

# ПЛАЦЕНТАРНІ ПОРУШЕННЯ У ВАГІТНИХ – ПЕРЕМІЩЕНИХ ОСІБ В УМОВАХ ПЕРСИСТЕНТНОГО СТРЕСУ

## ВСТУП

Актуальним завданням у галузі охорони здоров'я кожної держави є збереження здоров'я громадян. Складні соціально-економічні умови, перебування в стані персистентного стресу, військові дії на території країни особливо негативно позначаються на показниках здоров'я вагітних, породіль та їхніх дітей [1, 5, 8]. Тому пріоритетним напрямом сучасного акушерства в Україні є профілактика акушерських ускладнень, які є причиною материнської захворюваності, високого рівня перинатальної смертності, зростання показників захворюваності та інвалідності з дитинства [3, 6, 11, 16].

Зв'язок між матір'ю і дитиною є однією з найближчих форм людського зв'язку [17–20]. Події в житті жінки під час вагітності впливають на внутрішньоутробний розвиток плода, результати пологів і, ба більше, на подальше здоров'я дітей та їхню схильність до психічних і соматичних захворювань у дорослому житті [4, 9, 10, 22, 24].

Значну роль під час вагітності відіграє плацента – унікальний орган, який виконує різноманітні функції, підтримує фізіологічну рівновагу між матір'ю і плодом [2, 13, 15, 21].

За даними багатьох авторів, психічна напруга, конфлікти (зокрема, військові), небезпека для життя, тривога, депресія підвищують ризик акушерських ускладнень [7, 12, 18, 25]. Останніми роками зросла кількість досліджень, які свідчать про значний негативний вплив стресу, що супроводжується дисбалансом плацентарних гормонів, порушеннями кровообігу в матково-плацентарному та плацентарно-фетальному руслі, патологічними змінами в самій плаценті [2, 14, 20, 21]. Під час розвитку ускладнень вагітності саме плацента стає їхньою мішенню: патологічні зміни у плодовому й матково-плацентарному комплексі, порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів на молекулярному, клітинному, тканинному рівнях спричиняють порушення транспортної, трофічної, ендокринної, метаболічної, антитоксичної функції плаценти, що призводить до розвитку патології плода й новонародженого [2, 10, 13, 15].

Тяжкі наслідки цих порушень слугують причиною вивчення морфологічних та

імуногістохімічних особливостей структури плаценти у жінок, які перебували під час вагітності під впливом персистентного стресу. Наявні методи досліджень, включно з визначенням імуногістохімічних маркерів, значно підвищують точність визначення послідовності й сутності подій, що відбуваються на стадіях розвитку плаценти.

**Мета дослідження:** визначити морфологічні та імуногістохімічні зміни у плацентах вагітних – переміщених осіб (ВПО) для подальшого вдосконалення програми антенатального спостереження.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 96 жінок-ВПО (основна група) на терміні гестації після 22 тижнів, які перебували на лікуванні й народженні в пологовому відділенні КНП ЦМЛ м. Рубіжне та перинатальному центрі м. Северодонецьк Луганської області з 2017 до 2019 р.

Контрольну групу становили 39 вагітних мешканок підконтрольних Україні територій, узятих у довільному порядку проспективного дослідження.

Жінок основної групи залежно від призначеної терапії було розподілено на дві групи:

- I група – 65 вагітних, яких спостерігали за загальноприйнятими рекомендаціями і які отримували рутинну терапію, спрямовану на пролонгування вагітності,
- II група – 31 вагітна, яка отримувала розроблений і запропонований нами для впровадження лікувально-профілактичний комплекс.

До складу цього комплексу входили:

- Мікронізований прогестерон, який призначали вагінально в разовій дозі 100–200 мг двічі/добу до 34–35 тижнів вагітності, поступово знижуючи дозу. Спосіб введення препарату обирали вагінальний, що дало змогу забезпечити більш ефективний курс прогестеронової підтримки, спрямованої на збереження вагітності.
- Мікронутрієнтна підтримка. Розглядаючи порушення мікронутрієнтного статусу як прояв хронічного стресу та враховуючи негативний вплив дефіциту

## I.A. ЖАБЧЕНКО

д. мед. н., професор, завідувачка відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0001-5622-5813

## T.D. ЗАДОРЖНА

член-кор. НАМН України, д. мед. н., професор, завідувачка лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0001-8819-8901

## S.V. ТЕРТИЧНА-ТЕЛЮК

к. мед. н., асистентка кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне  
ORCID: 0000-0001-6759-7604

## V.K. ЛІХАЧОВ

д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 2 Полтавського державного медичного університету, м. Полтава  
ORCID: 0000-0003-4823-022X

## H.G. КОРНІЄЦЬ

к. мед. н., доцент, завідувачка кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне  
ORCID: 0000-0002-2816-1995

## V.F. ОЛЕШКО

к. мед. н., асистент кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ  
ORCID: 0000-0003-2493-2892

## Y.M. СЛЕПІЧКО

к. мед. н., лікар – акушер-гінеколог КУ «Центральна міська лікарня» м. Рубіжне Луганської області, м. Дніпро  
ORCID: 0000-0002-2121-8696

Контакти:

Жабченко Ірина Анатоліївна  
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»,  
відділення патології вагітності та пологів  
04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8  
Тел.: +38 (044) 483-90-81  
Email: izhob@ukr.net

магнію і заліза на здоров'я матері й розвиток плода, вважали за необхідне вводити препарати магнію, заліза і полівітамінного комплексу з докозагексаєнною кислотою:

