

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
"BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY"
Індексований у міжнародних наукометричних базах:

Academy (Google Scholar)
Ukrainian Research&Academy Network
(URAN)
Academic Resource Index Research Bib

Index Copernicus International
Scientific Indexing Services
Включений до Ulrichsweb™ Global Serials
Directory

KLINICHNA TA
EKSPERIMENTAL'NA
PATOLOGIYA

CLINICAL & EXPERIMENTAL
PATHOLOGY

На всі статті, опубліковані в журналі «Клінічна та експериментальна патологія»,
встановлюються цифрові ідентифікатори DOI

Т. XX, № 3 (77), 2021

**Щоквартальний український
науково-медичний журнал.
Заснований у квітні 2002 року**

**Свідоцтво про державну реєстрацію
Серія КВ №6032 від 05.04.2002 р.**

Засновник і видавець: Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Головний редактор
С.С. Ткачук

Відповідальний секретар:
О.С. Хухліна

Секретар
Г.М. Лапа

Наукові редактори випуску:
д. мед. н., проф. О.І. Денисенко
д. мед. н., проф. В.М. Пашковський
д. мед. н., проф. І.Ю. Полянський

Редакційна колегія:

Булик Р.Є.
Власик Л.І.
Дейнека С.Є.
Денисенко О.І.
Іващук О.І.
Ілащук Т.О.
Колоскова О.К.
Коновчук В.М.
Масікевич Ю.Г.
Пашковський В.М.
Полянський І.Ю.
Сорокман Т.В.
Федів О.І.
Цигикало О.В.

Адреса редакції: 58002, Чернівці, пл. Театральна, 2, видавничий відділ БДМУ
Тел./факс: (0372) 553754. E-mail: tkachuk.svitlana14@bsmu.edu.ua; lapagalina46@gmail.com
Офіційний web-сайт журналу: <http://cep.bsmu.edu.ua>

Електронні копії опублікованих статей передаються до **Національної бібліотеки
ім. В.І. Вернадського** для вільного доступу в режимі on-line

Реферати статей публікуються в "**Українському реферативному журналі**", серія "Медицина"

Редакційна рада:

проф. А.В. Абрамов (Запоріжжя, Україна); проф. Е.М. Алієва (Баку, Азербайджан); проф. В.В. Братусь (Київ, Україна); проф. І.М. Катеренюк (Кишинів, Республіка Молдова); проф. Ю.М. Колесник (Запоріжжя, Україна); акад. АН ВШ України, проф. С.С. Костишин (Чернівці, Україна); чл.-кор. АМН України, проф. В.А. Міхньов (Київ, Україна); чл.-кор. НАМН України, проф. М.Г. Проданчук (Київ, Україна); акад. АМН, чл.-кор. НАН України, проф. О.Г. Резніков (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. В.Ф. Сагач (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. Р.С. Стойка (Львів, Україна); акад. НАМН, чл.-кор. НАН України, проф. М.Д. Тронько (Київ, Україна); проф. М.Р. Хара (Тернопіль, Україна); проф. В.В. Чоп'як (Львів, Україна); проф. В.О. Шидловський (Тернопіль, Україна); проф. В.О. Шумаков (Київ, Україна).

**Наказом Міністерства освіти і науки України від 11.07.2019 р., № 975
журнал "Клінічна та експериментальна патологія" включено до переліку
наукових фахових видань України, категорія Б**

Рекомендовано до друку та поширення через Інтернет рішенням Вченої ради Буковинського державного медичного університету (протокол № 1 від 26.08.2021 р.)

Матеріали друкуються українською,
російською та англійською мовами

Комп'ютерний набір і верстка –
В.Г. Майданюка

Рукописи рецензуються. Редколегія залишає
за собою право редагування

Наукове редагування – редакції

Передрук можливий за письмової згоди
редколегії

Редагування англійського тексту –
Г.М. Лапи

Коректор – І.В. Зінченко

Група технічно-інформаційного
забезпечення:
І.Б. Горбатюк
Л.І. Сидорчук
В.Д. Сорохан

ISSN 1727-4338

DOI 10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021

© "Клінічна та експериментальна патологія" (Клін. та експерим. патол.), 2021

© **Clinical and experimental pathology**
(**Clin. and experim. pathol.**), 2021

Founded in 2002

Publishing four issues a year

© "Клиническая и экспериментальная патология" (Клин. и эксперим. патол.), 2021

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК ІЗ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ У РАННІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В.М. Соловей

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:
прогнозування, невиношування, вагітність, ранні терміни гестації, перинатальний ризик.

Клінічна та експериментальна патологія 2021. Т.20, №3 (77). С. 96 - 105.

DOI:10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021.14

E-mail:
solovei.valentyna@bsmu.edu.ua

Мета роботи – проаналізувати сучасні погляди на механізми розвитку перинатальних ускладнень у жінок із невиношуванням вагітності в першому триместрі гестації з метою їх прогнозування.

Висновки. Показана необхідність подальшого вивчення цієї проблеми, з урахуванням етіопатогенезу, з метою розроблення алгоритмів прогнозування гестаційних ускладнень та вчасної діагностики, що дасть змогу покращити перинатальні наслідки. Тому пріоритетним завданням, спрямованим на зниження репродуктивних втрат, є профілактика невиношування вагітності шляхом пошуку нових скринінгових маркерів, які виявлятимуть доклінічні форми патології.

Ключевые слова:
прогнозирование, невынашивание, беременность, ранние сроки гестации, перинатальный риск.

Клиническая и экспериментальная патология 2021. Т.20, №3 (77). С. 96 - 105.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В РАННИЕ СРОКИ ГЕСТАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.М. Соловей

Цель работы – проанализировать современные взгляды на механизмы развития перинатальных осложнений с целью прогнозирования их у женщин с невынашиванием беременности в первом триместре гестации.

Выводы. Показана необходимость дальнейшего изучения данной проблемы с учетом этиопатогенеза, с целью разработки алгоритмов прогнозирования гестационных осложнений и своевременной диагностики, что позволит улучшить перинатальные исходы. Поэтому приоритетной задачей, направленной на снижение репродуктивных потерь, является профилактика невынашивания беременности путем поиска новых скрининговых маркеров, выявляющих доклинические формы патологии.

Key words:
prognosis, miscarriage, pregnancy, early gestation, perinatal risk.

Clinical and experimental pathology 2021. Vol.20, № 3 (77). P. 96 - 105.

PREDICTION OF PERINATAL COMPLICATIONS IN WOMEN WITH NONCARRYING OF PREGNANCY AT EARLY GESTATION TERMS (LITERATURE REVIEW)

V. M. Solovei

Objective – to analyze modern views on the mechanisms of perinatal complications' development in order to predict them in women with miscarriage in the first trimester of gestation.

Conclusions. The need for further study of this problem, taking into account the ethiopathogenesis, in order to develop algorithms for predicting gestational complications and timely diagnosis, which will improve perinatal outcomes, was shown. Therefore, the priority task, aimed at reducing reproductive losses, is the prevention of miscarriage by finding new screening markers that will detect preclinical forms of pathology.

Вступ

Невиношування вагітності є однією з найактуальніших проблем у сучасному акушерстві. На сьогодні питання прогнозування, запобігання та

профілактики перинатальних ускладнень потребують чіткого розуміння механізму розвитку та їх вплив на плід.

