

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КОЗАР ОЛЕГ МИХАЙЛОВИЧ

УДК 618.398-06:618.36]-08-092

**ДИСЕРТАЦІЯ
ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В СИСТЕМІ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД ПРИ
ТЕРМІНІ ВАГІТНОСТІ БІЛЬШЕ 40 ТИЖНІВ І ПАТОГЕНЕТИЧНО
ОБґРУНТОВАНІ МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ**

222 — Медицина

22 — Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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


_____ О.М. Козар

Науковий керівник Каліновська Ірина Валентинівна, доктор медичних наук,
професор

Чернівці — 2026

АНОТАЦІЯ

Козар О.М. Функціональні зміни в системі мати-плацента-плід при терміні вагітності більше 40 тижнів і патогенетично обґрунтовані методи їх корекції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 Охорона здоров'я) – Буковинський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Чернівці, 2026.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Буковинського державного медичного університету МОЗ України, Чернівці, 2026.

В сучасній медицині питання щодо функціональних змін в системі мати-плацента-плід при терміні вагітності більше 40 тижнів досі залишаються актуальними. Згідно із науковими даними, частота пологів при вагітності, яка триває більше 40 тижнів, становить приблизно 5-15 % від загальної кількості пологів, а частота переношеної вагітності при цьому складає близько 1,5-4 %. Також варто звернути увагу на те, що із збільшенням терміну вагітності ризику розвитку перинатальних ускладнень зростають. Згідно наукових даних частота перинатальної смертності після 41 тижня вагітності зростає у 1,5-2 рази, а після 42 тижнів – приблизно у 3-4 рази порівняно з пологами, які відбулись на 37-40 тижнях вагітності.

Зазначені показники вказують на актуальність даної проблеми, важливість розуміння чинників ризику, які можуть призвести до функціональних змін фетоплацентарного комплексу, а також можливих ускладнень. Зокрема, сьогодні лікарі та науковці все більше приділяють увагу тому, щоб розробити нові методи діагностики функціонального стану фетоплацентарного комплексу та створити оптимальні методики ведення вагітності при її пролонгуванні та переношенні.

Ця проблема особливо важлива, оскільки вагітність, яка триває понад 40 тижнів пов'язана із динамічними структурно-функціональними змінами в системі мати-плацента-плід, що призводять до виникнення таких ускладнень як порушення кровотоку у фетоплацентарному комплексі, розвитку дисфункції

плаценти та дистресу плода під час вагітності та пологів. Як наслідок цих ускладнень зростають частота розродження шляхом оперативного втручання та показники перинатальної захворюваності та смертності.

Також за умов пролонгованої та перенесеної вагітності відбуваються порушення адаптаційних механізмів плода, що знижує його компенсаторні можливості під час вагітності та пологів. На такому фоні навіть незначні зміни у матково-плацентарному кровообігу можуть викликати гіпоксичні стани, що негативно впливають на перебіг неонатального періоду та майбутній розвиток дитини.

Система мати-плацента-плід функціонує як взаємопов'язаний єдиний комплекс, в якому наприкінці гестації відбуваються нейроендокринні, імунологічні та гемодинамічні зміни, що готують організм вагітної та плода до пологів. Проте після 40 тижнів вагітності у частини жінок трапляються дисрегуляторні зміни в роботі цих показників, що призводить до виснаження адаптаційних можливостей фетоплацентарної системи.

Фетоплацентарний комплекс працює на підтримку середовища, яке є оптимальним для внутрішньоутробного розвитку плода. Порушення роботи між організмом вагітної, плодом і плацентою веде до змін метаболічних процесів, що призводить до розвитку плацентарної недостатності та зниженню ефективності газообміну та транспорту поживних речовин.

Після 40 тижнів вагітності у плаценті відбуваються інволютивні зміни – розвиток фіброзу та склерозу плацентарної тканини, редукція судинної мережі ворсин, і як наслідок, зменшення ефективної площі газообміну. Зниження васкуляризації хоріальних ворсинок приблизно на 20-35% призводить до підвищення судинного опору у судинах плаценти. У результаті такого патологічного процесу відбувається порушення транспортування кисню та поживних речовин до плода, що являється чинником ризику виникнення внутрішньоутробної затримки розвитку плода та дистресу плода. Такі зміни у плаценті є наслідком тривалого функціонування цього органа за умов закінчення гестаційного періоду. Вони супроводжуються змінами у структурі ворсинчастого

дерева, порушенням мікроциркуляції у тканині плаценти та зниженням її метаболічної функції.

Зміни у фетоплацентарному комплексі, які відбуваються після 40 тижнів вагітності підвищують ризики слабкості пологової діяльності, дискоординованих маткових скорочень, травм пологових шляхів та післяпологових кровотеч. Частота розродження шляхом кесарського розтину при вагітності, яка триває понад 41 тиждень досягає 30-40%, що значно перевищує аналогічний показник при розродженні у терміні вагітності 37-40 тижнів.

При вагітності більше 40 тижнів лікареві акушеру-гінекологу потрібно своєчасно оцінити стан вагітної та плода, а також визначити оптимальну тактику ведення. Тому дослідження функціонального стану системи мати-плацента-плід є важливим для попередження розвитку ускладнень під час вагітності та пологів.

Метою дослідження було оптимізувати методи діагностики та корекції функціонального стану системи мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів.

Для досягнення цієї мети передбачалось проведення комплексного клініко-інструментального та генетичного дослідження, вивчення гемодинамічних та морфологічних змін функціонування фетоплацентарного комплексу при вагітності більше 40 тижнів.

У дослідженні взяли участь 100 вагітних, які перебували на стаціонарному лікуванні у комунальному некомерційному підприємстві “Чернівецький обласний перинатальний центр”. Основну групу дослідження становили 50 жінок із вагітністю понад 40 тижнів, а групу контролю – 50 жінок із терміном вагітності 37-40 тижнів.

Формування даних груп дослідження проводили з урахуванням анамнезу, особливостей перебігу вагітності та відсутності тяжкої супутньої патології, що могла вплинути на результати дослідження.

Пацієнткам обох груп дослідження було проведено комплексне обстеження, що включало клінічні, генетичні, інструментальні та морфологічні дослідження.

Загальноклінічне обстеження включало збір анамнезу, аналіз соматичного та акушерсько-гінекологічного статусу, оцінку перебігу вагітності та пологів.

Для визначення та оцінки фетометричних показників, об'єму навколоплідних вод, ступеня зрілості плаценти та її товщини було проведено ультразвукове дослідження вагітних у відповідні до групи обстеження терміни вагітності. Було встановлено, що у основній групі дослідження товщина плаценти зменшувалась приблизно на 7-8%, що становило статистично значущу різницю з групою контролю.

Доплерометричне дослідження, проведене у обох групах дослідження, вказує на підвищення показників судинного опору у артерії пуповини у жінок з терміном вагітності більше 40 тижнів. Систоло-діастолічне співвідношення у артерії пуповини підвищується приблизно у 1,2 рази, індекс резистентності та пульсаційний індекс – на 11-12% порівняно з вагітністю в терміні 37-40 тижнів, що свідчить про порушення кровоплину у фетоплацентарному комплексі.

Проведені дослідження поліморфізму гена ангіотензинперетворюючого ферменту у вагітних дозволило встановити взаємозв'язок між наявності певного варіанта цього гена та показниками доплерометрії фетоплацентарного комплексу. Зокрема визначено, що у носіїв DD - генотипу індекс резистентності у плацентарних судинах був вищим приблизно на 14-17%, порівняно з жінками з генотипом ID чи II, що може свідчити про можливу роль генетичних чинників у розвитку порушень фетоплацентарного комплексу.

Гістологічне дослідження плаценти дозволило встановити, що у жінок з терміном вагітності більше 40 тижнів відзначаються зменшення кількості термінальних “спеціалізованих” ворсинок на 12-13% та збільшення кількості утворення міжворсинчастого фібриноїду плаценти у понад 2 рази. Також виявлено зменшення васкуляризації хоріальних ворсин плаценти приблизно на 18-19%, що підтверджує розвиток дисфункції плаценти.

Імуногістохімічні методи дослідження показали підвищення експресії маркерів апоптозу, при вагітності більше 40 тижнів, приблизно на 88-89%, що вказує на активні дегенеративні процеси у тканині плаценти.

На основі отриманих даних комплексного аналізу анамнестичних, клінічних, генетичних, ультразвукових та морфологічних даних було створено прогностичну модель виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів. Чутливість такої моделі становила 82,4%, специфічність – 78,6%, а загальна прогностична точність – 80,5%.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у комплексному дослідженні функціонального стану системи мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів із врахуванням анамнестичних, клінічних, генетичних, ультразвукових та морфологічних показників. Вперше було проведено генетичні дослідження при вагітності в терміні більше 40 тижнів та визначений їх взаємозв'язок та взаємний вплив з морфологічними, ультразвуковими та доплерометричними показниками, а також їх значення в перебігу вагітності більше 40 тижнів. Також в результаті проведеного аналізу анамнестичних даних, результатів генетичного, доплерометричного та ультразвукового дослідження вперше створено прогностичну модель виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів. На підставі отриманих результатів розширено можливості ранньої діагностики, прогнозування та профілактики порушень у системі мати-плацента-плід при вагітності терміном понад 40 тижнів, що дозволяє визначити групу підвищеного ризику розвитку ускладнень вагітності та своєчасно вибрати оптимальну тактику ведення вагітності.

Розроблена на основі отриманих даних прогностична модель дозволяє оцінити ймовірність розвитку патологічного перебігу вагітності після 40 тижнів та своєчасно визначити оптимальну тактику ведення вагітної.

Отримані результати стали підґрунтям для розробки патогенетично обґрунтованих підходів до корекції порушень функціонального стану системи мати-плаценти-плід, що включають застосування амінокислот та антиагрегантів для покращення мікроциркуляції, антиоксидантних засобів (вітамінні препарати) та лікування супутньої патології відповідно до чинних клінічних протоколів.

Результати дослідження впроваджені у навчальний процес Буковинського державного медичного університету та у практичну діяльність діагностично-лікувально-профілактичних закладів Чернівецької області.

Ключові слова: вагітність, пролонгована вагітність, переношена вагітність, профілактика, лікування, плацентарна дисфункція, фетоплацентарний комплекс, безпліддя, хоріон, поліморфізм генів, менструальний цикл, ультразвукова діагностика, плацента, прогнозування.

ANNOTATION

Kozar O.M. Functional changes in the mother-placenta-fetus system at gestational age of more than 40 weeks and pathogenetically justified methods for their correction. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in medicine - specialty 222 - Medicine (22 Health Care) - Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2026.

The defense will take place at the specialized academic council of the Bukovinian State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2026.

In modern medicine, questions regarding functional changes in the mother-placenta-fetus system at a gestation period of more than 40 weeks still remain relevant. According to scientific data, the frequency of births in pregnancies that last more than 40 weeks is approximately 5-15% of the total number of births, and the frequency of delayed pregnancies is about 1.5-4%. It is also worth paying attention to the fact that the risk of developing perinatal complications increases with the increase in pregnancy. According to scientific data, the frequency of perinatal mortality after 41 weeks of pregnancy increases by 1.5-2 times, and after 42 weeks - by approximately 3-4 times compared to births that took place at 37-40 weeks of pregnancy.

These indicators indicate the relevance of this problem, the importance of understanding risk factors that can lead to functional changes in the fetoplacental complex, as well as possible complications. In particular, today doctors and scientists pay more and more attention to developing new methods of diagnosing the functional state of the fetoplacental complex and creating optimal methods of pregnancy management during its prolongation and transfer.

This problem is especially important, since pregnancy lasting more than 40 weeks is associated with dynamic structural and functional changes in the mother-placenta-fetus system, which lead to the occurrence of such complications as impaired blood flow in the fetoplacental complex, the development of placental dysfunction, and fetal distress during pregnancy and childbirth. As a result of these complications, the

frequency of cesarean delivery and perinatal morbidity and mortality rates are increasing.

Also, under the conditions of prolonged and delayed pregnancy, there are violations of the adaptation mechanisms of the fetus, which reduces its compensatory capabilities during pregnancy and childbirth. Against this background, even minor changes in uteroplacental blood circulation can cause hypoxic conditions, which negatively affect the course of the neonatal period and the future development of the child.

The mother-placenta-fetus system functions as an interconnected single complex, in which neuroendocrine, immunological and hemodynamic changes occur at the end of gestation, preparing the body of the pregnant woman and the fetus for childbirth. However, after 40 weeks of pregnancy, dysregulatory changes in the work of these indicators occur in some women, which leads to exhaustion of the adaptive capabilities of the fetoplacental system.

The fetoplacental complex works to maintain an environment that is optimal for intrauterine fetal development. Disruption of the work between the body of the pregnant woman, the fetus and the placenta leads to changes in metabolic processes, which leads to the development of placental insufficiency and a decrease in the efficiency of gas exchange and transport of nutrients.

After 40 weeks of pregnancy, involutinal changes occur in the placenta - the development of fibrosis and sclerosis of the placental tissue, a reduction in the vascular network of villi, and as a result, a decrease in the effective area of gas exchange. A decrease in the vascularization of chorionic villi by approximately 20-35% leads to an increase in vascular resistance in the vessels of the placenta. As a result of such a pathological process, there is a violation of the transport of oxygen and nutrients to the fetus, which is a risk factor for the occurrence of intrauterine fetal development delay and fetal distress. Such changes in the placenta are a consequence of the long-term functioning of this organ under the conditions of the end of the gestational period. They are accompanied by changes in the structure of the villous tree, disruption of microcirculation in the placenta tissue, and a decrease in its metabolic function.

Changes in the fetoplacental complex that occur after 40 weeks of pregnancy increase the risks of labor weakness, uncoordinated uterine contractions, trauma to the birth canal, and postpartum hemorrhage. The frequency of delivery by caesarean section during pregnancy that lasts more than 41 weeks reaches 30-40%, which is significantly higher than the similar indicator for delivery at 37-40 weeks of pregnancy.

When pregnant for more than 40 weeks, an obstetrician-gynecologist needs to assess the condition of the pregnant woman and the fetus in a timely manner, as well as determine the optimal management tactics. Therefore, the study of the functional state of the mother-placenta-fetus system is important to prevent the development of complications during pregnancy and childbirth. The purpose of the study was to optimize methods of diagnosis and correction of the functional state of the mother-placenta-fetus system during pregnancy over 40 weeks.

In order to achieve this goal, a comprehensive clinical-instrumental and genetic study, study of hemodynamic and morphological changes in the functioning of the fetoplacental complex during pregnancy of more than 40 weeks was envisaged.

100 pregnant women who were receiving inpatient treatment at the communal non-profit enterprise "Chernivtsi Regional Perinatal Center" took part in the study. The main research group consisted of 50 women with a pregnancy of more than 40 weeks, and the control group - 50 women with a pregnancy period of 37-40 weeks.

The formation of these study groups was carried out taking into account the anamnesis, features of the course of pregnancy and the absence of severe concomitant pathology that could affect the results of the study.

Patients of both study groups underwent a comprehensive examination, which included clinical, genetic, instrumental and morphological studies. The general clinical examination included the collection of anamnesis, analysis of somatic and obstetric and gynecological status, assessment of the course of pregnancy and childbirth.

In order to determine and evaluate fetometric indicators, the volume of amniotic fluid, the degree of maturity of the placenta and its thickness, an ultrasound examination of pregnant women was carried out in the pregnancy periods corresponding to the examination group. It was found that in the main study group, the thickness of the

placenta decreased by approximately 7-8%, which was a statistically significant difference from the control group.

A dopplerometric study carried out in both research groups indicates an increase in vascular resistance in the umbilical artery in women with a gestation period of more than 40 weeks. The systolic-diastolic ratio in the umbilical artery increases approximately 1.2 times, the resistance index and pulsation index - by 11-12% compared to pregnancy in the period of 37-40 weeks, which indicates a violation of blood flow in the fetoplacental complex.

Conducted research on the polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene in pregnant women made it possible to establish a relationship between the presence of a certain variant of this gene and the indicators of dopplerometry of the fetoplacental complex. In particular, it was determined that the resistance index in placental vessels was approximately 14-17% higher in carriers of the DD genotype, compared to women with the ID or II genotype, which may indicate the possible role of genetic factors in the development of fetoplacental complex disorders.

Histological examination of the placenta revealed that in women with a gestation period of more than 40 weeks, there is a decrease in the number of terminal "specialized" villi by 12-13% and an increase in the number of formation of intervillous placental fibrinoid by more than 2 times. A decrease in vascularization of placental chorionic villi by approximately 18-19% was also found, which confirms the development of placental dysfunction.

Immunohistochemical methods of research showed an increase in the expression of apoptosis markers, at a pregnancy of more than 40 weeks, by approximately 88-89%, which indicates active degenerative processes in the placenta tissue.

On the basis of the data obtained from the comprehensive analysis of anamnestic, clinical, genetic, ultrasound and morphological data, a prognostic model of the occurrence of functional changes in the mother-placenta-fetus system during pregnancy of more than 40 weeks was created. The sensitivity of this model was 82.4%, the specificity was 78.6%, and the overall predictive accuracy was 80.5%

The scientific novelty of the obtained results lies in the comprehensive study of the functional state of the mother-placenta-fetus system during pregnancy of more than 40 weeks, taking into account anamnestic, clinical, genetic, ultrasound and morphological indicators. For the first time, genetic studies were carried out during pregnancy over 40 weeks and their relationship and mutual influence with morphological, ultrasound and dopplerometric indicators, as well as their value in the course of pregnancy over 40 weeks, were determined. Also, as a result of the analysis of anamnestic data, the results of genetic, dopplerometric and ultrasound research, a prognostic model of the occurrence of functional changes in the mother-placenta-fetus system during pregnancy of more than 40 weeks was created for the first time. On the basis of the obtained results, the possibilities of early diagnosis, forecasting and prevention of disorders in the "mother-placenta-fetus" system during pregnancy of more than 40 weeks have been expanded, which allows to identify a group at increased risk of developing pregnancy complications and to choose the optimal pregnancy management tactics in a timely manner.

The prognostic model developed on the basis of the obtained data allows to estimate the probability of the development of a pathological course of pregnancy after 40 weeks and to determine in a timely manner the optimal tactics of managing a pregnant woman.

The obtained results became the basis for the development of pathogenetically based approaches to the correction of violations of the functional state of the mother-placenta-fetus system, which include the use of amino acids and antiaggregants to improve microcirculation, antioxidant agents (vitamin preparations) and treatment of concomitant pathology in accordance with current clinical protocols.

The results of the study are implemented in the educational process of the Bukovinian State Medical University and in the practical activities of diagnostic, therapeutic and preventive institutions of the Chernivtsi region.

Key words: pregnancy, prolonged pregnancy, delayed pregnancy, prevention, treatment, placental dysfunction, fetoplacental complex, infertility, chorion, gene polymorphism, menstrual cycle, ultrasound diagnostics, placenta, prognosis.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Kozar OM. ACE gene polymorphism and its association with doppler, ultrasound, and clinical parameters in pregnancies beyond 40 weeks. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;11:2647-56. doi: [10.52058/2786-4952-2025-11\(57\)-2647-2656](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-11(57)-2647-2656) (**Фахове видання категорії Б**).

2. Козар ОМ, Каліновська ІВ. Переношена вагітність в сучасному акушерстві. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(4):120-8. doi: [10.24061/1727-0847.22.4.2023.56](https://doi.org/10.24061/1727-0847.22.4.2023.56) (**Фахове видання категорії Б**) (*Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку*).

3. Козар ОМ, Каліновська ІВ. Фактори ризику пролонгування вагітності більше 40 тижнів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(4):47-50. doi: [10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.9](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.9) (**Фахове видання категорії Б**) (*Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку*).

4. Kozar OM. Predictive model for pregnancy prolongation based on ultrasound assessment of placental thickness. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;12:1929-39. doi: [10.52058/2786-4952-2025-12\(58\)-1929-1939](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12(58)-1929-1939) (**Фахове видання категорії Б**).

5. Kozar OM. Parameters of vascularization of chorionic villi of the placenta at delivery after 40 weeks. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;2:1898-905. doi: [10.52058/2786-4952-2025-2\(48\)-1898-1905](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-2(48)-1898-1905) (**Фахове видання категорії Б**).

6. Kozar OM. Comprehensive ultrasound assessment of changes in the mother-placenta-fetus system in pregnancies lasting more than 40 weeks. Проблеми екології та медицини. 2025;29(3):15-20. doi: [10.31718/mer.2025.29.3.03](https://doi.org/10.31718/mer.2025.29.3.03) (**Фахове видання категорії Б**).

7. Kozar O. Morphometric parameters of placental chorionic villi in labor after 40 weeks. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2025;15(1):75-9. doi: [10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.12) (Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4).

8. Kozar O. Immunohistochemical features of BAX-dependent apoptosis in the trophoblast of placental choroidal villi at delivery after 40 weeks. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2025;13(1):285-92. doi: [10.21272/eumj.2025;13\(1\):285-292](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):285-292) (Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4).