- магнію цитрат у поєднанні з піридоксину гідрохлоридом призначали в дозі, що відповідала 100 мг магнію та 10 мг піридоксину в одній таблетці, адже цитрат є органічною і добре розчинною формою магнію, що значною мірою зумовлює його високу біодоступність; піридоксину гідрохлорид сприяє підвищенню всмоктування магнію в кишечнику, покращує його транспорт до клітин і процеси внутрішньоклітинного накопичення та потенціює фармакологічні ефекти магнію. Протягом першого місяця препарат призначали за годину до їди по одній таблетці тричі на добу, а потім – по одній таблетці на добу до настання пологів, запиваючи склянкою води. Тривалість магнієвої підтримки вагітних II групи зумовлена короткочасністю захисних ефектів магнію, які закінчуються одразу після виведення мікроелемента з організму. Нормалізація концентрації магнію гальмує підвищення скоротливої спроможності гладенької мускулатури матки на тлі оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції з подальшим розвитком передчасної скоротливої діяльності, прееклампсії та еклампсії, метаболічного синдрому, анемії вагітних, гестаційного діабету, відшарування хоріона або плаценти, порушення пологової діяльності, затримки росту плода тощо;

- заліза фумарат у сполученні з мікроелементами, що відповідає 60 мг заліза, призначали по 1 капсулі двічі/добу впродовж 1 місяця, а потім по 1 капсулі протягом усієї вагітності під контролем рівня гемоглобіну;

- полівітамінний комплекс із 200 мг докозагексаєнної кислоти по 1 капсулі на добу під час їди впродовж усієї вагітності. Склад комплексу: фолати в сумарній дозі 400 мкг (фолієва кислота 200 мкг, кальцій-L-метилфолат 208 мкг); вітамін С (кальцій-L-аскорбат 110 мг); вітамін РР, нікотинамід 15 мг; вітамін Е 13 мг; пантотенова кислота 6 мг, вітамін В<sub>6</sub> 1,9 мг; вітамін В<sub>2</sub> 1,6 мг; вітамін В<sub>1</sub> 1,2 мг; біотин 60 мкг; вітамін В<sub>12</sub> 3,5 мкг; йод 150 мкг. Наявність у складі комплексу вітамінів групи В дозволяє забезпечити весь каскад перетворень неактивної частини фолієвої кислоти на активну. Додатково у вигляді окремої капсули внесено 200 мг докозагексаєнної кислоти.

• Програма медико-психологічної підтримки для вагітних II групи складалася зі щоденних прогулянок на свіжому повітрі впродовж 1 години, дихальної гімнастики, релаксації та аутогенного тренування. Під час занять намагалися допомогти жінці усвідомити зміни під час вагітності та пологів, ставлення до них самої жінки. Увагу вагітних концентрували на необхідності позитивного ставлення до оточення, родини і спілкування з майбутньою дитиною. Формуванню психоемоційної рівноваги, позитивної думки під час вагітності відводили значну частину занять, які проводили в першій половині дня 30–40 хв щоденно протягом трьох тижнів. Заняття з дихальної гімнастики та аутогенного тренування проводили під класичні музичні твори, які формували психоемоційний спокій, поліпшували настрій вагітних, чинили позитивний вплив на ЦНС.

Вагітні досліджуваних груп за віком, сімейним і соціальним станом були репрезентативними, що дозволило надалі робити висновки про розбіжності, зумовлені саме місцем проживання, тобто статусом «переміщена особа».

Критеріями включення до дослідження були: прогресуюча вагітність із 22 тижнів, відсутність відхилень у першому та другому біохімічних скринінгах при цій вагітності, наявність статусу «переміщена особа». Критерії виключення: відсутність згоди на участь у дослідженні, тяжка соматична або психічна патологія, тяжкий ступінь прееклампсії під час включення до дослідження.

Тривалість спостереження становила 2 роки.

Дослідження плацент проводили в лабораторії патоморфології ДУ «ПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України» органометричним, макроскопічним, загальногістологічним та імуногістохімічним методами.

1. Органометричний метод полягав у вимірюванні маси плаценти, її розмірів (максимальний та мінімальний діаметр, максимальна й мінімальна товщина), діаметра та товщини пупкового канатика, а також плацентарно-плодового коефіцієнта.

2. Макроскопічний метод – послід вивчали за 32 стигмами; виявляли цілісність тканин плаценти, їхню структуру, форму материнської та плодової поверхні, пупкового канатика. При огляді плодової поверхні оцінювали колір, наявність гематом, валика, обідка, варикозного розширення судин, кіст, вогнищевих ущільнень, пухлин, набряку і травматичних ушкоджень. При огляді плідних оболонок звертали увагу на їхню товщину, колір, а також наявність включень (кров, меконій) та набряку. При вивченні пуповини оцінювали її товщину, поперечний розріз, прикріплення, наявність набряку, тромбозу судин, справжніх та несправжніх вузлів, гематом, ушкоджень, варикозного розширення судин. При огляді материнської поверхні визначали цілісність децидуальної тканини, форму, розміри плаценти, наявність допоміжних часточок, їхню кількість і розміри, виразність та глибину борозн, виразність і глибину зон із нетиповим забарвленням та щільністю й кількість свіжих і старих згортків крові. Відмічали також наявність утворень, які деформують поверхню, а саме кіст та пухлин.

3. Загальногістологічний метод проводили за стандартною схемою. З фіксованої в нейтральному формаліні тканини плаценти через усю товщу вирізали 6 шматочків (2 з краю, 2 з парацентральної частини, 2 з центральної зони плаценти). Матеріал обробляли в парафіновій заливці, зрізи фарбували гематоксилін-еозином та пікрофуксином за Ван Гізоном. Ця методика забарвлення гематоксилін-еозином дає загальне уявлення про структуру органу, добре виявляє всі клітинні елементи та деякі позаклітинні. Методика забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном дозволяє виявити сполучну тканину. За допомогою світлооптичного мікроскопа Axioskop 40 (Німеччина) і стереометричної сітки визначали фракційний склад плаценти.

4. Імуногістохімічним методом виявляли антигени за допомогою системи детекції UltraVisionQuanto пероксидаза полімер і DAB-плюс хромоген. Проводили такі імуногістохімічні дослідження: виявлення маркера проліферації та регенерації Ki-67 і проапоптозного маркера Р-53.