Своєчасна діагностика і розробка алгоритмів

прогнозування гестаційних ускладнень з урахуванням етіопатогенезу дасть змогу покращити перинатальні наслідки. Відомо, що жінки зі звичним невиношуванням в анамнезі характеризуються ускладненим перебігом наступної вагітності (передчасні пологи, гестаційний діабет, затримка росту плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, гестаційна артеріальна гіпертензія, преєклампсія, низька оцінка новонародженого за шкалою Апгар) [1].

Серед основних причин ранніх втрат вагітності виділяють генетичні фактори [2], аномалії розвитку матки, гіперпластичні процеси, внутрішньоматкові синехії, міому матки [3], інфекційно-запальні захворювання, зумовлені умовнопатогенними мікроорганізмами, що виявляються у 20% пацієнток і вірусно-бактеріальними асоціаціями – у 70%. При наявних хронічних запальних процесах у жінок, за даними ряду авторів, виявляються: стафілокок (15%); стафілокок в асоціації з кишковою паличкою (11,7%); ентерококи (7,2%); вірус простого герпесу (ВПГ) (20,5%); хламідії (15%); мікоплазми (6,1%); уреоплазми (6,6%); гарднерели (12,5%) [4]. Ендокринна патологія становить від 30% до 78,2%, що, залежно від походження, реалізується структурно-функціональною недостатністю жовтого тіла яєчника.

Нині в якості можливих етіологічних факторів переривання вагітності розглядаються гіпергомоцистемія, гіперпролактинемія, інсулінорезистентність, ожиріння, незадовільні показники спермограми, недостатність прогестерону, патологія щитовидної залози, імунні порушення. Незважаючи на значний інтерес дослідників до вивчення причин цієї патології, у 50% випадків етіологія залишається невстановленою, і в її основі лежать порушення імунітету [1, 5].

Мета роботи

Проаналізувати сучасні погляди на механізми розвитку перинатальних ускладнень у жінок із невиношуванням вагітності в першому триместрі гестації з метою їх прогнозування.

Основна частина

Одним із прогностичних критеріїв невиношування вагітності є стрес, який знижує продукцію прогестерону і призводить до порушення імунної толерантності материнського організму, будучи причиною відторгнення плода. При цьому стрес є етіологічним фактором рецидивуючих втрат вагітності протягом 3 тижнів після зачаття: збільшується ймовірність викидня у 2,7 раза, що пов'язано з підвищенням рівня кортизолу в матері вище від нормальних значень. При впливі стресового чинника активується перекисне окислення ліпідів. Вважається, що в цьому випадку медіатором служить нейропептид субстанція Р (SP), що виділяється нервовими закінченнями і призводить до збільшення вироблення фактора некрозу пухлини α (TNF- α) імунокомпетентними клітинами матково-плацентарного комплексу. Подібно до стресу, SP Клінічна та експериментальна патологія. 2021. Т.20, № 3 (77)

підвищувала частоту репродуктивних втрат за рахунок стимуляції вироблення TNF- α лімфоцитами. Оскільки макрофаги вносять значний вклад у синтез плацентарного TNF- α , а SP здатний модулювати їх функції, можна припустити, що абортотенний ефект цих клітин обумовлений індукцією запальної відповіді [1].

Доведено, що в розвитку ускладнень вагітності важливу роль відіграє порушення процесів апоптозу фетоплацентарного комплексу [6].

На сьогодні увагу вчених привертають імунні механізми самовільного переривання вагітності, які в половині випадків проявляються патологічними змінами на різних рівнях імунної системи і неадекватною реакцією материнського організму на антигени батька.

На ранніх термінах гестації серед імунних факторів, що призводять до втрати вагітності, виділяють аллоімунні, коли імунна відповідь спрямована проти плода. До них зараховують порушення у системі головного комплексу гістосумісності та в клітинно-імунному механізмі, зокрема у тій його частині, що стосується Т-хелперів. Інші фактори – аутоімунні, коли імунна материнська відповідь спрямована проти власних клітин і тканин. До цієї групи факторів зараховують: антифосфоліпідний синдром (АФС), антитіла (АТ) до β -хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЧ), АТ до прогестерону, тиреоїдних гормонів. Антифосфоліпідні АТ, вовчаковий антикоагулянт (ВА), антиспермальні АТ, антитиреоїдні АТ та інші імунологічні фактори сприяють репродуктивній дисфункції. Про існування двох класів лімфоцитів, які продукують різні цитокіни: Т-хелпери 1-го (Th1) і Т-хелпери 2-го (Th2) типів, відомо з середини 80-х років XIX століття. Th1 продукують інтерферон гама (IFN- γ), інтерлейкін-2 (IL-2), TNF- α , тоді як Th2 виробляють IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, які є протизапальними цитокінами. Диференціація клітин Th1 з попередника Т-хелперів (Th0) індукується IL-12, синтезується макрофагами і дендритними клітинами як реакція на антигенну стимуляцію. Клітини Th2 диференціюються під дією IL-4, який продукується базофілами і огрядними клітинами. Th1-клітини відіграють важливу роль у формуванні реакцій клітинного імунітету, які спрямовані проти вірусних і внутрішньоклітинних патогенів та беруть участь у реакціях гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ). Th2-клітини відповідають за реакції гуморального імунітету, підтримують проліферацію і диференціювання В-клітин, елімінацію позаклітинних патогенів та беруть участь у формуванні алергічних реакцій негайного типу.

У минулому столітті стало відомо, що вагітність являє собою «Th2-феномен»: кількість материнських Th1-клітин, що відповідають за цитотоксичні реакції, знижена при вагітності, що запобігає відторгненню плода, а кількість клітин Th2-клітин збільшується. Незважаючи на існування цієї гіпотези в сучасній літературі, згідно з якою Th2-девіація є основним механізмом захисту плода від материнських негативних реакцій. Місцеве оточення материнського фетального комплексу, представлене цитокінами Th2-

типу, необхідне як для регуляції інвазивного росту, так і для диференціювання трофобласта і формування альтернативно активованих макрофагів (M2). M2, у свою чергу, є основними джерелами чинників зростання цитокінів, підтримують необхідний баланс Th1- і Th2-клітин у плацентарного ложа, а також сприяють виробленню Th2-типу цитокінів T-лімфоцитами. Відомо, що макрофаги не тільки реалізують свої функції як фагоцити, але і беруть активну участь в імплантації, інвазії, плацентації та ангиогенезі [1, 7].

Вперше були відкриті макрофаги І.І. Мечниковим як клітини, основною функцією яких був фагоцитоз. При вагітності на ділянці імплантації вони являють собою головний клітинний компонент. Фіброзна і децидуальна тканини, які мають безпосередній контакт із плацентою, а також мезенхімальною стромою, багаті на макрофаги.

При фізіологічному перебігу вагітності децидуальна оболонка населяється лейкоцитами, при цьому макрофаги становлять до 30% на ділянці імплантації і зберігаються протягом усієї вагітності. Як представники вродженої імунної системи, вони відіграють важливу роль у захисті материнського організму від інфекцій. Відомо, що імплантація бластоцисти в ендометрій можлива за рахунок підвищеної продукції прозапальних цитокінів, а супресія цієї запальної відповіді призводить до дефектів імплантації. Макрофаги і моноцити відіграють істотну роль у захисті материнського організму від патогенів, беруть участь у різних типах запальних процесів, а також є антиген-презентуючими клітинами. Дослідження показали, що трофобластні клітини на ранніх термінах гестації інгібують продукцію прозапальних цитокінів, таких як TNF- α , моноцитами крові [8].

