: Current Knowledge and Implications for Maternal Cardiovascular Health. *Front Immunol.* 2021;12:791606. doi: [10.3389/fimmu.2021.791606](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.791606)

361. Podinić T, MacAndrew A, Raha S. Trophoblast Syncytialization: A Metabolic Crossroads. *Results Probl Cell Differ.* 2024;71:101-125. doi: [10.1007/978-3-031-37936-9_6](https://doi.org/10.1007/978-3-031-37936-9_6)

362. Pollheimer J, Vondra S, Baltayeva J, Beristain AG, Knöfler M. Regulation of Placental Extravillous Trophoblasts by the Maternal Uterine Environment. *Front Immunol.* 2018;9:2597. doi: [10.3389/fimmu.2018.02597](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02597)

363. Ptacek I, Smith A, Garrod A, Bullough S, Bradley N, Batra G, et al. Quantitative assessment of placental morphology may identify specific causes of stillbirth. *BMC Clin Pathol [Internet].* 2016[cited 2021 May 23];16:1. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4748636/pdf/12907_2016_Article_23.pdf doi: [10.1186/s12907-016-0023-y](https://doi.org/10.1186/s12907-016-0023-y)

364. Qi H, Xiong L, Tong C. Aging of the placenta. *Aging (Albany NY).* 2022 Jul 13;14(13):5294-5295. doi: [10.18632/aging.204175](https://doi.org/10.18632/aging.204175)

365. Qian L, Huang L, Bai X, Shen Y, Wang Y. Hysteroscopic Findings of Decidual Spiral Arteries and Arterioles. *J Minim Invasive Gynecol.* 2022;29(1):9-10. doi: [10.1016/j.jmig.2021.08.031](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.08.031)

366. Qiwu Bian, Binqing Fu Immunological microenvironment at the maternal-fetal interface. *Journal of Reproductive Immunology*. 2022;151: 103632. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103632>

367. Quintana MM, Vera B, Magnarelli G, Guiñazú N, Rovedatti MG. Neonatal, placental, and umbilical cord blood parameters in pregnant women residing in areas with intensive pesticide application. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2017;24(25):20736-46. doi: [10.1007/s11356-017-9642-9](https://doi.org/10.1007/s11356-017-9642-9)

368. Rahman A, Cahill LS, Zhou YQ, Hoggarth J, Rennie MY, Seed M, et al. A mouse model of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017[cited 2021 Aug 23];217(4):443. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(17\)30745-7/pdf](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(17)30745-7/pdf) doi: [10.1016/j.ajog.2017.06.009](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.06.009)

369. Ramirez Zegarra R, Dall'Asta A, Ghi T. Mechanisms of Fetal Adaptation to Chronic Hypoxia following Placental Insufficiency: A Review. *Fetal Diagnosis and Therapy* [Internet]. 2022; Available from: <https://doi.org/10.1159/000525717>

370. Randi AM, Laffan MA. Von Willebrand factor and angiogenesis: basic and applied issues. *J Thromb Haemost*. 2017 Jan;15(1):13-20. doi: [10.1111/jth.13551](https://doi.org/10.1111/jth.13551)

371. Randi AM, Smith KE, Castaman G. von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. *Blood*. 2018 Jul 12;132(2):132-140. doi: [10.1182/blood-2018-01-769018](https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-769018)

372. Randi AM. Endothelial dysfunction in von Willebrand disease: angiogenesis and angiodyplasia. *Thromb Res*. 2016 May;141 Suppl 2:S55-8. doi: [10.1016/S0049-3848\(16\)30366-8](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(16)30366-8)

373. Raut AK, Hiwale KM. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Cureus*. 2022 Sep 8;14(9):e28918. doi: [10.7759/cureus.28918](https://doi.org/10.7759/cureus.28918)

374. Ravikumar G, Crasta J, Prabhu JS, Thomas T, Dwarkanath P, Thomas A, Kurpad AV, Sridhar TS. CD15 as a marker of fetoplacental endothelial immaturity in IUGR placentas. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 May;32(10):1646-1653. doi: [10.1080/14767058.2017.1414179](https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1414179)

375. Redline RW. Classification of placental lesions. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015[cited 2021 Aug 18];213(4 Suppl):S21-8. Available from:

[https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(15\)00533-5/pdf](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(15)00533-5/pdf)

doi:

[10.1016/j.ajog.2015.05.056](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.056)

376. Redline RW. The clinical implications of placental diagnoses. *Semin Perinatol*. 2015;39(1):2-8. doi: [10.1053/j.semperi.2014.10.002](https://doi.org/10.1053/j.semperi.2014.10.002)

377. Redman CWS. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015[cited 2021 Jul 18];213(4):S9.e1. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(15\)00854-6/pdf](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(15)00854-6/pdf) doi: [10.1016/j.ajog.2015.08.003](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.003)

378. Reppetti J, Etcheverry T, Sierra MN, Damiano AE, Farina M, Martínez N. Osmotic stress induces apoptosis in extravillous trophoblast cells. Role of TRPV-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019 Jun 18;514(1):58-63. doi: [10.1016/j.bbrc.2019.04.091](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.04.091)

379. Reyes L, Wolfe B, Golos T. Hofbauer Cells: Placental Macrophages of Fetal Origin. *Results Probl Cell Differ*. 2017;62:45-60. doi: [10.1007/978-3-319-54090-0_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-54090-0_3)

380. Riffenburgh RH, Gillen DL. *Statistics in Medicine*. 4th ed. London: Elsevier; 2020. 795 p.

381. Rizzo G, Mappa I, Bitsadze V, Słodki M, Khizroeva J, Makatsariya A, D'Antonio F. Role of Doppler ultrasound at time of diagnosis of late-onset fetal growth restriction in predicting adverse perinatal outcome: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(6):793-798. doi: [10.1002/uog.20406](https://doi.org/10.1002/uog.20406)

382. Roberts LA, Ling HZ, Poon LC, Nicolaides KH, Kametas NA. Maternal hemodynamics, fetal biometry and Doppler indices in pregnancies followed up for suspected fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(4):507-514. doi: [10.1002/uog.19067](https://doi.org/10.1002/uog.19067)

383. Roberts VHJ, Morgan TK, Bednarek P, Morita M, Burton GJ, Lo JO, Frias AE. Early first trimester uteroplacental flow and the progressive disintegration of spiral artery plugs: new insights from contrast-enhanced ultrasound and tissue histopathology. *Hum Reprod*. 2017;32(12):2382-2393. doi: [10.1093/humrep/dex301](https://doi.org/10.1093/humrep/dex301)

384. Robson A, Lash GE, Innes BA, Zhang JY, Robson SC, Bulmer JN. Uterine spiral artery muscle dedifferentiation. *Hum Reprod.* 2019;34(8):1428-1438. doi: [10.1093/humrep/dez124](https://doi.org/10.1093/humrep/dez124)

385. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, O'Brien JM, Cetingoz E, da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth ≤ 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):308–17. doi: [10.1002/uog.15953](https://doi.org/10.1002/uog.15953)

386. Roomruangwong C, Barbosa DS, Matsumoto AK, Nogueira AS, Kanchanatawan B, Sirivichayakul S, et al. Activated neuro-oxidative and neuro-nitrosative pathways at the end of term are associated with inflammation and physiologic and depression symptoms, while predicting outcome characteristics in mother and baby. *J Affect Disord.* 2017;223:49-58. doi: [10.1016/j.jad.2017.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.07.002)

387. Ruane PT, Garner T, Parsons L, Babbington PA, Wangsaputra I, Kimber SJ, Stevens A, Westwood M, Brison DR, Aplin JD. Trophoblast differentiation to invasive syncytiotrophoblast is promoted by endometrial epithelial cells during human embryo implantation. *Hum Reprod.* 2022;37(4):777-792. doi: [10.1093/humrep/deac008](https://doi.org/10.1093/humrep/deac008)

388. Sabdia S, Greer RM, Prior T, Kumar S. Predicting intrapartum fetal compromise using the fetal cerebro-umbilical ratio. *Placenta.* 2015;36(5):594–8. doi: [10.1016/j.placenta.2015.01.200](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.01.200)

389. Safarzadeh S, Banihashemi F, Montazeri F, Roozbeh N, Darsareh F. Maternal and Neonatal Outcomes of Iron Deficiency Anemia: A Retrospective Cohort Study. *Cureus.* 2023 Dec 30;15(12):e51365. doi: [10.7759/cureus.51365](https://doi.org/10.7759/cureus.51365)

390. Sahay AS, Jadhav AT, Sundrani DP, Wagh GN, Mehendale SS, Chavan-Gautam P, Joshi SR. VEGF and VEGFR1 levels in different regions of the normal and preeclampsia placentae. *Mol Cell Biochem.* 2018 Jan;438(1-2):141-152. doi: [10.1007/s11010-017-3121-y](https://doi.org/10.1007/s11010-017-3121-y)

391. Sahay AS, Sundrani DP, Joshi SR. Regional changes of placental vascularization in preeclampsia: a review. *IUBMB Life.* 2015 Aug;67(8):619-25. doi: [10.1002/iub.1407](https://doi.org/10.1002/iub.1407)

392. Salafia CM, Kiryankova N, Inany H, Charlagorla P, Park M, Khawar N, et al. Metabolic scaling and twin placentas. *Placenta*. 2016;37:16-8. doi: [10.1016/j.placenta.2015.11.010](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.11.010)

393. Salafia CM, Thomas DM, Roberts DJ, Straughen JK, Catalano PM, Perez-Avilan G. First Trimester Detection of Placental Disease: Challenges and Opportunities. *Am J Perinatol*. 2016;33(13):1306-12. doi: [10.1055/s-0036-1586508](https://doi.org/10.1055/s-0036-1586508)

394. Santhakumar S, Athiyarath R, Cherian AG, Abraham VJ, George B, Lipiński P, Edison ES. Impact of maternal iron deficiency anemia on fetal iron status and placental iron transporters in human pregnancy. *Blood Cells Mol Dis*. 2023 Mar;99:102727. doi: [10.1016/j.bcmed.2023.102727](https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2023.102727)

395. Saragade P, Chaudhari R, Chakravarti A. Study of Histopathological findings of Placenta in Cases of Deliveries at Tertiary Health Care Institute. *MVP Journal of Medical Sciences*. 2017;4(2):165–71. doi: [10.18311/mvpjms/2017/v4/i2/10997](https://doi.org/10.18311/mvpjms/2017/v4/i2/10997)

396. Saraswathy V, Subashini M, Jayavani RL, Vaithiyanathan U, Mohan R, Sindhuri R. Predictors of maternal and fetal outcome in severely anemic pregnant mothers: A sequential mixed methods study. *J Family Med Prim Care*. 2023 Nov;12(11):2685-2689. doi: [10.4103/jfmpe.jfmpe_1089_23](https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_1089_23)

397. Sato Y. Endovascular trophoblast and spiral artery remodeling. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;503:110699. doi: [10.1016/j.mce.2019.110699](https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110699)

398. Savchenko SE, Dyadyk OO, Chaika KV, Onyshchuk LM, Vorobey LI, Zhykharskyi RV, Bondaruk VP. Pathomorphological characteristics and immunohistochemical features of placentae from hiv-positive pregnant women with fetal growth retardation. *Wiad Lek*. 2020;73(2):215-219.