Використовували реагенти фірми Thermo Scientific. Поширеність та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом у балах від 0 до 3. Поширеність: 0 – немає забарвлення; 1 – менш як 10% позитивно забарвлених клітин; 2 – понад 10% і менш як 50% позитивно забарвлених клітин; 3 – гомогенне забарвлення більш як 50% клітин. Інтенсивність реакції: 0 – немає видимого забарвлення; 1 – слабе забарвлення; 2 – помірне забарвлення; 3 – виразне забарвлення. Для оцінювання отриманих даних та аналізу було застосовано сучасну класифікацію пошкодження плаценти (Амстердам, 2015).

Дослідження не мало підвищеного ризику для учасниць та виконано з урахуванням чинних біоетичних норм і наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів (протокол № 4 від 03.10.2017). Отримано інформовану згоду жінок на участь у дослідженні.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів описової та варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента та методу кутового перетворення Фішера. Обчислення отриманих результатів здійснювали з використанням програм Statistica для Windows і Microsoft Excel 13.0. Розбіжності вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Органометрично в 32 випадках (47,7%) посліди у жінок I групи, які під час вагітності отримували загальноприйняте лікування, мали достовірне зменшення товщини, маси та розмірів (8–25,8% – II група, 4–10,3% – контрольна;  $p < 0,05$ ).

Середня маса плацент в осіб I групи була достовірно нижчою та становила  $448,8 \pm 2,19$  г, у II та контрольній групах – відповідно  $460,2 \pm 2,4$  та  $490,4 \pm 2,11$  г;  $p < 0,05$ . Макроскопічно всі плаценти II та контрольної груп були монохоріальні, у I групі у двох випадках були дихоріальні; посліди мали переважно овальну форму. Товщина плацент у жінок I групи становила від 1,5 до 3,5 см, тоді як посліди вагітних II групи достовірно не відрізнялися від контрольної групи – 2,1–3,9 см (контрольна – 2,0–4,1 см); діаметр плацент у цих групах відповідно становив 12–18, 13–21 та 13–20 см.

Плодова поверхня всіх досліджених плацент від жінок II та контрольної груп була гладенька, блискуча, мала сіруватий колір і добре контурований малюнок розгалуження судин пуповини, у I групі у 5 (7,5%) випадках оболонки мали бурозелений колір, у 4 (6,2%) випадках були наявні субхоріальні кісти. Плодові оболонки тонкі, набряк відсутній. Також зафіксовано, що вони містили кров. У більшості спостережень в усіх групах прикріплення пуповини було парацентральне.

У частині послідів жінок-ВПО, які отримували загальноприйняте лікування, пуповина була потовщена до 5,0 см через набряк. У послідах жінок II та контрольної груп таких змін не виявлено: товщина пуповини становила від 1,9 до 4,1 см, тобто була в межах фізіологічної норми. Водночас у жінок I та II груп відповідно в 5 (7,5%) та 1 (3,2%) випадку виявлено несправжні вузли пуповини, а в жінок контрольної групи цих змін не знайдено. Одна (1,5%) жінка з групи I мала справжній вузол пуповини, тканина пуповини була з проявами склеротичних змін. У I групі достовірно частіше був

вираженим набряк вартонієвого студня, характерним було більш виражене пристінкове утворення фібринових тромбів у просвіті судин.

Довжина пуповини сягала від 35 до 75 см, у двох випадках серед ВПО I групи виявлена абсолютно коротка, у 5 – довга пуповина, у II групі у двох випадках – довга, тобто понад 70 см. Серед послідів контрольної групи подібних відхилень не знайдено.

Макроскопічно зафіксовано губчасту консистенцію материнської поверхні плаценти, борозни переважно рівні за глибиною, кровонаповнення в більшості послідів рівномірне, повнокров'я – в 11 (16,4%) плацент I групи та у 3 (9,7%) групи II, у контрольній групі був 1 (2,6%) випадок.

У 12 (17,9%) жінок I групи виявлено прояви ішемічного інфаркту та згустки крові, які були розташовані переважно в парацентральної і крайовій зонах, у II та контрольній групах лише по 2 випадки (6,5 і 5,1% відповідно). У 2 (3,0%) послідах від жінок I групи виявлено *placenta marginata*.

Гістологічно в плацентах жінок I групи виявлено зміни в плацентарній тканині, пов'язані з фокальним та більш поширеним відшаруванням плаценти, що за класифікацією (Амстердам, 2015) [23] є ушкодженням плаценти й характеризується частковим зниженням материнсько-плодово-плацентарної перфузії (рис. 1–3). Також зміни поєднувалися з вогнищевим набряком в децидуальній тканині та дистрофією в децидуальних клітинах.

Отже, у плацентах жінок I групи спостерігалася нерівномірна вогнищева, іноді виразна проліферація синцитіальних вузликів, які, за даними літератури, останніми роками відносять до маркерів клітинного старіння, пов'язаного з несприятливими чинниками дії на організм матері [2, 15, 23].