Для пояснення причин ранніх репродуктивних втрат на клітинно-тканинному рівні на сьогодні запропоновані такі механізми: надлишкова активність імунокомпетентних клітин, що негативно впливає на інвазивний трофобласт; шкідлива дію цитокінів на клітини трофобласту; а також судинні ефекти ряду цитокінів, що призводять до порушення матково-плацентарного кровотоку [1].

Є твердження, що у жінок із репродуктивними втратами в анамнезі виявляється переважання прозапальних цитокінів, що призводить до оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, змін у системі згортання крові, сприяючи неповноцінній інвазії і плацентації. Встановлено збільшення рівня сироваткового TNF- α з ранніх строків вагітності у жінок зі звичним невиношуванням в анамнезі порівняно з жінками з первинним викиднем в анамнезі. В інших дослідженнях виявлено, що поліморфізм TNF- α не має зв'язку з ризиком репродуктивних втрат [1].

В останні роки доведено, що в розвитку ускладнень вагітності істотну роль відіграє порушення процесів апоптозу фетоплацентарного комплексу. Водночас фізіологічні фактори-індуктори й інгібітори апоптозу в організмі засвідчують про те, що програмована загибель клітини залежить від співвідношення про-

та антиапоптичних факторів і від регуляторних внутрішньоклітинних механізмів [1].

Під час імплантації, інвазії і плацентації макрофаги фагоцитують апоптичні клітини, тим самим, запобігаючи звільненню проімуногенного і прозапального внутрішньоклітинного вмісту; утворюються в результаті інвазії трофобласту і трансформації спіральних артерій. Трофобластні клітини є резервуаром білків, які мають ознаки антигенної чужорідності для імунної системи матері, при звільненні яких внаслідок загибелі клітин відбувається посилення імунної відповіді, спрямованої проти ембріона [1, 8].

Окрім того, надмірний рівень апоптичних клітин часто призводить до неможливості повного очищення макрофагами матково-плацентарного комплексу від клітинного детриту, тому апоптичні клітини піддаються вторинному некрозу, пригнічуючи диференціювання трофобластних клітин. А отже, надлишковий апоптоз трофобласта здатний ініціювати системну запальну відповідь, посилюючи процеси імплантації, інвазії і плацентації. Відомо, що при фізіологічній вагітності фагоцитоз апоптозних клітин знижує вироблення прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-8 IL-12, TNF- α і IFN- γ) і збільшує секрецію імуносупресивних цитокінів (IL-10, IL-6, IL-1Ra). Можливість макрофагів впливати на загибель клітин регулюється ступенем поглинання апоптозних клітин [10]. Наприклад, макрофаги, стимульовані IFN- γ , ліпополісахаридами (ЛПС) або TNF- α , викликають апоптоз клітин і при їх поглинанні процес індукції апоптозу пригнічується.

При імплантації ембріона стромальні клітини ендометрія зазвичай піддаються апоптозу з формуванням протизапального мікрооточення, підвищуючи вироблення цитокінів Th2-типу і пригнічуючи прозапальні процеси протягом усієї вагітності. Це можливо перемиканням макрофагів на синтез таких цитокінів як IL-10, IL-4, IL-6 при фагоцитуванні клітин плаценти або стінки матки, що вступили в апоптоз. Отже, видалення апоптозних клітин на ділянці імплантації, здійснене моноцитами і макрофагами, сприяє благополучному існуванню плаценти впродовж усього гестаційного періоду, що пояснює «безконфліктну» взаємодію макрофагів і клітин трофобласту в зоні імплантації.

На додаток до вищесказаного, макрофаги захищають трофобласт від інфекційних агентів. Складність полягає в тому, що ця відповідь потребує ретельного регулювання, щоб запобігти пошкодженню плаценти, що відбувається у випадку інфікування. Здатність макрофагів продукувати прозапальні цитокіни у відповідь на бактеріальні продукти – ЛПС – контролюється клітинами трофобласту на ранніх термінах гестації. Низькі концентрації ЛПС не здійснюють негативного впливу на вагітність. Трофобласт сам може обмежувати запальну відповідь макрофагів, змінюючи профіль продукованих ними цитокінів. В експериментальних роботах показано, що високі концентрації ЛПС призводять до викидня через вивільнення токсичних ембріональних речовин і TNF- α макрофагами для

захисту материнського організму від тяжкої інфекції на шкоду розвитку вагітності [1, 8, 11].

Процеси апоптозу можуть бути структурно розподілені на три незалежні етапи: ініціація (каскад протеїнокіназ), ефекторна фаза (активація каспаз і нуклеаз) і деградація. При цьому індукторами апоптозу є і зовнішні (позаклітинні) сигнали, і внутрішні (внутрішньоклітинні) фактори. Сигнали сприймаються рецептором і послідовно передаються молекулам посередникам різного порядку, досягаючи ядра, де відбувається включення програми клітинної загибелі за рахунок активації «летальних» генів і супресії генів, які блокують реалізацію цієї програми.

Найбільш детально вивчена послідовність подій, що призводять до апоптозу в результаті взаємодії білків сімейства TNF зі специфічними рецепторами. Вивчено два шляхи реалізації ефекторної фази: зовнішній – рецептор-залежний сигнальний шлях, пов'язаний з участю рецепторів клітинної загибелі та внутрішній – мітохондріальний шлях.

Розвиток ефекторної фази по зовнішньому шляху відбувається за рахунок зв'язування рецептора зі специфічним лігандом з подальшою агрегацією рецептора і мультимолекулярного комплексу протеїнів.

Мітохондріальний або внутрішній шлях характеризується взаємодією між каспазами, проапоптотичними факторами з сімейства bcl-2 (Bax і Bad), цитохромом C, apoptosis inducing factor (AIF), які вивільняються мітохондріями. Достатня кількість білків bcl-2 експресується на зовнішній мітохондріальній мембрані, яка постійно виконує функцію захисту клітин від апоптозу за рахунок підтримки в інактивованому стані проапоптотичного білкового комплексу, у складі якого знаходиться прокаспаза-9, адаптер apoptotic protease activating factor-1 (Araf-1), AIF, цитохром C та інші фактори. У сімействі білків bcl-2 також є група апоптоз-опосередкованих факторів. Для переходу клітини в режим апоптозу необхідне зв'язування bcl-2, що нейтралізує його інгібуючу дію. Така взаємодія може здійснюватися будь-яким проапоптотичним фактором з групи bcl-2. У підсумку підвищується проникність мітохондріальної мембрани, вивільняється в цитоплазму цитохром C, зв'язування якого з Araf-1 призводить до активації каспази-9, яка в подальшому активує каспазу-3. При реалізації ефекторної фази мітохондріального шляху апоптозу зазвичай спостерігається збільшення концентрації Ca²⁺ в цитоплазмі, що призводить до активації клітинних протеаз і ендонуклеаз, що беруть участь в фазі деградації [8, 9].