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Kozar OM. Chorionic villi of the placenta during labor 40 weeks: features of vascularization. В: Матеріали VI Міжнар. наук.-практ. конф. Пріоритетні напрямки перинатальної медицини; 2025 Кві 18; Харків. Харків; 2025, с. 27-9.

10. Козар ОМ, Каліновська ІВ. Пролонгування вагітності більше 40 тижнів: чинники ризику. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених; 2024 Лис 6-7; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2024, с. 21. *(Дисертант особисто провів аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовки тези до друку).*

11. Kozar OM. Chorionic villi of the placenta at delivery after 40 weeks of gestation: morphometric features. In: Proceedings of the VIII International Scientific and Practical Conference Débats scientifiques et orientations prospectives du développement scientifique; 2025 Apr 4; Paris, France. Paris; 2025, p. 344-5. doi: [10.36074/logos-04.04.2025.067](https://doi.org/10.36074/logos-04.04.2025.067)

12. Козар ОМ. Параметри васкуляризації хоріальних ворсинок плаценти при пологах більше 40 тижнів. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених; 2025 Лис 5-6; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2025, с. 29.

13. Kozar OM. Genetic aspects of fetoplacental blood flow regulation: the role of the ace gene in pregnancies lasting more than 40 weeks. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених; 2025 Лис 5-6; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2025, с. 30.

14. Kozar OM. Hormonal markers of readiness for childbirth in pregnant women after 40 weeks: the role of placental hormones in regulating the timing of labor and predicting its effectiveness. В: Матеріали наук.-практ. конф. з онлайн-трансляцією Ендокринна патологія у віковому аспекті; 2025 Лис 20-21; Харків. Харків; 2025, с. 23-4.

15. Kozar OM. Factors that increase the risk of continuing the pregnancy beyond 40 weeks. В: Матеріали 106-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2025 Лют 03, 05, 10; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2025, с. 228.

16. Kozar OM. Macroscopic manifestations of structural changes in the placenta at a gestational age of more than 40 weeks. В: Матеріали II міждисципл. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні питання морфології та патофізіології в експериментальних та клінічних дослідженнях; 2025 Жов 24; Одеса. Одеса: Олді+; 2025, с. 30-2.

17. Kozar OM. Сучасні уявлення про патогенетичні аспекти перенесеної вагітності. Огляд літератури. В: Матеріали 105-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2024 Лют 05, 07, 12; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2024, с. 247-8.

18. Kozar OM. The influence of ace gene polymorphism on the regulation of hemodynamics of the fetoplacental complex at a gestational age of more than 40 weeks. В: Матеріали 107-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного

університету; 2026 Лют 02, 04, 09; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2026, с. 208.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	19
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1 ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В СИСТЕМІ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД ПРИ ПРОЛОНГОВАНІЙ ТА ПЕРЕНОШЕНІЙ ВАГІТНОСТІ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	29
1.1 Етіологічні фактори та патогенетичні механізми розвитку пролонгованої та перенесеної вагітності	29
1.2 Сучасні можливості діагностики і прогнозування пролонгованої та перенесеної вагітності	33
1.3 Генетичні і молекулярно-біологічні аспекти пролонгованої та перенесеної вагітності	38
1.4 Морфофункціональні і структурні зміни плаценти при пролонгованій та перенесеній вагітності.....	40
1.5 Сучасна тактика ведення пролонгованої та перенесеної вагітності.....	46
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	55
2.1 Матеріали дослідження	55
2.2 Методи дослідження	63
РОЗДІЛ 3 ФАКТОРИ РИЗИКУ, ПОШИРЕНІСТЬ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ПОНАД 40 ТИЖНІВ (ДАНІ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ)	72
РОЗДІЛ 4 УЛЬТРАЗВУКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СИСТЕМИ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД ПРИ ТЕРМІНІ ВАГІТНОСТІ БІЛЬШЕ 40 ТИЖНІВ	78
РОЗДІЛ 5 МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ПОЛОГАХ ПОНАД 40 ТИЖНІВ ВАГІТНОСТІ	87
5.1 Морфологічна характеристика плаценти у жінок при пологах у терміні вагітності понад 40 тижнів	87

5.2 Особливості імуногістохімічних показників плаценти при пологах у терміні вагітності понад 40 тижнів	96
РОЗДІЛ 6 ГЕНЕТИЧНІ ПРЕДИКТОРИ ВАГІТНОСТІ ПОНАД 40 ТИЖНІВ	105
РОЗДІЛ 7 ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ БІЛЬШЕ 40 ТИЖНІВ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБҐРУНТУВАНА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ У СИСТЕМІ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД.....	114
РОЗДІЛ 8 ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН У СИСТЕМІ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД ПРИ ВАГІТНОСТІ БІЛЬШЕ 40 ТИЖНІВ НА ОСНОВІ КОМПЛЕКСУ ВИВЧЕНИХ ПОКАЗНИКІВ.....	124
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	132
ВИСНОВКИ	148
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	151
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	153
ДОДАТКИ	189

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АП - артерія пуповини
БПП - біофізичний профіль плода
БПР - біпаріетальний розмір
ВТ - ворсинчасті трофобласти
ДС - довжина стегнової кістки
ЕВТ - екстравільозні трофобласти
ЗРП - затримка росту плода
ІПСШ - інфекції, що передаються статевим шляхом
ІР - індекс резистентності
КНП – комунальне некомерційне підприємство
КТГ - кардіотокографія
ТКС - трофобласти клітинних стовпців
КТР - куприко-тім'яний розмір
ЛПР - лобно-потиличний розмір
МА - маткова артерія
МВП - міжворсинчастий простір
ОГ - окружність голови
ОЖ - окружність живота
ПВ - переношена вагітність
ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція
ПІ - пульсаційний індекс
РАС - ренін-ангіотензинова система
С/Д - систоло-діастолічне співвідношення
СЗРП – синдром затримки росту плода
СМА - середня мозкова артерія
СЦТ - синцитіотрофобласт
ТЕ - трофектодерма
УЗД - ультразвукове дослідження

ФПН - фетоплацентарна недостатність

ЦЦТ - моноклеарні цитотрофобласти

ЧСС - частота серцевих скорочень

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

АСЕ - ген ангіотензинперетворюючого ферменту

PI - пульсаційний індекс

RI - індекс резистентності

S/D - систоло-діастолічне співвідношення

ВСТУП

Актуальність теми. Проблема функціональних змін у системі мати–плацента–плід при терміні вагітності більше 40 тижнів є однією з найбільш дискусійних та клінічно значущих у сучасному акушерстві. Незважаючи на досягнення перинатальної медицини, удосконалення методів пренатальної діагностики та впровадження сучасних стандартів ведення вагітності, частота пролонгованої та перенесеної вагітності залишається стабільною і становить у середньому 5–10 % від загальної кількості вагітностей. Саме після 40 тижнів гестації поступово зростає ризик плацентарної дисфункції, меконіальної аспірації, макросомії, дистресу плода під час вагітності та пологів, а також частота оперативних втручань [6, 8, 9, 139].

Фізіологічна вагітність є динамічним процесом, у якому система мати–плацента–плід функціонує як єдиний інтегрований біологічний комплекс. Наприкінці гестації відбувається складна перебудова нейроендокринних, імунологічних та гемодинамічних механізмів, що забезпечує перехід від стану внутрішньоутробного розвитку до позаутробного існування [5, 16, 23, 187]. Однак після 40 тижнів гестації в частини жінок спостерігається дисбаланс регуляторних процесів, що призводить до поступового виснаження компенсаторних можливостей фетоплацентарного комплексу. Саме цей період є критичним з точки зору розвитку функціональної плацентарної недостатності.

З терміном гестації понад 40 тижнів плацента зазнає інволютивних змін, які супроводжуються зменшенням площі ефективного газообміну, редукцією судинної мережі ворсин, підвищенням судинного опору та зниженням стероїдогенної активності [7, 58, 234]. Навіть за відсутності виражених морфологічних ушкоджень можуть формуватися функціональні порушення мікроциркуляції та оксигенації плода.

Поступове зменшення кількості навколоплідних вод, зміна реологічних властивостей крові, активація оксидативного стресу створюють передумови для гіпоксії [51, 237].

Клінічна значущість проблеми полягає в тому, що функціональні зміни у системі мати–плацента–плід нерідко мають латентний перебіг і можуть бути виявлені лише за допомогою інструментальних методів моніторингу. Водночас їх прогресування без своєчасної корекції призводить до розвитку дистресу плода, порушень адаптації новонародженого, збільшення частоти асфіксії та неврологічних ускладнень. Перинатальна смертність після 41–42 тижнів гестації достовірно зростає порівняно з оптимальним терміном розродження [14, 50, 135].

Не менш важливим є і материнський аспект проблеми. Пролонгована вагітність асоціюється з підвищеним ризиком розвитку слабкості пологової діяльності, дискоординуваних скорочень матки, травматизації пологових шляхів, післяпологових кровотеч [27, 49, 65]. Макросомія плода збільшує ймовірність оперативного розродження та акушерських травм [131]. Функціональні зміни фетоплацентарного комплексу мають безпосередній вплив як на перинатальні, так і на материнські результати.

Актуальність теми зумовлена також необхідністю чіткої диференціації фізіологічної пролонгованої вагітності від патологічної перенесеної. Не кожне перевищення 40-тижневого терміну супроводжується декомпенсацією, однак відсутність своєчасної оцінки функціонального стану системи мати–плацента–плід може призвести до запізненого прийняття рішення щодо розродження.

Сучасні методи ультразвукової діагностики, доплерометрії, кардіотокографії дозволяють виявити ранні ознаки порушень, однак питання патогенетично обґрунтованої корекції залишається відкритим.

Особливої уваги потребує розробка і впровадження методів, спрямованих на покращення матково-плацентарного кровотоку, зменшення оксидативного стресу, оптимізацію метаболічних процесів у плаценті та підтримку адаптаційних можливостей плода. Патогенетично обґрунтовані підходи передбачають комплексний вплив на гемодинамічні, гормональні та метаболічні ланки. Водночас будь-яке медикаментозне втручання повинно базуватися на чітких показаннях і доказах ефективності та безпеки.

Сучасна концепція персоналізованої медицини диктує необхідність індивідуальної оцінки ризиків у кожній вагітній після 40 тижнів гестації [149, 156]. Врахування віку, паритету, наявності екстрагенітальної патології, стану шийки матки, результатів функціонального моніторингу дозволяє оптимізувати тактику ведення. Відсутність єдиного універсального алгоритму підкреслює актуальність подальших досліджень у цьому напрямі.

Проблема функціональних змін у системі мати–плацента–плід при терміні вагітності понад 40 тижнів має високу клінічну та соціальну значущість. Вона безпосередньо пов'язана з підвищенням перинатальних ризиків, частотою оперативних втручань та ускладнень у матері й новонародженого [3, 267]. Поглиблене вивчення патогенетичних механізмів цих змін і розробка ефективних методів їх корекції є необхідною умовою покращення результатів вагітності та зниження перинатальної захворюваності й смертності.

Мета дослідження: оптимізація методів діагностики та корекції функціонального стану системи мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз факторів ризику виникнення функціональних змін в системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів.
2. Дослідити особливості морфогенезу плаценти від жінок з терміном вагітності більше 40 тижнів.
3. Вивчити ультразвукові зміни фетоплацентарного комплексу у жінок з терміном вагітності більше 40 тижнів.
4. Провести генетичні дослідження для визначення генетичних маркерів схильності до виникнення функціональних змін у системі мати–плацента–плід при терміні вагітності понад 40 тижнів, а також встановити взаємозв'язок цих маркерів з ультразвуковими показниками та їх роль у патогенезі функціональних змін.
5. Розробити критерії ранньої діагностики функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів.

6. Розробити систему прогнозування та профілактики виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів, спрямовану на своєчасну діагностику і профілактику перинатальних втрат.

Об'єкт дослідження: вагітність більше 40 тижнів.

Предмет дослідження: клінічні прояви, фактори ризику розвитку функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів, функціональний стан фетоплацентарного комплексу, морфологічні та імуногістохімічні зміни в плаценті, поліморфізм гена ангіотензинперетворюючого фермента.

Методи дослідження: загальноклінічне та спеціальне акушерське обстеження (з'ясування скарг, збір анамнезу, загальносоматичний лікарський огляд, акушерське обстеження), біохімічні дослідження (визначення показників біохімічного профілю крові з метою оцінки загального соматичного стану вагітної та функціонального стану основних органів і систем), генетичні дослідження (визначення інсерційно-делеційного поліморфізму гена ACE у периферійній крові для встановлення генетичних чинників ризику виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів), ультразвукові дослідження (фетометрія, плацентометрія та доплерометрична оцінка кровотоку в артеріях пуповини для визначення функціонального стану системи мати-плацента-плід), гістологічні та гістохімічні дослідження плаценти (макро- та мікроскопічна оцінка структури плацентарної тканини, морфометричний аналіз та спеціальні методи забарвлення для виявлення структурних змін), імуногістохімічні дослідження (визначення експресії маркерів апоптозу Bax та Bcl-2 у тканині плаценти); статистичні методи обробки результатів (методи описової та варіаційної статистики, кореляційний і регресійний аналіз із використанням програм MS Excel 2016 та MedCalc).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету “Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок та дівчат при акушерській і

гінекологічній патології”. Державний реєстраційний номер: 0121U110020. Термін виконання: 01.2021 - 12.2025 рр.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше було виділено критерії ранньої комплексної діагностики функціонального стану системи мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів. Вперше досліджено у контексті пролонгування/переношування вагітності поліморфізм гена ACE, який визначає активність ангіотензинперетворювального ферменту. Вперше було проведено генетичні дослідження при вагітності в терміні більше 40 тижнів та визначений їх взаємозв'язок та взаємний вплив з морфологічними, ультразвуковими та доплерометричними показниками, а також їх значення в перебігу вагітності більше 40 тижнів. Було розроблено та створено комплексний генетичний профіль ризику виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів (на основі даних поліморфізму гену ACE, УЗД, доплерометрії). В результаті проведеного аналізу анамнестичних даних, результатів генетичного, доплерометричного та ультразвукового дослідження вперше створено модель прогнозування виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів.

Практичне значення отриманих результатів. На основі отриманих результатів розширено можливості ранньої діагностики, прогнозування та профілактики порушень у системі мати-плацента-плід при вагітності терміном понад 40 тижнів, що дозволяє підвищити ефективність ведення вагітності та покращити перинатальні результати.

У результаті проведеного дослідження визначено комплекс клінічних, ультразвукових та генетичних показників, які можуть бути використані в практичній діяльності лікаря акушера-гінеколога для оцінки функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок із терміном вагітності більше 40 тижнів, що дозволяє більш точно визначати групу підвищеного ризику розвитку ускладнень вагітності.

Розроблена на основі отриманих даних прогностична модель дозволяє оцінити ймовірність розвитку патологічного перебігу вагітності після 40 тижнів та своєчасно визначити оптимальну тактику ведення вагітної.

Отримані результати стали підґрунтям для удосконалення лікувально-профілактичних заходів при порушеннях функціонування фетоплацентарного комплексу при вагітності більше 40 тижнів у лікувальному процесі закладів охорони здоров'я Чернівецької області. Запропоновані патогенетично обґрунтовані підходи до корекції виявлених порушень, що включають застосування амінокислот та антиагрегантів для покращення мікроциркуляції, антиоксидантних засобів (вітамінні препарати) та лікування супутньої патології відповідно до чинних клінічних протоколів.

Результати наукового дослідження впроваджені в освітній процес Буковинського державного медичного університету: кафедра акушерства та гінекології, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, кафедра гістології, цитології та ембріології, кафедра патологічної анатомії, кафедра соціальної медицини та організації охорони здоров'я.

Результати наукового дослідження впроваджені в лікувальний процес закладів охорони здоров'я Чернівецької області: КНП “Чернівецький обласний перинатальний центр”, КНП “Центральна міська клінічна лікарня”, ОКНП “Чернівецький обласний медичний діагностично-реабілітаційний центр”, КНП “Вижницька міська лікарня”, КНП “Глибоцька багатoproфільна лікарня”, КНП “Терцаївська міська лікарня”, КНП “Кіцманська багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування”, КНП “Сокирянська лікарня”, КНП “Сторожинецька багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування”, КНП “Хотинська багатoproфільна лікарня”.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, що виконана на базі кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету. Разом з керівником було визначено тему роботи, аспірант здійснив інформаційно-патентне дослідження, опрацював дані літератури, проаналізував актуальність роботи. Дисертант

самостійно виконав підбір пацієнток до клінічних груп. Провів набір біологічних матеріалів, необхідних для виконання поставлених завдань. Здійснив клінічні та спеціальні інструментальні дослідження, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів, корекцію в стаціонарному відділенні. Дисертант написав усі розділи дисертації, сформулював висновки і практичні рекомендації.

У наукових працях, опублікованих із співавторами, аспірантом самостійно зібрано та оброблено матеріал, здійснено огляд літератури за темою дисертації, узагальнено та сформульовано висновки. При підготовці наукових праць, які опубліковані у співавторстві, використано клінічний матеріал, статистичні дані та огляд літератури дисертанта.

Дисертант забезпечив впровадження результатів наукового дослідження у лікувальний процес закладів охорони здоров'я Чернівецької області, висвітлив основні результати досліджень на конференціях спеціалістів відповідного профілю.

Апробація результатів дослідження. Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднено на: 105-ій підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 5, 7, 12 лютого 2024 року), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» (м. Чернівці, 6-7 листопада 2024 року), науково-практичній конференції з міжнародною участю «VI Полтавські перинатальні читання імені Н.М. Максимовича-Амбодика «Актуальні питання стратегій організації перинатальної допомоги, педіатричної служби та медичної освіти в Україні в сучасних умовах» (м. Полтава, 15-16 листопада 2024), 106-ій підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 03, 05, 10 лютого 2025 року), науково-практичній конференції «Здоров'я жінки. Сучасні перинатальні стратегії» (м. Чернівці, 21-22 березня 2025 року), VIII International

Scientific and Practical Conference «Débats scientifiques et orientations prospectives du développement scientifique» (Paris, France, April 4, 2025), VI міжнародній науково-практичній конференції “Пріоритетні напрямки перинатальної медицини” (м. Харків, 18 квітня 2025 року), науково-практичній конференції «Актуальні проблеми сучасної гінекології, урології та проктології і шляхи їх вирішення» (м. Івано-Франківськ, 30 жовтня 2025 року), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» (м. Чернівці, 5-6 листопада 2025 року), науково-практичній конференції з міжнародною участю “VII Полтавські перинатальні читання імені Н.М. Максимовича-Амбодика “Перинатальна та педіатрична допомога в Україні: менеджмент, виклики часу, вирішення проблем” (м. Полтава, 14-15 листопада 2025 року), 107-ій підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 02, 04, 09 лютого 2026 року).

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота представлена на 209 сторінках, яка містить анотацію, вступ, огляд літератури, вісім розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки, 33 таблиці та проілюстрована 14 рисунками.

Список використаних джерел складається з 279 наукових робіт, з яких 98 кирилицею та 181 латиницею. За темою дисертації опубліковано 18 наукових праць, серед них 8 статей (6 в наукових фахових виданнях, 2 статті в журналах, які входять до наукометричної бази Scopus) та 10 тез доповідей у матеріалах з’їздів, конгресів та конференцій в Україні та за кордоном.

РОЗДІЛ 1

ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В СИСТЕМІ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД ПРИ ПРОЛОНГОВАНІЙ ТА ПЕРЕНОШЕНІЙ ВАГІТНОСТІ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Етіологічні фактори та патогенетичні механізми розвитку пролонгованої та переношеної вагітності

Опис переношування вагітності зустрічається вже у стародавніх медичних трактатах, що належать до епохи Гіппократа та Галена. Початок наукового підходу до цієї проблеми датований 1902 роком, коли вперше Ballantyne, а потім Runge (1948) описали ознаки перезрілості у новонародженого, і цей синдром отримав назву синдрому Беллентайна-Рунге [98]. Незважаючи на таку солідну історію, досі не вирішено багато питань щодо цієї патології.

У зв'язку із відсутністю єдиної думки про те, яку вагітність слід вважати переношеною, в літературі є дуже суперечливі дані про частоту переношування. Однак, згідно з даними більшості авторів, частота переношування коливається від 1,4 до 14%, складаючи в середньому 10% [71, 177, 186].

Актуальність проблеми переношеної вагітності визначається великою кількістю ускладнень під час пологів з боку матері та плода, високою перинатальною захворюваністю та смертністю, високою частотою оперативного розродження [39, 52, 203, 246].

Висока частота перинатальної захворюваності та смертності при переношуванні вагітності обумовлена двома основними причинами: внутрішньоутробною гіпоксією плода та асфіксією новонародженого при аспірації навколоплідними водами. Зазначено, що при відходженні меконію в навколоплідні води в 10-30% новонароджених розвиваються різного ступеня респіраторні порушення, а неонатальна смертність при аспірації меконію становить за різними даними від 19 до 34% [4, 40, 89, 103].