399. Savukyne E, Kliucinskas M, Malakauskiene L, Berskiene K. Cesarean Section Scar and Placental Location at the First Trimester of Pregnancy-A Prospective Longitudinal Study. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Apr 26;60(5):719. doi: [10.3390/medicina60050719](https://doi.org/10.3390/medicina60050719)

400. Savukyne E, Machtejeviene E, Paskauskas S, Ramoniene G, Nadisauskiene RJ. Transvaginal Sonographic Evaluation of Cesarean Section Scar Niche in Pregnancy: A Prospective Longitudinal Study. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(10).

401. Sheridan MA, Fernando RC, Gardner L, Hollinshead MS, Burton GJ, Moffett A, Turco MY. Establishment and differentiation of long-term trophoblast organoid cultures from the human placenta. *Nat Protoc*. 2020 Oct;15(10):3441-3463. doi: [10.1038/s41596-020-0381-x](https://doi.org/10.1038/s41596-020-0381-x)

402. Schiffer V, Evers L, de Haas S, Ghossein-Doha C, Al-Nasiry S, Spaanderman M. Spiral artery blood flow during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Nov 11;20(1):680. doi: [10.1186/s12884-020-03150-0](https://doi.org/10.1186/s12884-020-03150-0)

403. Schmiegelow C, Møller SL, Yde AM, Nielsen BB, Hjort L, Theander TG, Lusingu JPA, Minja DTR, Bygbjerg IC. Anaemia in the first trimester and poor physiological plasma expansion during pregnancy negatively impact fetal weight and newborn anthropometrics: An observational cohort study in Tanzania. *Trop Med Int Health*. 2024 Mar;29(3):243-255. doi: [10.1111/tmi.13967](https://doi.org/10.1111/tmi.13967)

404. Schust DJ, Bonney EA, Sugimoto J, Ezashi T, Roberts RM, Choi S, Zhou J. The Immunology of Syncytialized Trophoblast. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1767. doi: [10.3390/ijms22041767](https://doi.org/10.3390/ijms22041767)

405. Schwickert A, Henrich W, Vogel M, Melchior K, Ehrlich L, Ochs M, Braun T. Placenta Percreta Presents with Neoangiogenesis of Arteries with Von Willebrand Factor-Negative Endothelium. *Reprod Sci*. 2022 Apr;29(4):1136-1144. doi: [10.1007/s43032-021-00763-4](https://doi.org/10.1007/s43032-021-00763-4)

406. Seidmann L, Kamyshanskiy Y, Martin SZ, Fruth A,oth W. Immaturity for gestational age of microvasculature and placental barrier in term placentas with high weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Aug;215:134-140. doi: [10.1016/j.ejogrb.2017.06.007](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.06.007)

407. Serov AS, Salafia C, Grebenkov DS, Filoche M. The role of morphology in mathematical models of placental gas exchange. *J Appl Physiol (1985)*. 2016;120(1):17-28. doi: [10.1152/jappphysiol.00543.2015](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00543.2015)

408. Sferruzzi-Perri AN, Camm EJ. The programming power of the placenta. *Front Physiol* [Internet]. 2016[cited 2021 Aug 18];7:33 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4789467/pdf/fphys-07-00033.pdf> doi: [10.3389/fphys.2016.00033](https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00033)

409. Shablii V, Kuchma M, Svitina H, Skrypkina I, Areshkov P, Kyryk V, Bukreieva T, Nikulina V, Shablii I, Lobyntseva G. High Proliferative Placenta-Derived Multipotent Cells Express Cytokeratin 7 at Low Level. *Biomed Res Int*. 2019;2019:2098749. doi: [10.1155/2019/2098749](https://doi.org/10.1155/2019/2098749)

410. Shaheen G, Jahan S, Ain QU, Ullah A, Afsar T, Almajwal A, Alam I, Razak S. Placental endothelial nitric oxide synthase expression and role of oxidative stress in susceptibility to preeclampsia in Pakistani women. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(1):e1019. doi: [10.1002/mgg3.1019](https://doi.org/10.1002/mgg3.1019)

411. Shan Y, Guan C, Wang J, Qi W, Chen A, Liu S. Impact of ferroptosis on preeclampsia: A review. *Biomed Pharmacother*. 2023 Nov;167:115466. doi: [10.1016/j.biopha.2023.115466](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115466)

412. Sherin F, Afzal E, Seema N. Gross morphological changes in premature and post mature human placentae. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2015;27(2):448-50.

413. Shibata S, Endo S, Nagai LAE, H Kobayashi E, Oike A, Kobayashi N, Kitamura A, Hori T, Nashimoto Y, Nakato R, Hamada H, Kaji H, Kikutake C, Suyama M, Saito M, Yaegashi N, Okae H, Arima T. Modeling embryo-endometrial interface recapitulating human embryo implantation. *Sci Adv*. 2024 Feb 23;10(8):eadi4819. doi: [10.1126/sciadv.adi4819](https://doi.org/10.1126/sciadv.adi4819)

414. Siddheshware R, Patil SS, Sambarey PW. Clinical correlation with pathology of placenta in medical disorders of pregnancy and its comparison in normal pregnancy. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017;6(1):127-32. doi: [10.18203/2320-1770.ijrcog2016G5](https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog2016G5)

415. Simeone S, Franchi C, Marchi L, Rambaldi MP, Serena C, Vitagliano A, et al. Management of placental mesenchymal dysplasia associated with fetal anemia and IUGR. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;184:132-4. doi: [10.1016/j.ejogrb.2014.09.024](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.09.024)

416. Sirpurkar MA, Anjankar VP. Study of correlation between placental morphology and adverse perinatal outcome in different conditions affecting pregnancy. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017;4(4):1165-8. doi: [10.18203/2320-1770.ijrcog20150448](https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20150448)

417. Smith SD, Choudhury RH, Matos P, Horn JA, Lye SJ, Dunk CE, Aplin JD, Jones RL, Harris LK. Changes in vascular extracellular matrix composition during decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy. *Histol Histopathol.* 2016;31(5):557-71. doi: [10.14670/HH-11-696](https://doi.org/10.14670/HH-11-696)

418. Song HL, Liu TH, Wang YH, Li FF, Ruan LL, Adu-Gyamfi EA, et al. Appropriate expression of P57kip2 drives trophoblast fusion via cell cycle arrest. *Reproduction.* 2021;161(6):633-44. doi: [10.1530/REP-20-0638](https://doi.org/10.1530/REP-20-0638)

419. Song W, Chang WL, Shan D, Gu Y, Gao L, Liang S, Guo H, Yu J, Liu X. Intermittent Hypoxia Impairs Trophoblast Cell Viability by Triggering the Endoplasmic Reticulum Stress Pathway. *Reprod Sci.* 2020;27(2):477-487. doi: [10.1007/s43032-019-00039-y](https://doi.org/10.1007/s43032-019-00039-y)

420. Spinillo A, Gardella B, Muscettola G, Cesari S, Fiandrino G, Tzialla C. The impact of placental massive perivillous fibrin deposition on neonatal outcome in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Placenta.* 2019 Nov;87:46-52. doi: [10.1016/j.placenta.2019.09.007](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.09.007)

421. Staff AC, Fjeldstad HE, Fosheim IK, Moe K, Turowski G, Johnsen GM, Alnaes-Katjavivi P, Sugulle M. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S895-S906. doi: [10.1016/j.ajog.2020.09.026](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.026)

422. Stanek J. Cesarean section per se is not a risk factor for non-anatomical placenta creta. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022 Aug 22. doi: [10.1002/ijgo.14415](https://doi.org/10.1002/ijgo.14415)

423. Stangret A, Skoda M, Wnuk A, Pyzlak M, Szukiewicz D. Mild anemia during pregnancy upregulates placental vascularity development. *Med Hypotheses.* 2017;102:37-40. doi: [10.1016/j.mehy.2017.03.007](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.03.007)

424. Stevens DU, de Nobrega Teixeira JA, Spaanderman MEA, Bulten J, van Vugt JMG, Al-Nasiry S. Understanding decidual vasculopathy and the link to preeclampsia: A review. *Placenta*. 2020;97:95-100. doi: [10.1016/j.placenta.2020.06.020](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.06.020)

425. Stroganov S, Harris T, Fellus-Alyagor L, Ben Moyal L, Plitman Mayo R, Golani O, Hirsch D, Ben-Dor S, Brandis A, Mehlman T, Kovo M, Biron-Shental T, Dekel N, Neeman M. The differential regulation of placenta trophoblast bisphosphoglycerate mutase in fetal growth restriction: preclinical study in mice and observational histological study of human placenta. *Elife*. 2024 Feb 5;13:e82631. doi: [10.7554/eLife.82631](https://doi.org/10.7554/eLife.82631)