Основна роль індукторів апоптозу відводиться лігандам з сімейства TNF (TNF- α , CD178, Trail, Tweak, LT α , LT β , 4-1BBL, LIGHT), які експресуються трофобластом, строною, моноцитами, макрофагами, Т-лімфоцитами [10]. Найбільш повно вивчений апоптоз в результаті взаємодії білків системи CD95-CD178, для якої невідомі інші функції, окрім індукції апоптозу клітини. Fas (CD95, APO-1) – мембранний білок, який має у своїй структурі цитоплазматичний, трансмембранний і позаклітинний домен. У

цитоплазматичному домені є гомологічний домен, необхідний для реалізації передачі сигналу смерті. При цьому внутрішньоклітинна частина рецептора пов'язана з клітинними ферментами, що викликають біохімічні зміни в молекулах білкових регуляторів. Fas також експресується на поверхні різних клітин: на тимоцитах, активованих Т- і В лімфоцитах, фібробластах, гепатоцитах, кератиноцитах, міелоїдних клітинах. Цей рецептор активується відповідним антигеном – Fas-лігандом (FasL, APO-1L, CD178), який є індуктором апоптозу. Мимовільні аборти супроводжуються підвищенням експресії Fas-L в децидуальних лімфоцитах і Fas у поза ворсинчастому трофобласті [8, 9, 11].

FasL експресується на натуральних кілерах і активованих Т- лімфоцитах. Незважаючи на значне число експериментальних робіт, в літературі відсутні дані про процеси регуляції апоптозу на системному рівні у жінок із загрозою переривання вагітності на ранніх термінах і репродуктивними втратами в анамнезі.

В імунній системі CD95 і CD178 залучені в регуляцію імунних механізмів і цитотоксичність, опосередковану Т-лімфоцитами. CD95 в основному експресується зрілими Т-лімфоцитами, зростаючи після активації CD178 та роблячи Т-клітини більш чутливими до апоптозу. Тому секреція CD178 трофобластом є одним із механізмів, за допомогою якого трофобласт здатний захистити себе від материнського імунного розпізнавання. При цьому апоптоз, опосередкований CD95-CD178-системою, може бути пов'язаний із материнською імунотолерантністю до плода. Клітини, які вступили в апоптоз, виявляються і в материнській, і в плодовій зоні плаценти протягом фізіологічної вагітності.

Наявність цих клітин асоційоване з різними стадіями розвитку плаценти, таких як інвазія трофобласту, трансформація спіральних артерій, диференціювання трофобласту. На ранніх термінах гестації апоптоз стромальних клітин ендометрія звільняє місце для зростаючого плодового яйця, вони експресують CD95. У невеликій кількості на поверхні трофобласту також експресується CD95, але цей шлях активації апоптозу в ньому заблокований, однак у присутності IFN- γ і TNF- α чутливість трофобласту підвищується до індукції апоптозу через систему CD95 - CD178. Встановлено, що мимовільні викидні супроводжуються збільшенням експресії CD95 у позаворсинчастому трофобласті.

Прозапальні цитокіни, такі як TNF- α , здатні збільшувати експресію CD95 на поверхні клітин трофобласту та ендотеліальних клітин. Експресують на своїй поверхні CD178 активовані макрофаги, здатні ініціювати апоптоз цих клітин, приводячи до дострокового переривання вагітності. Взаємодія CD95-CD178 призводить до апоптозу гладком'язових клітин під час інвазії позаворсинчастого трофобласту в м'язовий шар спіральних артерій, приводячи до їх гестаційної трансформації. Фібриноїдні зміни стінки цих артерій призводять до їх розширення, забезпечуючи необхідний кровотік у плаценті, незалежно від впливу судинозвужувальних факторів.

При відносній кількості CD178+ моноцитів $\leq 37,7\%$ прогнозується розвиток загрозливого пізнього викидня; при відносній кількості CD 178+ моноцитів $> 37,7\%$ прогнозується відсутність розвитку загрозливого пізнього викидня. Іншим шляхом індукції апоптозу є взаємодія LIGHT з його специфічними рецепторами. LIGHT – член суперсімейства TNF і є трансмембранним протеїном II типу, що продукується дендритними клітинами, моноцитами, гранулоцитами, активованими Т-клітинами. У якості специфічних функціональних рецепторів LIGHT відомі herpes virus entry mediator (HVEM) і lymphotoxin β receptor (LT β R) експресуються на активованих Т-клітинах, моноцитах, гранулоцитах, дендритних клітинах. Взаємодія LIGHT з LT β R призводить до апоптозу LT β R+ клітин, а зв'язування LIGHT з HVEM-позитивними клітинами призводить до активації і проліферації Т-лімфоцитів, що відіграє ключову роль у захисті клітин від інфекційних агентів [8, 11, 12]

Доведено, що LIGHT і його рецептори експресуються на клітинах трофобласта та ендотеліальних клітинах [1]. Decoy receptor 3 (DcR3) є іншим рецептором LIGHT. Відомо, що DcR3 належить до класу «рецепторів-пасток», отже, при зв'язуванні його з LIGHT, DcR3 нейтралізує його біологічний ефект, призводячи до пригнічення проведення апоптоз-індукуючого сигналу, опосередкованого LIGHT. DcR3 також, будучи членом суперсімейства TNF- α , не має трансмембранного домену.

Лігандами до DcR3, крім LIGHT, є CD178, а також інгібітор росту судинного ендотелію (VEGI). DcR3, перебуваючи в розчинній формі, послаблює взаємодію лігандів зі специфічними рецепторами, пригнічуючи їх біологічну активність. Тому розчинний DcR3 може індукувати запуск апоптозу по Fas-шляху. Також DcR3 здатний блокувати прозапальний ефект, викликаний FasL і VEGI.

Механізми регуляції апоптозу через систему LIGHT і DcR3 при вагітності до цього часу вивчені недостатньо. В одиничних роботах встановлено, що DcR3 експресуються на клітинах цито- і синцитіотрофобласту, ендотеліальних клітинах. Є припущення, що DcR3, можливо, бере участь у захисті трофобластних клітин від апоптозу, індукowanego LIGHT.

Особливості системної та місцевої продукції LIGHT виявлені при вагітності, ускладненій преєклампсією. Встановлено, що розвиток преєклампсії пов'язаний зі збільшенням рівня LIGHT у периферичній крові та тканині плаценти. Клітини трофобласту беруть участь в інвазивному процесі та демонструють часткову функціональну схожість із пухлинними клітинами. Якщо з певних причин процес апоптозу клітин інвазії трофобласту не обмежується, то залежно від ступеня зростання рівня LIGHT розвиваються ускладнення вагітності. Ранній спонтанний викидень, преєклампсія, синдром затримки росту плода мають аналогічні патогенетичні механізми, що асоціюються з недостатньою інвазією трофобласту [14]. Проте згідно досліджень Н.В. Батрак зі співавторами, загроза переривання не

супроводжувалася змінами сироваткового рівня LIGHT. Системна продукція LIGHT не залежить від характеру перебігу вагітності у пацієток зі звичним невиношуванням вагітності (ЗНВ) в анамнезі, а також від особливостей їх інфекційного статусу [1, 14].