Незважаючи на всі перераховані вище дані, які свідчать про надзвичайну актуальність проблеми переносування вагітності, більшість аспектів залишаються не до кінця вивченими.

Насамперед, відсутні прості та доступні будь-якому практичному лікарю об'єктивні критерії, що дозволяють диференціювати переносену та пролонговану вагітність. Більшість існуючих критеріїв або потребують динамічного контролю, що неможливо у зв'язку з необхідністю активної тактики ведення, або дорогі та трудомісткі [28, 66, 87]. У зв'язку з цим у переважній більшості випадків діагноз переносеної вагітності ставиться вже після народження дитини при виявленні ознак переносування. Проте є дані про те, що переносені діти можуть і не мати ознак перезрілості, але при цьому страждати внутрішньоутробно і народжуватися з ознаками перенесеної гіпоксії [47, 211, 223, 244].

Усе це свідчить про необхідність проведення комплексної оцінки стану плода при переносуванні вагітності з допомогою сучасних методик. При цьому основною метою оцінки стану плода є не стільки диференціальний діагноз, як конкретні дані про його внутрішньоутробне благополуччя, що дозволяють визначити спрямованість подальшої акушерської тактики.

Переносена вагітність (ПВ) та запізнілі пологи в сучасному акушерстві розглядаються як складний біологічний процес, тісно пов'язаний з такими факторами, як хронологічна тривалість вагітності, механізм початку та перебігу пологів, внутрішньоутробний стан плода та стан фетоплацентарної системи [90, 210, 265].

Переносеною слід вважати вагітність, яка триває понад 42 тижні (294 дні) від першого дня останнього нормального менструального циклу. Пологи, що відбулися після 42 повних тижнів вагітності (на 294 добу або пізніше), називаються запізнілими пологами. Відповідно до національних стандартів, при терміні вагітності 41 тиждень, відсутності ознак переносування та задовільному стані плода рекомендується вичікувальна тактика.

За наявності ознак, характерних для переносування, показано підготовку пологових шляхів з подальшою індукцією пологової діяльності. Як свідчать дані

літератури, перинатальна смертність при переношеній вагітності досягає 19%, а неонатальна захворюваність – 29%, що у 6 разів вище, ніж при доношеній вагітності [74, 92, 212, 251, 256].

При аналізі пологів на 37-43 тижні встановлено, що пологи у 38 тижнів мають найменший ризик перинатальної смертності, і ризик різко зростає після 42 тижнів гестації [205, 257].

В англійській літературі термін "postdates pregnancy" означає, що пологи почалися після очікуваного терміну (≥ 40 тижнів), "post-term pregnancy" - вказує на подовження вагітності (≥ 42 тижнів), "postmature" - на специфічні зміни у плода. Що стосується новонародженого, то при біологічно переношеній вагітності його називають "foetus hypermaturus", а при хронологічно подовженій - "foetus postmaturus". Якщо вагітність пролонгується більше 294 днів, дитина народжується з ознаками перезрілості, то життя її перебуває в небезпеці «fetal distress», що і визначає високий ризик формування у нього анте- та інтранатального дистрес-синдрому та порушення неонатальної адаптації. Багатьма авторами відзначається наявність прямої корелятивної залежності між показниками перинатальної смертності та тривалістю переношування [29, 217, 243].

Однак при переношеній вагітності дитина народжується з ознаками перезрілості лише у 20-30% запізнілих пологів. Тому в останні роки в акушерстві запроваджено поняття пролонгованої вагітності. Пролонгованою (хронологічною) слід вважати вагітність, яка триває понад 294 доби та закінчується народженням доношеної дитини без ознак перезрілості. Такий розподіл, на думку дослідників, є доцільним, оскільки тактика ведення вагітності та пологів у цих випадках є різною [86, 93, 224].

Проведені в останні роки дослідження морфофункціонального обґрунтування виділення пролонгованої та істинно переношеної вагітності з використанням оцінки кореляційних зв'язків між структурними показниками плацентарної тканини, основними органометричними параметрами, плацентарною дисфункцією, станом новонародженого за шкалою Апгар та

динамікою масо-ростових показників виділяють в акушерстві дві форми переношеної вагітності - пролонгованої та істинно переношеної.

Кореляційне зіставлення показників плацент, клінічного стану дітей та їх ваги наприкінці першого року життя підтвердило наявність самостійної когорти новонароджених після пролонгованої вагітності, яка за своїми морфофункціональними характеристиками є проміжним станом між доношеною вагітністю та істинно переношеною вагітністю.

На думку авторів [91, 250], жінок із пролонговою вагітністю та новонароджених в результаті таких вагітностей слід включати до групи відносного ризику. Особливої уваги заслуговує переношена вагітність і новонароджені з ознаками переношування, оскільки дана когорта дітей відноситься до групи високого ризику і вимагає особливого спостереження педіатром протягом першого року життя.

За даними літератури, частота аномалій розвитку у дітей при переношеній вагітності становить 9,2%, при пролонгованій гестації - 4,8%, при доношеній - 3,3% [95, 253]. Вади розвитку головного мозку (аненцефалія, гідроцефалія), хвороба Дауна, полікістоз нирок зустрічаються тільки при ПВ.

Етіологія та патогенез переношеної вагітності вивчені недостатньо, проте переношування не може розглядатися як випадкова варіація нормальної вагітності, її слід трактувати як патологічний стан, зумовлений станом організму як матері, так і плода. Про ризик переношеної вагітності слід думати за наявності у вагітної пізніх пологів і хронічних запальних захворювань в анамнезі, ендокринних захворювань, порушень менструального циклу, «незрілої» або «недостатньо зрілої» шийки матки при терміні вагітності понад 41 тиждень, гіпоплазії хоріону/плаценти та маловодді. З метою ранньої діагностики та профілактики перинатальних ускладнень важливим є виділення групи вагітних з високим ризиком розвитку переношування [273, 276].

1.2 Сучасні можливості діагностики та прогнозування пролонгованої та перенесеної вагітності

Вагітність – це особливий час у житті кожної жінки, коли турбота про здоров'я майбутньої дитини стає пріоритетом. Сучасна медицина надає можливість ретельно контролювати розвиток плода та здоров'я майбутньої матері, пропонуючи різні діагностичні методи. Хоча ультразвукова діагностика для вагітних є незамінним методом оцінки розвитку плода, доплерографія також пропонує глибоке розуміння аналізу показників кровообігу, надаючи важливу додаткову інформацію про стан здоров'я майбутньої дитини [2, 21, 63, 114]. Оскільки бажаним є успішне завершення вагітності, прогрес у клінічних та дослідницьких дослідженнях вагітності людини значною мірою залежить від технологічного прогресу в неінвазивній візуалізації.

Доплерографія забезпечує детальний аналіз кровообігу плода, плаценти та матки. За допомогою доплерографії проводиться діагностика можливих ризиків: обстеження дозволяє на ранній стадії виявити можливі ускладнення вагітності, що надає важливу інформацію для майбутнього допологового догляду за вагітними для створення плану пологів.

Доплерографія – це неінвазивний метод ультразвукового дослідження, який дозволяє в режимі реального часу оцінювати швидкість і напрямок кровотоку в різних кровоносних судинах. Вона базується на ефекті Доплера – зміні частоти звукових хвиль, коли вони відбиваються від рухомих об'єктів, у цьому випадку – клітин крові (еритроцитів) [12, 78, 115, 241].

У той час як стандартна ультразвукова сонографія в першу чергу надає інформацію про структуру та анатомічні особливості органів, основним завданням доплерографії є оцінка функціонального стану кровообігу [48, 54, 112].

Під час процедури спеціаліст використовує ультразвуковий датчик, який направляє високочастотні звукові хвилі через тканини організму. Коли вони стикаються з клітинами крові, що протікають у кровоносних судинах, ці хвилі відбиваються назад до датчика. Комп'ютер аналізує зміни частоти відбитих хвиль і

перетворює їх на кольорове зображення або графічну криву, яка відображає швидкість, напрямок і опір кровотоку в певних кровоносних судинах.

Під час обстеження вагітних найчастіше досліджується кровотік у пупкових артеріях і вені, середній мозковій артерії плода, венозній протоці плода та маткових артеріях жінки [41, 46, 120, 180]. Ця інформація надзвичайно цінна для оцінки функції плаценти, постачання плода киснем і поживними речовинами, а також для виявлення можливих ризиків для розвитку плода.

Доплерівське дослідження безпечне як для вагітної, так і для майбутньої дитини, оскільки не використовує іонізуюче випромінювання. Процедура зазвичай триває від 15 до 30 хвилин, і перед обстеженням не потрібна спеціальна підготовка.

Термін вагітності визначають за датою останнього нормального менструального циклу, запліднення, першого візиту до жіночої консультації, відчуття перших рухів плода, вимірювання за допомогою ультразвукового дослідження куприко-тім'яного розміру ембріона в I триместрі вагітності та фетометрії.

Ультразвукове дослідження (УЗД) – це метод обстеження внутрішніх органів і тканин, який став можливим завдяки відбиттю ультразвукових коливань від структур різної щільності. УЗД плода на різних термінах вагітності допомагає лікарю не тільки визначити стать, але й зрозуміти, чи нормально розвивається майбутня дитина [59, 72, 101, 133].

Враховуючи відсутність патогномонічних ознак, характерних тільки для перенесеної вагітності, на особливу увагу заслуговує антенатальна диференціальна діагностика перенесеної та пролонгованої вагітності, а остаточний діагноз ПВ можна встановити тільки після народження дитини за наявності ознак перезрілості [42, 68, 102, 272]. Як показують дослідження, при звичайному клінічному обстеженні антенатально дистрес плода важко діагностувати. Однак, динамічне спостереження за вагітною з використанням сучасних інструментальних, біохімічних, гормональних, ультразвукових, доплерометричних та інших методів дослідження дозволяє своєчасно

діагностувати дистрес плоду, вибрати правильну тактику ведення вагітності та адекватний метод розродження.

Ультрасонографія особливо цінна для вивчення динамічних взаємозв'язків між матір'ю, плацентою та плодом під час вагітності, оскільки цей метод не порушує перебіг гестації. Важливо, що складні судинні зміни у матері, викликані вагітністю, та судинна система, що формується для підтримки функції плаценти, можуть бути кількісно та функціонально оцінені за допомогою ультразвукового дослідження.

Сучасні методи діагностики стану плода базуються на вивченні гормональної та метаболічної функцій плацентарного комплексу, даних ультразвукової фето- та плацентометрії, а також матково-плацентарно-плодового кровотоку. Однією з найперспективніших методик антенатальної діагностики стану плода є комплексне дослідження його біофізичних характеристик, а саме біофізичний профіль плода (БПП) [60, 79, 125, 255]. Комбінована реєстрація маркерів гострого порушення стану плода (дихальні та генералізовані рухи плода, м'язовий тонус, нестресовий тест при кардіотокографії) та хронічного (кількість навколоплідних вод і ступеня зрілості плаценти), є цінним методом пренатальної діагностики у вагітних групи високого ризику [64, 83, 145, 171, 218].

За даними деяких авторів, незадовільний БПП (4-5 балів) характерний тільки для ПВ, оскільки в 100% випадків народжувалися перенесені діти, що дозволяє, на думку авторів, використовувати даний критерій для диференціальної діагностики перенесеної та пролонгованої вагітності [147, 159, 208, 254].

Деякі дослідники вважають патогномонічним для ПВ виявлення при ультразвуковій діагностиці в проксимальному епіфізі плечової кістки плода ехопозитивного утворення 2-3 мм в діаметрі, яке являє собою вторинне ядро окостеніння, візуалізується тільки при перенесеній вагітності і не визначається при доношеній і пролонгованій гестації.

За даними вітчизняних дослідників, фетальний дистрес після 41 тижня гестації спостерігається у 33% випадків, що обумовлено порушенням матково-плацентарно-плодового кровообігу, у 26% жінок виявлено плацентарну

дисфункцію, а за наявності і при доплерометричному ультразвуковому дослідженні високорезистентного кровотоку на периферії плацентарного ложа матки при вагітності на 41 тижні показана активна акушерська тактика [73, 111, 143, 168, 201].

Поряд з методами, спрямованими на отримання діагностичної інформації безпосередньо від плода, до акушерської практики увійшли методи, які дозволяють судити про стан плода на підставі вивчення гормональних та біохімічних показників навколоплідного середовища. Велике значення має дослідження специфічних протеїнів та гормонів під час вагітності, оскільки їх вміст відображає функціональний стан плода та може бути використаний як показник функції фетоплацентарного комплексу.

Систематична діагностика стану плода та навколоплідного середовища при перенесеній вагітності має принципове значення для вибору терміну та методу розродження, а також сприяє поліпшенню перинатальних результатів.

"Золотий стандарт" у діагностиці - визначення гестаційного терміну за допомогою УЗД. Рутинний ультразвуковий огляд у I та II триместрі вагітності дозволяє знизити частоту реєстрованого переносування. Чим раніше виконано УЗД, тим точніше можна визначити термін вагітності. Вимір куприко-тім'яного розміру (КТР) ембріона в I триместрі дозволяє вирахувати термін вагітності з похибкою $\pm 3-5$ днів [80, 142, 226, 249].

Помилки у визначенні терміну за даними УЗД у III триместрі досягають $\pm 3-4$ тижнів, тому фетометрію у III триместрі використовують не для уточнення терміну вагітності, а для визначення відповідності розмірів плода щодо вже відомого або передбачуваного терміну вагітності [137, 176, 248].

При УЗД оцінюють щільність кісток черепа, виявляють вади розвитку (переносування вагітності нерідко поєднується з дефектами нервової трубки), підтверджують маловоддя, досліджують плаценту (зазубреність хоріальної пластинки, зменшення товщини плаценти, кальциноз, поява «випадаючих» зон).

Крім того, для діагностики переносування можуть бути використані:

- амніоскопія (визначають щільні плодові оболонки, мала кількість навколоплідних вод);
- амніоцентез з дослідженням амніотичної рідини (зміна коефіцієнта лецитин/ сфінгомієлін 4:1, а в нормі 2:1).

Мертвонародження та смертність новонароджених є основними факторами, що сприяють глобальному тягарю хвороб, і ультразвукове дослідження вагітності має потенціал допомогти зменшити цей тягар. Щорічно реєструється понад два мільйони мертвонароджених дітей, а ще більше дітей помирає протягом неонатального періоду [69, 85, 134, 160, 194]. Багато дітей, які пережили важкі ускладнення вагітності та пологів, живуть з постійним пошкодженням мозку та мають особливі потреби. Існують докази того, що коли групи ризику діагностуються до народження, ризик цих несприятливих перинатальних наслідків зменшується.

Кількість систематичних оглядів швидко зросло протягом останнього десятиліття через різноманітний характер ультразвукових параметрів та широкий спектр можливих несприятливих перинатальних наслідків. Дані щодо ключових ультразвукових параметрів допомагають розробити протокол акушерського ультразвукового дослідження, який виявляє вагітності з ризиком несприятливих перинатальних наслідків на терміні пологів або близько до того.

Багато систематичних оглядів доводять, що ультразвукове дослідження на пізніх термінах вагітності може допомогти виявити ускладнення вагітності у жінок з підозрою на стани високого ризику, такі як затримка росту плода (ЗРП) та малий розмір для гестаційного віку [75, 143, 158, 173, 207]. Однак при вагітностях з низьким рівнем ризику ультразвукова діагностика на пізніх термінах вагітності не рекомендується, оскільки поточні дані, переважно з Кокранівського огляду, вказують, що воно не є корисним для жінки чи її дитини [152, 164, 222, 238].

Ультразвукове дослідження на пізніх термінах вагітності не пропонується та не використовується в багатьох країнах, незважаючи на методологічні недоліки, виявлені в Кокранівському огляді. Ці недоліки включають використання різних визначень для позитивного тесту, різноманітні результати тесту та відсутність

поєднання позитивного ультразвукового тесту з втручаннями, які, як відомо, покращують перинатальні результати, такими як індукція пологів або планового кесаревого розтину.

За відсутності високоякісних критеріїв оцінки, розробки та оцінки рекомендацій (GRADE), доказів щодо універсального акушерського ультразвукового скринінгу наприкінці вагітності для запобігання несприятливим наслідкам, було запропоновано багато різних стратегій скринінгу [84, 227, 245, 252].

Аналогічно, через різноманітність ультразвукових параметрів та широкий спектр можливих несприятливих перинатальних наслідків, останнє десятиліття стало свідком швидкого поширення систематичних оглядів у цій галузі, клініцисти перевантажені поточним обсягом доказів. Але все ж складно надати загальну оцінку економічної ефективності ультразвукового дослідження на пізніх термінах вагітності, враховуючи, що можливі численні комбінації ультразвукових параметрів. Як наслідок, поточні оцінки економічної ефективності ультразвукового дослідження на пізніх термінах вагітності зосереджені на окремих параметрах.

1.3 Генетичні та молекулярно-біологічні аспекти пролонгованої та перенесеної вагітності

Вагітність понад 42 тижні пов'язана з довгостроковими несприятливими наслідками для здоров'я потомства. Важливо зазначити, що є докази того, що хоча різноманітні чинники (наприклад, недоїдання, недостатня скоротливість міометрія, внутрішньоматкові фактори) відіграють велику роль у визначенні термінів пологів, понад 25% варіацій гестаційного віку можуть бути зумовлені генетичними ефектами [30, 124]. Більш конкретно, перенесена вагітність має високу спадковість, що вказує на генетику та/ або епігенетику як фактори, що сприяють визначенню гестаційного віку.

Переношена вагітність визначається як така, що триває більше 294 днів (≥ 42 тижнів) від першого дня останнього менструального циклу (за умови 28-денного циклу). Однак на класифікацію переношеної вагітності можуть впливати ускладнення вагітності та клінічна невизначеність датування менструації [33, 146]. Крім того, існують вагітності, які стали б переношеними без акушерського втручання, такого як індукція на 41 тижні вагітності.

До активного ведення пологової діяльності 19-20% усіх вагітностей були переношеними, коли жінкам дозволяли природним чином прогресувати до спонтанних пологів. Керівні принципи «найкращої практики» рекомендують індукцію пологів на 41 тижні, але клінічне ведення варіюється, і приблизно 2-5% дітей народжуються після 42 повних тижнів вагітності [151, 175, 219]. Хоча індукція знижує гострі ризики, вона не змінює основного генетичного впливу на пролонговану вагітність та пов'язаний з нею профіль ризику.

Можна стверджувати, що дослідження переношених пологів повинно включати «потенціал переношених пологів», тобто ті пологи, які відбулися б після терміну, якби їх не лікували.

Впровадження сучасних методів стимуляції пологів призвело до падіння рівня переношених вагітностей до менш ніж 5% від загальної кількості вагітностей. На основі даних Gawrys B., до 15% від загальної кількості доношених пологів можна класифікувати як «потенціал переношених пологів». 25% рутинних стимуляцій при вагітностях з низьким рівнем ризику мають пролонговану вагітність як основної причини стимуляції [154, 185, 229, 238].

Трансмісивні фенотипи можуть бути не лише наслідком змін у послідовності ДНК. Епігеном може впливати на експресію генів через метилювання ДНК, модифікацію гістонів, згортання хроматину або малу інгібіторну РНК. Зміни в організації та упаковці ДНК можуть посилювати або пригнічувати експресію генів. Наприклад, ацетилювання, фосфорилювання або метилювання та убіквітинуювання хвостів гістонів можуть змінювати локальну структуру хроматину, змінюючи доступність ДНК, що лежить в основі [135, 174, 247].

Епігеном особливо схильний до модифікацій під час вагітності, неонатального розвитку, статевого дозрівання та старості. Було показано, що зв'язок між епігенетикою, аномальним харчуванням та метаболічною дисфункцією протягом життя має вплив у всі вищезазначені періоди часу, а також має трансгенераційний ефект [275]. Період часу, який триває від зачаття до кінця вагітності (тобто середовища матки) дуже схильний до епігенетичних змін.

Зокрема, обмеження фолатів на ранніх термінах вагітності може спричинити глобальне гіпометилювання геному, обмежуючи здатність плода запроваджувати клітинно-специфічну епігенетичну модифікацію.

Епігенетичні зміни у плода під час вагітності можуть впливати на тривалість вагітності, причому підвищене метилювання ДНК у трьох ділянках – поблизу генів ядерного фактора I/X (транскрипційний фактор, що зв'язує ССААТ) (NFIX), фактора обміну гуанін-нуклеотидів Rap (GEF) 2 (RAPGEF2) та метіонінсульфоксидредуктази B3 (MSRB3) – корелює зі збільшенням гестаційного віку [277]. Крім того, деякі дослідження доводять зв'язок між метилюванням ДНК LINE-1 (маркер запалення) та передчасними пологами. Однак на сьогоднішній день жодне дослідження не вивчало потенційні епігенетичні зміни, безпосередньо пов'язані з переношеними вагітностями.