426. Su Liu, Diao L, Huang C, Li Y, Zeng Y, Kwak-Kim JYH. The role of decidual immune cells on human pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*. 2017;124:44-53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.10.045>

427. Sun C, Groom KM, Oyston C, Chamley LW, Clark AR, James JL. The placenta in fetal growth restriction: What is going wrong? *Placenta*. 2020;96:10-18. doi: [10.1016/j.placenta.2020.05.003](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.05.003)

428. Sun L, Shi M, Wang J, Han X, Wei J, Huang Z, Yang X, Ding Y, Zhang P, He A, Liu M, Yan R, Yang X, Li R, Wang G. Overexpressed Trophoblast Glycoprotein Contributes to Preeclampsia Development by Inducing Abnormal Trophoblast Migration and Invasion Toward the Uterine Spiral Artery. *Hypertension*. 2024 Jul;81(7):1524-1536. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.22923](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.22923)

429. Sung DC, Chen X, Chen M, Yang J, Schultz S, Babu A, Xu Y, Gao S, Keller TCS 4th, Mericko-Ishizuka P, Lee M, Yang Y, Scallan JP, Kahn ML. VE-cadherin enables trophoblast endovascular invasion and spiral artery remodeling during placental development. *Elife*. 2022;11:e77241. doi: [10.7554/eLife.77241](https://doi.org/10.7554/eLife.77241)

430. Surekha MV, Sujatha T, Gadhiraaju S, Uday Kumar P, Kotturu SK, Sharada K, Bhaskar V. Impact of maternal iron deficiency anaemia on the expression of the newly discovered multi-copper ferroxidase, Zyklopen, in term placentas. *J Obstet Gynaecol*. 2022 Jan;42(1):74-82. doi: [10.1080/01443615.2021.1882968](https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1882968)

431. Suresh SC, Freedman AA, Hirsch E, Ernst LM. A comprehensive analysis of the association between placental pathology and recurrent preterm birth. *American*

Journal of Obstetrics and Gynecology. 2022. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.06.030>

432. Sutter C, Freundlich RE, Raymond BL, Osmundson S, Morton C, McIlroy DR, Shotwell M, Feng X, Bauchat JR. Effectiveness of Oral Iron Therapy in Anemic Inpatient Pregnant Women: A Single Center Retrospective Cohort Study. *Cureus*. 2024 Mar 25;16(3):e56879. doi: [10.7759/cureus.56879](https://doi.org/10.7759/cureus.56879)

433. Tan B, Lin L, Yuan Y, Long Y, Kang Y, Huang B, Huang LF, Li JH, Tong C, Qi HB. Endothelial progenitor cells control remodeling of uterine spiral arteries for the establishment of utero-placental circulation. *Dev Cell*. 2024 Jul 22;59(14):1842-1859.e12. doi: [10.1016/j.devcel.2024.04.009](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2024.04.009)

434. Tan HX, Yang SL, Li MQ, Wang HY. Autophagy suppression of trophoblast cells induces pregnancy loss by activating decidual NK cytotoxicity and inhibiting trophoblast invasion. *Cell Commun Signal*. 2020 May 12;18(1):73. doi: [10.1186/s12964-020-00579-w](https://doi.org/10.1186/s12964-020-00579-w)

435. Tan L, Chen Z, Sun F, Zhou Z, Zhang B, Wang B, Chen J, Li M, Xiao T, Neuman RI, Niu J, Verdonk K, Lu X, Zhang JV, Danser AHJ, Yang Q, Fan X. Placental trophoblast-specific overexpression of chemerin induces preeclampsia-like symptoms. *Clin Sci (Lond)*. 2022;136(4):257-272. doi: [10.1042/CS20210989](https://doi.org/10.1042/CS20210989)

436. Tao E, Ye D, Long G, Hu Y, Fu Q, Yuan T, Jiang M. Severe neonatal anemia affected by massive fetomaternal hemorrhage: a single-center retrospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Oct;35(20):3972-3978. doi: [10.1080/14767058.2020.1845313](https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1845313)

437. Tawevisit M, Nimitpanya P, Thorner PS. Excessive Subchorionic Fibrinoid Deposition as a Component of Massive Perivillous Fibrin Deposition: A Case With Maternal Immune Thrombocytopenia. *Pediatr Dev Pathol*. 2022 Jul-Aug;25(4):466-469. doi: [10.1177/10935266211069331](https://doi.org/10.1177/10935266211069331)

438. Tay J, Masini G, McEniery CM, Giussani DA, Shaw CJ, Wilkinson IB, Bennett PR, Lees CC. Uterine and fetal placental Doppler indices are associated with maternal cardiovascular function. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(1):96.e1-96.e8. doi: [10.1016/j.ajog.2018.09.017](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.09.017)

439. Taysi S, Tascan AS, Ugur MG, Demir M. Radicals, Oxidative/Nitrosative Stress and Preeclampsia. *Mini Rev Med Chem*. 2019;19(3):178-193. doi: [10.2174/1389557518666181015151350](https://doi.org/10.2174/1389557518666181015151350)

440. Thompson LP, Pence L, Pinkas G, Song H, Telugu BP. Placental hypoxia during early pregnancy causes maternal hypertension and placental insufficiency in the hypoxic guinea pig model. *Biol Reprod* [Internet]. 2016[cited 2021 Jun 21];95(6):128. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5315426/pdf/i0006-3363-95-6-128.pdf> doi: [10.1095/biolreprod.116.142273](https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.142273)

441. Thornburg KL, Kolahi K, Pierce M, Valent A, Drake R, Louey S. Biological features of placental programming. *Placenta* [Internet]. 2016[cited 2021 Apr 11];48(Suppl 1):S47-S53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5278807/pdf/nihms843747.pdf> doi: [10.1016/j.placenta.2016.10.012](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.10.012)

442. Tian P, Xu Z, Guo J, Zhao J, Chen W, Huang W, Wang M, Mi C, Zhang Y, Yang Y, Zhang H. Hypoxia causes trophoblast cell ferroptosis to induce miscarriage through Inc-HZ06/HIF1 α -SUMO/NCOA4 axis. *Redox Biol*. 2024 Apr;70:103073. doi: [10.1016/j.redox.2024.103073](https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103073)

443. Tian Y, Yang X. A Review of Roles of Uterine Artery Doppler in Pregnancy Complications. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:813343. doi: [10.3389/fmed.2022.813343](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.813343)

444. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, D'Antonio F, Kaelin Agten A. Cesarean Scar Pregnancy: Diagnosis and Pathogenesis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(4):797-811. doi: [10.1016/j.ogc.2019.07.009](https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.07.009)

445. Timor-Tritsch IE, Haynes MC, Monteagudo A, Khatib N, Kovács S. Ultrasound diagnosis and management of acquired uterine enhanced myometrial vascularity/arteriovenous malformations. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jun;214(6):731.e1-731.e10. doi: [10.1016/j.ajog.2015.12.024](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.024)

446. Timor-Tritsch IE, Khatib N, Monteagudo A, Ramos J, Berg R, Kovács S. Cesarean scar pregnancies: experience of 60 cases. *J Ultrasound Med*. 2015;34(4):601-10. doi: [10.7863/ultra.34.4.601](https://doi.org/10.7863/ultra.34.4.601)

447. Tóth E, Györffy D, Posta M, Hupuczi P, Balogh A, Szalai G, Orosz G, Orosz L, Szilágyi A, Oravecz O, Veress L, Nagy S, Török O, Murthi P, Erez O, Papp Z, Ács N, Than NG. Decreased Expression of Placental Proteins in Recurrent Pregnancy Loss: Functional Relevance and Diagnostic Value. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 3;25(3):1865. doi: [10.3390/ijms25031865](https://doi.org/10.3390/ijms25031865)

448. Treissman J, Yuan V, Baltayeva J, Le HT, Castellana B, Robinson WP, Beristain AG. Low oxygen enhances trophoblast column growth by potentiating differentiation of the extravillous lineage and promoting LOX activity. *Development.* 2020;147(2):dev181263. doi: [10.1242/dev.181263](https://doi.org/10.1242/dev.181263)

449. Triunfo S, Crovetto F, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, Nadal A, et al. Association of first-trimester angiogenic factors with placental histological findings in late-onset preeclampsia. *Placenta.* 2016;42:44-50. doi: [10.1016/j.placenta.2016.04.005](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.04.005)

450. Tsonis O, Karpathiou G, Tsonis K, Paschopoulos M, Papoudou-Bai A, Kanavaros P. Immune cells in normal pregnancy and gestational trophoblastic diseases. *Placenta.* 2020;101:90-96. doi: [10.1016/j.placenta.2020.09.006](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.09.006)

451. Tulandi T, Cohen A. Emerging Manifestations of Cesarean Scar Defect in Reproductive-aged Women. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(6):893-902.