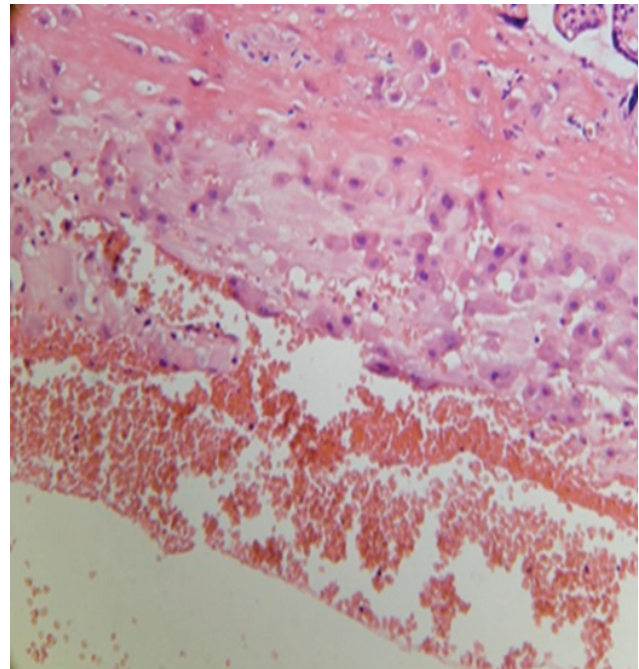
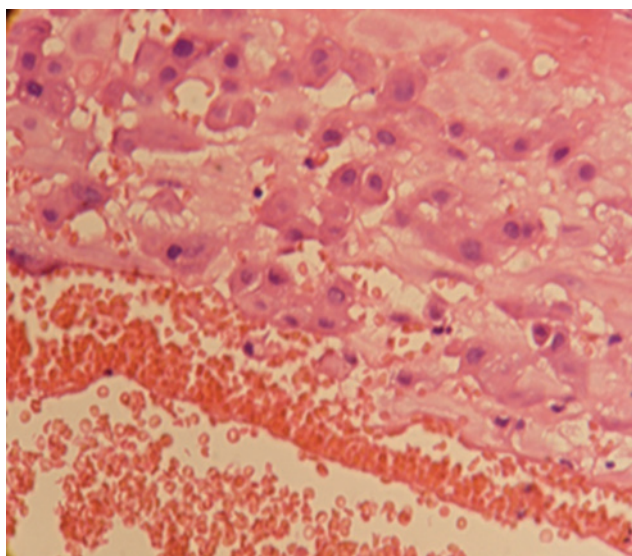
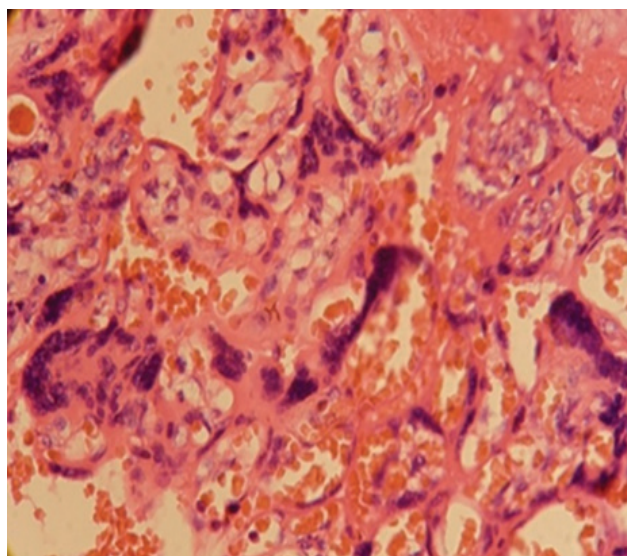


Рисунок 1. Плацента жінки I групи.

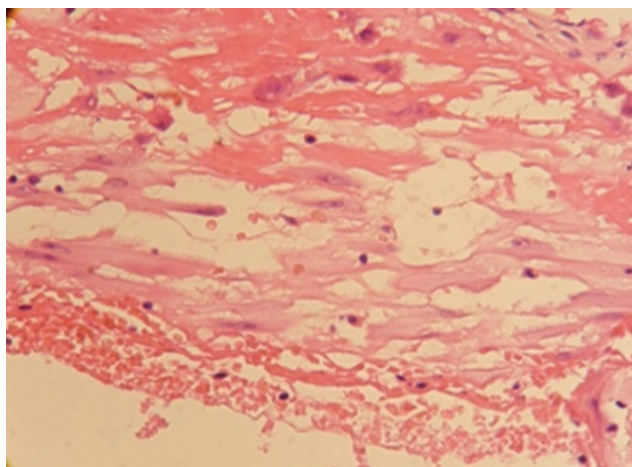
Відшарування децидуальної оболонки з крововиливами. Дистрофія та апоптоз окремих децидуальних клітин. Забарвлення гематоксилін-еозином. Окуляр 10. Об'єктив 10



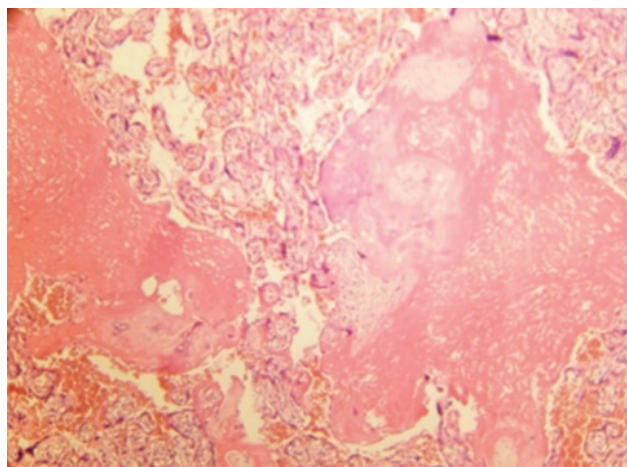
**Рисунок 2. Плацента жінки II групи.**  
Відшарування децидуальної оболонки з крововиливами.  
Забарвлення гематоксилін-еозином.  
Окуляр 10. Об'єктив 20



**Рисунок 4. Плацента жінки I групи.**  
Виразна проліферація синцитіальних вузликів.  
Забарвлення гематоксилін-еозином.  
Окуляр 10. Об'єктив 20



**Рисунок 3. Плацента жінки I групи.**  
Відшарування децидуальної оболонки з крововиливами; вогнища набряку строми. Дистрофія та апоптоз окремих децидуальних клітин. Забарвлення гематоксилін-еозином. Окуляр 10. Об'єктив 20



**Рисунок 5. Плацента жінки I групи.**  
Вогнища материнських інфарктів.  
Забарвлення гематоксилін-еозином.  
Окуляр 10. Об'єктив 10

Виявлені «вузлики» проліферації синцитіотрофобласта мали більш поширений характер у I групі порівняно з II групою та групою контролю (рис. 4).