1.4 Морфофункціональні та структурні зміни плаценти при пролонгованій та переношеній вагітності

Плацента – це тимчасовий орган, який відіграє вирішальну роль у живленні та захисті плода, що розвивається, та підтримці здоров'я матері під час вагітності [17, 22, 82, 183]. Все більше доказів сучасних досліджень демонструють значний вплив плаценти на довгострокове здоров'я потомства та матері протягом усього їхнього життя. Слугуючи інтерфейсом між середовищем плода та матері під час вагітності, плацента відповідає за обмін газами, поживними речовинами та продуктами життєдіяльності між матір'ю та плодом, що росте. Вона також діє як ендокринний орган, що виробляє кілька гормонів, пов'язаних з вагітністю та

факторами росту, а також забезпечує захист плода від атаки материнського імунітету.

Розвиток плаценти координується з процесом ембріонального розвитку. Трофектодерма (ТЕ) бластоцисти – це перша клітинна лінія, яка проявляє високодиференційовану функцію під час ембріонального розвитку, що є походженням кількох підтипів плацентарних трофобластів [11, 26, 97, 161].

У людини ТЕ дає початок диференційованим клітинам трофобластів через два загальні шляхи: ворсинчасті трофобласти (ВТ) та екстравільозні трофобласти (ЕВТ). ВТ переважно включають моноклеарні цитотрофобласти (ЦЦТ), які можуть зливатися в багатоядерні синцитіотрофобласти (СЦТ) шляхом процесу клітинно-клітинного злиття, синцитіалізації. СЦТ утворюють синцитіальний шар, що покриває плацентарне ворсинчасте дерево хоріону, оточене материнською кров'ю в міжворсинчастому просторі (МВП). СЦТ в основному беруть участь у виробленні гормонів, пов'язаних з вагітністю, та в обміні речовин між плодом і маткою [10, 45, 140, 202]. У позаворсинчастому шляху клітини ЦЦТ проліферують, утворюючи трофобласти клітинних стовпців (ТКС) ворсинок-якорів. ТКС мігрують у децидуальну оболонку, тим самим закріплюючи плід на стінці матки. Вони також проникають у спіральні артерії матки, щоб замінити материнські ендотеліальні клітини, таким чином ремоделюючи спіральні артерії матки на матково-плацентарні артерії з низьким опором та високою ємністю, які забезпечують збільшення кровотоку до плаценти для функціонування зростаючого плода.

Форма плацентації значно варіюється у різних видів ссавців. Імплантація у людини є майже унікальним явищем серед ссавців, у яких клітини трофобласта хоріона є високоінвазивними, проникаючи у внутрішню третину міометрія разом з материнською судинною системою, а зачаток повністю вбудовується в ендометрій матки. Плацентація людини також характеризується ремоделюванням спіральних артерій. Завдяки належним чином контрольованій інвазії плацентарних трофобластів у строму матки та спіральні артерії, матково-плацентарний

кровообіг може бути успішно сформований. Доведено, що людська плацента є одним з найбільш інвазивних типів плаценти.

Добре організована диференціація плацентарних трофобластів та динамічна взаємодія між трофобластами та безліччю материнських клітин на фето-материнському інтерфейсі утворюють численні функціональні одиниці плаценти, які координовано гарантують здоров'я зростаючого плода та матері. Порушення регуляції активності трофобластів визначено як ключовий механізм розвитку багатьох захворювань, пов'язаних з вагітністю. З'ясування регуляторного механізму розвитку хоріона та плаценти є вирішальним способом дослідження патогенезу ускладнень вагітності та визначення надійних біомаркерів, які можна використовувати як прогностичні або терапевтичні мішені для цих розладів.

Багато патологій плаценти видно при гістологічному дослідженні, але деякі патології видно макроскопічно [13, 43, 162, 264]. Макроскопічні патології включають меконіальний міонекроз із зеленим забарвленням, васкуліт із жовто-зеленим забарвленням, абсцеси, інфаркт плаценти із помаранчевим забарвленням, пухлини, кісти, тромби та неповне народження тканин плаценти, що вказує на затримку плаценти. Плаценту можна зберігати свіжою в холодильнику або поміщати у фіксатори.

Порушення кровотоку між плодом та плацентою вважається основною причиною розвитку фетоплацентарної недостатності (ФПН) [20, 55, 163, 259]. Це зазвичай спричинено недостатнім проростанням ворсинок хоріона в артерії матки, внаслідок чого зменшується поверхня кровообміну.

Плацентарна недостатність при вагітності часто спостерігається у жінок, які мають проблеми з яєчниками або передлежання плаценти. Фетоплацентарна недостатність – це патологія, яка порушує обмін поживними елементами між жінкою та ембріоном.

Причиною може бути: вік (молодше 17 років, старше 30), спосіб життя (алкоголь, нікотин, наркотики), важка фізична праця; важкі та шкідливі умови праці (емоційні навантаження, стреси, шкідливе виробництво), гіпертонія,

цукровий діабет, аборти, порушення згортання крові, хвороби печінки [56, 268, 274].

Класифікація та стадії захворювання: дисфункцію плаценти ділять на гостру та хронічну. Гостра фетоплацентарна недостатність виникає через порушення матково-плацентарного кровотоку та потребує негайної госпіталізації вагітної, а хронічна плацентарна недостатність розвивається досить повільно [53, 132].

Розвиток такої патології може спостерігатись при дефекті формування судин у фетоплацентарному комплексі. Також важливу роль у процесі вагітності може відіграти недостатність слизової оболонки матки. Ускладнення фетоплацентарної недостатності: передчасне відшарування плаценти, внутрішньоутробна затримка, загибель плоду [172, 279].

Лікар акушер-гінеколог повинен точно визначити термін вагітності. Важливо пам'ятати, що ознаки ФПН у вагітних не завжди видно відразу. Для визначення ефективності лікування фетоплацентарної недостатності проводиться контроль за допомогою клінічних, лабораторних та інструментальних методик обстеження. Серед них вирішальне значення має УЗД та доплерометричні дослідження [15, 61, 128].

У кожному конкретному випадку лікар підбирає індивідуальний вибір препаратів для лікування фетоплацентарної недостатності, які спрямовані на корекцію конкретних порушень. Проте є деякі загальні принципи. Лікування ФПН при вагітності починається відразу після встановлення діагнозу і проводиться в умовах стаціонару. Стаціонар дозволяє провести необхідне обстеження для визначення причин фетоплацентарної недостатності, контролювати стан плода та пацієнтки.

Система мати-плацента-плід – це складна, тимчасова одиниця, що формується під час вагітності для необхідного фізіологічного обміну та виживання [95, 179, 278]. Плацента діє як інтерфейс, забезпечуючи передачу поживних речовин/ кисню від матері до плода та видалення відходів від плода до матері, одночасно регулюючи гормони, імунітет та метаболічну підтримку. Порушення в цій системі, такі як відшарування плаценти або аномальний

розвиток, можуть призвести до серйозних ускладнень як для матері, так і для плода, включаючи затримку росту плода або дистрес плода [44, 76, 129].

На здоров'я плаценти можуть впливати різні фактори, зокрема [62, 109, 148, 206]:

- вік вагітної. Деякі стани, що негативно впливають на плаценту, частіше зустрічаються у людей зрілого віку, особливо після 40 років.

- відходження вод перед пологами. Під час вагітності дитина, що розвивається, оточена та захищена шаром тканини, заповненим рідиною, який називається амніотичним міхуром. Якщо міхур протікає або розривається до початку пологів, це називається відходженням вод. Це підвищує ризик проблем з плацентою.

- високий кров'яний тиск. Цей стан може призвести до того, що до плаценти надходить менше крові.

- вагітність двійнятами або іншими видами багатопліддя. Вагітність більш ніж однією дитиною може підвищити ризик деяких критичних станів, пов'язаних з плацентою.

- захворювання, пов'язані зі згортанням крові.

- перенесені операції на матці. Кесарів розтин, операції з видалення пухлин, які називаються міомами, та інші операції на матці підвищують ризик деяких захворювань, що впливають на плаценту.

- попередні захворювання, що впливали на плаценту. Ризик виникнення медичних проблем із плацентою може бути вищим, якщо у вас були проблеми з плацентою під час минулої вагітності.

- вживання психоактивних речовин. Деякі захворювання, які можуть впливати на плаценту, частіше зустрічаються у вагітних, які курять або вживають наркотики.

- травма в ділянці шлунка. Удар в ділянку шлунка підвищує ймовірність передчасного відшарування плаценти від матки. Фактори ризику включають травму внаслідок автомобільної аварії або серйозного падіння.

Патологічні стани плаценти, які впливають на функціональний стан системи мати-плацента-плід включають:

- відшарування плаценти. Це коли плацента частково або повністю відшаровується від внутрішньої стінки матки до пологів. При відшаруванні плаценти дитина, що розвивається, не отримує достатньо кисню та поживних речовин. Вагітна може відчувати біль у спині або животі та кровотечу з піхви. Відшарування плаценти може призвести до невідкладної ситуації, коли дитину потрібно народжувати достроково.

- передлежання плаценти. Цей стан виникає, коли плацента частково або повністю перекриває шийку матки. Передлежання плаценти частіше зустрічається на ранніх термінах вагітності. Даний стан може розрішитись самостійно за рахунок того, що матка збільшується в розмірах. Передлежання плаценти може спричинити серйозну вагінальну кровотечу під час вагітності або пологів. Лікування залежить від різних факторів - кількість кровотечі, чи припиняється кровотеча, термін вагітності та положення плаценти. Якщо передлежання плаценти діагностується на пізніх термінах вагітності, медичний працівник, ймовірно, порекомендує кесарів розтин.

- прирощення плаценти. Найчастіше плацента відділяється від стінки матки після пологів. При прирощенні плаценти частина або вся плацента залишається міцно прикріпленою до матки. Цей стан виникає, коли кровоносні судини та інші частини плаценти врастають у стінку матки. Це може спричинити серйозну крововтрату під час пологів. Якщо це станеться, лікар, ймовірно, порекомендує кесарів розтин з подальшим хірургічним видаленням матки.

- затримка плаценти. При вагінальних пологах плацента найчастіше народжується невдовзі після народження дитини. Але якщо плацента не народжується протягом 30 хвилин після пологів, це називається затримкою плаценти. Затримка плаценти може статися через те, що плацента застрягає за частково закритою шийкою матки. Або це може статися тому, що плацента все ще прикріплена до стінки матки [266, 271]. Без лікування затримка плаценти може спричинити серйозну інфекцію або крововтрату, що загрожує життю. Лікування

може включати медикаменти, що сприяють народженню плаценти, або процедуру видалення плаценти.

Ранній гестаційний забір зразків плаценти може бути проведений для перевірки на аномалії плода, але ці процедури не позбавлені ризику для здоров'я плода. У разі аномальних пологів або вад розвитку плода плацента може бути досліджена для макроскопічного та гістологічного аналізу.

Більшості медичним проблемам, пов'язаних з плацентою, не можна безпосередньо запобігти. Але можна вжити заходів, щоб збільшити шанси на здорову вагітність (наприклад, відвідування усіх планових оглядів вагітності, співпраця з лікарем, постійний контроль будь-яких проблем зі здоров'ям, відмова від паління, алкоголю).

1.5 Сучасна тактика ведення пролонгованої та перенесеної вагітності

Існує багато наукових досліджень, що стосуються перинатальних ускладнень при перенесеній вагітності та запізнілих пологів. Запізнілі пологи - це дуже великий ризик для матері та новонародженого, оскільки підвищують ризик перинатальних ускладнень. Щоб знизити перинатальну захворюваність та смертність необхідна прегравідарна підготовка та спостереження під час вагітності на амбулаторній ланці.

Вагітність триває в середньому 40 тижнів (280 днів) від першого дня останньої менструації до передбачуваної дати пологів при одноплідній вагітності [25, 67, 127]. Раніше період від трьох тижнів до передбачуваної дати пологів до двох тижнів після передбачуваної дати пологів вважався «доношеним», з очікуванням, що неонатальні результати від пологів протягом цього інтервалу будуть рівномірними та позитивними. Однак сучасні дослідження все частіше показують, що неонатальні результати, зокрема респіраторна захворюваність, варіюються залежно від термінів пологів, навіть у межах цього п'ятитижневого гестаційного віку [70, 144, 228]. Ризик несприятливих неонатальних наслідків найнижчий при неускладненій вагітності та пологах між 39+0 та 40+7 тижнями

вагітності [31, 170, 215]. З жінками із низьким ризиком обговорюється, чи стимулювати пологи на 41 тижні вагітності, чи дозволити вагітності продовжуватися до 42 тижнів. Переношена вагітність пов'язана з поганими перинатальними та материнськими результатами. Однак мало що відомо про зв'язок між переношеною вагітністю та поганими перинатальними та материнськими результатами. Тому важливо оцінити частоту та несприятливі перинатальні результати, пов'язані з пролонгованою вагітністю [81, 184, 260].

У 5-10% жінок вагітність триває понад 294 дні (понад 42 повні тижні). Таку вагітність називають переношеною, у разі якої ризик пологової травми плода, ускладнень, викликаних кисневою недостатністю під час пологів, ризик внутрішньоутробної загибелі плода та постнатальної смерті новонародженого збільшується.

Ризик втратити дитину (внутрішньоутробна загибель, загибель під час або після пологів) збільшується на 38 тижні вагітності в 1,2 рази, на 40 тижні в 2,4 рази та на 43 тижні в 5,8 раз на 1000 вагітностей.

Для того, щоб уберегтися від переношування вагітності, використовується індукція пологів, що в порівнянні з вичікувальною тактикою скорочує частоту перинатальної загибелі дитини. Приблизно 20% вагітних потребують кесаревого розтину після невдалої індукції пологової діяльності, неефективної пологової діяльності або через кисневу недостатність плода. Частота кесаревих розтинів залежить від того, чи є справа з першороділлем або повторнороділлем. У повторнороділлі індукція пологів закінчується кесаревим розтином приблизно в 10%, а в першороділлі в 30% випадках [77, 166, 200].

Вимірювання до індукції пологів довжина шийки матки разом з додатковими показниками матері (термін вагітності, кількість пологів, вік матері, індекс маси тіла матері) мають важливу роль при визначенні ймовірності успіху індукції пологової діяльності, при визначенні ймовірності настання спонтанних пологів у наступні 24 години та ймовірності екстреного кесаревого розтину [122, 169, 209].

У випадку першороділль ймовірність кесаревого розтину після невдалої індукції пологів, неефективної пологової діяльності або через кисневу недостатність плода вища у тих жінок, у яких до індукції пологової діяльності довжина шийки матки була вищою, порівняно з жінками із більш короткою шийкою матки. Ймовірність кесаревого розтину становить 10%, якщо довжина шийки до індукції пологів 1-10 мм, у той же час ймовірність кесаревого розтину збільшується до 70%, якщо довжина шийки матки перевищує 30 мм [119, 181, 236].

Також і у випадку жінок, що народжували, ймовірність кесаревого розтину після невдалої індукції пологів, неефективної пологової діяльності або через кисневу недостатність плода вище у тих жінок, в яких до індукції пологів довжина шийки матки вища, ніж у жінок з більш короткою шийкою матки. Ймовірність кесаревого розтину становить 2%, якщо довжина шийки до індукції пологів 1-10 мм, у той же час ймовірність кесаревого розтину збільшується до 20%, якщо довжина шийки матки перевищує 30 мм [96, 165].

При переношеній вагітності пологи зазвичай індукуються після 41 тижня вагітності. Інша можливість - зробити на 41 тижні вагітності ультразвукове дослідження, щоб діагностувати раніше недіагностовані ускладнення вагітності, такі як сідничне передлежання плода, у разі якого необхідний кесарів розтин або затримка росту плода, або ж малий обсяг навколоплідних вод, коли необхідний рання індукція пологів і більш ретельне спостереження.

Вагітні жінки, у яких відсутнє медичне показання до індукції пологів до 41 тижня вагітності, мають право не здійснювати штучне викликання пологів до закінчення 42 тижня вагітності, оскільки в 80% випадків спонтанна пологова діяльність починається до закінчення 42 тижня вагітності, і таким чином зменшується кількість необґрунтованих індукцій пологів [233, 269].

Частота екстрених кесаревих розтинів через неефективну пологову діяльність або через кисневу недостатність плода у разі спонтанних пологів становить 15%, а у разі штучно викликаних пологів - 35%.

Ймовірність початку спонтанної пологової діяльності вище у жінок, що вже народжували, ніж у першороділь, а також пов'язано з індексом маси тіла і довжиною шийки матки. Ймовірність фізіологічних пологів вище у випадку пологів, що спонтанно почалися, ніж при викликаних штучно. Ця ймовірність вище у жінок, що народжували, ніж у першороділь.

Ведення вагітності у пацієток з пізнім терміном вагітності є складним завданням для клініцистів. Сучасне ведення переношеної вагітності було поставлено під сумнів у багатьох дослідженнях, оскільки нові дані свідчать про те, що частота ускладнень, пов'язаних з затяжною вагітністю, зростає після передбачуваної дати, навіть до 42 тижнів вагітності. Вагітність, яка триває після передбачуваної дати пологів, пов'язана з підвищеним ризиком внутрішньоутробної загибелі та захворюваності плода, а також зі збільшенням материнської захворюваності [19, 123]. Кілька досліджень показали, що стимуляція пологів до 42 тижнів вагітності запобігає цим ускладненням. Однак існують занепокоєння щодо ризиків, пов'язаних зі штучно викликаними пологами, включаючи невдалу стимуляцію, збільшення частоти кесаревого розтину, збільшення витрат та підвищену тривожність вагітної [178, 235]. При цьому ризики для матері та плода зростають після 41 тижня вагітності, тому слід розпочати ретельніший моніторинг, а також розглянути можливість стимуляції пологів.

Несприятливі перинатальні наслідки поступово зростають після 40 тижнів та значно збільшуються після 42 тижнів гестації. При цьому ризик мертвонародження при переношеній вагітності зростає в усьому світі до 14%. Крім того, материнські ускладнення також зростають з тривалістю вагітності після 40 тижнів. На сьогоднішній день немає єдиної думки щодо того, як вести вагітність на пізніх термінах (від 41 тижні + 0 днів до 42 тижні + 0 днів). Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує стимуляцію пологів на 41 тижні, і багато країн пропонують стимуляцію пологів між 41 і 42 тижнями, щоб уникнути затягування вагітності [88, 155, 167].

Національні світові наукові установи рекомендують моніторинг плода два-три рази на тиждень після 41 тижня вагітності. Зниження рухів плода може передувати аномальній частоті серцевих скорочень плода (ЧСС) або внутрішньоутробній смерті плода на кілька днів або тижнів [38, 106, 225], але вагітні погано поінформовані про те, що робити коли вони стикаються з цим, а деякі стикаються зі значною затримкою у зверненні за медичною допомогою або навіть не звертаються до медичних закладів. У кількох дослідженнях аналізувався вплив впровадження кампанії з підвищення обізнаності щодо рухів плода на зниження захворюваності та смертності новонароджених, але результати суперечливі.

Деякі когортні дослідження показали зниження мертвонароджуваності та захворюваності новонароджених. Пізніші рандомізовані кластерні дослідження не виявили відмінностей у неонатальних результатах. Деякі автори навіть показали збільшення частоти стимуляції пологів, кесаревого розтину та госпіталізації до неонатальних відділень на термін понад 48 годин [104, 239].

При тривалій вагітності моніторинг рухів плода може бути цікавим способом покращення неонатальних результатів. За результатами когортного дослідження, в якому порівнювали групу без інформації та групу з інформацією про підрахунок рухів плода, встановлено зменшення кількості новонароджених з більш ніж двома критеріями для комплексної оцінки неонатальної захворюваності в групі підрахунку FM (10% проти 24,4%, $p = 0,0007$), зі зменшенням кількості консультацій з цієї причини (22,5% проти 5%, $p = 0,0009$) [157].

Огляд рандомізованих контрольованих досліджень демонструє результати стимуляції пологів з вичікувальною тактикою при пролонгованій вагітності, більшість з яких дають непереконливі результати щодо перинатальної смертності та основної захворюваності. Результати Кокранівського огляду (2018) прелставили нижчі показники кесаревого розтину та перинатальної смертності, але вищий рівень оперативних вагінальних пологів у групі індукції порівняно з групою вичікувальної тактики.

Велике дослідження, проведене у Сполучених Штатах, ARRIVE (рандомізоване дослідження індукції пологів проти вичікувального ведення), порівнювало індукцію пологів у ненароджуючих жінок у терміні 39 тижнів+0 днів та 39 тижнів+4 дні з вичікувальним веденням до 41 тижнів+0 днів. При цьому не було виявлено суттєвої різниці в перинатальному результаті між групами, тоді як частота кесаревого розтину була значно нижчою в групі ранньої індукції. В іншому великому дослідженні, проведеному в Нідерландах, INDEX (індукція пологів у терміні 41 тиждень з політикою вичікувального ведення до 42 тижнів), порівнювали індукцію пологів у терміні 41 тиждень+0 днів та 41 тиждень+1 день з вичікувальним веденням до 42 тижнів+днів [240, 242]. Результати не змогли підтвердити не меншу ефективність вичікувального ведення щодо несприятливого перинатального результату, натомість у групі вичікувального ведення було виявлено значно вищий ризик несприятливого перинатального результату. Не було виявлено суттєвої різниці в частоті кесаревого розтину.

