

УДК 618.36-039-076/.078:618.7-022.36-071.1

О.І. Кротик

Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент у породіль з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 4(161): 21-26; doi 10.15574/HW.2022.161.21

For citation: Krotik OI. (2022). Morphological and immunohistochemical features of the placenta in women in labour with a history of sexually transmitted infections. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(161): 21-26; doi 10.15574/HW.2022.161.21

Мета — дослідити та оцінити макроскопічні, гістологічні, морфологічні та імуногістохімічні зміни плацент; вивчити особливості експресії маркера ендотеліальних клітин CD34 в судинному руслі вільозного дерева плаценти в породіль з інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), в анамнезі після прегравідарної підготовки перед циклами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Матеріали та методи. Проаналізовано морфологічне, імуногістохімічне дослідження та рівень експресії CD34 50 плацент від породіль із ІПСШ в анамнезі. I група — 25 плацент від породіль, яким проведено прегравідарну підготовку перед циклом ДРТ, з акушерським та перинатальним супроводженням і розродженням відповідно до розроблених нами медико-організаційних алгоритмів, прогностичної методики та лікувально-профілактичних схем; II група — 25 плацент від породіль, яким виконано загальноприйняті прогностичні та лікувально-профілактичні заходи.

Результати. За даними гістологічного дослідження плацент від жінок I групи, переважали прояви компенсаторних процесів, і відмічалася значно менша вираженість патологічних змін. Плацентарно-плодовий коефіцієнт у жінок I групи був вірогідно вищим, ніж у жінок II групи, і становив 0,17, проти 0,15. Спостерігалася зменшення розгалуження кровоносних судин, у результаті чого капіляри займали переважно центральне та парацентральне положення. Дистрофічні та некротичні процеси, із заміною хоріального епітелію фібриноїдними масами, виявлялись у незначній кількості кінцевих ворсин, що відносилося до пристосувальних механізмів. Найбільша площа експресії CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент реєструвалася в I групі і становила $9,49 \pm 0,47\%$, у II групі вона була меншою в 1,29 раза ($7,34 \pm 0,15\%$; $p < 0,01$). Найбільша оптична щільність експресії CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент відмічалася в жінок II групи ($0,22 \pm 0,01$ у.о.), яка перевищувала аналогічну в пацієнток I групи ($0,20 \pm 0,01$ у.о.) — у 1,25 раза ($p < 0,01$).

Висновки. У разі прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ і за комплексної корекції дизадаптаційних порушень у фетоплацентарному комплексі вагітних із ІПСШ в анамнезі включаються всі структурні механізми адаптації плаценти, які дають змогу зберегти морфометричні та дифузійні показники ворсинчастого дерева на рівні стійкої компенсації, що є найважливішим пристосувальним засобом, який допомагає підтримувати життєздатність плода.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: інфекції, що передаються статевим шляхом, прегравідарна підготовка, плацента, морфологічний аналіз, імуногістохімічний аналіз, експресія CD34 в плаценті.

Morphological and immunohistochemical features of the placenta in women in labour with a history of sexually transmitted infections

O.I. Krotik

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Purpose — to explore and evaluate macroscopic, histological, morphological and immunohistochemical changes in the placenta, to study the peculiarities of the marker expression of endothelial cells CD34 in the vascular bed of the placental villous tree in women in labour with a history of sexually transmitted infections (STIs) after pregravid preparation before cycles of assisted reproductive technologies (ART).

Materials and methods. The analysis of morphological and immunohistochemical examination as well as expression level of CD34 in 50 placentas from women in labour with a history of STIs was conducted. The Group I (main) — 25 placentas from the women in labour who underwent pregravid preparation before the ART cycle, obstetric and perinatal support and delivery in accordance with the medical and organizational algorithms developed by us, prognostic methods and treatment and preventive regimens; the Group II — 25 placentas from the women in labour who received generally accepted prognostic and therapeutic and preventive measures.

Results. Histological examination of placentas from the women of the Group I demonstrated the manifestations of compensatory processes prevailed, and there was a much lower severity of pathological changes. The placental coefficient in the women of the Group I was probably higher than in women of the Group II, accounting for 0.17 versus 0.15. There was a decrease in the branching of blood vessels, as a result of which the capillaries occupied mainly the central and paracentral position. Dystrophic and necrotic processes, with the replacement of the chorion epithelium with fibroid masses, were manifested in a small number of terminal villi which belonged to the adaptive mechanisms. The largest area of CD34 expression in the villous chorion of the placenta was observed in the Group I and was $9.49 \pm 0.47\%$, in the Group II it was 1.29 times lower ($7.34 \pm 0.15\%$; $p < 0.01$). The highest optical density of CD34 expression in the villi chorion of the placenta was observed in the women of the Group II (0.22 ± 0.01 r.u.), which was 1.25 times higher than in patients of the Group I (0.20 ± 0.01 r.u.; $p < 0.01$).