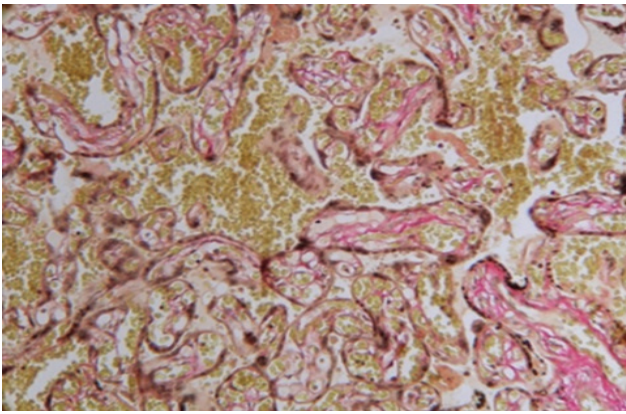
Також у I групі спостерігалися вогнища материнських інфарктів, що пов'язано зі зниженням материнської перфузії в судинах плацентарного бар'єра (рис. 5).

У частині спостережень зафіксовано вогнища розширення міжворсинчастого простору з крововиливами (рис. 6) або наявність ворсин із незрілими структурами, набряком строми, клітин Кашенка – Гофбауера. Водночас також діагностовано фіброз строми стовбурових ворсин зі звуженням просвіту судин, збільшенням товщини стінки судин серед послідів I групи.

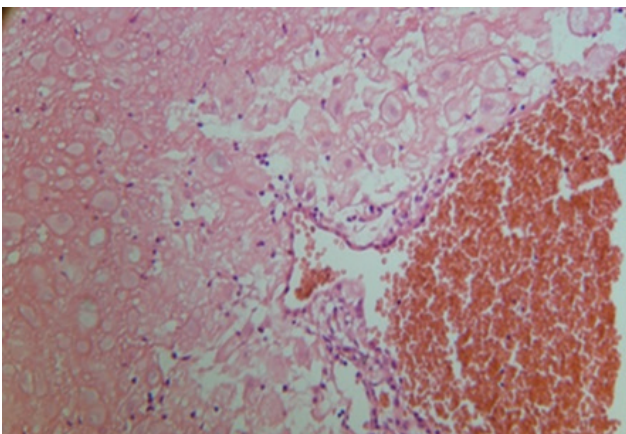
Імуногістохімічно в частині спостережень виявлено маркер проліферації та регенерації Ki-67 з експресією в ядрах переважно в строми клітин ворсин у вигляді скупчення. При

спостереженні на імерсії Ki-67 у ядрах клітин ворсин визначалася вакуолізація, нерівномірне розташування хроматину, що вказувало на зниження регенераторних реакцій у плацентарному бар'єрі жінок I та II груп, особливо при підвищеному рівні кортизолу. Імуногістохімічне дослідження проапоптозного маркера P-53 виявило експресію в поодиноких ядрах клітин строми ворсин. Отже, гістологічно в плацентах жінок II групи зареєстровано зміни в плацентарній тканині, як і в I групі, але менш виразні.

Ці зміни в плацентарній тканині в послідах жінок I та II груп були пов'язані з фокальним і більш поширеним мікровідшаруванням плаценти (в середньому 1–3% від площі посліду, але у двох випадках виявлено вогнищеве відшарування, яке становило 14% площі). Також зміни поєднувалися з вогнищевим набряком у децидуальній тканині й дистрофією в децидуальних клітинах (рис. 7). Гістоархітектоніка ворсинчастого



**Рисунок 6. Плацента жінки I групи.**  
Вогнища розширення міжворсинчастого простору з крововиливами.  
Забарвлення гематоксилін-еозином.  
Окуляр 10. Об'єктив 10



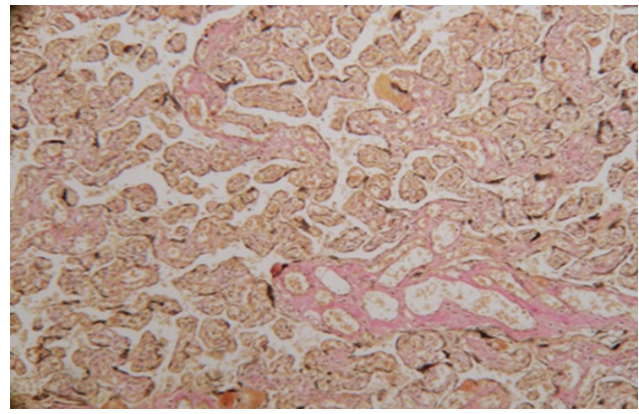
**Рисунок 7. Плацента жінки I групи.**  
Фокальні відшарування децидуальної оболонки з крововиливами. Дистрофія та апоптоз окремих децидуальних клітин. Забарвлення гематоксилін-еозином.  
Окуляр 10. Об'єктив 10

дерева вирізнялася пропорційним розгалуженням, характерною щільністю ворсинок у міжворсинчастому просторі.

Гістологічне оцінювання ступеня зрілості ворсинчастого дерева дало змогу виявити його достатню зрілість. Будова ворсинок у 90% спостережень відповідала гестаційному терміну 39–40 тижнів (рис. 8).

Отже, результати проведених досліджень свідчать про морфологічні зміни, які є підґрунтям клінічних проявів плацентарної дисфункції. У I групі під час дослідження плацент виявлено відшарування децидуальної оболонки більш виразного характеру, яке займало 10–15% площини, що достовірно вище, ніж у II групі, – 2–5% площини ( $p < 0,05$ ).

Аналіз отриманих морфологічних даних був зіставний із показниками вмісту стрес-реалізувальних гормонів у крові жінок усіх груп. У двох жінок I групи, у яких були передчасні пологи й затримка розвитку плода, зафіксовано більш виражене вогнищеве відшарування плаценти порівняно з іншими групами спостереження. Синцитіальні вузлики, або проліферація синцитіотрофобласта, збігалася з високим рівнем кортизолу під час вагітності та була більш вираженою саме в I та II групах, ніж у групі контролю, що свідчило про швидше старіння плацентар-



**Рисунок 8. Плацента жінки на 40-му тижні вагітності (контрольна група).**  
Будова ворсинок відповідає гестаційному терміну.  
Забарвлення за Ван Гізеном.  
Окуляр 10. Об'єктив 10

них структур у ВПО, ніж у контрольній групі, і вело до плацентарного ураження.