У патогенезі акушерських ускладнень, а саме ЗНВ, важливу роль відіграють тромбофілії. Генетична природа ЗНВ включає кілька груп генів, відповідальних за невиношування вагітності. Поліморфізм генів факторів згортання (1691 G→A фактора V Leiden, 20210 G→A протромбіну, 455 G→A фібриногену β , інгібітору активатора плазміногену 1-го типу (PAI-1) супроводжується як розвитком венозних тромбоемболічних ускладнень, так і може призводити до виникнення суто акушерських ускладнень. Розвиток останніх пов'язаний із посиленням фізіологічної гіперкоагуляції під час вагітності, активацією процесів внутрішньосудинного тромбогенезу, порушенням глибини і якості імплантації, розвитку плаценти.

Відомо, що в жінок, що мали викидні до 12 тижнів вагітності, частіше ніж в інших трапляються такі акушерські ускладнення, як преєклампсія тяжкого ступеня, синдром затримки росту плода, внутрішньоутробна загибель плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти. За даними низки авторів, питома вага основних спадкових тромбофілій у структурі ЗНВ становить 40–70 % і є несприятливим фактором репродуктивних втрат, тромботичних ускладнень, низької якості життя.

Докази мультифакторіальної природи ЗНВ обґрунтовують необхідність розширити спектр аналізованих ДНК-поліморфізмів при встановленні причин невиношування за рахунок маркерів ендотеліальної дисфункції, артеріальної гіпертензії, патології фолатного циклу. Показано, що деякі тромбофілії, а особливо їхні поєднання, створюють значно вищий ризик для результатів вагітності. Пацієнткам, що мають генетично обумовлені фактори тромботичного ризику, показано динамічне дослідження стану системи гемостазу з визначенням рівня маркерів тромбінемії (Д-димер) [15, 16].

Інгібітор активатора плазміногену людини-1 (PAI-1) тісно пов'язаний з ембріональним розвитком та успішністю вагітності. У дослідженні Van Dijk (2020) [17] встановлено, що для варіантів мутації PAI-1 4G/5G та PAI-1 4G/4G існувала статистично значуща різниця між групами пацієнтів із невиношуванням. У пацієнтів із 3 або більше абортми співвідношення було вищим, ніж у пацієнтів із 2 абортми із ЗНВ. Результати Лоскутової Т.О. (2021), збігаються з дослідженням Zhao X (2020) [18], у яких встановлено зв'язок між поліморфізмом метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) та ЗНВ, наголошено на необхідності проводити визначення цього поліморфізму у жінок групи ризику для профілактики повторних втрат вагітності.

Важливим є не лише патологічні поліморфізми окремих генів, але і їх сумісний вплив, внаслідок якого має місце потенціювання їхньої дії. За обставин поєднаного впливу патологічних поліморфізмів

ризик невиношування вагітності збільшується, що і представлено в прогностичній моделі Лоскутової Т.О, яка має чутливість 68,81 % (95% ДІ: 59,22 - 77,34 %), а специфічність – 86,4% (95% ДІ: 76,32 - 98,14 %) [17, 18, 19].

Утробин М.В. у своїй роботі описує, що в оцінці ризику розвитку звичного викидня найбільше значення має розрахунок прогностичної цінності комбінації мутації гена МТНFR із підвищенням рівнів антитіл до Fc-фрагмента імуноглобуліну (прогностична цінність позитивного результату становила 50%; прогностична цінність негативного результату – 74,4%), мутації гена FII з підвищенням рівня антитіл до Fc-фрагмента імуноглобуліну (відповідно 100% і 73,7%), мутації гена FII з підвищенням рівня антитіл до тироглобуліну (відповідно 33,3% і 73,5%). У цьому дослідженні вперше виявлено комбінації мутацій генів PAI-1, FV, FII, МТНFR та підвищення рівня антитіл до Fc-фрагмента імуноглобуліну і / або тироглобуліну, що визначають підвищений ризик розвитку звичного викидня [20].

Прогностичні критерії переривання вагітності ранніх термінів з урахуванням вмісту триптофану і серотоніну в плазмі крові у жінок до появи клінічних симптомів загрози переривання були розроблені Ю.В. Кухарчик [21]. Згідно з результатами проведеного дослідження встановлено, що концентрація серотоніну нижче за 1,381 нмоль/л і триптофана нижче за 0,050 нмоль/л співвідноситься з клінічними проявами загрожуючого або самовільного викидня, а також наявністю переривання вагітності за типом вагітності, що не розвивається, абортів в ході, неповного викидня [21].

Відомими маркерами прогнозування гестаційних ускладнень є активні форми кисню, що зумовлюють розвиток оксидативного стресу – порушення балансу між продукцією вільних радикалів і факторів антиоксидантного захисту, та можуть самостійно чи разом з іншими факторами впливати на розвиток і функціональний стан фетоплацентарної системи [22].

Найбільш інформативними показниками для ранньої діагностики та прогнозування перинатальних ускладнень у жінок є параметри маткового кровотоку, рівень естрадіолу та тромбоцитів, рівні специфічних білків вагітності (вільного естріолу, β-хоріонічного гонадотропіну та РAPP-A) у сироватці

крові, ехографічні показники: локальний гіпертонус, відшарування хоріону та його об'єм, клінічні прояви загрози викидня (больовий синдром, геморагії). Для прогнозування плацентарної дисфункції має значення наявність сильного кореляційного зв'язку між об'ємом хоріону і показниками маткового кровотоку [23, 24, 28, 29, 30].

У медицині застосовують математичні моделі різних модифікацій для прогнозування. Використовують методи, що базуються на теоремі Байеса. Для диференційованого прогнозування двох можливих станів застосовують метод Вальда – послідовний статистичний аналіз та його модифікації, за якого аналізують лише однорідну інформацію. Патометричний алгоритм розпізнавання за Вальдом відрізняється від алгоритму за Байесом застосуванням «зупинки за Вальдом», яка полягає у тому, що послідовне перемноження співвідношень вірогідностей симптомів при станах А1(у жінки високий ризик не виношування вагітності (НВ)) і А2 (низький ризик НВ) припиняється після досягнення одного із двох діагностичних порогів, визначених, виходячи із заздалегідь обраного припустимого рівня діагностичних помилок ($\leq 5\%$).

Враховуючи, що у клінічній практиці здебільшого доводиться приймати рішення, виходячи із неоднорідної інформації, більш обґрунтованим є використання модифікації класичного послідовного аналізу (метод неоднорідного послідовного аналізу). Завдання алгоритму прогнозування – для конкретної жінки на підставі даних аналізу факторів ризику із певною заздалегідь встановленою вірогідністю вибрати одне з двох прогностичних рішень: перше – у жінки високий ризик НВ (стан А1), друге – низький ризик НВ (стан А2). Співвідношення вірогідностей, достатнє для прийняття гіпотез (стан А1 і стан А2), називають «порогами». Збір діагностичної інформації і перемноження відношень вірогідностей виявлених симптомів продовжують до досягнення одного із порогів. Величини порогів визначають за формулою, яка враховує ймовірність помилок, пов'язаних із хибнопозитивним і хибнонегативним результатом аналізу. У медичних дослідженнях ймовірність помилки сягає 0,05 [25].