Поточна практика в багатьох центрах Великої Британії та Скандинавії полягає в тому, щоб проводити індукцію пологів не пізніше 42 тижнів вагітності, але деякі дослідження показують, що ризик перинатальної смертності та захворюваності фактично значно зростає вже на 41 тиждні. Ризик мертвонародження поступово зростає з 39 тижнів вагітності [258].

Первинним результатом досліджень є перинатальний результат смертності та захворюваності. Перинатальна смертність визначалася як мертвонародження, а неонатальна смерть – смерть живонародженої дитини протягом перших 28 повних діб життя. Неонатальна захворюваність визначалася як один або декілька з кількох параметрів: оцінка за шкалою Апгар менше 7 на п'ятій хвилині, рН менше 7,00 або метаболічний ацидоз (рН <7,05 та дефіцит основ >12 ммоль/л) у пупковій артерії, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія 1-3 ступенів, внутрішньочерепна кровотеча, судоми, синдром аспірації меконію, штучна вентиляція легень протягом 72 годин або акушерське пошкодження плечового сплетення [94, 157].

Вторинні неонатальні результати включають окремі компоненти первинного перинатального результату: госпіталізацію до відділення інтенсивної терапії

новонароджених, оцінку за шкалою Апгар менше 4 на п'ятій хвилині, вагу при народженні, макросомію (≥ 4500 г), неонатальну жовтяницю, терапевтичну гіпотермію, пневмонію або сепсис.

Вторинні материнські результати включають використання епідуральної анестезії, кесарів розтин, оперативні вагінальні пологи, тривалість пологів (від початку регулярних перейм до пологів), хоріоамніоніт, розрив промежини третього або четвертого ступеня, післяпологову кровотечу (>1000 мл), інфікування рани, інфекцію сечовивідних шляхів, ендометрит, сепсис.

Дослідницькі неонатальні результати включають неонатальну гіпоглікемію, пологову травму (перелом довгих кісток, ключиці або черепа, інші неврологічні травми, крововилив у сітківку або параліч лицевого нерву), велика вага для гестаційного віку [121, 215]. Дослідницькі материнські результати включають розрив шийки матки, розрив матки, гіпертензивні розлади вагітності (пreeклампсія, гестаційна гіпертензія, еклампсія), венозну тромбоемболію, тривалість перебування в лікарні, госпіталізацію до відділення інтенсивної терапії та смертність протягом 42 днів.

Індукція пологів на 41 повному тижні при вагітностях з низьким ризиком пов'язана зі зниженим ризиком перинатальної смертності порівняно з вичікувальною терапією та індукцією пологів на 42 повних тижні. Жінок з вагітностями з низьким ризиком слід проінформувати про профіль ризику індукції пологів порівняно з вичікувальною терапією та запропонувати їм індукцію пологів не пізніше 41 повного тижня [105, 200].

Важливі результати вагітності, такі як неонатальна смертність, мертвонародження, довготривалі неврологічні проблеми та материнська смертність, пов'язані з тривалістю вагітності або гестаційним віком дитини при народженні [182, 266]. Огляд результатів сучасних досліджень підтверджує, що вагітність на пізніх термінах частіше пов'язана з макросомією, меконіальними навколоплідними водами та дистресом плода.

У літературі немає єдиної думки щодо причин смерті переношеного плода чи новонародженого. Як вважають дослідники, основними факторами смерті в

антенатальному періоді є внутрішньоутробна гіпоксія та вади розвитку плода, несумісні з життям. Причинами смерті в інтранатальному періоді, як правило, є дистрес, крововилив у мозок, зтяжні пологи, аномалії розвитку плода. У постнатальному періоді домінують асфіксія, пневмонія та інфекційні захворювання [117, 242].

Переношена вагітність і запізнілі пологи, враховуючи їх несприятливий вплив на плід і новонародженого, заслуговують на особливу увагу і вимагають подальшого вивчення з метою удосконалення акушерської тактики при збільшенні терміну вагітності більше 40 тижнів [81, 214]. Необхідна прегравідарна підготовка та спостереження під час вагітності на амбулаторній ланці, щоб знизити перинатальну захворюваність та смертність.

Переношена вагітність та запізнілі пологи в сучасному акушерстві розглядаються як складний біологічний процес, тісно пов'язаний з такими факторами, як хронологічна тривалість вагітності, механізм початку та перебігу пологів, внутрішньоутробний стан плода та стан фетоплацентарної системи.

Висновки до розділу.

Пролонгована та переношена вагітність є мультифакторними станами, в основі яких лежить складна взаємодія ендокринних, генетичних, молекулярних і гемодинамічних механізмів у системі мати–плацента–плід. Після 40 тижнів гестації поступово формуються морфофункціональні зміни плаценти та порушення фетоплацентарної гемодинаміки, що можуть призводити до розвитку хронічної гіпоксії плода та зростання перинатальних ризиків. Сучасні методи діагностики, зокрема ультразвуковий моніторинг, доплерометрія, кардіотокографія та оцінка біологічної готовності шийки матки, дозволяють своєчасно виявити ознаки декомпенсації та обґрунтовано визначити тактику ведення. Комплексний, патогенетично орієнтований та індивідуалізований підхід до ведення вагітності після 40 тижнів є ключовою умовою зниження перинатальної захворюваності й оптимізації акушерських результатів.

Матеріали розділу 1 висвітлені у наукових працях:

1. Kozar OM. ACE gene polymorphism and its association with doppler, ultrasound, and clinical parameters in pregnancies beyond 40 weeks. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;11:2647-56. doi: [10.52058/2786-4952-2025-11\(57\)-2647-2656](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-11(57)-2647-2656)
2. Козар ОМ, Каліновська ІВ. Переношена вагітність в сучасному акушерстві. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(4):120-8. doi: [10.24061/1727-0847.22.4.2023.56](https://doi.org/10.24061/1727-0847.22.4.2023.56)
3. Козар ОМ, Каліновська ІВ. Фактори ризику пролонгування вагітності більше 40 тижнів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(4):47-50. doi: [10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.9](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.9)
4. Kozar OM. Predictive model for pregnancy prolongation based on ultrasound assessment of placental thickness. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;12:1929-39. doi: [10.52058/2786-4952-2025-12\(58\)-1929-1939](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12(58)-1929-1939)
5. Kozar OM. Parameters of vascularization of chorionic villi of the placenta at delivery after 40 weeks. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;2:1898-905. doi: [10.52058/2786-4952-2025-2\(48\)-1898-1905](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-2(48)-1898-1905)
6. Kozar OM. Comprehensive ultrasound assessment of changes in the mother-placenta-fetus system in pregnancies lasting more than 40 weeks. Проблеми екології та медицини. 2025;29(3):15-20. doi: [10.31718/mep.2025.29.3.03](https://doi.org/10.31718/mep.2025.29.3.03)
7. Kozar O. Morphometric parameters of placental chorionic villi in labor after 40 weeks. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2025;15(1):75-9. doi: [10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.12)
8. Kozar O. Immunohistochemical features of BAX-dependent apoptosis in the trophoblast of placental choroidal villi at delivery after 40 weeks. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2025;13(1):285-92. doi: [10.21272/eumj.2025;13\(1\):285-292](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):285-292)

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконували з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та рекомендоване комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 1 від 21.09.2023 року).

Дисертаційна робота пройшла експертизу у комісії з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 4 від 18.12.2025 року).

2.1. Матеріали дослідження

Відповідно до мети та встановлених завдань наукового дослідження було обстежено 100 вагітних, які перебували на стаціонарному лікуванні у КНП “Чернівецький обласний перинатальний центр” (м. Чернівці) 2023-2024 рр.

Обстежені пацієнтки були розділені на дві дослідні групи:

- основна група - 50 жінок з терміном вагітності більше 40 тижнів і 3-х днів.
- контрольна група - 50 здорових жінок з терміном вагітності 37-40 тижнів, клініко-параклінічні показники, які слугували контролем для порівняння даних обстеження вагітних основної групи спостереження.

Відповідно до мети та завдань дослідження у дослідні групи пацієнтки залучались згідно критеріїв включення та виключення.

Критерії включення:

- жінки з терміном вагітності більше 40 тижнів, що підтверджено анамнестично, клінічно та інструментально;
- вік досліджуваної пацієнтки ≥ 18 років;

▪ пацієнтки, що надали згоду на участь у науковому дослідженні та підписали формуляр інформованої згоди пацієнта.

Критерії виключення:

- невідповідність критеріям включення;
- жінки з багатоплідною вагітністю;
- жінки, вагітність яких настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій;
- вагітні з невідкладною акушерською/ екстрагенітальною патологією;
- вагітні з акушерсько-гінекологічною/ екстрагенітальною патологією у стадії загострення;
- вагітні з ознаками інфекційного захворювання, тяжкими серцево-судинними патологіями та хворобами печінки, нервової системи, цукрового діабету;
- імуноконфліктна вагітність із зростанням/ нестабільністю титру антитіл;
- жінки, в яких не минув реабілітаційний період після оперативних втручань;
- жінки із шкідливими звичками.

Під час дослідження вагітних обох груп було проведено збір анамнезу, особливо ретельно вивчено соматичний, спадковий, акушерсько-гінекологічний анамнези, а також перенесені інфекційні захворювання, травми та оперативні втручання.

Середній вік основної групи дослідження склав $27,48 \pm 5,13$ років, контрольної – $29,12 \pm 6,04$ років. Дані щодо вікового розподілу жінок в дослідній та контрольній групах наведені в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл вагітних залежно від віку, n (%)

Вік вагітних, роки	Група обстежених вагітних			
	Основна (n=50)		Контрольна (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%

18-25	18	36	15	30
26-30	15	30	19	38
31-35	15	30	7	14
36 і старші	2*	4	9	18

Примітка: * - різниця відносно групи контролю достовірна ($p < 0,05$)

Слід зазначити, що в основній групі дослідження найбільшу частку становили жінки віком 18-25 років (36%), натомість у групі контролю переважали жінки віком 26-30 років (38%). Віковий склад обстежених вагітних наведений на рис. 2.1.

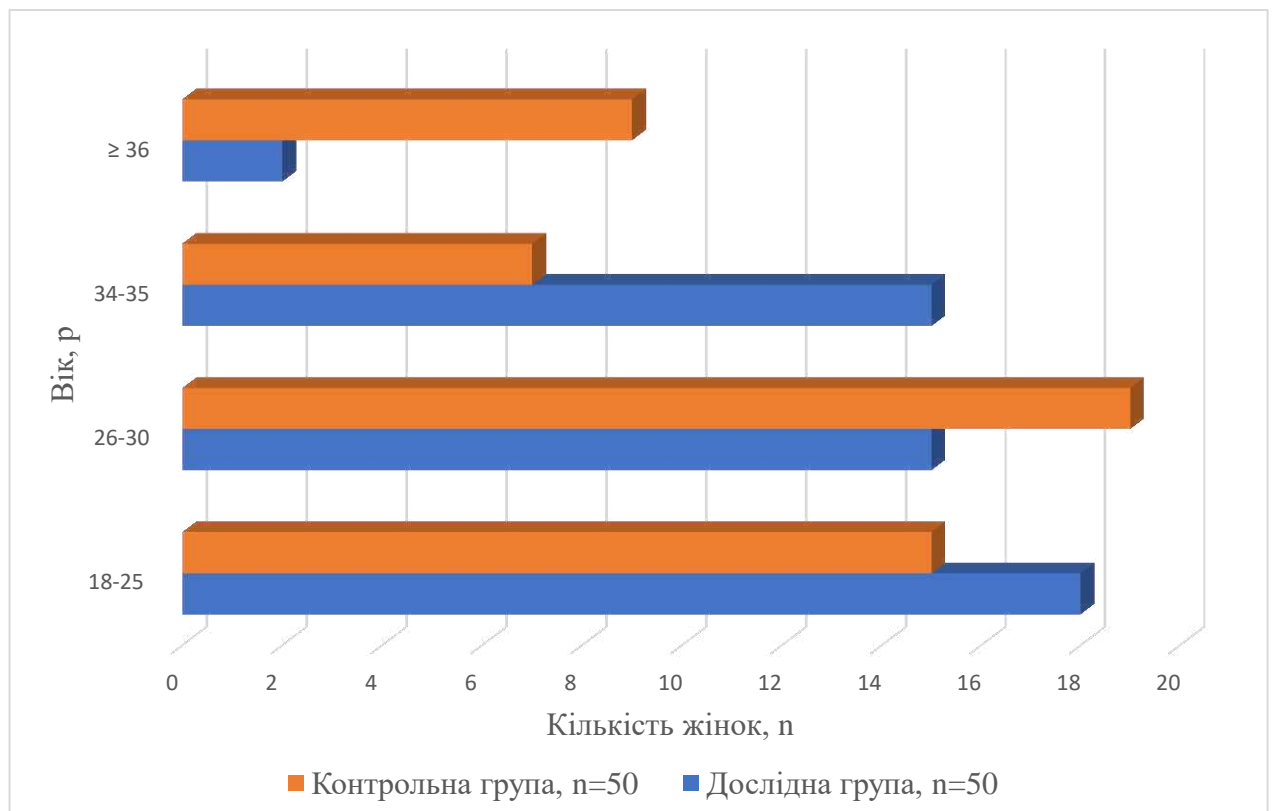


Рис. 2.1. Віковий склад обстежених жінок, n

Аналіз місць проживання вагітних груп дослідження показав, що в основній групі 54% є мешканками міста, а 46% - сільської місцевості. В контрольній групі жительок міста і села було порівно. Враховуючи це, можна виключити місце проживання як фактор впливу на дослідження.

Дані про екстрагенітальні захворювання вагітних в анамнезі наведені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Екстрагенітальні захворювання у обстежених групах, n (%)

Захворювання	Група обстежених жінок	
	Основна, n=50	Контрольна, n=50
Ожиріння		
- 1 ст.	8 (16%)*	2 (4%)
- 2 ст.	2 (4%)	4 (8%)
- 3 ст.	0 (0%)	2 (4%)
Серцево-судинні	7 (14%)	7 (14%)
Щитоподібної залози	8 (16%)	6 (12%)
Офтальмологічні	2 (4%)	5 (10%)
Нефрологічні	5 (10%)	5 (10%)
Органів шлунково-кишкового тракту	5 (10%)	4 (8%)
Вен:		
- варикозне розширення вен нижніх кінцівок	4 (8%)	8 (16%)
- геморой	1 (2%)	2 (4%)
Лімфоїдної тканини (мигдалики)	1 (2%)	2 (4%)
Грижа білої лінії живота	1 (2%)	0 (0%)
Лікворно-гіпертензивний синдром	0 (0%)	1 (2%)

Примітка: * - різниця відносно групи контролю достовірна ($p < 0,05$)

Слід відмітити, що у жінок з вагітністю більше 40 тижнів частіше ($p < 0,05$) зустрічалось ожиріння 1 ступеня.

Доброякісні пухлини матки та безпліддя в анамнезі у дослідній групі зустрічались у 8% та у 4% випадків, чого не спостерігалось у групі контролю. Ендометріоз та доброякісні захворювання молочної залози спостерігались у 2% випадків у обох досліджуваних групах.

Анамнестичні дані про дітородну функцію у обстежених вагітних наведені в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Дані акушерського анамнезу у обстежених вагітних, n (%)

Показник	Основна група (n=50)	Контрольна група (n=50)
Перша вагітність перші пологи	26 (52%)	17 (34%)
Повторна вагітність	24 (48%)	33 (66%)
- перші пологи	5 (10%)*	0 (0%)
- другі пологи	9 (18%)*	18 (36%)
- треті пологи і більше	10 (20%)	15 (30%)
Штучні аборти	3 (6%)	1 (2%)
Самовільні викидні	9 (18%)	9 (18%)
Пологи в терміні 40-41 тижнів вагітності	8 (16%)	8 (16%)
Пологи в терміні 41-42 тижнів вагітності	5 (10%)	1 (2%)
Інтранатальна загибель	1 (2%)	1 (2%)
Позаматкова вагітність	1 (2%)	1 (2%)

Примітка: * - різниця відносно групи контролю достовірна ($p < 0,05$).

Як видно з таблиці, відсоток жінок з повторною вагітністю першими і другими пологами має статистично значущі відмінності серед вагітних обох досліджуваних груп. Слід відмітити, що в анамнезі пологи в терміні 41-42 тижні вагітності у основній групі складали 10%, а в контрольній – 2%.

Акушерський анамнез основної групи дослідження був ускладнений самовільними викиднями у 18%, інтранатальною загибеллю плода у 2% та позаматковою вагітністю у 2% випадків.

Частота ускладнень поточної вагітності основної та контрольної груп дослідження подані на рисунках 2.2 та 2.3.

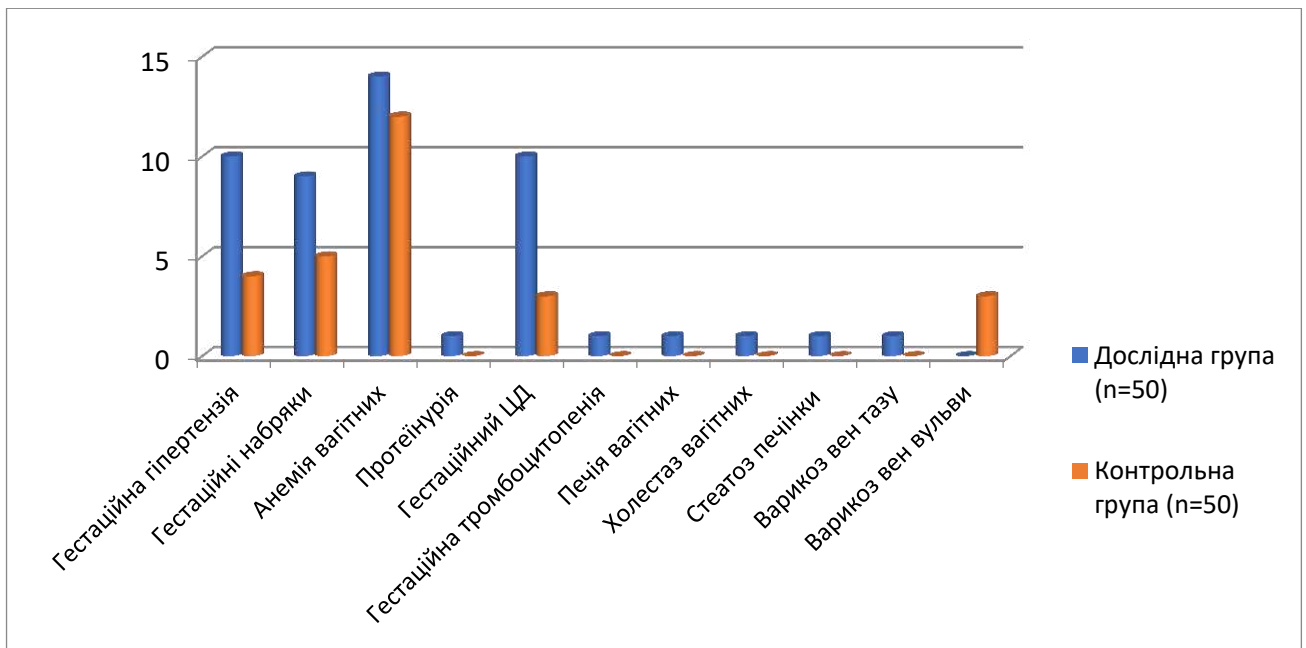


Рис. 2.2. Частота ускладнень поточної вагітності досліджуваних груп, n

У вагітних основної групи дослідження частота гестаційної гіпертензії, гестаційних набряків та гестаційного цукрового діабету складала 20%, 18% та 20%, проти 8%, 10% та 6% у жінок контрольної групи. Анемія вагітних діагностувалась майже однаково у обох досліджуваних групах (28% у основній групі проти 24% у групі контролю).