Однак слід зазначити, що основною біологічною особливістю плаценти є її можливість компенсаторного резерву. Для розвитку компенсаторних змін пусковим механізмом є порушення в зоні плацентарного бар'єра внаслідок гіпоксичного впливу. Під час нашого дослідження виявлено середній рівень компенсаторних можливостей у вигляді збільшення синцитіальних вузликів у I та II групах.

## ВИСНОВКИ

Виявлені зміни структур плацентарного бар'єра свідчать про переважання плацентарних порушень у I групі порівняно з II та контрольною групами, особливо в синцитії ворсинок. Ці зміни призвели до порушення функціонування плаценти. Достовірно частіше в послідах жінок I групи діагностовано ішемічні інфаркти, які макроскопічно проявлялися повнокров'ям, гістологічно – крововиливами в міжворсинчастому просторі. Також достовірно частіше в плацентах жінок-ВПО спостерігалися нерівномірна вогнищева, іноді більш виражена проліферація синцитіальних вузликів і ділянки щільно зближених ворсинок, які з'єднувалися між собою синцитіальними містками, тобто ділянки афункціональних ворсин. Незрілі ворсини в I та II групах мали більш поширений характер порівняно з групою контролю. Виразнішими були зміни серед послідів жінок I групи, які отримували загальноприйняте лікування. Імуногістохімічні маркери більш виражено змінювалися в I групі, що вказувало на зниження регенераторних реакцій у плацентарному бар'єрі жінок цієї групи, особливо при підвищеному рівні кортизолу.

Проведені дослідження на морфологічному рівні підтвердили суттєвий вплив тривалого хронічного стресу на формування і функціонування матково-плацентарно-плодового комплексу, а також ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу щодо профілактики виявлених порушень.