Говсєєвим Д.О. розроблено шкалу для оцінки розвитку гестаційних ускладнень (табл. 1). При індивідуальній проспективній оцінці кількість балів 9 і вище вказує на високий ризик розвитку ускладнень

Таблиця 1

Шкала оцінки розвитку гестаційних ускладнень (Говсєєв Д.О., 2019)

Ознака	BP1	Шанс	ВШ2	ВП	Бал
Соціальні фактори					
Паління	1,44	15,7	8,44	7,44	7
Дефіцит маси тіла	1,09	2,75	1,34	1,3	1
Незарєєстрований шлюб	1,06	2,45	1,21	1,15	1
Акушерсько-гінекологічний анамнез					
Рубець на матці	1,12	3,0	1,46	1,44	1
Безпліддя	1,09	2,71	1,31	1,29	1

Мимовільні аборти	1,32	6,0	3,21	2,5	3
Три і більше мимовільних і/ або штучних абортів в анамнезі	1,26	4,88	2,46	2,39	2
Передчасні пологи	1,44	1,0	6,21	5,38	5
Преєклампсія	1,32	4,88	2,87	2,3	2
Соматичні захворювання					
Гіпертонічна хвороба	1,36	9,5	4,79	4,44	4
Ожиріння	1,23	4,26	2,2	2,02	2
Захворювання нирок	1,06	2,45	1,23	1,14	1
Анемія у ранні терміни вагітності	1,3	2,33	1,15	1,09	1
Результати скринінг-обстеження					
Сироваткова концентрація РАРР-А 2,2 мкг/мл у 10-11 тиж	1,21	3,29	1,91	1,36	1
Носійство <i>Clamylidia trachomatis</i>	1,22	4,4	2,18	1,97	2
Носійство <i>Toxoplasma gondii</i>	1,24	4,58	2,35	2,11	2
Додаткові лабораторні тести у ранні терміни вагітності					
Сироваткова концентрація стабільних метаболітів NO 8/2 мкМ/л	1,93	8,0	1,69	6,2	6
Сироваткова концентрація С-реактивного білка 8,0 мг/л	1,61	8,5	6,8	4,67	5
Сироваткова концентрація С-реактивного білка 2,9 мг/л	1,18	2,83	1,69	1,57	2

Примітки: ВР – відносний ризик, ВШ – відношення шансів, ВП – достовірність відмінностей

вагітності [26].

Отже, перинатальні аспекти невиношування вагітності, попри успіхи у вивченні патогенетичних механізмів, продовжують залишатися провідними у сучасному акушерстві. Формування груп ризику, розроблення алгоритмів прогнозування гестаційних ускладнень та своєчасна діагностика невиношування вагітності надасть можливість покращити перинатальні наслідки. Тому пріоритетним завданням, спрямованим на зниження репродуктивних втрат, є профілактика невиношування вагітності шляхом пошуку нових скринінгових маркерів, які виявлятимуть доклінічні форми патології.

Висновки

Показана необхідність подальшого вивчення цієї проблеми, з урахуванням етіопатогенезу, з метою розроблення алгоритмів прогнозування гестаційних ускладнень та вчасної діагностики, що дасть змогу покращити перинатальні наслідки. Тому пріоритетним завданням, спрямованим на зниження репродуктивних втрат, є профілактика невиношування вагітності шляхом пошуку нових скринінгових маркерів, які виявлятимуть доклінічні форми патології.

Список літератури

- Батрак НВ, Мальшкіна АІ, Сотнікова НЮ, Крошкіна НВ. Фактори ризику і імунологічні механізми угрози преривання вагітності на ранніх термінах і звичайного невиношування. Іваново; 2020. 120 с.
- Трифонов ЕА, Ганьжа ОА, Габидуліна ТВ, Дев'ятьєрова ЛЛ, Сотнікова ЛС, Степанов ВА. Генетичні фактори в розвитку звичайного невиношування вагітності: огляд даних мета-аналізів. Акушерство і гінекологія. 2017;4:14-20. doi: 10.18565/aig.2017.4.14-20
- Хириєва ПМ, Мартынов СА, Ежова ЛС, Адамян ЛВ. Клинико-морфологические особенности эндометрия при внутриматочных синехиях: оценка экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Акушерство и гинекология. 2018;9:48-54. doi: 10.18565/aig.2018.9.48-54
- Булаченко ОВ, Мунтян ОА. Прогнозування ризику преривання вагітності у жінок із звичайним невиношуванням в анамнезі. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2017;28:147-9.
- Булатова ЮС, Тетрашвили НК, Высоких МЮ. Провоспалительные факторы митохондриального происхождения в патогенезе привычных выкидышей и ранних преждевременных родов. Акушерство и гинекология. 2017;8:5-9. doi: 10.18565/aig.2018.4.42-48
- Atia TA. Placental apoptosis in recurrent miscarriage. Kaohsiung J Med Sci. 2017;33(9):449-52. doi: 10.1016/j.kjms.2017.06.012
- Менжинская ИВ, Ванько ЛВ. Антифосфолипидные антитела как диагностические маркеры акушерского антифосфолипидного синдрома. Акушерство и гинекология. 2019;2:5-12. doi: 10.18565/aig.2019.2.5-12
- 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):2376-86. doi: 10.3892/ijmm.2019.4146
- Булатова ЮС, Тетрашвили НК, Вишнякова ПА, Высоких МЮ, Марей МВ, Бобров МЮ, и др. Митохондриальные белки микровезикул плазмы периферической крови как триггеры асептических воспалительных реакций у женщин с угрожающим и привычным выкидышем и физиологическим Клинічна та експериментальна патологія. 2021. Т.20, № 3 (77)