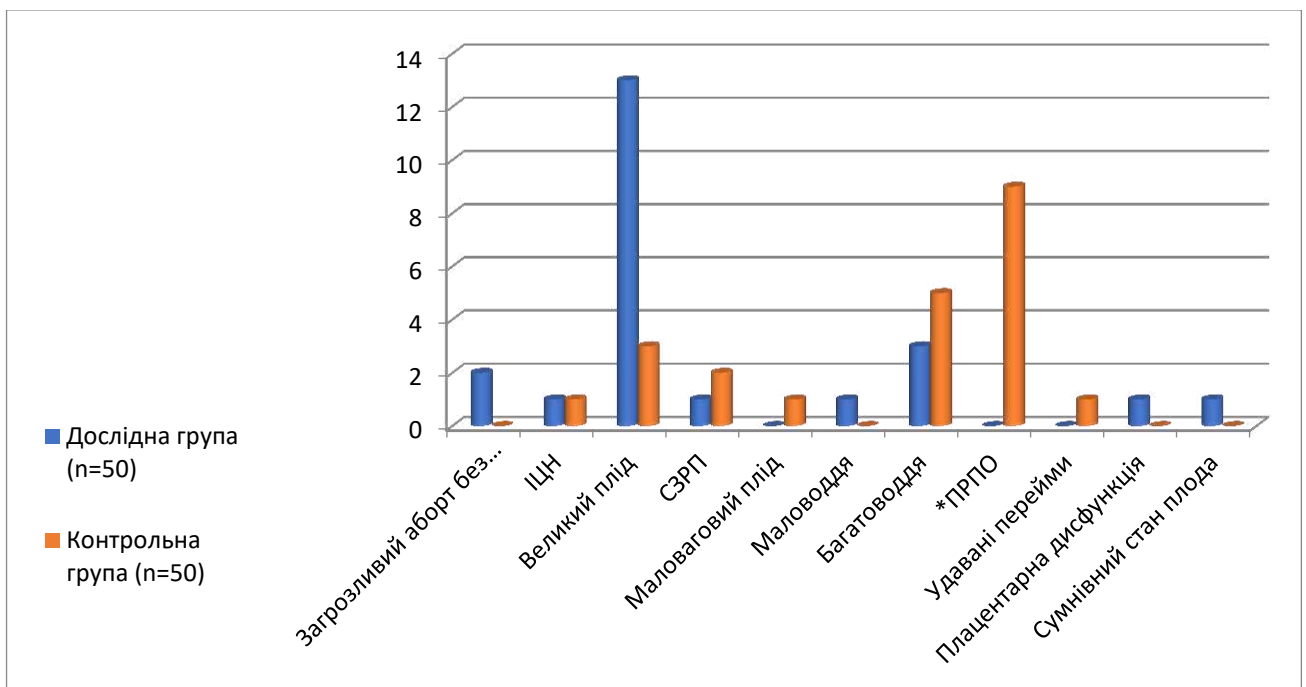


Рис. 2.3. Частота ускладнень поточної вагітності досліджуваних груп, n
Примітка: * - різниця відносно групи контролю достовірна ($p < 0,05$).

Великий плід діагностували у 26% жінок основної групи проти 6% у групі контролю, натомість передчасний розрив плідних оболонок був зафіксований тільки у контрольній групі та склав 18%.

Частота ускладнень в пологах також виявила певну відмінність у обстежених пацієнток. Зокрема, клінічно вузький таз та дистрес плода в пологах був діагностований у 4% та 2% вагітних основної групи, чого не спостерігалось у групі контролю. Щодо акушерського травматизму також були певні відмінності, а саме розрив промежини у дослідній групі склав 34%, а у групі контролю 22%, розрив слизової піхви – 8% проти 2%, натомість гематома статевої губи була зафіксована у 2% групи контролю.

Дані щодо частоти застосування преіндукції та індукції пологової діяльності основної групи дослідження наведені на рисунку 2.4. Слід відмітити, що найчастіше застосовували преіндукційну підготовку шийки матки за допомогою мізопростола (у 54% вагітних).

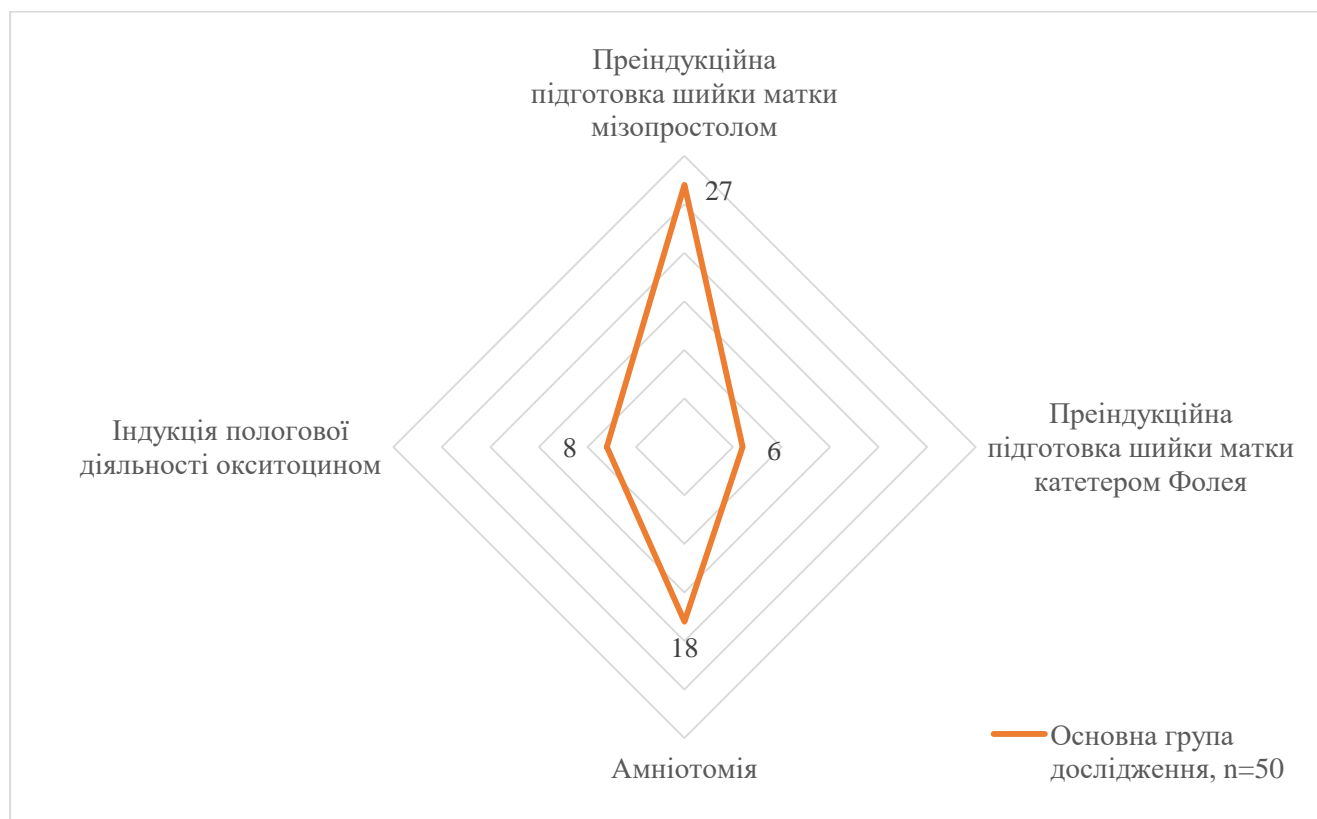


Рис. 2.4. Частота застосування преіндукції та індукції пологової діяльності у дослідній групі, n

Частота операцій кесаревого розтину в основній групі дослідження склала 16% проти 32% в контрольній групі.

Незважаючи на деякі ускладнення під час вагітності та пологів основної групи дослідження, народились живими 50 новонароджених. Дані щодо їх стану в порівнянні з групою контролю наведені в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Стан новонароджених за шкалою Апгар у дослідних групах, n (%)

Оцінка за шкалою Апгар, бали	Група обстежених жінок			
	Основна (n=50)		Контрольна (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%
8-10				
- 1 хв	46	92	44	88
- 5 хв	50	100	47	94
4-7				
- 1 хв	4	8	6	12
- 5 хв	0	0	3	6
0-3				
- 1 хв	0	0	0	0
- 5 хв	0	0	0	0

Аналіз основних антропометричних даних (маса, зріст) новонароджених показали відмінності між основною та контрольною групами. Середня маса новонародженого від матерів основної групи дослідження показала статистично значущу різницю ($p < 0,001$) та склала $3605,8 \pm 456,3$ г проти $3276,5 \pm 393,9$ г у групі контролю. Показники зросту новонародженого склали $54,8 \pm 2,61$ см у основній групі дослідження та $52,6 \pm 2,06$ см у контрольній групі, що також є статистично значущо ($p < 0,0001$).

Проаналізувавши анамнестичні дані жінок з терміном вагітності більше 40 тижнів, оцінивши фактори ризику, які можуть впливати на перебіг вагітності та внутрішньоутробний стан плода, частоту ускладнень під час вагітності та пологів, а також стан новонароджених в ранньому неонатальному періоді нами було

проведено дослідження, направлені на ранню діагностику факторів виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів та розробку алгоритму ведення вагітних групи ризику, своєчасне пологорозрішення та профілактику перинатальних ускладнень.

2.2. Методи дослідження

Для реалізації поставлених завдань у роботі були використані такі методи дослідження: загальноклінічне та спеціальне акушерське обстеження (з'ясування скарг, збір анамнезу, загальносоматичний лікарський огляд, акушерське обстеження), ультразвукові (в тому числі доплерометричні), гістологічні та гістохімічні дослідження плаценти, генетичні, статистичні методи обробки результатів. Усі застосовані методи є безпечними та відповідають біоетичним принципам.

Оцінка системи мати-плацента-плід визначалась за даними ультразвукової фето- і плацентометрії, доплерометрії кровотоку в артеріях пуповини, біофізичного профілю плода, а також кардіотокографічного дослідження.

Усім вагітним дослідних груп було проведено мінімум одне ультразвукове обстеження. Для ультразвукового обстеження був використаний УЗ-апарат GE Voluson S10 Expert з використанням конвексного 3D/4D датчика RAB6-RS з діапазоном частот від 2,0 до 8,0 МГц та внутрішньопорожнинного 3D/4D датчика RIC5-9A-RS з діапазоном частот від 4,0 до 10,0 МГц. Обстеження основної групи дослідження провидили в терміні вагітності більше 40 тижнів, а контрольної – в терміні 37-40 тижнів вагітності. Оцінка отриманих даних проводилась згідно загальноприйнятих критеріїв. За допомогою фетометрії визначали основні параметри: біпаріетальний розмір (БПР), окружність голови (ОГ), окружність живота (ОЖ), довжина стегнової кістки (ДС), а також стан внутрішніх органів плода. Розрахунок приблизної маси плода здійснювався на основі отриманих даних та обчислювався за формулою Хедлока (Hadlock, 1991) [191].

З метою вивчення гемодинамічних показників фетоплацентарної системи у пацієнток основної і контрольної груп було проведено доплерометричне дослідження артерій пуповини із використанням імпульсно-хвильового доплера в режимі дуплексного сканування з одночасною візуалізацією судини та спектральним аналізом кровотоку при частотному фільтрі стінкових рухів 100 Гц. Метод дозволяє установити навіть незначні відхилення матково-плацентарно-плодового кровотоку [141]. Доплерометричне дослідження проводили за стандартних умов із дотриманням оптимального кута інсонації ($\leq 60^\circ$), у стані функціонального спокою пацієнтки та реєстрацією не менше трьох послідовних однакових спектрів кровотоку. Для оцінки кровотоку в пупкової артерії були використані такі параметри, як систоло-діастолічне співвідношення (С/Д), індекс резистентності (ІР) та пульсаційний індекс (ПІ). Дані доплерометрії інтерпретували відповідно до критеріїв Vahlmann, що базується на оцінці діастолічного компонента кровотоку. Наявність позитивного діастолічного кровотоку свідчить про нормальний судинний опір у плацентарному руслі, а його зниження/ відсутність/ реверсний кровотік – прогресування плацентарної недостатності та підвищення ризику гіпоксії плода.

Об'єм амніотичної рідини визначали за допомогою 4-х квадрантної методики визначення індексу амніотичної рідини (Phelan J. P. і співавт., 1987) [243].

УЗ-зображення плаценти оцінювали відповідно до класифікації Grannum P.A. та спіавт. (1979), де визначається її чотири ступені [183]. Дана класифікація базується на ультразвуковій оцінці ехоструктури плаценти, характеру хоріальної та бальної пластинок, однорідності паренхіми та наявності кальцифікації. Також під час ультразвукового дослідження було виміряно товщину плаценти в середній її частині (у місці входження пуповини). Оцінка товщини плаценти виконувалась з урахуванням загальноприйнятих даних щодо середніх ультразвукових показників в II I триместрі та її площі.

Одночасно з проведенням УЗ-дослідження у всіх пацієнток визначали біофізичний профіль плода. Для цього досліджували нестресовий тест, дихальні

рухи, рухову активність плода, його тонус, вертикальний розмір вільного водного заутка та ступінь зрілості плаценти. Оцінка біофізичної активності проводилася з використанням шкали, запропонованої А. М. Vintzeleos та співавт. (1983) [225].

У всіх пацієнток основної і контрольної груп проведені кардіотокографічні дослідження. Кардіотокографію (КТГ) виконували на апаратах Sonicaid Team і Cadence. Розшифровка кардіотокограм проводилася з використанням модифікованої бальної шкали W.M.Fisher та співавт. (1976). Перед початком запису КТГ проводилося зовнішнє акушерське дослідження і визначалася найкраща точка вислуховування серцевих тонів плода. У цьому місці встановлювався ультразвуковий датчик монітора. Для визначення скоротливої діяльності матки зовнішній тензотометричний датчик накладати у ділянці правого кута матки. Запис кардіотокограми проводився протягом 20-30 хвилин. Для оцінки даних КТГ враховувалися базальна частота серцевих скорочень плода, варіабельність (амплітуда і частота), короткочасні прискорення частоти серцевого скорочення (ЧСС) плода (акцелерації) та уповільнення ЧСС (децелерації).

До проведення генетичного дослідження було залучено 60 жінок, серед яких 30 жінок основної та 30 жінок контрольної груп. Генетичне дослідження периферійної крові жінок було проведене на базі Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України».

При виконанні роботи досліджували інсерційно-делеційний варіант гена ACE у пацієнток основної групи та жінок групи порівняння. Для визначення молекулярно-генетичним методом варіанта гена ACE здійснювали забір периферичної венозної крові у пацієнток у стерильні вакуумні пробірки об'ємом 2 мл з K2 EDTA (калій етилендіамінтетраацетатом у якості антикоагулянту). Після забору матеріалу кров ретельно обертальними рухами, перевертаючи пробірку 8-10 разів, не струшуючи, перемішували. Відібрані зразки біологічного матеріалу у пробірках заморожували в морозильній камері при температурі мінус 20⁰ С та транспортували із дотриманням холодового ланцюга у молекулярно-генетичну лабораторію Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України». Перед залученням у дослідження всі жінки були проінформовані

про користь та переваги проведення генетичного тестування, та підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Після доставки у молекулярно-генетичну лабораторію і оцінки якості транспортованих зразків здійснювали процедуру виділення ДНК.

Виділення ДНК із цільної периферичної крові здійснювалося комерційним набором Quick-DNA Miniprep Plus Kit (Zymo Research, USA) за інструкцією виробника. В промаркованих належним чином центрифужних мікропробірках змішували 200 мкл зразків крові із 200 мкл розчину Fluid&Cell Buffer (Red) та 20 мкл розчину Proteinase K, який попередньо розводили. Періодично струшуючи на вортексі, мікропробірки із доданою аліквотою крові та робочими розчинами інкубували 10 хвилин у мікротермостаті за температури 55° С. Після чого додавали у кожен мікропробірку 420 мкл розчину Genomic Binding Buffer та перемішували на вортексі 10-15 секунд. Утворену з кожного зразка суміш наносили на колонки Zymo-Spin ІС-XL у колекторних мікропробірках та центрифугували при 12 000g впродовж 1 хвилини. Після центрифугування колонки зі зразками розміщували в чистих колекторних мікропробірках і додавали 400 мкл розчину DNA Pre-Wash Buffer. Центрифугування повторювали в згаданому вище режимі, потім переставляли колонки в нові колекторні мікропробірки. Наступні етапи виділення ДНК включали почергове додавання згідно інструкції розчину g-DNA Wash Buffer спочатку об'ємом 700 мкл, потім 200 мкл з щоразовим центрифугуванням та перенесенням у чисті колекторні мікропробірки. В кінці процедури на колонки розміщені в чистих колекторних мікропробірках наносили чітко на середину фільтру 50 мкл розчину DNA Elution Buffer. Мікропробірки з доданим розчином інкубували 5 хвилин за кімнатної температури, а потім центрифугували при 14 000g впродовж 1 хвилини.

Дослідження інсерційно-делеційного варіанта гена *ACE* (ID variant, c.2306-117_2306-116insAlu, rs4340) - наявність інсерції Alu-послідовності у 16-му інтроні гена, проводили у молекулярно-генетичній лабораторії згідно розроблених у закладі стандартних операційних протоколів методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). В реакції ампліфікації досліджуваних

фрагментів гена використовували олігонуклеотидні праймери (виробництва Metabion, Germany). Пропорції компонентів ампліфікаційної суміші, що були використані для проведення алель-специфічної ПЛР, відповідали інструкції виробника комерційного набору DreamTaq Green Master Mix (Thermo Scientific, USA) (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Пропорції компонентів ампліфікованої суміші

№	Компонент реакційної суміші	Об'єм
1	DreamTaq Green Master Mix (Thermo Scientific, USA)	12,5 µl
2	праймер F (концентрація 100 pmol/ µl)	0,3 µl
3	праймер R (концентрація 100 pmol/ µl)	0,3 µl
4	DEPC-очищена вода	9,9 µl
5	ДНК	2 µl
Загальний об'єм:		25µl

Реакцію ампліфікації для досліджуваних зразків проводили у термоциклері FlexCyler BU (Analytik Jena, Germany) за стандартним протоколом: початкова денатурація ДНК; цикли ампліфікації досліджуваного фрагменту ДНК (денатурація, відпал праймерів, елонгація); кінцева елонгація досліджуваного фрагменту ДНК - амплікону (табл. 2.6). При постановці реакцій ампліфікації для досліджуваних зразків використовували позитивні контролю, що містили обидва фрагмента досліджуваного гена.

Таблиця 2.6

Температурний режим для циклів ПЛР

Етап	Температура	Час	Кількість циклів
Початкова денатурація ДНК	94 ⁰ C	1 хв.	X 35
Денатурація ДНК	94 ⁰ C	1 хв.	
Відпал праймерів	58 ⁰ C	1 хв.	
Елонгація ДНК	72 ⁰ C	1 хв.	
Кінцева елонгація ДНК	72 ⁰ C	3 хв.	

Після реакції ампліфікації проводили верифікацію варіантів гена у досліджуваних ампліфікованих зразках від обстежуваних осіб, здійснюючи горизонтальний електрофорез ампліфікованих фрагментів в 2% агарозному гелі в електрофоретичній камері (Clever Scientific, UK). Гель при виготовленні забарвлювали етидій-бромідом для подальшої візуалізації досліджуваних ампліконів. На рисунку 2.5 наведено фото електрофореграми, заархівоване із використанням комерційної системи візуалізації та архівування гелів (Clever Scientific, UK). При проведенні електрофорезу на доріжки наносили ампліфікаційні зразки, позитивний контроль та маркер молекулярної ваги GeneRuler 50bp/100bp DNA Ladder (Thermo Scientific, USA). При візуалізації результатів електрофоретичного розподілу залежно від молекулярної ваги ампліфікованих фрагментів визначали варіант гена для пацієнтів (генотип пацієнта). При наявності на доріжці агарозного гелю для ампліфікованого зразка:

- 1) фрагмента молекулярною вагою 479 пар нуклеотидів – реєстрували генотип II (інсерційний варіант гена);
- 2) двох фрагментів молекулярною вагою 479 та 192 пар нуклеотидів – реєстрували ID генотип (інсерційно-делеційний варіант гена);
- 3) фрагмента молекулярною вагою 192 пари нуклеотидів – реєстрували DD генотип (делеційний варіант гена).

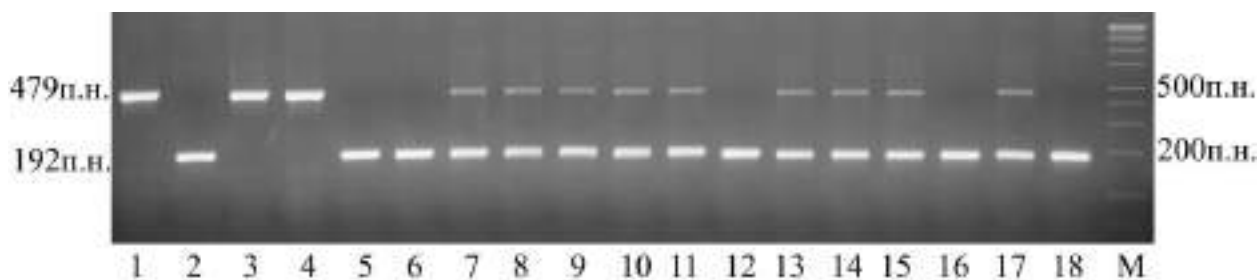


Рис. 2.5. Електрофореграма розподілу ампліфікованих фрагментів варіантів гена *ACE* для досліджуваних зразків

Примітка 1. М – маркер молекулярної ваги;

Примітка 2. Зразок 17 – позитивний контрольний зразок ID;

Примітка 3. Зразки 1, 3, 4 – генотип II;

Примітка 4. Зразки 7-11, 13-15 – генотип ID;

Примітка 5. Зразки 2, 5, 6, 12, 16, 18 – генотип DD.