## Конфлікт інтересів

Автори зазначають відсутність конфлікту інтересів і зв'язків із фармацевтичними компаніями.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Антипкін, Ю.Г. Академічні лекції з акушерства та гінекології / За ред. акад. Ю.Г. Антипкіна. — Київ: ТОВ «КРЕЙТІВ МЕДІА», 2021. — 424 с.  
Antypkin, Y.G. Academic lectures on obstetrics and gynecology. Ed. by acad. Y.G. Antypkin. Kyiv. Creative Media (2021): 424 p.
- Антипкін, Ю.Г. Патологія плаценти (сучасні аспекти) / Ю.Г. Антипкін, Т.Д. Задорожна, О.І. Парнищяк. — Київ: ООО «Атопол», 2016. — 128 с.  
Antypkin, Y.G., Zadorozhna, T.D., Parnytska, O.I. Pathology of the placenta (modern aspects). Kyiv. Atopol (2016): 128 p.
- Анчева, І.А. Психопрофілактика стресу під час вагітності та пологів / І.А. Анчева // Здоров'я жінки. — 2017. — № 5 (121). — 32–34.  
Ancheva, I.A. "Psychoprophylaxis of stress during pregnancy and childbirth." Women's Health 5.121 (2017): 32–4.
- Барабой, В.А. Фізіологія, біохімія і психологія стресу / В.А. Барабой, О.Г. Резніков. — Київ: Інтерсервіс, 2013. — 314 с.  
Varaboy, V.A., Reznikov, O.G. Physiology, biochemistry and psychology of stress. Kyiv. Interservis (2013): 314 p.
- Вдовиченко, Ю.П. Підтримка вагітності та родов в умовах соціальних стресів / Ю.П. Вдовиченко, С.І. Жук, О.Д. Шуревська // Методическі рекомендації. — Київ: ЧП «Принт Лайн», 2014. — 64 с.  
Vdovichenko, Y.P., Zhuk, S.I., Shchurevska, O.D. Support for pregnancy and childbirth in conditions of social stress. Methodological recommendations. Kyiv. Print Line (2014): 64 p.
- Вдовиченко, Ю.П. Затримка росту плода: Клініко-патогенетичні складові та засоби попередження / Ю.П. Вдовиченко, О.П. Танько, М.В. Самойлова, К.З. Шарашидзе. — Київ, 2017. — 43 с.  
Vdovichenko, Y.P., Tanko, O.P., Samoylova, M.V., Sharashidze, K.Z. Fetal Growth Retardation: Clinical and Pathogenetic Components and Means Warning. Kyiv (2017): 43 p.
- Дубоссарська, Ю.А. Проблеми репродуктивного здоров'я з позиції перинатальної психології / Ю.А. Дубоссарська, З.М. Дубоссарська, Л.Г. Захарченко, Л.Г. Боровкова // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — 2014. — № 1/2 (33/34). — С. 129–133.  
Dubossarska, Y.A., Dubossarska, Z.M., Zakharchenko, L.G., Borovkova, L.G. "Problems of reproductive health from the perspective of perinatal psychology." Collection of Scientific Works of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine 1/2 (33/34) (2014): 129–33.
- Жук, С.І. Особливості течення вагітності та родов у жінок — вимужених переселенок / С.І. Жук, О.Д. Шуревська // Здоров'я жінки. — 2016. — № 2. — С. 16–8.  
Zhuk, S.I., Shchurevska, O.D. "Features of the course of pregnancy and childbirth in internally displaced women." Women's Health 2 (2016): 16–8.
- Жук, С.І. Перинатальний стрес та його наслідки (огляд літератури) / С.І. Жук, О.Д. Шуревська, В.П. Вітер // Здоров'я жінки. — 2015. — № 1 (97). — 41–44.  
Zhuk, S.I., Shchurevska, O.D., Viter, V.P. "Prenatal stress and its consequences (literature review)." Women's Health 1.97 (2015): 41–44.
- Жук, С.І. Стрес-програмування плода / С.І. Жук, О.Д. Шуревська // Здоров'я жінки. — 2017. — № 1 (117). — 116–119.  
Zhuk, S.I., Shchurevska, O.D. "Fetal stress programming." Women's Health 1.117 (2017): 116–19.
- Сюсюка, В.Г. Клініко-патогенетичні аспекти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з урахуванням психоемоційного стану та їх медико-психологічна корекція: дис. ... д-ра мед. наук. — Запоріжжя, 2018. — 395 с.  
Siusiuka, V.G. Clinical and pathogenetic aspects of obstetric and perinatal complications in women, taking into account psychoemotional conditions and their medical and psychological correction: Thesis for the doctor's degree of medical sciences. Zaporizhzhia (2018): 395 p.
- Сюсюка, В.Г. Акушерські та перинатальні наслідки порушень психоемоційного стану під час вагітності / В.Г. Сюсюка // Молодий вчений. — 2015. — № 2. — С. 683–686.  
Siusiuka, V.G. "Obstetric and perinatal consequences of psychoemotional disorders during pregnancy." Young Scientist 2 (2015): 683–6.
- Худавердян, А.Д. Прогностическе значення комплексної оцінки особливостей кровообігання та гормонального балансу в системі мати-плацента-плід у вагітних, переносящих хроніческі психоемоційний стрес: дис. ... д-ра мед. наук. — Єреван, 2016. — 206 с.  
Khudaverdyan, A.D. Prognostic value of a comprehensive assessment of the features of blood circulation and hormonal balance in the mother-placenta-fetus system in pregnant women undergoing chronic psychoemotional stress: Thesis for the doctor's degree of medical sciences. Yerevan (2016): 206 p.
- Худавердян, А.Д. Содержание кортизола в крови женщин в различные периоды развития беременности и действия хронического стресса / А.Д. Худавердян // Мед. наука Армении НАН РА. — 2015. — № 2. — 123–7.  
Khudaverdyan, A.D. "The content of cortisol in the blood of women during various periods of pregnancy and the effects of chronic stress." Medical Science of Armenia NAS RA 2 (2015): 123–7.
- Худавердян, А.Д. Гистологическая характеристика плаценты женщины, перенесших острый и хронический психоэмоциональный стресс / А.Д. Худавердян, А.В. Азнаурян // Новый Армян. Мед. Журн. — 2016. — № 10. — 11–23.  
Khudaverdyan, A.D., Aznauryan, A.V. "Histological characteristics of the placenta of women who have suffered acute and chronic psychoemotional stress." New Armenian Medical Journal 10 (2016): 11–23.
- Amugongo, S.K., Hlusko, L.J. "Impact of maternal prenatal stress on growth of the offspring." Aging Dis 5.1 (2014): 1–16.
- Brekman, G.I., Fedor-Freybergh, P. Phenomenon of violence (From domestic to global). View from a position of prenatal and perinatal psychology and medicine. First publication: Haifa, News Agalil (2005): 240 p. (in English and Russian languages). Reprinted — Israel (2017). ISBN 9-78965-908-14-17.
- Ding, X.X., et al. "Maternal anxiety during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies." J Affect Disord 159 (2014): 103–10.
- Entringer, S., Buss, C., Wadhwa, P.D. "Prenatal stress, development health and disease risk: a psychological perspective—2015 Curt Richter Award Paper." Psychoneuroendocrinology 62 (2015): 366–75.
- Glover, V. "Prenatal anxiety and depression, fetal programming and placental function." Psychoneuroendocrinology 61 (2015): 3–4.
- Helbig, A., Kaasen, A., Malt, U.F., Haugen, G. "Does antenatal maternal psychological distress affect placental circulation in the third trimester?" PLoS One 8 (2013): 1–7.
- Lewis, A.J., Austin, E., Knapp, R., et al. "Perinatal Maternal Mental Health, Fetal Programming and Child Development." Healthcare (Basel) 3.4 (2015): 1212–27.
- Raymond, W. "Redline Classification of placental lesions." Am J Obst Gynecol (2015): 21–8.
- Saeed, A., Raana, T., Saeed, A.M., Humayun, A. "Effect of antenatal depression on maternal dietary intake and neonatal outcome: a prospective cohort." Nutr J 15.1 (2016): 64. DOI: 10.1186/s12937-016-0184-7
- Syusyuka, V.G. "Influence of anxiety on well-being, activity and mood of pregnant women during pregnancy." Science without borders 2017: Materials of the XIII International scientific and practical conference (30 March — 07 April, 2017) on Agriculture. Medicine. Ecology. Veterinary. Biological sciences (2017): 3–5.

## ПЛАЦЕНТАРНІ ПОРУШЕННЯ У ВАГІТНИХ – ПЕРЕМІЩЕНИХ ОСІБ В УМОВАХ ПЕРСИСТЕНТНОГО СТРЕСУ

I.A. Жабченко, д. мед. н., професор, завідувачка відділення патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ  
 Т.Д. Задорожна, член-кор. НАМН України, д. мед. н., професор, завідувачка лабораторії патоморфології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ  
 С.В. Тертична-Телюк, к. мед. н., асистент кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне  
 В.К. Ліхачов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 2 Полтавського державного медичного університету, м. Полтава  
 Н.Г. Корнієць, к. мед. н., доцент, завідувачка кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне  
 В.Ф. Олешко, к. мед. н., асистент кафедри акушерства і гінекології № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ  
 Ю.М. Сліпичко, к. мед. н., лікар – акушер-гінеколог КУ ЦМЛ м. Рубіжне Луганської області, м. Дніпро

**Мета дослідження:** визначити морфологічні й імуногістохімічні зміни у плацентах вагітних – переміщених осіб для подальшого вдосконалення програми антенатального спостереження.