Conclusions. In the case of pregravid preparation before ART cycles and in the case of complex correction of maladaptive disorders in the fetoplacental complex of pregnant women with a history of STIs, all structural mechanisms of placental adaptation are included, which allow to maintain the morphometric and diffusion parameters of the villous tree at the level of stable compensation, which is the most important adaptive tool that helps to maintain fetal viability.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: sexually transmitted infections, pregravid preparation, placenta, morphological analysis, immunohistochemical analysis, expression of CD34 in the placenta.

Вступ

Вагітні жінки з безплідністю та інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), в анамнезі становлять групу високого ризику щодо розвитку плацентарної дисфункції [12,18,24,]. У разі виникнення або загострення інфекційного процесу під час вагітності плацента відіграє роль центральної ланки, виконує складні й багатогранні функції бар'єрного органа та є своєрідним екстракорпоральним органом імунітету плода. Реалізація захисних властивостей плаценти залежить від характеру збудника та шляхів інфікування, а особливості будови цього органа визначають своєрідність розвитку інфекційного процесу. Частота запальних змін у плаценті при інфекційних захворюваннях, за даними різних авторів, коливається в межах від 11% до 78,4%. Характер морфологічних змін у плаценті при інфекційній патології залежить від виду збудника, часу, шляху зараження, терміну вагітності при інфікуванні [4,6,13,22]. Дані літератури заперечують твердження про трансплацентарну передачу інфекції плода без ушкодження структур плаценти. Таке спрощене уявлення про зміни фетоплацентарного комплексу при інфекції можна пояснити неадекватністю застосованих методів дослідження, насамперед неповним виявленням збудників або їхніх антигенів, а також недостатнім використанням лабораторних методів, які дають змогу вивчити інфекційний процес паралельно в плаценті, організмі матері, плода та новонародженого [7]. Залежні від багатьох факторів і мінливі взаємозв'язки в системі «мати—плацента—плід» уявляються нам досить складними та багатфакторними, а фізіологічні механізми їхнього формування і реалізації доведеться, мабуть, вивчати ще багатьом поколінням дослідників. Плацента виконує практично всі функції, притаманні організму матері, — дихальну, поживну, гормональну, захисну та інші. Під впливом несприятливих факторів у ній відбуваються два протилежно спрямовані процеси: з одного боку, порушення структури та функції, а з іншого — розвиток компенсаторно-захисних механізмів [2,9,10,21,25]. Фізіологічний перебіг гестації, стан плода під час вагітності та пологів значною мірою залежать від спроможності плаценти підтримувати на достатньому рівні функціональні здібності. Морфологічне та імуногістохімічне дослідження плаценти, у цьому зв'язку, можна використовувати як маркер впливу хронічно-

го інфекційного фактора на фетоплацентарний комплекс у цілому [15,17,20,23]. Більшість дослідників вважають, що вивчення особливостей морфології плаценти в жінок групи високого інфекційного ризику є «золотим стандартом» діагностування внутрішньоутробної інфекції [1,4–7,19,26].

Зниження експресії маркера CD34 спостерігається в плацентах при пролонгованій та істинно перенесеній вагітності, а це свідчить про виражені патоморфологічні порушення в плацентарному комплексі [3]. Одним із важливих параметрів функціональної активності плаценти є васкуляризація ворсинчастого хоріона, яку оцінюють за характером експресії ендотеліального маркера CD34. Це — маркер раннього диференціювання клітин-попередників гемопоезу, ендотеліальних клітин. Доведено індукуючу роль ендотеліальних молекул адгезії в процесі цитотрофобластичної інвазії [8]. Підвищення або зменшення експресії цього маркера свідчить про патологічні зміни в мікроциркуляторному руслі ворсинчастого хоріона. CD34 візуалізує ендотеліальне вистелення судин усіх типів: широких артеріол і венул у складі опорних ворсин, другого і третього порядку та проміжних гілок. У проміжних і термінальних гілках у 25–30% ворсин виявляють так звані синцитіокапілярні мембрани. Ворсини характеризуються зближенням, синцитіотрофобласт при цьому стоншений і формує найтонші ділянки плацентарного бар'єру, які забезпечують максимальну дифузійну здатність плаценти наприкінці вагітності [3].