Для гістологічного та гістохімічного дослідження плаценти матеріал плаценти (шматочки з проміжної зони від плодової пластинки до базальної пластинки) фіксували протягом 22-24 годин у нейтральному забуференому (за Ліллі) 10%-му водному розчині формаліну. Потім зафіксований матеріал плаценти зневоднювали у висхідній батареї етанолу (від 50 градусів до “абсолютного” спирту) та заливали в парафін-віск при температурі 58⁰С.

На санному мікротомі МС-2 одержували гістологічні серійні зрізи 5 мкм завтовшки. Після депарафінізації гістологічних зрізів виконували забарвлення гематоксиліном та еозином, на інших серійних зрізах - застосовували гістохімічну методику на колаген за Н. Слінченком, а ще на інших серійних зрізах застосовували імуногістохімічні методики у відповідності до протоколів, наданих виробником (DAKO). Зокрема, виконали імуногістохімічні реакції з первинними антитілами проти проапоптотичного протеїну Вах та антиапоптотичного протеїну Bcl-2. Візуалізацію первинних антитіл здійснювали за допомогою полімерної системи візуалізації результатів реакції з барвником діамінобензидином (він дає чітке коричневе забарвлення місць розташування досліджуваних антигенів).

Крім описового методу гістопатологічного дослідження також була проведена комп'ютерна морфометрія, яку виконували на попередньо одержаних цифрових копіях оптичних мікроскопічних зображень тканини (мікроскоп Delta Optical Evolution 100 - планахроматичні об'єктиви відповідно до необхідного оптичного збільшення - та цифрова камера Olympus SP550UZ з перехідником).

Цифрові копії зображення аналізували за допомогою легальної копії спеціалізованої для цифрових гістометричних досліджень комп'ютерної програми ImageJ v1.53t. Зокрема, на зрізах, забарвлених гематоксиліном і еозином, виконаний скор-тест (безповторний підрахунок, на підставі якого одержані дані про відсоток певних типів хоріальних ворсинок і частку ворсинок з “синцитіальними вузликами”) та комп'ютерна планіметрія з обрахунком питомого об'єму інтервільозного фібриноїду плаценти (за кількістю/ часткою відповідних пікселів, які припали на інтервільозний фібриноїд).

На цифрових копіях зображень із забарвленням на колаген та з імуногістохімічним забарвленням здійснювали оцінку інтенсивності специфічного забарвлення методом комп'ютерної мікроденситометрії. Для цього вбудованими штатними інструментами комп'ютерної програми ImageJ v1.53t спочатку мікрозондовим методом отримували комп'ютерну величину яскравості забарвлення у 8-бітній системі аналізу забарвлення (з градацією від нуля до 255), а потім цю величину перетворювали у відносну оптичну густину (у в. од. опт. густини) шляхом логарифмічного перетворення. Отримана таким чином величина є зручною для тлумачення інтенсивності забарвлення, адже вона коливається від нуля (абсолютна прозорість) до одиниці (абсолютна непрозорість).

Отримані цифрові дані було оброблено статистичними методами. Зокрема, за допомогою легальної копії комп'ютерної програми для статистичних обчислень PAST v 4.17 застосовували попередню перевірку на нормальність розподілу за критерієм Шапіро-Вілкі (Shapiro-Wilki). Для всіх вивчених статистичних вибірок згідно з цим критерієм гіпотеза про нормальність розподілу не відхилялася (при $p=0,05$), отже застосовували параметричні методи статистичного аналізу: обчислення середньої арифметичної величини та її похибки, непарний двобічний критерій Стьюдента (Student). Разом з критерієм Стьюдента застосовували й непараметричний критерій Манна-Вітні (Mann-Whitney), але подавали величину вірогідності лише за критерієм Стьюдента.

Для того, щоб оцінити структуру плаценти, виявити її патології та зрозуміти причини ускладнень під час вагітності/ пологів у жінок з терміном вагітності більше 40 тижнів були використані такі методи:

1. Макроскопічний (дослідження розміру, ваги, форми, цілісності, патологічних змін (кальцифікати, тромбози, інфаркти та ін.) плаценти; дослідження плацентарних оболонок та пуповини (особливість прикріплення до плаценти, кількість судин, аномалії).

2. Мікроскопічний (гістологічні зміни на клітинному рівні, та гістологічне дослідження з використанням гематоксиліна і еозина, хромотропа - водного

блакитного за Н.З.Слінченком – спеціальні барвники дозволяють візуалізувати різні структури та клітинні елементи).

3. Гістохімічний (забарвлення препаратів на колаген з хромотропом - водним блакитним за Н. З. Слінченком).

4. Імуногістохімічний (з моноклональними антитілами до протеїну Вах (візуалізація полімерною системою детекції з діамінобензидином) і дозобарвленням клітинних ядер гематоксиліном Грота, з моноклональними антитілами до протеїну Vcl-2 (візуалізація полімерною системою детекції з діамінобензидином) і дозобарвленням клітинних ядер гематоксиліном Грота).

Для статистичної обробки отриманих даних були використані стандартні методи описової і варіаційної статистики із застосуванням лінійного регресійного аналізу. Критерій розходжень $p < 0,05$ розглядався як достовірний. Кореляційні зв'язки були представлені згідно коефіцієнту кореляції, що розраховувався.

Статистично матеріал аналізувався на персональному комп'ютері з процесором AMD Ryzen 5 3500U у середовищі Windows 11, а також із використанням статистичних функцій програми MS Excel 2016 та MedCalc.

РОЗДІЛ 3

ФАКТОРИ РИЗИКУ, ПОШИРЕНІСТЬ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ПОНАД 40 ТИЖНІВ (ДАНІ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ)

Вагітність, яка триває поза стандартними або очікуваними термінами, є предметом серйозного наукового вивчення та акушерського дослідження. Терміни "продовжена вагітність" та "переношена вагітність" не лише визначають тривалість вагітності, а й відкривають широкий спектр питань, пов'язаних із здоров'ям матері та плода [18, 33, 57, 107, 230-232].

Наукові статті, які вивчають ці аспекти, надають цінні інсайти щодо фізіологічних та медичних аспектів продовженої вагітності, а також ризиків та наслідків переношеної вагітності для здоров'я матері та плода. З метою детального аналізу та кращого розуміння цих явищ, важливо звертатися до даних наукових досліджень [3, 34-36, 108, 192, 221].

З метою виявлення факторів ризику виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів проведено порівняльний аналіз даних соматичного, акушерсько-гінекологічного анамнезів, особливостей перебігу вагітності у 100 жінок з продовженою і переношеною вагітністю. Для цього було проаналізовано дані зі 100 історій вагітності та пологів за 2023 рік жінок з терміном вагітності більше 40 тижнів, які перебували на базі КНП "Чернівецький обласний перинатальний центр".

Особливості вікового складу досліджуваних жінок подані в таблиці 3.1. Середній вік вагітних склав $27,41 \pm 5,35$ років.

Таблиця 3.1

Вікова характеристика обстежених вагітних

Вік вагітних, роки	Кількість вагітних, %	
	Абс.	%
16-18	3	3

Продовження таблиці 3.1

19-25	35	35
26-30	34	34
31-35	22	22
36 і старші	6	6

Згідно цих даних, пролонгована та перенесена вагітність частіше зустрічається серед жінок вікової категорії 19-25 років (35%), натомість у жінок пізнього репродуктивного віку - у 6%. Тобто, жінки молодого віку більш схильні до пролонгування вагітності.

Нами не виявлено відмінностей у частоті перенесених дитячих та гострих респіраторних вірусних інфекцій у досліджуваних жінок.

Дані про особливості соматичного анамнезу досліджуваних вагітних представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Особливості соматичного анамнезу жінок

Захворювання	Жінки з пролонгованою та перенесеною вагітністю (n = 100)
Щитоподібної залози	23 (23%)
Серцево-судинної системи	33 (33%)
Сечовивідної системи	11 (11%)
ШКТ	9 (9%)
Ожиріння	11 (11%)
Інших систем та органів	19 (19%)
Соматично здорові	23 (23%)

Як видно з наведених у таблиці даних, частота захворювання серцево-судинної системи (33%) займає провідне місце серед соматичних захворювань у групі дослідження. При цьому соматично здорові жінки спостерігались у 23% випадків.

Вивчення менструальної функції показало, що середній вік настання менструацій склав $13,81 \pm 1,07$ років, при цьому менструальний цикл встановлювався довго. Серед порушень менструального циклу найчастіше зустрічались дисменорея (67%) та олігоменорея (14%). Менш поширеними явищами були безпліддя в анамнезі (3%) та первинна аменорея (2%).

Особливості гінекологічного анамнезу обстежених жінок - частота виявлення інфекцій, що передаються статевим шляхом (хламідіоз, уреоплазмоз, мікоплазмоз, трихомоніаз, герпесвірусна інфекція, бактеріальний вагіноз), захворювань матки та хронічних запальних захворювань додатків матки з порушенням менструальної функції при пролонгованій та перенесеній вагітності представлено у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Особливості гінекологічного анамнезу жінок

Гінекологічні захворювання	Жінки з пролонгованою та перенесеною вагітністю (n = 100)
Ерозія шийки матки	14 (14%)
Лейоміома	39 (39%)
Ендометриоз	15 (15%)
ІПСШ	33 (33%)
Запальні захворювання придатків матки	42 (42%)

В акушерському анамнезі обстежених вагітних нами також було виявлено ряд особливостей (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Особливості акушерського анамнезу жінок

Показник	Жінки з пролонгованою та перенесеною вагітністю (n = 100)
Перша вагітність перші пологи	42 (42%)

Продовження таблиці 3.4

Повторна вагітність	58 (58%)
- перші пологи	27 (44%)
- другі пологи	24 (24%)
- треті пологи	7 (7%)
Штучні аборти	10 (10%)
Самовільні викидні	18 (18%)

Слід зазначити, що частка першовагітних та повторновагітних, які народжували вперше складає 69% від загальної кількості обстежених, що свідчить про переважання пролонгованої та переношеної вагітності серед першороділь і може вказувати на роль первинних адаптаційних механізмів матері у формуванні даної патології.

Аналізуючи перебіг вагітності у жінок (табл. 3.5), слід зазначити, що неускладнений перебіг гестаційного процесу відзначено у 34% жінок з пролонгованою та переношеною вагітністю.

Таблиця 3.5

Особливості перебігу пролонгованої та переношеної вагітності

Показник	Жінки з пролонгованою та переношеною вагітністю (n = 100)
Гестаційна гіпертензія	24 (24%)
Гестаційні набряки	32 (32%)
Гестаційний цукровий діабет	18 (18%)
Анемія вагітних	33 (33%)
Великий плід	29 (29%)
Маловоддя	8 (8%)
Дисфункція плаценти	24 (24%)
СЗРП	12 (12%)

Проведений нами аналіз показав, що у жінок з пролонгованою та переношеною вагітністю відзначалася більш висока частота анемії вагітних (33%), гестаційних набряків (32%) та великий плід (29%).

Представляє інтерес аналіз стану шийки матки при пролонгованій та переношеній вагітності, що відображає біологічну готовність організму вагітної до пологів (рис. 3.1).

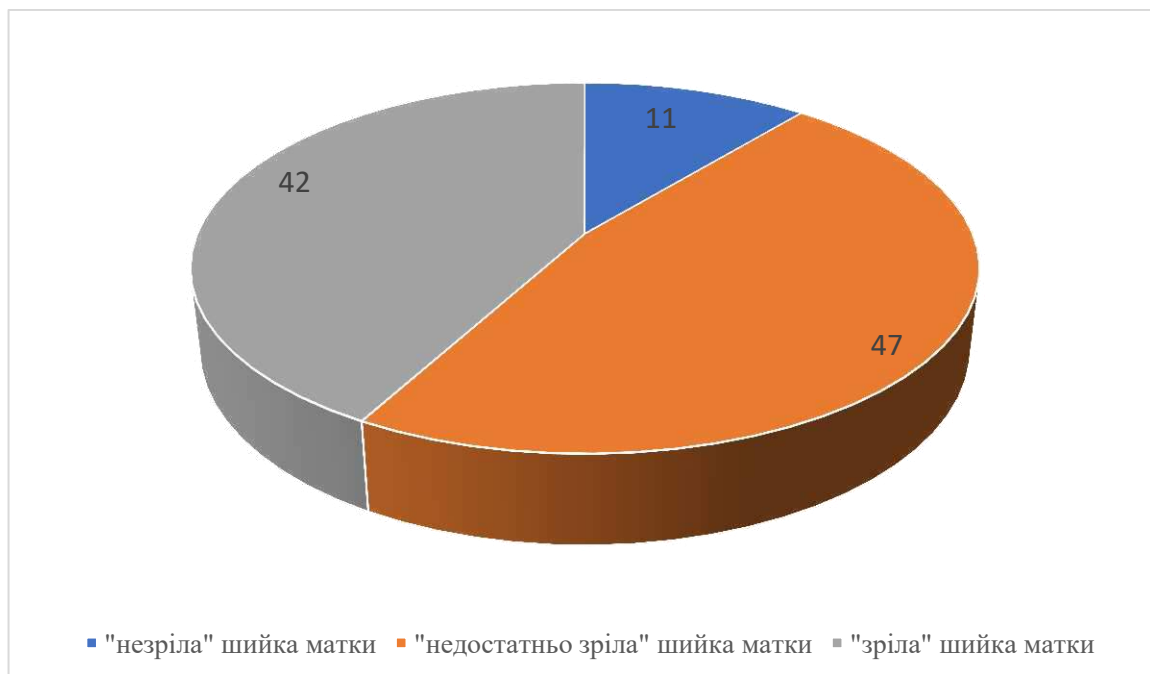


Рис. 3.1. Стан шийки матки при пролонгованій і переношеній вагітності

При оцінці ступеня зрілості шийки матки (Е. Н. Bishop, 1964) було виявлено, що для пролонгованої та переношеної вагітності характерна наявність “незрілої” і “недостатньо зрілої” шийки матки, частота яких досягала 58%. При цьому “зріла” шийка матки частіше відзначалася при пролонгованій вагітності.

Висновки до розділу.

У результаті ретроспективного аналізу 100 історій вагітності та пологів жінок із терміном гестації понад 40 тижнів встановлено, що найчастіше пролонгована та переношена вагітність спостерігалася у жінок віком 19–25 років (35%), при середньому віці обстежених $27,41 \pm 5,35$ років. Серед соматичної патології переважали захворювання серцево-судинної системи (33%) та патологія щитоподібної залози (23%), тоді як соматично здоровими були лише 23% жінок. У структурі гінекологічних захворювань найчастіше виявлялися запальні

захворювання придатків матки (42%), лейоміома матки (39%) та інфекції, що передаються статевим шляхом (33%). Перебіг вагітності понад 40 тижнів часто супроводжувався ускладненнями, зокрема анемією вагітних (33%), гестаційними набряками (32%) та великим плодом (29%), а «незріла» або «недостатньо зріла» шийка матки відзначалася у 58% випадків.

Матеріали розділу 3 висвітлені у наукових працях:

1. Козар ОМ, Каліновська ІВ. Фактори ризику пролонгування вагітності більше 40 тижнів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(4):47-50. doi: [10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.9](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.9)

2. Козар ОМ, Каліновська ІВ. Переношена вагітність в сучасному акушерстві. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(4):120-8. doi: [10.24061/1727-0847.22.4.2023.56](https://doi.org/10.24061/1727-0847.22.4.2023.56)

РОЗДІЛ 4

УЛЬТРАЗВУКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СИСТЕМИ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД ПРИ ТЕРМІНІ ВАГІТНОСТІ БІЛЬШЕ 40 ТИЖНІВ

Жінки з терміном вагітності більше 40 тижнів входять до категорії підвищеного акушерського ризику через формування порушення у фетоплацентарній системі та частоти зростання шансів розвитку такого патологічного стану як плацентарна дисфункція, що веде до негативних перинатальних ускладнень. Враховуючи сучасний розвиток різноманітних методів діагностики стану плода, досі залишається питання щодо оцінки стану фетоплацентарного комплексу.

Материнський організм разом з плодом працює як єдина система, яка забезпечує стає функціонування за рахунок багатофакторних гемодинамічних та нейрогуморальних механізмів регуляції. При порушеннях будь-якої складової цієї системи виникає антенатальна гіпоксія та метаболічний ацидоз, що веде до адаптаційних змін плода [6, 153]. Саме тому компенсаторні можливості плода потребують особливої оцінки, яка може бути здійснена за допомогою ультразвукового метода дослідження, в тому числі доплерографічного.

Загальноприйняті методики проведення ультразвукового обстеження вагітних дозволяють з високою точністю оцінити основні параметри плода та його внутрішньоутробного стану, а також основні характеристики позазародкових органів (плаценти, включаючи її ступінь зрілості та товщину, пуповини (та її аномалії), амніону з кількістю та ехогенністю навколоплідних вод) [54, 213, 270]. Додаткові можливості кольорового та імпульсно-хвильового доплерівського сканування дозволяє оцінити основні параметри кровотоку у артеріях пуповини (АП), маткових артеріях (МА) та середній мозковій артерії (СМА) [24, 99, 150].

Дані доплерометричного дослідження у жінок з терміном вагітності більше 40 тижнів свідчать про зростання судинного опору у плацентарному колі кровообігу, що визначається порушенням систоло-діастолічного співвідношення,

змінами індексу резистентності та пульсаційного індексу в артеріях пуповини [100, 118, 220]. Разом з цим можуть включатись компенсаторні механізми плода – вазодилатація мозкових судин. Саме тому контроль у динаміці цих показників має вирішальне значення для діагностики внутрішньоутробної гіпоксії та прогнозуванні перебігу вагітності і пологів.

Слід відзначити, що ультразвукове дослідження вагітної дозволяє діагностувати зменшення кількості навколоплідних вод (олігогідрамніон), що часто вказує на функціональну недостатність плаценти та зниження ниркового кровотоку плода [113, 261]. Тому ранній діагностичним маркером плацентарної недостатності і, як наслідок дистресу плода, при пролонгованій чи перенесеній вагітності може слугувати індекс амніотичної рідини, який при таких умовах зменшується. При цьому ультразвукова діагностика дозволяє виявити ознаки старіння плаценти, а саме зміну структури паренхіми плаценти, множинні кальцинати, крововиливи та ознаки інфарктів плацентарної тканини.

На сьогодні досі є актуальним питання щодо поєднання оцінки ультразвукових даних з клінічними та лабораторними. Загалом необхідно індивідуалізувати дані соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезів, особливості перебігу кожної вагітності та антенатального стану плода при врахуванні коректного диференціювання перенатального ризику. Уваги заслуговує параметричні дані темпів росту плода та його симетричного розвитку, стану плаценти та характеру кровотоку системи мати-плацента-плід [110, 138].

Коли термін вагітності досягає доношеного гестаційного терміну, то в плаценті відбуваються незворотні негативні зміни, що веде до поступового зниження адаптаційних можливостей фетоплацентарного комплексу [126]. За цих умов навіть незначні зміни гемодинаміки чи метаболізму можуть призвести до декомпенсації плодового організму. Саме тому ультразвукові методи діагностики, в тому числі доплерометричні, мають вирішальне значення для виявлення ранніх порушень внутрішньоутробного стану плода та його динамічних змін.

Аналіз даних комплексного ультразвукового дослідження системи мати-плацента-плід у жінок з терміном вагітності більше 40 тижнів дозволяє виявити

достовірні зміни, які відображають морфофункціональні порушення фетоплацентарного кровотоку та результат пристосувальних реакцій плода за умов пролонгованого терміну гестації. Ультразвукове дослідження включало фетометрію, плацентометрію, а також доплерометрію пупкової артерії для того, щоб комплексно оцінити функціональний стан плода та плаценти.

Аналіз отриманих доплерометричних показників кровотоку артерії пуповини виявив статистично значущу різницю між основною та контрольною групами. Систоло-діастолічне співвідношення (S/D) складало $2,54 \pm 0,33$ у пацієток основної групи та $2,23 \pm 0,44$ у групі контролю, що є достовірно вищим ($p < 0,05$) та свідчить про підвищений судинний опір у фетоплацентарному комплексі. Зростання показника S/D АП у жінок з терміном вагітності більше 40 тижнів демонструє підвищення резистентності у судинах пуповини, що є наслідком інволютивних змін у плаценті та зменшенням активної функціональної площі плацентарних ворсин.

Також такий показник як індекс резистентності (RI) показав різницю між основною групою дослідження, де він становив $0,60 \pm 0,06$, та контрольною – $0,54 \pm 0,07$, при цьому $p < 0,05$. Підвищення даного показника свідчить нам про певні гемодинамічні порушення у фетоплацентарному комплексі та може бути проявом плацентарної дисфункції.

Аналогічні зміни доплерометричних показників пульсаційного індексу (PI) у двох досліджуваних груп: $0,90 \pm 0,08$ у основній групі та $0,81 \pm 0,15$ у контрольній, при $p < 0,05$. Підвищення даного показника у основній групі дослідження свідчить про підвищений опір кровообігу і може розцінюватись як маркер дистресу плода, що є важливим при пролонгуванні терміну вагітності (табл. 4.1.)