452. Turco MY, Gardner L, Kay RG, Hamilton RS, Prater M, Hollinshead MS, McWhinnie A, Esposito L, Fernando R, Skelton H, Reimann F, Gribble FM, Sharkey A, Marsh SGE, O'Rahilly S, Hemberger M, Burton GJ, Moffett A. Trophoblast organoids as a model for maternal-fetal interactions during human placentation. *Nature.* 2018 Dec;564(7735):263-267. doi: [10.1038/s41586-018-0753-3](https://doi.org/10.1038/s41586-018-0753-3)

453. Turco MY, Moffett A. Development of the human placenta. *Development.* 2019;146(22):dev163428. doi: [10.1242/dev.163428](https://doi.org/10.1242/dev.163428)

454. Ulrikh E, Dikareva E, Govorov I, Komlichenko E, Pervunina T, Li O, Zhamborova O, Dzharbaeva A, Deynega V, Artemenko V, Urmancheeva A. Gestational Trophoblastic Disease with Coexisting Progressing Pregnancy: Personalised Treatment Modalities. *Int J Clin Pract.* 2023 Oct 26;2023:5502317. doi: [10.1155/2023/5502317](https://doi.org/10.1155/2023/5502317)

455. Umazume T, Yamada T, Morikawa M, Ishikawa S, Kojima T, Cho K, et al. Occult fetomaternal hemorrhage in women with pathological placenta with respect to permeability. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(6):632-9. doi: [10.1111/jog.12959](https://doi.org/10.1111/jog.12959)

456. van Zijl MD, Koullali B, Mol BWJ, Snijders RJ, Kazemier BM, Pajkrt E. The predictive capacity of uterine artery Doppler for preterm birth-A cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(4):494-502. doi: [10.1111/aogs.13770](https://doi.org/10.1111/aogs.13770)

457. Varberg KM, Dominguez EM, Koseva B, Varberg JM, McNally RP, Moreno-Irusta A, Wesley ER, Iqbal K, Cheung WA, Schwendinger-Schreck C, Smail C, Okae H, Arima T, Lydic M, Holoch K, Marsh C, Soares MJ, Grundberg E. Extravillous trophoblast cell lineage development is associated with active remodeling of the chromatin landscape. *Nat Commun.* 2023 Aug 10;14(1):4826. doi: [10.1038/s41467-023-40424-5](https://doi.org/10.1038/s41467-023-40424-5)

458. Varberg KM, Soares MJ. Paradigms for investigating invasive trophoblast cell development and contributions to uterine spiral artery remodeling. *Placenta.* 2021;113:48-56. doi: [10.1016/j.placenta.2021.04.012](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.04.012)

459. Velicky P, Knöfler M, Pollheimer J. Function and control of human invasive trophoblast subtypes: Intrinsic vs. maternal control. *Cell Adh Migr.* 2016;10(1-2):154-62. doi: [10.1080/19336918.2015.1089376](https://doi.org/10.1080/19336918.2015.1089376)

460. Venkata Surekha M, Singh S, Sarada K, Sailaja G, Balakrishna N, Srinivas M, Uday Kumar P. Study on the Effect of Severity of Maternal Iron Deficiency Anemia on Regulators of Angiogenesis in Placenta. *Fetal Pediatr Pathol.* 2019 Oct;38(5):361-375. doi: [10.1080/15513815.2019.1587120](https://doi.org/10.1080/15513815.2019.1587120)

461. Venkata Surekha M, Sujatha T, Gadhiraaju S, Kotturu SK, Siva Prasad M, Sarada K, Bhaskar V, Uday Kumar P. Effect of Maternal Iron Deficiency Anaemia on the Expression of Iron Transport Proteins in the Third Trimester Placenta. *Fetal Pediatr Pathol.* 2021 Dec;40(6):581-596. doi: [10.1080/15513815.2020.1725942](https://doi.org/10.1080/15513815.2020.1725942)

462. Wang F, Qualls AE, Marques-Fernandez L, Colucci F. Biology and pathology of the uterine microenvironment and its natural killer cells. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(9):2101-2113. doi: [10.1038/s41423-021-00739-z](https://doi.org/10.1038/s41423-021-00739-z)

463. Wang G, Dong R, Zhao H, Ye N, Wang J, Cheng J, Shi X, Luo L, Zhang T. The role of ERp29/FOS/EMT pathway in excessive apoptosis of placental trophoblast cells in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Placenta*. 2024 Mar 25;148:20-30. doi: [10.1016/j.placenta.2024.01.021](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2024.01.021)

464. Wang Y, Sun L, Wang L, Yu H, Yu X, Zou Y. PUM1 modulates trophoblast cell proliferation and migration through LRP6. *Biochem Cell Biol*. 2021;99(6):735-740. doi: [10.1139/bcb-2021-0044](https://doi.org/10.1139/bcb-2021-0044)

465. Wardinger JE, Ambati S. Placental Insufficiency. 2022 Oct 3. In: StatPearls [Internet].

466. West RC, Ezashi T, Schoolcraft WB, Yuan Ye. Beyond fusion: A novel role for ERVW-1 in trophoblast proliferation and type I interferon receptor expression. *Placenta*. 2022;126:150-159. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.06.012>

467. Windsperger K, Dekan S, Pils S, Golletz C, Kunihs V, Fiala C, Kristiansen G, Knöfler M, Pollheimer J. Extravillous trophoblast invasion of venous as well as lymphatic vessels is altered in idiopathic, recurrent, spontaneous abortions. *Hum Reprod*. 2017;32(6):1208-1217. doi: [10.1093/humrep/dex058](https://doi.org/10.1093/humrep/dex058)

468. Woo J, Kahn B. Enhanced myometrial vascularity: case presentation and review. *Fertil Steril*. 2021 Sep;116(3):912-914. doi: [10.1016/j.fertnstert.2021.05.097](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.05.097)

469. Workalemahu T, Enquobahrie DA, Gelaye B, Thornton TA, Tekola-Ayele F, Sanchez SE, Garcia PJ, Palomino HG, Hajat A, Romero R, Ananth CV, Williams MA. Abruptio placentae risk and genetic variations in mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation: replication of a candidate gene association study. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Dec;219(6):617.e1-617.e17. doi: [10.1016/j.ajog.2018.08.042](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.08.042)

470. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System [Internet]. Geneva: WHO; 2011[cited 2021 Jul 12]. 6 p. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?ua=1

471. Wu D, Chen X, Wang L, Chen F, Cen H, Shi L. Hypoxia-induced microRNA-141 regulates trophoblast apoptosis, invasion, and vascularization by blocking CXCL12 β /CXCR2/4 signal transduction. *Biomed Pharmacother.* 2019;116:108836. doi: [10.1016/j.biopha.2019.108836](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108836)

472. Wu D, Yang N, Xu Y, Wang S, Zhang Y, Sagnelli M, et al. lncRNA HIF1A Antisense RNA 2 Modulates Trophoblast Cell Invasion and Proliferation through Upregulating PHLDA1 Expression. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2019;16:605-15. doi: [10.1016/j.omtn.2019.04.009](https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.04.009)

473. Wu F, Tian FJ, Lin Y. Oxidative Stress in Placenta: Health and Diseases. *Biomed Res Int.* 2015;2015:293271. doi: [10.1155/2015/293271](https://doi.org/10.1155/2015/293271)

474. Wu F, Tian FJ, Lin Y, Xu WM. Oxidative stress: placenta function and dysfunction. *Am J Reprod Immunol.* 2016;76(4):258-71. doi: [10.1111/aji.12454](https://doi.org/10.1111/aji.12454)

475. Wu H. [Chronic venous disease increases placental villous angiogenesis and lymphangiogenesis and villous cell apoptosis]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2021;37(6):538-545.

476. Xiao Z, Yan L, Liang X, Wang H. Progress in deciphering trophoblast cell differentiation during human placentation. *Curr Opin Cell Biol.* 2020;67:86-91. doi: [10.1016/j.ceb.2020.08.010](https://doi.org/10.1016/j.ceb.2020.08.010)

477. Xie D, Zhu J, Liu Q, Li J, Song M, Wang K, Zhou Q, Jia Y, Li T. Dysregulation of HDAC9 Represses Trophoblast Cell Migration and Invasion Through TIMP3 Activation in Preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2019;32(5):515-523. doi: [10.1093/ajh/hpz006](https://doi.org/10.1093/ajh/hpz006)

478. Xie M, Li Y, Meng YZ, Xu P, Yang YG, Dong S, He J, Hu Z. Uterine Natural Killer Cells: A Rising Star in Human Pregnancy Regulation. *Front Immunol.* 2022 Jun 1;13:918550. doi: [10.3389/fimmu.2022.918550](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.918550)

479. Xiong L, Ye X, Chen Z, Fu H, Li S, Xu P, Yu J, Wen L, Gao R, Fu Y, Qi H, Kilby MD, Saffery R, Baker PN, Tong C. Advanced Maternal Age-associated SIRT1 Deficiency Compromises Trophoblast Epithelial-Mesenchymal Transition through an Increase in Vimentin Acetylation. *Aging Cell.* 2021;20(10):e13491. doi: [10.1111/accel.13491](https://doi.org/10.1111/accel.13491)

480. Xiong M, Wang Q, Zhang X, Wen L, Zhao A. Decidual stromal cells-derived exosomes incurred insufficient migration and invasion of trophoblast by disturbing of β -TrCP-mediated snail ubiquitination and degradation in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Eur J Med Res.* 2024 Jan 9;29(1):39. doi: [10.1186/s40001-023-01598-2](https://doi.org/10.1186/s40001-023-01598-2)

481. Xu Y, Sui L, Qiu B, Yin X, Liu J, Zhang X. ANXA4 promotes trophoblast invasion via the PI3K/Akt/eNOS pathway in preeclampsia. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2019;316(4):C481-C491. doi: [10.1152/ajpcell.00404.2018](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00404.2018)

482. Yamaleyeva LM, Pulgar VM, Lindsey SH, Yamane L, Varagic J, McGee C, et al. Uterine artery dysfunction in pregnant ACE2 knockout mice is associated with placental hypoxia and reduced umbilical blood flow velocity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;309(1):E84-94. doi: [10.1152/ajpendo.00596.2014](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00596.2014)

483. Yang X, Chen D, He B, Cheng W. NRP1 and MMP9 are dual targets of RNA-binding protein QKI5 to alter -R/ NRP1 signalling in trophoblasts in preeclampsia. *J Cell Mol Med.* 2021;25(12):5655-5670. doi: [10.1111/jcmm.16580](https://doi.org/10.1111/jcmm.16580)

484. Yang Y, Chen M, Lan R, Gong H. LINC01410 accelerates the invasion of trophoblast cells by modulating METTL3/Fas. *Mol Biol Rep.* 2024 Aug 8;51(1):895. doi: [10.1007/s11033-024-09834-6](https://doi.org/10.1007/s11033-024-09834-6)