Мета дослідження — оцінити макроскопічні, гістологічні, морфологічні й імуногістохімічні зміни плацент; вивчити особливості експресії маркера ендотеліальних клітин CD34 в судинному руслі вілльозного дерева плаценти в породіль з ІПСШ в анамнезі після прегравідарної підготовки перед циклами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано морфологічне, імуногістохімічне дослідження та рівень експресії CD34 плацент від породіль з ІПСШ в анамнезі. І (основна) група — 25 плацент від породіль, яким проведено прегравідарну підготовку перед циклом ДРТ, з акушерським та перинатальним супроводженням і розродженням відповідно до розроблених нами медико-організаційних алгоритмів, прогностичної методики та ліку-

вально-профілактичних схем; II (контрольна) група — 25 плацент від породіль, яким виконано загальноприйняті прогностичні та лікувально-профілактичні заходи.

У разі використання загальногістологічного методу матеріал оброблено в парафіновій заливці, зрізи пофарбовано гематоксилін-еозином і пікрофуксином за Ван Гізоном. За допомогою імуногістохімічних методів оцінено площу експресії та оптичну щільність CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент. У дослідженні плацент використано органометричний, макроскопічний, загальногістологічний методи.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за загальноприйнятими параметричними методами з використанням стандартного пакету «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 8.0» [14,16].

Результати дослідження та їх обговорення

Особливості прегравідарного фону, акушерські та перинатальні ускладнення, клініко-лабораторні маркери функціональної спроможності фетоплацентарного комплексу, показники гормонального та імунологічного гомеостазу вагітних, які становлять групу високого ризику щодо розвитку плацентарної недостатності інфекційного генезу, можна вважати відображенням складних адаптаційних компенсаторно-приспосувальних реакцій, на тлі яких розвивається гестація. Отже, для з'ясування фізіологічних механізмів формування приспосувально-захисних реакцій у системі «мати—плацента—плід» і патогенетичних особливостей їхніх порушень доцільним після розродження є вивчення морфофункціональної будови плаценти в цих вагітних. Остаточним підтвердженням описаних відмінностей перебігу вагітності, акушерських і перинатальних наслідків розродження у вагітних із ІПСШ в анамнезі [11], які отримували прегравідарну підготовку перед циклами ДРТ, є результати морфологічного та імуногістохімічного дослідження плацент цих жінок.

За отриманими результатами гістологічного дослідження плацент від жінок I групи переважали прояви компенсаторних процесів, відмічалася значно менша вираженість патоло-

гічних змін. У цілому, компенсаторно-приспосувальні реакції плаценти можна представити, як складний динамічний процес адаптації елементів плацентарного бар'єру, що включає зміни на субклітинному, клітинному і тканинному рівнях та спрямований на підтримку гомеостазу фетоплацентарної системи відповідно до потреб плода, який розвивається. Морфологічний субстрат компенсаторно-приспосувальних реакцій у нормі і при патології є подібним. При хронічній плацентарній недостатності рівень цих реакцій у плаценті знижується, хоча в периферичних відділах плаценти деякі показники її функціональної активності виявляються іноді навіть вищими, ніж у нормі. Очевидно, периферична частина плаценти є своєрідною резервною зоною для компенсаторних реакцій.

Плацентарно-плодовий коефіцієнт у жінок I групи був вірогідно вищим, ніж у жінок II групи, і становив 0,17 проти 0,15. Особливості морфологічного вивчення плацент у жінок досліджуваних груп наведено в таблиці. При гістологічному дослідженні плацент від жінок I групи відмічалася переважно морфологічна картина, характерна для початкової форми хронічної плацентарної недостатності. Патологічні зміни виражалися в потовщенні і розволокненні базальних мембран із відкладанням між ними аморфної та фібриноїдної речовини. У деяких судинах середнього калібру виявлялися тромби з наступним відкладенням кальцію та ущільненням навколишньої плацентарної тканини, відмічалася вогнищева відносна незрілість плаценти, яка характеризувалася нерівномірним дозріванням котиledonів у вигляді варіантів гіповаскуляризованих ворсинок і затримки структурно-функціональної спеціалізації синцитіотрофобласту. Спостерігалось зменшення розгалуження кровоносних судин, у результаті чого капіляри займали переважно центральне та парацентральне положення. Дистрофічні та некротичні процеси, із заміною хоріального епітелію фібриноїдними масами, виявлялись у незначній кількості кінцевих ворсин, що, імовірно, було проявом імунного захисту і відносилося до приспосувальних механізмів. На материнській частині плаценти виявлялися невеликі петрифікати.