- течением беременности. Акушерство и гинекология. 2018;4:42-8. doi: 10.18565/aig.2018.4.42-48
10. Karara JR, Tomas SZ, Marušić J, Roje D, Prusac IK. Fas and FasL expression in placentas complicated with intrauterine growth retardation with and without preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(7):1154-9. doi: 10.3109/14767058.2015.1038702
 11. Камилова МЯ, Рахматуллоева ДМ, Арабова СУ. Изменения плацентарных гормонов и маркеров апоптоза у женщин с угрозой прерывания беременности и отягощенным невынашиванием беременности. *Sciences of Europe.* 2017;1(14):45-8.
 12. Tao H, Liu X, Liu X, Liu W, Wu D, Wang R, et al. LncRNA MEG3 inhibits trophoblast invasion and trophoblast-mediated VSMC loss in uterine spiral artery remodeling. *Mol Reprod Dev.* 2019;86(6):686-95. doi: 10.1002/mrd.23147
 13. Chen MH, Kan HT, Liu CY, Yu WK, Lee SS, Wang JH, et al. Serum decoy receptor 3 is a biomarker for disease severity in nonatopic asthma patients. *J Formos Med Assoc.* 2017;116(1):49-56. doi: 10.1016/j.jfma.2016.01.007
 14. Yeh CC, Yang MJ, Lussier EC, Tsai HW, Lo PF, Hsieh SL, et al. Low plasma levels of decoy receptor 3 (DcR3) in the third trimester of pregnancy with preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(3):349-53. doi: 10.1016/j.tjog.2019.03.011
 15. Лоскутова ТО, Давиденко НВ, Крячкова НВ, Петулько АП. Прогноз звичного невиношування вагітності, асоційованого з генетичними формами тромбофілії. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;1:90-4. doi: 10.11603/24116-4944.2017.1.7336
 16. Bao SH, Chigirin N, Hoch V, Ahmed H, Frempong ST, Zhang M, et al. Uterine Radial Artery Resistance Index Predicts Reproductive Outcome in Women with Recurrent Pregnancy Losses and Thrombophilia. *BioMed Research International* [Internet]. 2019[cited 2021 Jun 29];2019:8787010. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2019/8787010.pdf> doi: 10.1155/2019/8787010
 17. Van Dijk M, Kolte A, Limpens J, Kirk E, Quenby S, van Wely M, et al. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020;26(3):356-67. doi: 10.1093/humupd/dmz048
 18. Zhao X, Zhao Y, Ping Y, Chen L, Feng X. Association between gene polymorphism of folate metabolism and recurrent spontaneous abortion in Asia. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020[cited 2021 Jun 30];99(40):e21962. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7535684/pdf/med-99-e21962.pdf> doi: 10.1097/md.00000000000021962
 19. Лоскутова ТО, Давиденко НВ, Чулков ОС. Прогнозування звичного невиношування вагітності. *Sciences of Europe.* 2021;2(63):25-31. doi: 10.24412/3162-2364-2021-63-2-25-31
 20. Утробин МВ, Юрьев СЮ. Возможности прогнозирования привычного выкидыша в предгравидарном периоде. *Бюллетень медицинской науки.* 2020;2:39-42.
 21. Кухарчик ЮВ. Биогенные амины в прогнозировании невынашивания беременности в I триместре. В: Лелевич ВВ, редактор. Материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 60-летию создания кафедры биологической химии ГрГМУ; 2019 Май 31; Гродно. Гродно; 2019, с. 180-3.
 22. Ткаченко АВ. Профілактика перинатальних втрат і акушерських ускладнень при вагітності двійнею [дисертація]. Київ; 2021. 353 с.
 23. Рубан ЯА. Плацентарна дисфункція після допоміжних репродуктивних технологій: прогнозування, тактика ведення вагітності і розродження [дисертація]. Київ; 2021. 306 с.
 24. Борзенко ІБ. Прогнозування та рання діагностика плацентарної дисфункції (огляд літератури). *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2020;5(2):7-17. doi: 10.26693/jmbs05.02.007
 25. Герзанич СО, Мулеса ОЮ. Алгоритм прогнозування невиношування вагітності в умовах природного йодного дефіциту. *Здоровье женщины.* 2018;8:48-51. doi: 10.15574/HW.2018.134.48
 26. Говсєєв ДО. Прогнозування повторних ускладнень гестації у жінок з високим перинатальним ризиком. *Современная педиатрия.* 2019;3:25-9. doi: 10.15574/SP.2019.99.25
 27. Литвин НВ. Діагностика та профілактика відшарування хоріона у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій [дисертація]. Івано-Франківськ; 2017. 211 с.
 28. Литвин НВ. Оцінка специфічних білків вагітності для прогнозування ранніх репродуктивних втрат у жінок, включених у програму допоміжних репродуктивних технологій. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.* 2017;1:99-103.
 29. Дука ЮМ. Прогнозування ризиків переривання вагітності у вагітних жінок із загрозою невиношування вагітності залежно від маси тіла жінки. *Sciences of Europe.* 2017;2(19):55-62.
 30. Гичка НМ. Особливості вагітності, пологів, стану плода та новонародженого у жінок з невиношуванням в анамнезі (Ретроспективний аналіз). *Здоровье женщины.* 2019;3:44-8. doi: 10.15574/HW.2019.139.44

References

1. Batrak NV, Malyshkina AI, Sotnikova NYu, Kroshkina NV. Faktory riska i immunologicheskie mekhanizmy ugrozy preryvaniya beremennosti rannikh srokov i privychnogo nevnashivaniya [Risk factors and immunological mechanisms of the threat of early termination of pregnancy and recurrent miscarriage]. Ivanovo; 2020. 120 p. (in Russian)
2. Trifonova EA, Ganzha OA, Gabdulina TV, Devyatyarova LL, Sotnikova LS, Stepanov VA. Geneticheskie faktory v razvitii privychnogo nevnashivaniya beremennosti: obzor dannykh meta-analizov [Genetic factors in the development of recurrent miscarriage: an overview of the data of meta-analyses]. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2017;4:14-20. doi: 10.18565/aig.2017.4.14-20 (in Russian)
3. Khirieva PM, Martynov SA, Ezhova LS, Adamyan LV. Kliniko-morfologicheskie osobennosti endometriya pri vnutrimatochnykh sinekhiyakh: otsenka ekspressii estrogenovykh i progesteronovykh receptorov [Clinical and morphological characteristics of the endometrium in intrauterine synechia: evaluation of the expression of estrogen and progesterone receptors]. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2018;9:48-54. doi: 10.18565/aig.2018.9.48-54 (in Russian)
4. Bulavenko OV, Muntian OA. Prohnozuvannia ryzyku prereryvannia vahitnosti u zhinok iz zvychnym nevnoshuvanniam v anamnezi [Prediction of the risk of abortion in women with recurrent miscarriage]. *Biomedical and Biosocial Anthropology.* 2017;28:147-9. (in Ukrainian)
5. Bulatova YS, Tetrushvili NK, Vysokikh MY. Provospalitel'nye faktory mitokhondrial'nogo proiskhozhdeniya v patogeneze privychnykh vykidyshey i rannikh prezhddevremennykh rodov [Pro-inflammatory factors of mitochondrial origin in the pathogenesis of recurrent miscarriages and early preterm birth]. *Akusherstvo i Ginekologiya.* doi: 10.18565/aig.2018.4.42-48 (in Russian)
6. Atia TA. Placental apoptosis in recurrent miscarriage. *Kaohsiung J Med Sci.* 2017;33(9):449-52. doi: 10.1016/j.kjms.2017.06.012
7. Menzhinskaya IV, Vanko LV. Antifosfolipidnye antitela kak