485. Yang Z, Lv W, Zhao B, Yao J, Yang Y, Yin Z. Uteroplacental-Cerebral Ratio: A Doppler Parameter for Prognostic Prediction of Late-Onset Fetal Growth Restriction: Single Center Prospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2022;12(1):275. doi: [10.3390/jcm12010275](https://doi.org/10.3390/jcm12010275)

486. Yong HEJ, Murthi P, Kalionis B, Keogh RJ, Brennecke SP. Decidual ACVR2A regulates extravillous trophoblast functions of adhesion, proliferation, migration and invasion in vitro. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:189-193. doi: [10.1016/j.preghy.2017.11.002](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.11.002)

487. Zhang B, Kim MY, Elliot G, Zhou Y, Zhao G, Li D, Lowdon RF, Gormley M, Kapidzic M, Robinson JF, McMaster MT, Hong C, Mazor T, Hamilton E, Sears RL, Pehrsson EC, Marra MA, Jones SJM, Bilenky M, Hirst M, Wang T, Costello JF, Fisher SJ. Human placental cytotrophoblast epigenome dynamics over gestation and

alterations in placental disease. *Dev Cell*. 2021;56(9):1238-1252.e5. doi: [10.1016/j.devcel.2021.04.001](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2021.04.001)

488. Zhang P, Baergen R. Atherosclerosis of Trophoblast Type: A Specific Form of Decidual Vasculopathy Distinct From Atherosclerosis of Macrophage Type. *Arch Pathol Lab Med*. 2022 Oct 1;146(10):1224-1233. doi: [10.5858/arpa.2021-0356-OA](https://doi.org/10.5858/arpa.2021-0356-OA)

489. Zhang P. Decidual vasculopathy and spiral artery remodeling revisited II: relations to trophoblastic dependent and independent vascular transformation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(2):395-401. doi: [10.1080/14767058.2020.1718646](https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1718646)

490. Zhang P. Decidual Vasculopathy in Preeclampsia and Spiral Artery Remodeling Revisited: Shallow Invasion versus Failure of Involution. *AJP Rep*. 2018;8(4):e241-e246. doi: [10.1055/s-0038-1675348](https://doi.org/10.1055/s-0038-1675348)

491. Zhang P. Phenotypic Switch of Endovascular Trophoblasts in Decidual Vasculopathy with Implication for Preeclampsia and Other Pregnancy Complications. *Fetal Pediatr Pathol*. 2021;40(6):543-562. doi: [10.1080/15513815.2020.1722507](https://doi.org/10.1080/15513815.2020.1722507)

492. Zhang YC, Qin XL, Ma XL, Mo HQ, Qin S, Zhang CX, Wei XW, Liu XQ, Zhang Y, Tian FJ, Lin Y. CLDN1 regulates trophoblast apoptosis and proliferation in preeclampsia. *Reproduction*. 2021;161(6):623-632. doi: [10.1530/REP-20-0677](https://doi.org/10.1530/REP-20-0677)

493. Zhao H, Wong RJ, Stevenson DK. The Impact of Hypoxia in Early Pregnancy on Placental Cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9675. doi: [10.3390/ijms22189675](https://doi.org/10.3390/ijms22189675)

494. Zhao S, Zhou J, Chen R, Zhou W, Geng H, Huang Y, Shi S, Yuan L, Wang Z, Wang D. Decreased FGF23 inhibits placental angiogenesis via the ERK1/2-EGR-1 signaling pathway in preeclampsia. *Cytokine*. 2024 Apr;176:156508. doi: [10.1016/j.cyto.2024.156508](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156508)

495. Zhao X, Jiang Y, Jiang T, Han X, Wang Y, Chen L, Feng X. Physiological and pathological regulation of autophagy in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Aug;302(2):293-303. doi: [10.1007/s00404-020-05607-1](https://doi.org/10.1007/s00404-020-05607-1)

496. Zheng Y, Li D, Li X, Zheng A, Wang F. Spontaneous massive fetomaternal hemorrhage: two case reports and a literature review of placental pathology. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 Jul 21;23(1):530. doi: [10.1186/s12884-023-05826-9](https://doi.org/10.1186/s12884-023-05826-9)

497. Zheng S, Shi A, Hill S, Grant C, Kokkinos MI, Murthi P, Georgiou HM, Brennecke SP, Kalionis B. Decidual mesenchymal stem/stromal cell-derived extracellular vesicles ameliorate endothelial cell proliferation, inflammation, and oxidative stress in a cell culture model of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2020 Oct;22:37-46. doi: [10.1016/j.preghy.2020.07.003](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.07.003)

498. Zhou W, Wang H, Yang Y, Guo F, Yu B, Su Z. Trophoblast Cell Subtypes and Dysfunction in the Placenta of Individuals with Preeclampsia Revealed by Single-Cell RNA Sequencing. *Mol Cells.* 2022;45(5):317-328. doi: [10.14348/molcells.2021.0211](https://doi.org/10.14348/molcells.2021.0211)

499. Zhou H, Zhao C, Wang P, Yang W, Zhu H, Zhang S. Regulators involved in trophoblast syncytialization in the placenta of intrauterine growth restriction. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jan 31;14:1107182. doi: [10.3389/fendo.2023.1107182](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1107182)

500. Zhuang BM, Cao DD, Li TX, Liu XF, Lyu MM, Wang SD, Cui XY, Wang L, Chen XL, Lin XL, Lee CL, Chiu PCN, Yeung WSB, Yao YQ. Single-cell characterization of self-renewing primary trophoblast organoids as modeling of EVT differentiation and interactions with decidual natural killer cells. *BMC Genomics.* 2023 Oct 18;24(1):618. doi: [10.1186/s12864-023-09690-x](https://doi.org/10.1186/s12864-023-09690-x)

Міністерство охорони здоров'я України
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи

“УЗГОДЖЕНО”

Директор Медичного департаменту

МОЗ України



В.В. Кравченко

2016 р.

**МОРФОЛОГІЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ
ГЕСТАЦІЙНОГО ТЕРМІНУ ХОРІАЛЬНОГО ДЕРЕВА ТА МАТКОВО-
ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДІЛЯНКИ ПОСЛІДУ
(Методичні рекомендації)**

(51.16/162.16)

Київ – 2016

МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР
НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ
ІНФОРМАЦІЇ ТА ПАТЕНТНО-
ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ
/Укрмедпатентінформ/

04655, Київ,
пр-т. Московський, 19
тел/факс: 428-36-76
тел: 428-37-22
e-mail: minf@ukr.net

MINISTRY
OF PUBLIC HEALTH OF UKRAINE
UKRAINIAN CENTRE OF SCIENTIFIC
MEDICAL INFORMATION AND
PATENT
LICENCE PROVISION

19 Moscovs'kii ave.,
04655, Kyiv Ukraine
tel/fax: 428-36-76
tel: 428-37-22
e-mail: minf@ukr.net

Реєстр

розсилки методичних рекомендацій

«Морфологічне визначення гестаційного терміну хоріального дерева та матково-плацентарної ділянки посліду»

для впровадження у сферу охорони здоров'я України

СПЕЦІАЛЬНІСТЬ: Патологічна анатомія			
№ п/п	Адресати	Кількість примірників одному адресатові	Загальна кількість примірників
1	2	3	4
1.	Медичний департамент МОЗ України	1	1
2.	Управління координації центрів реформ МОЗ України	1	1
3.	Сектор науки та інновацій МОЗ України	1	1
4.	Головному позаштатному спеціалісту зі спеціальності МОЗ України	1	1
5.	Головні та обласні управління охорони здоров'я ОДА (Головному спеціалісту зі спеціальності)	1	23
6.	Головне управління охорони здоров'я Київської МДА. (Головному спеціалісту зі спеціальності)	1	1
7.	Наукові відділи вищих медичних (фармацевтичного) навчальних закладів МОЗ України	1	14
8.	Бібліотеки вищих медичних (фармацевтичного) навчальних закладів МОЗ України	1	14
9.	Наукові відділи медичних академій післядипломної освіти МОЗ України	1	3
10.	Бібліотеки медичних академій післядипломної освіти МОЗ України	1	3
11.	Медичні факультети державних національних університетів МОН України	1	3
12.	Національна наукова медична бібліотека України	5	5
13.	Обласні наукові медичні бібліотеки	1	23
14.	Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи	2	2

Реєстр розсилки методичного документа, підписаний відповідальною особою, що його розіслала, та два примірники виданого методичного документа надсилаються в Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи для контролю та виключення його у довідково-інформаційний фонд.

Відповідальна особа (ПІБ) Троценко Підпис [Підпис]

Підпис Троценко засвідчую:
Начальник відділу кадрів
Вищого державного навчального закладу України
"Буковинський державний медичний університет"

[Підпис]



[Підпис]



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Вищого державного навчального закладу
України «Буковинський державний
медичний університет»



І. В. Геруш

« 14 » _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

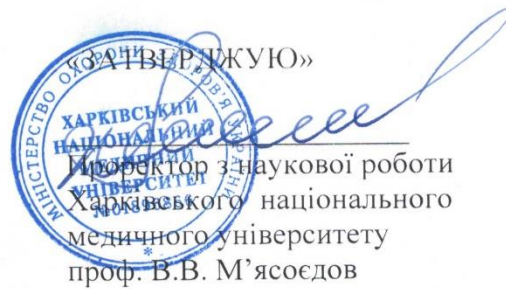
- 1. Пропозиції для впровадження:** «Морфологічне визначення гестаційного терміну матково-плацентарної ділянки».
- 2. Установа-розробник:** Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, площа Театральна 2, кафедра патологічної анатомії, Тюленєва О.А., Давиденко І.С.
- 3. Джерело інформації:** Давиденко ІС, Тюленєва ОА, Закрутько ЛІ Морфологічне визначення гестаційного терміну хоріального дерева та матково-плацентарної ділянки посліду (методичні рекомендації) (51.16/162.16). МОЗ України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. 2016:18 с.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», кафедра патологічної анатомії.
- 5. Термін впровадження:** вересень 2019 р. – листопад 2019 р.
- 6. Форма впровадження:** у навчальний процес – матеріали лекцій та практичних занять з патоморфології, науково-дослідницьку роботу кафедри.
- 7. Ефективність застосування:** використання запропонованих критеріїв зрілості матково-плацентарної ділянки покращить морфологічну діагностику матково-плацентарної форми недостатності посліду.
- 8. Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Пропозиція обговорена та затверджена на методичному засіданні кафедри патологічної анатомії (протокол № 16, від 11.06 2019 р.)