Компенсаторні зміни морфологічно представлені субепітеліальним розташуванням капілярів дрібних ворсин; ангіоматозом середніх і дрібних ворсинок; розширенням отворів центральних розташованих капілярів; достовірним

Таблиця

Морфологічна оцінка структурних компонентів плаценти (бали)

Показник	Група жінок	
	I (n=25)	II (n=25)
Міжворсинчастий фібриноід	1,2±0,02**	3,0±0,01
Псевдоінфаркти	2,1±0,01**	4,2±0,02
Афункціональні зони	1,4±0,02**	3,2±0,02
Міжворсинчасті крововиливи	0,8±0,02**	2,6±0,02
Ангіоматоз	1,2±0,01**	2,2±0,01
Синцитіальні вузли	0,8±0,03**	2,6±0,01
Морфофункціональна активність синцитіотрофобласту	0,4±0,02**	2,8±0,01
Активність периферичного цитотрофобласту	0,6±0,03**	2,6±0,01
Судини опорних ворсин	0,8±0,02**	2,4±0,02
Термінальні спеціалізовані ворсини	1,2±0,02**	3,2±0,02
Кальцифікати	4,2±0,03	1,6±0,03**

Примітки: достовірність щодо II групи — *p<0,05; **p<0,01.

збільшенням відсоткового вмісту спеціалізованих термінальних ворсинок; синусоїдальним розширенням отворів капілярів дрібних ворсин; достовірним зменшенням об'єму строми.

У плацентах від жінок I групи переважали компенсаторно-приспосувальні процеси у вигляді помірного розширення та повнокров'я судин і набряку строми окремих ворсин, разом з ознаками їхньої функціональної гіперплазії, новоутворенням значної кількості термінальних ворсин малого діаметра, деякі з яких виявлялися недостатньо васкуляризованими. Більшість ворсин малого діаметра були вкриті синцитіотрофобластом, разом із підвищенням кількості синцитіальних бруньок у термінальних хоріальних ворсинах. Строма ворсин містила помірну кількість фібробластичних елементів, вогнища фіброзу та пучки сполучнотканинних і колагенових волокон. У разі збереження плацентарної архітекtonіки інколи зустрічалися відкладання фібриноїду на поверхні трофобласту і в міжворсинчастому просторі, що, на нашу думку, носило адаптаційно-приспосувальний характер і забезпечувало захист елементів плодового походження від материнської імунної агресії. Суттєвого зменшення межворсинчастого простору в усіх випадках не було, що разом із наявністю повноцінної розгалуженої хоріальної структури зумовлювало достатню площу ефективної поверхні для адекватного метаболічного обміну між матір'ю та плодом. Ознаки дистрофії децидуальних клітин і амніотичного епітелію не носили генералізованого характеру та супроводжувалися збільшенням кількості периферичних трофобластичних елементів у децидуальній оболонці, унаслідок другої хвилі їхньої міграції в спіральні артерії.

Стан вільозного дерева — один із важливих критеріїв повноцінності плаценти. У плацентах I групи спостерігалось збільшення генерацій проміжних зрілих і незрілих ворсин, характерних для більш ранніх термінів вагітності. Зміни в мікроциркуляторному руслі ворсин хоріона мали різний ступінь вираження — від слабкого до помірного та вираженого. У досліджуваних плацентах II групи спостерігалися такі інволюційно-дистрофічні зміни, як старі білі інфаркти, синцитіокапілярні мембрани в термінальних ворсинах хоріона, синцитіальні вузлики і бруньки, відкладення фібриноїду в інтравільозному просторі та солей кальцію в масах фібриноїду. Позитивне імунозабарвлення мишачих моноклональних антитіл до CD34 спостерігалось у всіх препаратах в ендотелії капілярів ворсинчастого хоріона. Встановлено, що ендотелій капілярів ворсинчастого хоріона в жінок II групи був менш залучений в експресію CD34, ніж у I групі. Найбільша площа експресії CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент спостерігалась в I групі і становила 9,49±0,47%, у II групі вона була меншою в 1,29 раза (7,34±0,15%; p<0,01). Найбільша оптична щільність експресії CD 34 у ворсинчастому хоріоні плацент відмічалась в жінок II групи (0,22±0,01 у.о.), яка перевищувала аналогічну в пацієнток I групи (0,20±0,01 у.о.) — в 1,25 раза (p<0,01).