- diagnosticheskie markery akusherskogo antifosfolipidnogo sindroma [Antiphospholipid antibodies as diagnostic markers for obstetric antiphospholipid syndrome]. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2019;2:5-12. doi: 10.18565/aig.2019.2.5-12 (in Russian)
8. 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):2376-86. doi: 10.3892/ijmm.2019.4146
 9. Bulatova YS, Tetrushvili NK, Vishnyakova PA, Vysokikh MY, Marei MV, Bobrov MYu, et al. Mitochondrialnye belki mikrovezikul plazmy perifericheskoy krovi kak triggery asepticheskikh vospalitel'nykh reaktsiy u zhenshchin s ugrozhayushchim i privychnym vykidysheh i fiziologicheskim techeniem beremennosti [Mitochondrial proteins of peripheral plasma microvesicles as triggers of aseptic inflammatory responses in women with threatened, recurrent abortion and physiological pregnancy]. *Akusherstvo i Ginekologiya*. doi: 10.18565/aig.2018.4.42-48 (in Russian)
 10. Karara JR, Tomas SZ, Marušić J, Roje D, Prusac IK. Fas and FasL expression in placentas complicated with intrauterine growth retardation with and without preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(7):1154-9. doi: 10.3109/14767058.2015.1038702
 11. Kamilova MY, Rakhmatulloeva DM, Arabova SU. Izmeneniya platsentarnykh hormonov i markerov apoptoza u zhenshchin s ugrozoy preryvaniya beremennosti i otyagoshchennym nevnashivaniem beremennosti [Changes of placental hormones and apoptosis markers in women with the threat of abortion and aggravated miscarriages]. *Sciences of Europe*. 2017;1(14):45-8. (in Russian)
 12. Tao H, Liu X, Liu X, Liu W, Wu D, Wang R, et al. LncRNA MEG3 inhibits trophoblast invasion and trophoblast-mediated VSMC loss in uterine spiral artery remodeling. *Mol Reprod Dev*. 2019;86(6):686-95. doi: 10.1002/mrd.23147
 13. Chen MH, Kan HT, Liu CY, Yu WK, Lee SS, Wang JH, et al. Serum decoy receptor 3 is a biomarker for disease severity in nonatopic asthma patients. *J Formos Med Assoc*. 2017;116(1):49-56. doi: 10.1016/j.jfma.2016.01.007
 14. Yeh CC, Yang MJ, Lussier EC, Tsai HW, Lo PF, Hsieh SL, et al. Low plasma levels of decoy receptor 3 (DcR3) in the third trimester of pregnancy with preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(3):349-53. doi: 10.1016/j.tjog.2019.03.011
 15. Loskutova TO, Davydenko NV, Kriachkova NV, Petul'ko AP. Prohnoz zvychnoho nevnoshuvannya vahitnosti, asotsiovanoho z henetychnymy formamy trombofilii [Prognosis of recurrent pregnancy loss associated with heredity thrombophilia]. *Aktual'ni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii*. 2017;1:90-4. doi: 10.11603/24116-4944.2017.1.7336 (in Ukrainian)
 16. Bao SH, Chigirin N, Hoch V, Ahmed H, Frempong ST, Zhang M, et al. Uterine Radial Artery Resistance Index Predicts Reproductive Outcome in Women with Recurrent Pregnancy Losses and Thrombophilia. *BioMed Research International* [Internet]. 2019[cited 2021 Jun 29];2019:8787010. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2019/8787010.pdf> doi: 10.1155/2019/8787010
 17. Van Dijk M, Kolte A, Limpens J, Kirk E, Quenby S, van Wely M, et al. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):356-67. doi: 10.1093/humupd/dmz048
 18. Zhao X, Zhao Y, Ping Y, Chen L, Feng X. Association between gene polymorphism of folate metabolism and recurrent spontaneous abortion in Asia. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020[cited 2021 Jun 30];99(40):e21962. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7535684/pdf/medi-99-e21962.pdf> doi: 10.1097/md.00000000000021962
 19. Loskutova T, Davydenko N, Chulkov O. Prohnozuvannya zvychnoho nevnoshuvannya vahitnosti [Prediction of recurrent miscarriage]. *Sciences of Europe*. 2021;2(63):25-31. doi: 10.24412/3162-2364-2021-63-2-25-31 (in Ukrainian)
 20. Utrobin MV, Yur'ev SYu. Vozmozhnosti prognozirovaniya privychnogo vykidysya v predgravidarnom periode [Possibilities for predicting habitual miscarriage in the pregravid period]. *Byulleten' meditsinskoy nauki*. 2020;2:39-42. (in Russian)
 21. Kukharchik YuV. Biogenne aminy v prognozirovanii nevnashivaniya beremennosti v I trimestre [Biogenic amines in predicting miscarriage in the first trimester]. V: Lelevich VV, redaktor. *Materialy nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem, posvyashch. 60-letiyu stozdaniya kafedry biologicheskoy khimii GrGMU*; 2019 May 31; Grodno. Grodno; 2019, p. 180-3. (in Russian)
 22. Tkachenko AV. Profilaktyka perynatal'nykh vtrat i akushers'kykh uskladnen' pry vahitnosti dviineyu [Prevention of perinatal losses and obstetric complications during twin pregnancy] [dysertatsiia]. Kiev; 2021. 353 p. (in Ukrainian)
 23. Ruban YaA. Platsentarna dysfunktsiia pislia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii: prohnozuvannya, taktyka vedennia vahitnosti i rozrodzhennia [Placenta disfunction after auxiliary genesial technologies: prognostication, tactic of conduct of pregnancy and delivery] [dysertatsiia]. Kiev; 2021. 306 p. (in Ukrainian)
 24. Borzenko IB. Prohnozuvannya ta rannia diahnozyka platsentarnoi dysfunktsii (ohliad literatury) [Prediction and Early Diagnosis of Placental Dysfunction (Literature Review)]. *Ukrains'kyi Zhurnal Medytsyny, Biolohii ta Sportu*. 2020;5(2):7-17. doi: 10.26693/jmbs05.02.007 (in Ukrainian)
 25. Gerzanych SO, Mulesa OYu. Alhorytm prohnozuvannya nevnoshuvannya vahitnosti v umovakh pryrodnoho yodnoho defitsytu [The logistic model for prediction of miscarriage in conditions of natural iodine deficiency]. *Health of Woman*. 2018;8:48-51. doi: 10.15574/HW.2018.134.48 (in Ukrainian)
 26. Govseev DA. Prohnozuvannya povtornykh uskladnen' hestatsii u zhinok z vysokym perynatal'nym ryzykom [Forecasting of repeated complications at women with high perinatal risk]. *Sovremennaya pediatriya*. 2019;3:25-9. doi: 10.15574/SP.2019.99.25 (in Ukrainian)
 27. Lytvyn NV. Diahnozyka ta profilaktyka vidsharuvannya khoriona u zhinok pislia zastosuvannya dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii [Diagnosis and prophylaxis of chorionic detachment in women after the use of assisted reproductive technologies] [dysertatsiia]. Ivano-Frankiv's'k; 2017. 211 p. (in Ukrainian)
 28. Lytvyn NV. Otsinka spetsyfychnykh bilkiv vahitnosti dlia prohnozuvannya rannikh reproduktyvnykh vtrat u zhinok, vkluchenykh u prohramu dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii [Prognosis and prevention of trophoblast invasia processes and early reproductive losses in women with treated infertility included into the program of assisted reproductive technologies]. *Scientific digest of Association of obstetricians and gynaecologists of Ukraine*. 2017;1:99-103. (in Ukrainian)
 29. Duka YM. Prohnozuvannya ryzykiv pereryvannya vahitnosti u vahitnykh zhinok iz zahrozoiu nevnoshuvannya vahitnosti zalezno vid masy tila zhinky [Prediction of pregnancy of pregnancy in pregnant women with thereat of injection pregnancy depending on the weight of the body of the woman]. *Sciences of Europe*. 2017;2(19):55-62. (in Ukrainian)
 30. Hychka NM. Osoblyvosti vahitnosti, polohiv, stanu ploda ta novonarozhzenoho u zhinok z nevnoshuvanniam v anamnezi (Retrospektyvnyi analiz) [Features of pregnancy, delivery, the condition of the fetus and newborn in women with miscarriage in history (Retrospective analysis)]. *Health of Woman*. 2019;3:44-8. doi: 10.15574/HW.2019.139.44 (in Ukrainian)

Відомості про автора:

Соловей В.М. – асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторе:

Соловей В.М. – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Information about the autor:

Solovei V.M. – Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 27.07.2021 р.

Рецензент – проф. Юзько О.М.

© В.М. Соловей, 2021