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної анатомії
Вищого державного навчального закладу України
«Буковинський державний медичний університет»,
д.мед.н., професор

І. С. Давиденко



« 14 » 06 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Морфологічне визначення гестаційного терміну матково-плацентарної ділянки».
2. **Установа-розробник:** Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, площа Театральна 2, кафедра патологічної анатомії, Тюленєва О.А., Давиденко І.С.
3. **Джерело інформації:** Давиденко ІС, Тюленєва ОА, Закрутько ЛІ Морфологічне визначення гестаційного терміну хоріального дерева та матково-плацентарної ділянки посліду (методичні рекомендації) (51.16/162.16). МОЗ України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. 2016:18 с.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Харківський національний медичний університет, кафедра патологічної анатомії.
5. **Термін впровадження:** вересень 2019 р. – листопад 2019 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – матеріали лекцій та практичних занять з патоморфології, науково-дослідницьку роботу кафедри.
7. **Ефективність застосування:** використання запропонованих критеріїв зрілості матково-плацентарної ділянки покращить морфологічну діагностику матково-плацентарної форми хронічної недостатності посліду.
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Пропозиція обговорена та затверджена на методичному засіданні кафедри патологічної анатомії (протокол № 16, від 11.06.2019 р.)

Відповідальний за впровадження:

В.о. завідувача кафедри патологічної анатомії
Харківського національного медичного університету,
д.мед.н., професор

 I. В. Сорокіна

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Перший проректор
 Національного університету охорони здоров'я України
 імені П.Л. Шупика
 член-кореспондент НАМН України, професор
 Юрій ВДОВИЧЕНКО



«березень» 2023р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Морфологічне визначення гестаційного терміну матково-плацентарної ділянки та хоріону».
2. **Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, площа Театральна 2, кафедра патологічної анатомії, Тюленєва О.А., Давиденко І.С.
3. **Джерело інформації:** Давиденко І.С., Тюленєва О.А., Закрутько Л.І. Морфологічне визначення гестаційного терміну хоріального дерева та матково-плацентарної ділянки посліду (методичні рекомендації) (51.16/162.16). МОЗ України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. 2016:18 с.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра морфології, клінічної патології та судової медицини Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.
5. **Термін впровадження:** березень 2023 р. – жовтень 2023 р.
6. **Форма впровадження:** впровадження у навчальний процес на кафедрі морфології, клінічної патології та судової медицини НУОЗ України імені П.Л. Шупика в лекційному курсі, при проведенні практичних занять з лікарями-інтернами, лікарями-патологоанатомами, лікарями-патологоанатомами-дитячими, у науково-дослідну та лікувально-діагностичну роботу кафедри.
7. **Ефективність застосування:** використання запропонованих критеріїв зрілості матково-плацентарної ділянки покращить викладання патоморфології за темами, які присвячені патології вагітності та перинального періоду онтогенезу, морфологічну діагностику матково-плацентарної форми хронічної недостатності посліду.
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Пропозиція обговорена та затверджена на навчально-методичній нараді кафедри морфології, клінічної патології та судової медицини НУОЗ України імені П.Л. Шупика (протокол № 11 від 10 жовтня 2023 р.).

Відповідальна за впровадження:
 завідувачка кафедри морфології,
 клінічної патології та судової медицини
 НУОЗ України імені П.Л. Шупика



Олена ДЯЛИК

МОЗ України
 НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ
 ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

Відомості про документ

№ 01886702

2023 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректорка з науково-педагогічної роботи

Сумського державного університету

доктор економічних наук, професорка

Школьник І. О.

« 26 » квітня 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Морфологічне визначення гестаційного терміну матково-плацентарної ділянки та хоріону».
2. **Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, площа Театральна 2, кафедра патологічної анатомії, Тюленева О.А., Давиденко І.С.
3. **Джерела інформації:** Давиденко І.С., Тюленева О.А., Закрутько Л.І. Морфологічне визначення гестаційного терміну хоріального дерева та матково-плацентарної ділянки посліду (методичні рекомендації) (51.16/162.16). МОЗ України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. 2016:18 с.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії Сумського державного університету.
5. **Термін впровадження:** червень-липень 2023 р.
6. **Результати впровадження:** у навчальний процес – матеріали лекцій та практичних занять з патоморфології, науково-дослідницьку роботу кафедри, в клінічну роботу кафедри.
7. **Ефективність застосування:** використання запропонованих критеріїв зрілості матково-плацентарної ділянки покращить викладання патоморфології за темами, які присвячені патології вагітності та перинального періоду онтогенезу, морфологічну діагностику матково-плацентарної форми хронічної недостатності посліду.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач кафедри
патологічної анатомії
Сумського державного університету
д. мед. н., проф.

Романюк А.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 В.о першого проректора ІФНМУ,
 професор Андрій ГРИЦИК
 02.10.2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Морфологічне визначення гестаційного терміну матково-плацентарної ділянки та хоріону».
2. **Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, площа Театральна 2, кафедра патологічної анатомії, Тюленева О.А., Давиденко І.С.
3. **Джерело інформації:** Давиденко І.С., Тюленева О.А., Закрутько Л.І. Морфологічне визначення гестаційного терміну хоріального дерева та матково-плацентарної ділянки посліду (методичні рекомендації) (51.16/162.16). МОЗ України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. 2016:18 с.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра патологічної анатомії.
5. **Термін впровадження:** жовтень 2023 р. – грудень 2023 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – матеріали лекцій та практичних занять з патоморфології, науково-дослідницьку роботу кафедри, в клінічну роботу кафедри.
7. **Ефективність застосування:** використання запропонованих критеріїв зрілості матково-плацентарної ділянки покращить викладання патоморфології за темами, які присвячені патології вагітності та перинального періоду онтогенезу, морфологічну діагностику матково-плацентарної форми хронічної недостатності посліду.
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Пропозиція обговорена та затверджена на методичному засіданні кафедри патологічної анатомії (протокол № 2, від 02.10.2023 р.)

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри
 патологічної анатомії



Ельвіра КІНДРАТІВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи Львівського
національного медичного університету
імені Данила Галицького

д.мед.н., професор

В.О.Сергієнко

жовтня _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Морфологічне визначення гестаційного терміну матково-плацентарної ділянки та хоріону».
2. **Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, площа Театральна 2, кафедра патологічної анатомії, Тюленєва О.А., Давиденко І.С.
3. **Джерело інформації:** Давиденко І.С., Тюленєва О.А., Закрутько Л.І. Морфологічне визначення гестаційного терміну хоріального дерева та матково-плацентарної ділянки посліду (методичні рекомендації) (51.16/162.16). МОЗ України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. 2016:18с
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького кафедра патологічної анатомії та судової медицини.
5. **Термін впровадження:** січень 2023 р. по теперішній час.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – матеріали лекцій та практичних занять з патоморфології, а також у наукову та клінічну роботу кафедри.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Пропозиція обговорена та затверджена на методичному засіданні кафедри патологічної анатомії та судової медицини (протокол №2 від 12 жовтня).

Завідувач кафедри патологічної анатомії
та судової медицини Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
доктор медицини наук, професор

Ю.О.Поспішіль

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Тюленєва ОА, Давиденко ІС, Мельник ОП Концентрація плацентарного лактогену, загального білка та глікогену у трофобласті екстрахоріальної плаценти. Світ медицини та біології. 2008;2(III):83-85. *(Особистий внесок: опрацьовано джерела наукової літератури, виконані забір матеріалу плацент, гістохімічні та імуногістохімічні дослідження, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).*
2. Давиденко ІС, Тюленєва ОА Оцінка морфологічної зрілості хоріального дерева плаценти при пролонгованій вагітності в жінок із залізодефіцитною анемією. Клінічна та експериментальна патологія. 2010;4(34):20-22. <http://dspace.bsmu.edu.ua:8080/xmlui/handle/123456789/474> *(Особистий внесок: опрацьовано джерела наукової літератури, виконані забір матеріалу плацент, гістологічні дослідження, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).*
3. Давиденко ІС, Тюленєва ОА, Гошовська АВ Гістологічні критерії зрілості хоріального дерева для діагностики передчасного або уповільненого дозрівання плаценти людини. Буковинський медичний вісник. 2011;1(57):127-130. *(Особистий внесок: проаналізовані джерела наукової літератури, виконані забір матеріалу плацент, гістологічні та гістохімічні дослідження, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).*
4. Тюленєва ОА, Давиденко ІС, Заволович АЙ Порухення дозрівання матково-плацентарної ділянки при екстрахоріальних плацентах. Клінічна та експериментальна патологія. 2011;10,1(35):160-163. *(Особистий внесок: опрацьовано джерела наукової літератури, виконані забір біоптатів матково-плацентарної ділянки, гістологічні дослідження, аналіз та узагальнення*

результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).

5. Давиденко ІС, Тюленєва ОА Удосконалення класифікації хоріальних ворсинок плаценти, її обґрунтування методами інформаційного аналізу та практичне застосування, як досягнення науковців кафедри патоморфології Буковинського державного медичного університету. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2014;2(48):108-112. *(Особистий внесок: опрацьовано джерела наукової літератури, виконані забір матеріалу плацент, гістологічні дослідження, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).*

6. Тюленєва ОА, Давиденко ІС, Завалецький ВМ Методологічний аспект застосування імуногістохімічної методики на фактор von Willebrand на матеріалі матково-плацентарної ділянки та міометрію вагітних. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2015;4(18):95-100.