У разі використання методів ДРТ, у зв'язку із застосуванням великої кількості гормональних препаратів та активацією інфекційних процесів, виникають патологічні зміни процесів імплантації, васкуляризації, а потім — плацентациї, що може привести до формування плацентарної дисфункції. Одним із важливих параметрів функціональної активності плаценти є васкуляризація ворсинчастого хоріона, яка оцінюється

за характером експресії ендотеліального маркера CD34. Отримані в проведеному дослідженні дані свідчать про більш інтенсивне накопичення CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент при зменшенні площі експресії. Статистично значуще збільшення площі експресії маркера CD34 в I групі порівняно з II групою, найімовірніше, свідчить про компенсацію процесів васкуляризації ворсинчастого хоріона (а це може розглядатися як показник збереження ростової і функціональної активності хоріона), а в подальшому — про збільшення функціональної активності плаценти в породіль I групи.

Висновки

Морфологічні зміни в плацентах жінок I групи максимально наближені до компенсаторно-приспосувальних при компенсованій формі плацентарної. Вони характеризуються збільшенням строми ворсинок, розширенням міжворсинчастого простору, збільшенням кількості котиледонів і наближенням їх до субепітеліаль-

ної поверхні ворсинок, збільшенням кількості синцитіальних вузликів та бруньок.

Особливостями експресії CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент від породіль I групи є зниження площі експресії CD34 з інтенсивністю, яка не відрізняється від фізіологічної, а в плацентах жінок II групи є одночасне зниження площі і збільшення інтенсивності експресії CD34.

Отже, на підставі отриманих даних можна вважати, що в разі прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ та комплексної корекції дисадаптаційних порушень у фетоплацентарному комплексі у вагітних із ІПСШ в анамнезі включаються всі структурні механізми адаптації плаценти, які дають змогу зберегти морфометричні та дифузійні показники ворсинчастого дерева на рівні стійкої компенсації, що є найважливішим пристосувальним засобом, який допомагає підтримувати життєздатність плода.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Ahababov RM. (2017). Profilaktyka ta likuvannya platsentarnoyi dysfunktsiyi u vahitnykh z infektsiyeyu nyzhn'oho viddilu sechovyvidnykh shlyakhiv [dysertatsiya]. Kyiv: Natsionalna medychna akademiya pisyadyploynoio osvity imeni P.L. Shupyka: 177.
- Ancheva IA. (2016). Klinicheskaya kharakteristika platsentarnoy disfunktsii s pozitsii tendentsiy sovremennogo akusherstva (obzor literatury). Bukovinskiy medichniy visnik. 20 (77): 196–199. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XX.1.77.2016.44>
- Burkitova AM, Polyakova VO, Bolotskikh VM, Kvetnoy IM. (2019). Osobennosti stroyeniya platsenty pri perenoshennoy beremennosti. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 68 (6): 73–86.
- Chernyak MM, Korchynska OO. (2015). Suchasnyy stan problemy platsentarnoyi dysfunktsiyi u zhinok z obtyazhenym akusherskym anamnezom. Probl klin pediatriyi. 4 (30): 42–48.
- Choux C, Carmignac V, Bruno C, Sagot P, Vaiman D, Fauque P. (2015). The placenta: phenotypic and epigenetic modifications induced by Assisted Reproductive Technologies throughout pregnancy. Clin. Epigenetics. 7 (1): 87.
- Didenko LV, Chernenko TS. (2018). Prohnozuvannya i profilaktyka uskladnen vahitnosti. Pediatriya, akusherstvo ta hinekol. 1: 52–53.
- Fedorova MV. (1997). Platsentarnaya nedostatochnost. Akusherstvo i ginekolog. 5: 40–43.
- Fedorova MV, Smirnova TL. (2013). Immunogistokhimicheskiye razlichiya platsent pri prolongirovannoy i istinno perenoshennoy beremennosti. Vestnik Chuvashskogo universiteta. 3: 560–563.
- Holovachuk OK, Kalinovska IV. (2014). Klinichna otsinka platsentarnoyi dysfunktsiyi u vahitnykh iz henitalnymy infektsiyamy. Perynatol pedyatr. 4: 31–33.
- Kim CJ, Romero R, Chaemsaithong P, Kim JS. (2015). Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. Am J Obstet Gynecol. 213 (4): 53–69. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.041.
- Krotik OI. (2022). Obstetric and perinatal outcomes of childbirth after ART in women with a history of sexually transmitted infections. Ukrainian Journal Health of Woman. 1 (158): 25–33. [Кротик ОІ. (2022). Акушерські та перинатальні наслідки розродження після ДРТ в жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі. Український журнал Здоров'я жінки. 1 (158): 25–33]. doi: 10.15574/HW.2022.158.25.
- Kulakov VI, Ordzhonikidze NV, Tyutyunik VI. (2004). Platsentarnaya nedostatochnost i infektsiya. Moskva: 494.
- Laba OV. (2021). Profilaktyka porushen fetoplasentarnoho kompleksu u zhinok iz ryzykom i zahrozoyu peredchasnykh polohiv (Ohlyad literatury). Reproduktyvne zdorovya zhinky. 2: 32–36.
- Lang TA, Sesik M. (2011). Kak opisyivat statistiku v meditsine. Rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov. Moskva: Prakticheskaya Meditsina: 480. [Ланг ТА, Сесик М. (2011). Как описывать статистику в медицине: руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Москва: Практическая Медицина: 480].
- Makarenko MV, Govseyev DA, Popovskiy AS. (2015). Rol urogenitalnoy infektsii v pregravidarnoy podgotovke zhenshchin fertilnogo vozrasta. Zdorovye zhenshchiny. 1 (97): 118–121.