**Матеріали та методи.** У проспективному дослідженні взяли участь 96 вагітних – переміщених осіб (основна група), яких залежно від терапії було розподілено на: I групу – 65 вагітних, яких спостерігали за загальноприйнятими рекомендаціями і які отримували рутинну терапію, спрямовану на пролонгування вагітності, II групу – 31 вагітна, яка отримувала запропонований для впровадження лікувально-профілактичний комплекс (мікронізований прогестерон, магнію цитрат у поєднанні з піридоксину гідрохлоридом, заліза фумарат, полівітаміний комплекс із 200 мг докозагексаєнової кислоти, комплекс медико-психологічної підтримки для вагітних). Контрольну групу сформували 39 вагітних мешканок підконтрольних Україні територій. Тривалість спостереження становила 2 роки. Дослідження плацент проводили органомеричним, макроскопічним, загальногістологічним та імуногістохімічним методами.

**Результати.** Органомерично плаценти жінок I групи мали достовірне зменшення товщини, маси й розмірів. У цій групі достовірно частіше був виражений набряк вартонієвого студня, у просвіті судин було більш виражене пристінкове утворення фібринових тромбів. Достовірно частіше серед жінок I групи реєстрували прояви ішемічного інфаркту та згустки крові, розташовані переважно в парацентральної і крайовій зонах. Гістологічно в плацентах жінок I групи визначалися зміни в тканині, які є проявами плацентарного ушкодження та характеризуються частковим зниженням материнсько-плодово-плацентарної перфузії. Ці зміни поєднувалися з вогнищевим набряком у децидуальній тканині та дистрофією в децидуальних клітинах. У плацентах жінок I групи визначалася нерівномірна вогнищева, іноді виразна проліферація синцитіальних вузликів більш поширеного характеру, що є маркером клітинного старіння, пов'язаного з несприятливими чинниками дії на організм матері. Також у I групі спостерігалися вогнища материнських інфарктів, що пов'язано зі зниженням материнської перфузії в судинах плацентарного бар'єра.

Імуногістохімічно при спостереженні на імєрсії Ki-67 у ядрах клітин ворсин визначалася вакуолізація, нерівномірне розташування хроматину, що вказує на зниження регенераторних реакцій у плацентарному бар'єрі жінок I та II груп, особливо при підвищеному рівні кортизолу. При імуногістохімічному дослідженні проапоптозного маркера P-53 зафіксовано експресію в поодинокі ядрах клітин строми ворсин.

**Висновки.** Виявлені зміни структур плацентарного бар'єра свідчать про переважання плацентарних порушень у I групі порівняно з II та контрольною групами, особливо в синцитії ворсин, що призвело до порушення функціонування плаценти. Морфологічні дослідження підтвердили суттєвий вплив тривалого хронічного стресу на формування та функціонування матково-плацентарно-плодового комплексу, а також ефективність запропонованого лікування щодо профілактики виявлених порушень.

**Ключові слова:** вагітність, ускладнення, профілактика, плацента, стрес, переміщені особи.

## PLACENTAL DISORDERS IN DISPLACED PREGNANT WOMEN WHO ARE IN PERSISTENT STRESS

I.A. Zhabchenko, MD, professor, head of the Department of Pregnancy Pathology, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv

T.D. Zadorozhna, MD, professor, correspondent member of the NAMS of Ukraine, head of the Pathomorphological Laboratory, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv

S.V. Tertychna-Teliuk, PhD, assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, SI "Luhansk State Medical University", Rivne

V.K. Likhachov, MD, professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Poltava State Medical University, Poltava

N.H. Korniiets, PhD, associate professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology, SI "Luhansk State Medical University", Rivne

V.F. Oleshko, PhD, assistant, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Y.M. Slipechko, PhD, obstetrician-gynecologist, Central City Hospital of Rubizhne, Dnipro

**Objectives:** to determine morphological and immunohistochemical changes in the placentas of displaced pregnant women in order to further improve the antenatal monitoring program.

**Materials and methods.** 96 displaced pregnant women (the main group) took part in the prospective study, who depending on the therapy were divided into: group I – 65 pregnant women who were monitored according to generally accepted recommendations and received routine therapy for prolonging pregnancy, group II – 31 pregnant women who received the proposed treatment and prophylactic complex (micronized progesterone, magnesium citrate in combination with pyridoxine hydrochloride, iron fumarate, a multivitamin complex with 200 mg of docosahexaenoic acid, complex of medical and psychological support for pregnant women). The control group consisted of 39 pregnant women living in territories controlled by Ukraine. The duration of observation was 2 years. Placentas were examined by organometric, macroscopic, general histological and immunohistochemical methods.

**Results.** Organometrically, placentas in the group I had a significant decrease in thickness, mass and size. Edema of Wharton jelly was significantly more pronounced in this group, and in the lumen of vessels there was a more pronounced parietal formation of fibrin blood clots. Manifestations of ischemic infarcts and blood clots, which were located mainly in the paracentral and peripheral zones, were found significantly more frequently among women of the group I. Histologically, tissue changes were noted in the placentas in the group I, which are manifestations of placental damage and characterized by a partial decrease in maternal-fetal-placental perfusion. These changes were combined with focal edema in decidual tissue and dystrophy in decidual cells. In the placentas of women of the group I an uneven focal, sometimes pronounced proliferation of syncytial nodules of a more widespread nature was noted, which is a marker of cellular aging associated with adverse factors affecting the mother's body. Also, foci of maternal infarcts were noted in the group I, which is associated with a decrease in maternal perfusion in the vessels of the placental barrier.

Immunohistochemically, vacuolization and uneven chromatin arrangement were observed in the nuclei of villi cells during Ki-67 immersion, which indicated a decrease in regenerative responses in the placental barrier in groups I and II, especially with elevated cortisol levels. Immunohistochemical studies of the pro-apoptotic marker P-53 showed expression in single nuclei of villi stroma cells.

**Conclusions.** The detected changes in the structures of the placental barrier indicate the predominance of placental disorders in the group I compared to the group II and control groups, especially in the syncytium of the villi, which led to a violation of the placenta functioning. Morphological studies confirmed the significant impact of long-term chronic stress on the formation and functioning of the uterine-placental-fetal complex, as well as the effectiveness of the proposed treatment in preventing the identified disorders.

**Keywords:** pregnancy, complications, prophylaxis, placenta, stress, displaced persons.