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/article/view/2413-4260.V.4.18.2015.17/94064>

(Особистий внесок: здійснено пошук наукової літератури, виконані імуногістохімічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).

7. Tiulienieva OA., Davydenko IS, Garvasiuk OV, Hoian AV. Immunohistochemical study of von Willebrand's factor as a marker of endothelial dysfunction of utero-placental area and myometrium in pregnancy. Archives of the BALKAN MEDICAL UNION ISSN-L 1584-9244. 2019;54(3):508-513. DOI: 10.31688/abmu.2019.54.3.17 *(Особистий внесок: проведено аналіз наукової літератури, виконані забір матеріалу плацентарного ложа матки, імуногістохімічні дослідження, узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).*

8. Тюленєва ОА, Давиденко ІС. Морфологічна оцінка гестаційних перебудов судинного русла матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних в аспекті хронічної недостатності посліду. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019;4(18):47-53. DOI: 10.24061/1727-0847.18.4.2019.7 *(Особистий внесок: опрацьовано джерела наукової літератури, виконані забір*

матеріалу матково-плацентарної ділянки, гістологічні та гістохімічні дослідження, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).

9. Тюленєва ОА, Давиденко ІС, Гоян АВ, Ясніковська СМ, Тюленєва ВО Роль порушення цитотрофобластичної інвазії у матково-плацентарній ділянці при залізодефіцитній анемії вагітних у морфогенезі хронічної недостатності посліду. *Актуальні проблеми транспортної медицини.* 2020;4(62):68-79. DOI: 10.5281/ZENODO.4396159 *(Особистий внесок: здійснено пошук наукової літератури, виконані забір матеріалу матково-плацентарної ділянки, імуногістохімічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).*

10. Тюленєва ОА, Давиденко ІС, Гоян АВ, Ясніковська СМ. Імуногістохімічна оцінка експресії фактору von Willebrand в ендотелії судин міометрію в проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних. *Клінічна та експериментальна патологія.* 2020;19,4(74):81-88. DOI: 10.24061/1727-4338.xix.4.74.2020.12 *(Особистий внесок: здійснено аналіз наукової літератури, виконані забір матеріалу міометрію, імуногістохімічні дослідження, узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).*

11. Olena Tiulienieva, Anastasiia Hoian Method of immunohistochemical identification of extravillous cytotrophoblast in the structures of utero-placental bed and myometrium. *Journal of Education, Health and Sport.* 2021;11(1):346-350. DOI: 10.12775/jehs.2021.11.01.034 *(Особистий внесок: проведено аналіз наукової літератури, виконані забір матеріалу матково-плацентарної ділянки, імуногістохімічні дослідження, узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).*

12. Тюленєва ОА, Давиденко ІС, Гоян АВ, Тюленєва ВО. Гістохімічна оцінка процесів окиснювальної модифікації білків в екстравільозному трофобласті матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2021;1(29):46-51. DOI:

10.26693/jmbs06.01.046 (*Особистий внесок: проведено аналіз наукової літератури, виконані забір матеріалу матково-плацентарної ділянки, гістохімічні дослідження, узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку*).

13. Tiulienieva Olena, Davydenko Igor, Tiulienieva Viollanta, Marchuk Olena, Shelest Tetiana, Volkov Oleksandr. Immunohistochemical study of placental lactogen in the trophoblast in immaturity of the chorionic tree of the placenta on the background of iron deficiency anemia in pregnant women. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(2):270-276. DOI: 10.12775/jehs.2021.11.02.026 (*Особистий внесок: опрацьовано джерела наукової літератури, виконані забір матеріалу плацент, імуногістохімічні та гістологічні дослідження, узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку*).

14. Tiulienieva Olena, Davydenko Igor, Tiulienieva Viollanta, Marchuk Olena, Shelest Tetiana, Volkov Oleksandr. Features of violation of maturation of the chorionic tree of the placenta at immaturity of the placental bed of the uterus on the background of iron deficiency anemia in pregnant women in terms of chronic insufficiency of manure. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(03):258-265. DOI: 10.12775/jehs.2021.11.03.025 (*Особистий внесок: опрацьовано джерела наукової літератури, виконані забір матеріалу плацент, гістологічні та гістохімічні дослідження, узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку*).

15. Tiulienieva Olena, Davydenko Igor, Tiulienieva Viollanta, Marchuk Olena, Shelest Tetiana, Volkov Oleksandr. Histological criteria of maturity of the uterine-placental area of manure. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(05):275-280. DOI: 10.12775/jehs.2021.11.05.028 (*Особистий внесок: проведено аналіз наукової літератури, виконані забір матеріалу матково-плацентарної ділянки, гістологічні та гістохімічні дослідження, узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку*).

16. Тюленєва ОА, Шелест ТД. Особливості регуляції чисельності клітин у трофобласті хоріальних ворсин плаценти при незрілості плацентарного ложа

матки на фоні залізодефіцитної анемії вагітних. Вісник морської медицини. 2021;2(91):37-44. <https://zenodo.org/deposit/5084727> (Особистий внесок: проведено аналіз наукової літератури, виконані забір матеріалу матково-плацентарної ділянки та плацентарної тканини, імуногістохімічні дослідження, статистична обробка даних, узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).

17. Тюленєва ОА Гістохімічна оцінка процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу в ендотелії судин матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2021;2(64):81-88. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5110629>

18. Тюленєва ОА Гістохімічне дослідження процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу в ендотелії судин міометрію в проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(4):58-63. DOI: 10.26693/jmbs06.04.058

19. Тюленєва ОА Імуногістохімічна оцінка експресії віментину в ендотелії судин міометрію в проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних в аспекті хронічної недостатності посліду. Український медичний часопис. 2021;4(144)-VII/VIII:85-88. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.144.213689

20. Tiulienieva OA, Tsagkaris C, Davydenko IS, Hoian AV, Yasnikovska SM, Novornyan SL. Immunohistochemical evaluation of extravillous cytotrophoblasts in the uteroplacental bed in iron-deficiency anemia of pregnancy. J Med Sci [serial online] 2021 [cited 2022 Oct 21];41:280-5. Available from: <https://www.jmedscindmc.com/text.asp?2021/41/6/280/324155> DOI:

10.4103/jmedsci.jmedsci_217_20 (Особистий внесок: проведено аналіз наукової літератури, виконані забір матеріалу матково-плацентарної ділянки, імуногістохімічні дослідження, узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).

21. Тюленєва ОА, Давиденко ІС, Ясніковська СМ, Тюленєва ВО. Імуногістохімічна оцінка експресії віментину в ендотелії судин матково-

плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних в аспекті хронічної недостатності посліду. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21,2(80):22-27. DOI: 10.24061/1727-4338.xxi.2.80.2022.04 *(Особистий внесок: проведено пошук наукової літератури, виконані забір матеріалу матково-плацентарної ділянки та міометрію, імуногістохімічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).*

22. Olena V. Kravchenko, Olena A. Tiulienieva, Svitlana M. Yasnikovska, Alisa V. Goshovska Features of the functional morphology of the full-term placenta in women with threatened abortion with bleeding in the first trimester of gestation. Wiadomości Lekarskie. 2023;76(8):1797-1803. DOI: 10.36740/WLek202308114 *(Особистий внесок: проведено пошук наукової літератури, морфологічні дослідження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

23. Тюленєва ОА Кількісні параметри хоріального дерева екстрахоріальних плацент в аспекті хронічної плацентарної недостатності. Матеріали науково-практ. конф. з міжнарод. участю «Перинатальна охорона плода: проблеми, наслідки, перспективи»; 2011 квіт. 14-15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2011, с. 155-156.

24. Соротюк АІ, Тюленєва ОА. Особливості продукції загального білка та глікогену трофобластом екстрахоріальної плаценти за умови її гестаційної незрілості. Збірник матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. «Актуальні питання клінічної та теоретичної медицини»; 2013 квіт. 10-13; Суми. Суми: Сумський державний університет; 2013, с. 16. *(Особистий внесок: проведено аналіз наукової літератури, виконані забір матеріалу плацент, гістологічні і гістохімічні дослідження, статистична обробка даних, узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).*

25. Тюленєва ОА, Курченко ІФ Критерії патоморфологічної діагностики плацентарної форми хронічної недостатності екстрахоріальної плаценти. Матеріали 95-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького

персоналу Буковинського держ. мед. унів-ту (присвяченої 70-річчю БДМУ); 2014 лют. 17, 19, 24; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2014, с. 33. (*Особистий внесок: проведено аналіз наукової літератури, виконані забір матеріалу плацент, гістологічні дослідження, статистична обробка даних, узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку*).

26. Тюленєва ОА Критерії діагностики хронічної плацентарної недостатності при екстрахоріальних плацентах. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Значення морфологічних наук на сучасному етапі розвитку медицини»; 2014 лист. 26-27; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2014, с. 134-135.

27. Тюленєва ОА Морфологія судин матково-плацентарної ділянки і міометрія при незрілості плаценти на фоні залізодефіцитної анемії вагітних. Матеріали 96-ї підсумкової науково-практичної конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського держ. мед. унів-ту; 2015 лют. 16, 18, 23; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2015, с. 33-34.

28. Тюленєва ОА Відносна імуногістохімічна концентрація фактору von Willebrand у фібриноїді матково-плацентарної ділянки та міометрію вагітних. Матеріали 97-ї підсумкової науково-практичної конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; 2016 лют. 15, 17, 22; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2016, с. 35.

29. Тюленєва ОА Імуногістохімічне дослідження фактору von Willebrand в ендотеліоцитах судин матково-плацентарної ділянки та міометрію вагітних. Матеріали 97-ї підсумкової науково-практичної конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; 2016 лют. 15, 17, 22; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2016, с. 35-36.