16. Mintser AP. (2010). Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine. Prakticheskaya meditsina. 3: 41–45. [Минцер АП. (2010). Статистические методы исследования в клинической медицине. Практическая медицина. 3: 41–45].
17. Pekar AYU, Mitsoda RM. (2016). Osoblyvosti funktsionalnoho stanu fetoplatcentarnoho kompleksu u vahitnykh z Epshteyna—Barr virusnoyu infektsiyeyu. Zaporozhskyy med zhurn. 1: 64–67.
18. Rischuk SV, Kahiani EI, Tatarova NA, Mirskiy VE, Dudnichenko TA, Melnikova SE. (2016). Infektsionno-vospalitelnyye zabolovaniya zhenskikh polovyykh organov: obshchie i chastnyye voprosy infektsionnogo protsessa: uchebnoye posobie. St. Petersburg: Izd-vo SZGMU imeni II Mechnikova: 84.
19. Rozhkovska NM, Sadovnycha OO. (2014). Kliniko-morfologichni kharakterystyky fetoplatcentarnoho kompleksu u vahitnykh iz zalizodefitsytnoyu anemiyeyu na tli khronichnoyi urohenital'noyi infektsiyi. Dosyahnennya biol med. 1 (23): 58–61.
20. Shcherbyna MO, Vyhivska LA. (2018). Perynatalni infektsiyi — aktualna problema s'ohodennya. Akusherstvo. Hinekolo. Henetyka. 4 (2): 25–32.
21. Sukharyev AB, Hrinkevych TM. (2011). Vyskhidne infikuvannya ploda yak prychyna formuvannya platsentarnoyi nedostatnosti. Klinichni ta ekhohrafichni proyavy. Visn. Sum. derzh. un-tu. Ser. Medytsyna. 2: 124–127.
22. Sukhikh GT, Vanko LV, Khodzhayeva ZS. (2008). Endotelialnaya disfunktsiya v geneze perinatalnoy patologii. Akusherstvo i ginekolo. 5: 3–7.
23. Uenaka M, Morizane M, Tanimura K, et al. (2019). Histopathological analysis of placentas with congenital cytomegalovirus infection. Placenta. 75: 62–67. doi: 10.1016/j.placenta.2019.01.003.
24. WHO. (2016). World Health Organization. Global health sector strategy on sexually transmitted infections. Geneva: 64. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246296>.
25. Yakovleva EA, Demyna OV, Babadzhanyan EN, Yakovenko EA. (2017). Platsentarnaya dysfunktsiya. Mizhnar med zhurn. 23 (2): 47–51.
26. Yanyuta SM. (2002). Zatrymka rozvytku ploda (patohenez, prohnouzuvannya, profilaktyka i likuvannya). Avtoreferat. Kyiv: In-t pediatriyi, akusherstva ta hinekologiyi AMN Ukrayiny vydavets: 36.

Відомості про авторів:

Кротік Олена Ігорівна — к.мед.н., докторант каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-1677-6634>.

Стаття надійшла до редакції 26.05.2022 р.; прийнята до друку 17.09.2022 р.