30. Tiulienieva O, Davydenko I Immunohistochemical vimentin concentration in the endothelium of the terminal chorionic villi in the aspect of various forms of placental insufficiency. Матеріали 98-ї підсумкової науково-практичної конференції

професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; 2017 лют. 13, 15, 20; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2017, с. 35. *(Особистий внесок: проведено аналіз наукової літератури, виконані імуногістохімічні дослідження, узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).*

31. Давиденко ІС, Тюленєва ОА Імуногістохімічне дослідження фактору Von Willebrand як маркера ендотеліальної дисфункції судин матково-плацентарної ділянки та міометрію вагітних. Матеріали 99-ї підсумкової науково-практичної конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; 2018 лют. 12, 14, 19; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2018, с. 21. *(Особистий внесок: проведено аналіз наукової літератури, виконані забір матеріалу матково-плацентарної ділянки та міометрію, імуногістохімічні дослідження, узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).*

32. Тюленєва ОА, Давиденко ІС Сучасні методи ідентифікації ендотелійзаміщуючого інвазивного цитотрофобласта в матково-плацентарній ділянці. Матеріали 99-ї підсумкової науково-практичної конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; 2018 лют. 12, 14, 19; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2018, с. 29. *(Особистий внесок: проведено аналіз наукової літератури, виконані забір матеріалу матково-плацентарної ділянки та міометрію, імуногістохімічні дослідження, узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).*

33. Тюленєва ОА, Давиденко ІС Кількісна імуногістохімічна оцінка протеїну bcl-2 в ендотелійзаміщуючому інвазивному цитотрофобласті в матково-плацентарній ділянці залежно від форми плацентарної недостатності. Матеріали 99-ї підсумкової науково-практичної конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; 2018 лют. 12, 14, 19; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2018, с. 29. *(Особистий внесок: проведено аналіз наукової літератури, виконані забір матеріалу матково-*

плацентарної ділянки, імуногістохімічні дослідження, узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).

34. Тюленєва ОА Імуногістохімічна концентрація віментину в ендотелії судин плацентарного ложа матки в аспекті матково-плацентарної недостатності посліду. Матеріали 100-ї підсумкової науково-практичної конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 лют. 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 44-45.

35. Тюленєва ОА Імуногістохімічна концентрація віментину в структурах матково-плацентарної ділянки та міометрію при залізодефіцитній анемії вагітних. Матеріали 100-ї підсумкової науково-практичної конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 лют. 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 45-46.

36. Tiulienieva O, Hoian A, Davydenko I Immunohistochemical study of von Willebrand factor as a marker of endothelial dysfunctions of utero-placental area and myometrium in pregnancy / NovelMeds (Research Centre). BIMCO Issue; 2020, p. 7. *(Особистий внесок: проведено аналіз наукової літератури, виконані забір матеріалу, імуногістохімічні дослідження, узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).*

37. Tiulienieva V, Petrochenkov H, Tiulienieva O Immunohistochemical study of cytotrophoblast invasion in the structure of the utero-placental area. Abstracts Book of 6th Lublin International Medical Congress (28 th – 30 th November 2019). p. 129. *(Особистий внесок: проаналізовано джерела наукової літератури, виконані забір матеріалу, імуногістохімічні дослідження, статистична обробка даних, узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).*

38. Тюленєва ОА Імуногістохімічне дослідження інвазії ендovasкулярного цитотрофобласта в матково-плацентарній ділянці та міометрії при залізодефіцитній анемії вагітних. Матеріали 101-ї підсумкової науково-

практичної конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 лют. 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 33-34.

39. Тюленєва ОА Імуногістохімічні особливості інвазії та розподілу клітин цитотрофобласта в матково-плацентарній ділянці та міометрії при залізодефіцитній анемії вагітних. Матеріали 102-ї підсумкової науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського держ. мед. унів-ту; 2021 лют. 8, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 31-32.

40. Тюленєва ОА, Тюленєва ВО. Імуногістохімічне дослідження плацентарної лужної фосфатази у трофобласті при незрілості хоріального дерева плаценти на фоні залізодефіцитної анемії вагітних. Abstracts of XXXII International Scientific and Practical Conference «Actual problems of modern science and practice» 2021 June 29 – July 02 Boston, USA; 2021, p. 177-179. *(Особистий внесок: проаналізовано джерела наукової літератури, виконані забір матеріалу, імуногістохімічні дослідження, статистична обробка даних, узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).*

41. Тюленєва ОА, Тюленєва ВО. Імуногістохімічна концентрація віментину в ендотелії судин міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних. Abstracts of V International Scientific and Practical Conference «Results of modern scientific research and development» 2021 25-27 July Madrid, Spain; 2021, p. 52-54. *(Особистий внесок: проаналізовано джерела наукової літератури, виконані забір матеріалу, імуногістохімічні дослідження, статистична обробка даних, узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).*

42. Тюленєва ОА, Тюленєва ВО. Гістохімічне дослідження процесів окиснювальної модифікації білків в лейоміоцитах у проекції плацентарного ложа матки при залізодефіцитній анемії вагітних. Abstracts of II International Scientific and Practical Conference «Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects» 2021 1-3 August, Berlin, Germany; 2021, p. 84-86.

(Особистий внесок: опрацьовано джерела наукової літератури, виконані забір матеріалу, імуногістохімічні дослідження, статистична обробка даних, узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).

43. Тюленєва ОА Вплив залізодефіцитної анемії вагітних на процеси обмеженого протеолізу в ендотелії судин матково-плацентарної ділянки. Матеріали 103-ї підсумкової науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського держ. мед. унів-ту; 2022 лют. 7, 9, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 31.

44. Тюленєва ОА Спосіб оцінки процесів новоутворення судин в плацентарному ложі матки. Матеріали 104-ї підсумкової науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського держ. мед. унів-ту; 2023 лют. 6, 8, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с. 30-31.

Праці, які додатково відображають результати дисертації:

45. Давиденко ІС, Тюленєва ОА, Закрутько ЛІ Морфологічне визначення гестаційного терміну хоріального дерева та матково-плацентарної ділянки посліду (методичні рекомендації) (51.16/162.16). МОЗ України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. 2016:18 с. *(Особистий внесок: опрацьовано джерела наукової літератури, здійснено забір матеріалу плацент та біоптатів плацентарного ложа матки, обробку даних, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовку матеріалів до друку).*

46. Тюленєва ОА, Давиденко ІС., винахідники; Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб біопсії матково-плацентарної ділянки та міометрію. Патент на корисну модель №141834. Україна, МПК (2020.01) А61В 10/00 А61В 10/02 (2006.01). № u 2019 10862 ; заявл. 04.11.2019 ; опубл. 27.04.2020, Бюл. № 8. *(Особистий внесок: проведено аналіз наукової літератури та існуючих патентів, розроблено унікальний спосіб біопсії, узагальнено результати його апробації та підготовлено матеріали до друку).*

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. VIII Конгрес патологів України (Полтава, травень 2008 р.) – публікація статті у фаховому журналі;
2. VI-а Міжнародна медико-фармацевтична конференція студентів та молодих вчених (Чернівці, 7-8 квітня 2009 р.) – публікація тез, усна доповідь;
3. VII-а Міжнародна медико-фармацевтична конференція студентів та молодих вчених (Чернівці, 8-9 квітня 2010 р.) – публікація тез, усна доповідь;
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Перинатальна охорона плода: проблеми, наслідки, перспективи» (Чернівці, 14-15 квітня 2011 р.) – публікація тез, усна доповідь;
5. VIII-а Міжнародна медико-фармацевтична конференція студентів та молодих вчених (Чернівці, 29-30 березня 2011 р.) – публікація тез, усна доповідь;
6. 10-й Ювілейна медико-фармацевтична конференція студентів і молодих вчених «Актуальні проблеми медицини і фармації» (Чернівці, 27-28 березня 2013 р.) – публікація тез, усна доповідь;
7. Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання клінічної та теоретичної медицини» (Суми, 10-13 квітня 2013 р.) – публікація тез;
8. Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Значення морфологічних наук на сучасному етапі розвитку медицини» (Чернівці, 26-27 листопада 2014 р.) – публікація тез;
9. 95-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвячена 70-річчю БДМУ (Чернівці, 17, 19, 24 лютого 2014 р.) – усна доповідь (диплом), публікація тез;

10. 96-а підсумкова науково-практична конференція професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 16, 18, 23 лютого 2015 р.) – публікація тез, усна доповідь;
11. 97-а підсумкова науково-практична конференція професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 15, 17, 22 лютого 2016 р.) – публікація тез, усна доповідь;
12. 98-а підсумкова науково-практична конференція професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 13, 15, 20 лютого 2017 р.) – публікація тез, усна доповідь;
13. 99-а підсумкова науково-практична конференція професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 12, 14, 19 лютого 2018 р.) – публікація тез, усна доповідь;
14. 100-а підсумкова науково-практична конференція професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 11, 13, 18 лютого 2019 р.) – публікація тез, усна доповідь (диплом);
15. 101-а підсумкова науково-практична конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 10, 12, 17 лютого 2020 р.) – публікація тез, усна доповідь;
16. 102-а підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 8, 10, 15 лютого 2021 р.) – публікація тез, усна доповідь;
17. 6th Lublin International Medical Congress (Lublin, Poland, 28-30 November 2019), XXXII International Scientific and Practical Conference «Actual problems

- of modern science and practice» (Boston, USA, June 29–July 02 2021 p.) – публікація тез;
18. V International Scientific and Practical Conference «Results of modern scientific research and development» (Madrid, Spain, 25-27 July, 2021 p.) – публікація тез;
 19. II International Scientific and Practical Conference «Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects» (Berlin, Germany, 1-3 August, 2021 p.) – публікація тез;
 20. 103-а підсумкова науково-практична конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 7, 9, 14 лютого 2022 р.) – публікація тез, усна доповідь;
 21. 104-а підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 6, 8, 13 лютого 2023 р.) – публікація тез, усна доповідь (диплом).