Середні значення показників доплерометрії пупкової артерії у пацієнток досліджуваних груп

Група обстеження	Показники		
	S/D	RI	PI
Основна (n=30)	2,54 ± 0,33*	0,60 ± 0,06*	0,90 ± 0,08*
Контрольна (n=9)	2,23 ± 0,44	0,54 ± 0,07	0,81 ± 0,15

Примітка: * – різниця відносно групи контролю достовірна ($p < 0,05$)

Дослідження основних розмірів плода показало, що є достовірно ($p < 0,05$) підтверджена різниця між основною та контрольними групами. Наприклад, біпаріетальний розмір (БПР) в основній групі дослідження становив $93,4 \pm 3,75$ мм, а в групі контролю всього $90,46 \pm 3,5$ ($p < 0,05$). Визначені дані можуть свідчити нам про продовження росту плода у пізньому терміні вагітності та непрямий вплив “великого плода” на затримку початку пологової діяльності.

Інший показний – лобно-потиличний розмір (ЛПР) також мав вищі значення у основній групі дослідження ($118,26 \pm 6,2$ мм) в порівнянні з контрольною групою ($113,47 \pm 5,12$ мм), при цьому $p < 0,05$. Такий параметр як окружність голівки (ОГ) плода також був вищий у основній групі дослідження та становив $341,92 \pm 10,48$ мм, а у групі контролю – $334,35 \pm 5,31$ мм, при $p < 0,05$. Дані параметри голівки плода підтверджують подальший розвиток плода внутрішньоутробно та можуть викликати певні ускладнення при вагінальних пологах, а саме акушерський травматизм.

Ще одним основним параметром, який досліджується при ультразвуковій діагностиці вагітних, є окружність живота (ОЖ) плода. При дослідженні обох груп також була виявлена різниця у значенні цього показника: у контрольній групі ОЖ становив $357,35 \pm 16,71$ мм, а в контрольній – $344,24 \pm 17,64$ мм, при цьому $p < 0,05$. Збільшення окружності живота свідчить про початок відкладання підшкірно-жирової тканини у плода за умов пролонгованої гестації.

Слід відмітити, що довжина стегнової кістки (як один з основних фетометричних параметрів при УЗД) становив в основній групі дослідження $75,21 \pm 2,86$ мм, а в групі контролю – $72,6 \pm 2,28$ мм, при $p < 0,05$ (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Середні значення показників фетометрії у пацієток досліджуваних груп

Група обстеження	Показники				
	БПР, мм	ЛПР, мм	Огол, мм	ОЖ, мм	ДС, мм
Основна група (n=30)	$93,40 \pm 3,75^*$	$118,26 \pm 6,20^*$	$341,92 \pm 10,48^*$	$357,35 \pm 16,71^*$	$75,21 \pm 2,86^*$
Контрольна група (n=9)	$90,46 \pm 3,50$	$113,47 \pm 5,12$	$334,35 \pm 5,31$	$344,24 \pm 17,64$	$72,60 \pm 2,28$

Примітка: * – різниця відносно групи контролю достовірна ($p < 0,05$)

Підсумовуючи вищенаведені дані, можна стверджувати, що у вагітних основної групи дослідження формується фенотип так званого “великого плода”, що є характерно при пролонгованій вагітності, але при цьому у даному терміні вагітності може розвинути дисфункція плаценти та порушення внутрішньоутробного стану плода про що свідчать дані доплерометрії АП.

Виходячи з цього було проведено ультразвукове дослідження плаценти. УЗ-зображення плаценти оцінювали відповідно до класифікації Grannum P.A. та спіавт. (1979), де визначається її чотири ступені. Середній показник ступеня зрілості плаценти у жінок основної групи склав $2,96 \pm 0,18$ та у жінок контрольної групи $2,66 \pm 0,5$, при $p < 0,05$. Отже, плацента із ступенем зрілості II I частіше зустрічалась у жінок з терміном вагітності більше 40 тижнів, що свідчить про незворотні зміни у плаценті, а саме зміну самої ехоструктури плаценти, характеру її хоріальної та базальної пластинок, неоднорідність паренхіми та множинні відкладення кальцинатів.

При цьому оцінюючи товщину плаценти у середній її частині (в місці входження пуповини) була виявлена різниця в значеннях показників: у основній групі цей показник встановився на значенні $39,47 \pm 3,88$ мм, тоді як у контрольній – $42,48 \pm 3,55$ мм, що є статистично значимим ($p < 0,05$). Зменшення товщини плаценти у жінок з терміном вагітності більше 40 тижнів свідчить про ознаки її деградації та “старіння”, що веде до погіршення транспорту кисню та поживних речовин до плода, зміни гемодинамічних показників у фетоплацентарній системі та може викликати його гіпоксію (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Середні значення показників плацентометрії у пацієток досліджуваних груп

Група обстеження	Показники	
	Ступінь зрілості плаценти	Товщина плаценти
Основна група (n=30)	$2,96 \pm 0,18^*$	$39,47 \pm 3,88^*$
Контрольна група (n=9)	$2,66 \pm 0,50$	$42,48 \pm 3,55$

Примітка: * – різниця відносно групи контролю достовірна ($p < 0,05$)

Аналізуючи вищенаведені дані можна зробити висновок, що у жінок з терміном вагітності більше 40 тижнів формуються невідворотні зміни у вигляді підвищених доплерометричних параметрів кровотоку артерії пуповини, що в результаті дає підвищений судинний опір в фетоплацентарному комплексі, збільшених антропометричних параметрів плода та анатомічно-функціональних перебудов у плаценті. Саме підвищення цих доплерометричних показників разом із зниженим значенням товщини плаценти та підвищеним ступенем її зрілості формують основний фон для розвитку плацентарної недостатності.

Проте вказані доплерометричні та морфологічні зміни не є тільки діагностичними, а й прогностичними – зміни кровотоку в АП можуть виникати ще до появи клінічних симптомів дистресу плода, що розцінюється як важливий прогностичний маркер при веденні вагітності більше 40 тижнів, а при поєднанні показників ступеня зрілості плаценти (в даному випадку II I) та її стоншення

дозволяє нам вчасно розробити активну тактику ведення вагітності та своєчасно почати преіндукцію та індукцію пологової діяльності.

Загалом, зібравши усі отримані дані (доплерометричні та ультразвукові) можна вважати, що при вагітності більше 40 тижнів спостерігається погіршення функціонального стану фетоплацентарного комплексу. Саме така комплексна оцінка дозволяє не лише достовірно оцінити стан плода та позазародкових органів, а й включити їх у патогенетичну модель процесів, що лежать в основі виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів, а також станів які пов'язані з ними.

Аналіз результатів дослідження підтверджує, що при вагітності більше 40 тижнів відбуваються комплексні анатомо-функціональні зміни у системі мати-плацента-плід, які мають не лише діагностичне, а й прогностичне значення. Визначені достовірно підвищенні показники кровотоку в АП на фоні старіння плаценти свідчать про порушення фетоплацентарного кровообігу та включення компенсаторних, а згодом, і декомпенсованих станів плода. Дещо подібні дані зустрічаються і в роботах інших дослідників, які стверджують, що переносена вагітність розглядається як стан із хронічною гіпоксією плода.

Підвищення антропометричних параметрів плода в основній групі дослідження в порівнянні з контрольною групою свідчить про те, що плід продовжує свій внутрішньоутробний ріст, що може ускладнитись макросомією та підвищеними показниками пологового травматизму. Також слід відмітити, що збільшення розмірів плода на фоні погіршення його гемодинаміки загрожує дисгармонійним розвитком, коли потреби перевищують можливості забезпечення.

Підвищення ступеня зрілості плаценти на фоні зменшення її товщини та функціонально активних ділянок свідчить про незворотні інволютивно-дистрофічні зміни у її тканині та відображаються не тільки на ехографічній картині плаценти, а й на доплерометричних показниках АП, що, в свою чергу, створює замкнуте коло функціональної недостатності фетоплацентарного комплексу.

Сукупність даних ультразвукового дослідження системи мати-плацента-плід дозволяє не тільки визначити стан цього комплексу чи його змін, а й здійснити поділ вагітних на групи перинатального ризику. Саме поєднання фетометричних даних, даних доплерометрії в артерії пуповини та ехографічний аналіз плаценти дозволяє нам вибрати найбільш раціональну тактику ведення жінок з терміном вагітності більше 40 тижнів.

Висновки до розділу.

1. У жінок з вагітністю більше 40 тижнів визначається помітне підвищення судинного опору у фетоплацентарній системі: С/Д підвищується приблизно у 1,14 раза (2,54 проти 2,23), ІР – у 1,11 раза (0,6 проти 0,54), ІІ – у 1,11 раза (0,9 проти 0,81), що може свідчити про функціональну недостатність.

2. Показники фетометрії статистично більші при вагітності понад 40 тижнів: БПР збільшується у 1,03 раза (93,4 мм проти 90,46мм), ЛПР – у 1,04 раза (118,26 мм проти 113,46 мм), ОЖ – у 1,04 раза (357,34 мм проти 344,23 мм), ДС – у 1,04 раза (75,21 мм проти 72,6 мм), що свідчить про продовження росту плода та загрожує макросомією.

3. Ступінь зрілості плаценти при вагітності більше 40 тижнів характеризується її підвищенням приблизно у 1,11 раза (2,96 проти 2,66), а зменшення її товщини у 1,08 раза (39,47 мм проти 42,48 мм), що свідчить про її інволютивне “старіння” та функціональну недостатність.

4. При вагітності більше 40 тижнів формується сукупність змін, які характеризуються підвищенням доплерометричних показників на 10-13%, фетометричних показників на 2-4% та негативних морфологічних змін у плаценті на 10%, що підтверджує факт росту плода на фоні функціональної недостатності плаценти.

Матеріали розділу 4 висвітлені у наукових працях:

1. Kozar OM. Comprehensive ultrasound assessment of changes in the mother-placenta-fetus system in pregnancies lasting more than 40 weeks. Проблеми екології та медицини. 2025;29(3):15-20. doi: [10.31718/mep.2025.29.3.03](https://doi.org/10.31718/mep.2025.29.3.03)

2. Kozar O. Morphometric parameters of placental chorionic villi in labor after 40 weeks. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2025;15(1):75-9. doi: [10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.12)

3. Kozar OM. Predictive model for pregnancy prolongation based on ultrasound assessment of placental thickness. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;12:1929-39. doi: [10.52058/2786-4952-2025-12\(58\)-1929-1939](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12(58)-1929-1939)

РОЗДІЛ 5

МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ПОЛОГАХ ПОНАД 40 ТИЖНІВ ВАГІТНОСТІ

5.1 Морфологічна характеристика плаценти у жінок при пологах у терміні вагітності понад 40 тижнів

Після 40 тижнів вагітності, якщо дитина не народилася і залишається у лоні матері, в плаценті очікується низка морфологічних змін, які трактуються, як “старіння плаценти” [132]. Зокрема, передбачається, що зростає число так званих синцитіальних вузликів, інтенсифікується відкладання нерозчинних солей кальцію (кальциноз, петрифікація, вапнування), підвищується відкладення фібриноїду (прихоріального, прибазального, інтервільозного), міняється співвідношення хоріальних ворсинок у бік збільшення відсотка зрілих форм ворсинок зі зменшенням відсотка новоутворених ворсинок [136]. Всі названі процеси, тим чи іншим чином, пов’язані з інтенсифікацією процесів відмирання (апоптозу) клітин плаценти, у першу чергу - трофобласта хоріальних ворсинок плаценти.

Разом із тим, конкретні параметри, які описують вищевказані морфологічні явища, дотепер ще не були застосовані, отже, кількісні показники “старіння плаценти” (морфометричні, імуногістохімічні з вимірюванням) при пологах після 40 тижнів вагітності на даний час залишаються невідомими, тож потребують вивчення.

У першу чергу слід оцінити відсоткове співвідношення між різними типами хоріальних ворсинок в аспекті саме “старіння плаценти”. Тому було оцінено відсотки таких ворсинок як “ранні” та “пізні” стовбурові ворсинки, проміжні незрілі та зрілі ворсинки, термінальні та термінальні “спеціалізовані ворсинки”. Незрілі варіанти ворсинок (мезенхімальні, ембріональні) в цьому дослідженні або взагалі не траплялися, або їх було настільки мало, що їх не було змісту оцінювати статистично. Те ж саме можна було сказати і про попередників хоріальних

ворсинок - трофобластичні та вільозні відростки (які іноді називають “синцитіальними бруньками”, підкреслюючи їх роль в утворенні нових ворсинок плаценти). При морфологічному дослідженні їх не слід плутати з “синцитіальними вузликами”, які є проявом апоптозу трофобласта, оскільки в синцитіальних вузликах ядра синцитію мають ознаки каріопікнозу (зморщування клітинного ядра), маргінації хроматину (переміщення хроматину на край клітинного ядра), чи каріорексису (фрагментація клітинного ядра) [130, 195, 196].

Відсоток стовбурових “ранніх” та стовбурових “пізніх” хоріальних ворсинок плаценти при пологах після 40 тижнів вагітності у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності наведено у таблиці 5.1. З цих морфометричних даних видно, що розбіжність між пологами після 40 тижнів вагітності і пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності стосується лише стовбурових “пізніх” хоріальних ворсинок, причому, при пологах після 40 тижнів вагітності цих ворсинок більше у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності у середньому в 2,8 рази.

Таблиця 5.1

Відсоток стовбурових “ранніх” та стовбурових “пізніх” хоріальних ворсинок плаценти при пологах після 40 тижнів вагітності у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності (M±m)

Показник	Пологи після 40 тижнів вагітності (n=30)	Пологи у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності (n=30)
Відсоток стовбурових “ранніх” ворсинок (%)	0,4±0,24	0,3±0,02
Відсоток стовбурових “пізніх” ворсинок (%)	12,6±0,16 *	4,5±0,14

Примітка: * - розбіжність у середніх тенденціях $p < 0,05$

Для ілюстрації описаних морфометричних даних надається рисунок 5.1.

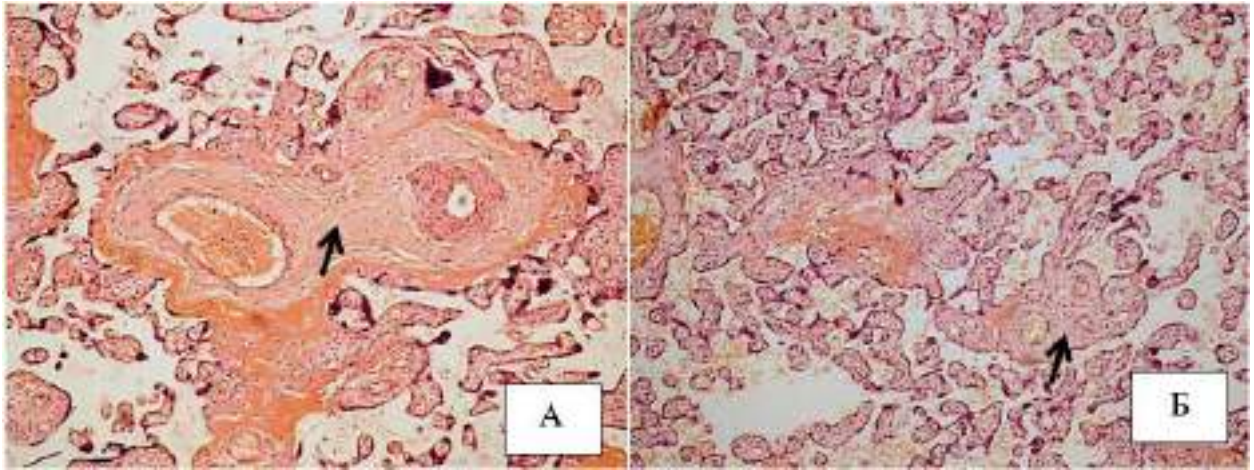


Рис. 5.1. “Пізні” стовбурові ворсинки плаценти (приклади показані стрілками). А) Пологи після 40 тижнів вагітності Б) Пологи у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності. Забарвлення гематоксилином і еозином. Об.4х, Ок.10х (оптичне збільшення 40х)

Дані про відсоток проміжних хоріальних ворсинок плаценти при пологах після 40 тижнів вагітності у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності надані в таблиці 5.2. Зокрема, видно, що при пологах після 40 тижнів вагітності є значно меншим як відсоток проміжних незрілих ворсинок (майже втричі), так і відсоток проміжних зрілих ворсинок (у 1,42 рази)

Таблиця 5.2

Відсоток проміжних хоріальних ворсинок плаценти при пологах після 40 тижнів вагітності у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності (M±m)

Показник	Пологи після 40 тижнів вагітності (n=30)	Пологи у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності (n=30)
Відсоток проміжних незрілих ворсинок (%)	1,2±0,12 *	3,2±0,11
Відсоток проміжних зрілих ворсинок (%)	10,5±0,15 *	14,9±0,23

Примітка: * - розбіжність у середніх тенденціях між групами дослідження $p < 0,05$

Проміжні ворсинки показані на рисунку 5.2.

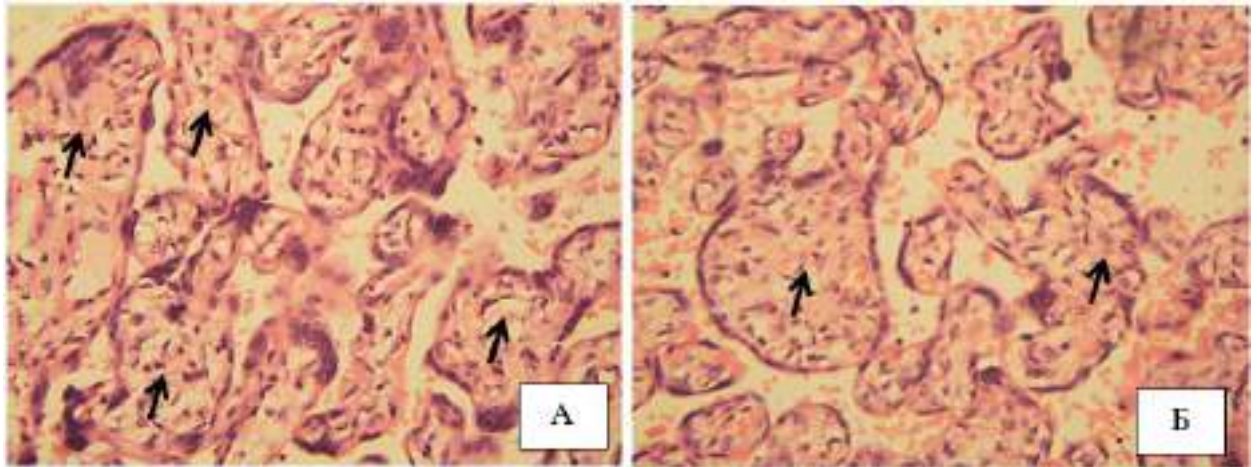


Рис. 5.2. Проміжні зрілі ворсинки плаценти (приклади показані стрілками). А) Пологи після 40 тижнів вагітності Б) Пологи у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності. Забарвлення гематоксилином і еозином. Об.20х, Ок.10х (оптичне збільшення 200х)

Також був обчислений середній відсоток термінальних ворсинок та термінальних “спеціалізованих” ворсинок, результати таких підрахунків наведені в таблиці 5.3.

З даних таблиці 5.3 видно, що при пологах після 40 тижнів вагітності відсоток термінальних ворсинок є помітно більший у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності, а відсоток термінальних “спеціалізованих” ворсинок навпаки знижений. Це є вкрай важливим, адже саме на ділянці обох вказаних типів ворсинок відбуваються основні події щодо обміну речовин між кров’ю матері та плода. На перший погляд може здатися, що при пологах після 40 тижнів вагітності немає проблем з обміном речовин між кров’ю матері та плода, бо сума середнього відсотку термінальних та термінальних “спеціалізованих” ворсинок становить 75,3% проти 74,1% при пологах у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності. Але найбільш інтенсивний обмін відбувається на ділянці термінальних “спеціалізованих” ворсинок, бо саме в них відмічається так звані “синцитіокапілярні мембрани” - місця розташування капілярів безпосередньо під трофобластом ворсинок з витонченням трофобласта, тобто позиції максимального

наближення плодового та материнського кровообігу, що сприяє процесам дифузії речовин з точки зору морфологічних передумов.

Отже, помітне зменшення відсотка термінальних “спеціалізованих” ворсинок неодмінно повинно супроводжуватися й зменшенням процесів обміну речовин при пологах після 40 тижнів вагітності у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності.

Таблиця 5.3

Відсоток термінальних ворсинок плаценти при пологах після 40 тижнів вагітності у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності (M±m)

Показник	Пологи після 40 тижнів вагітності (n=30)	Пологи у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності (n=30)
Відсоток термінальних ворсинок (%)	42,3±0,12 *	36,2±0,24
Відсоток термінальних “спеціалізованих” ворсинок (%)	33,0±0,21 *	37,9±0,22

Примітка: * - розбіжність у середніх тенденціях між групами дослідження $p < 0,05$

Типова морфологічна картина термінальних “спеціалізованих” ворсинок при пологах після 40 тижнів вагітності та при пологах у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності показана за допомогою рисунку 5.3.

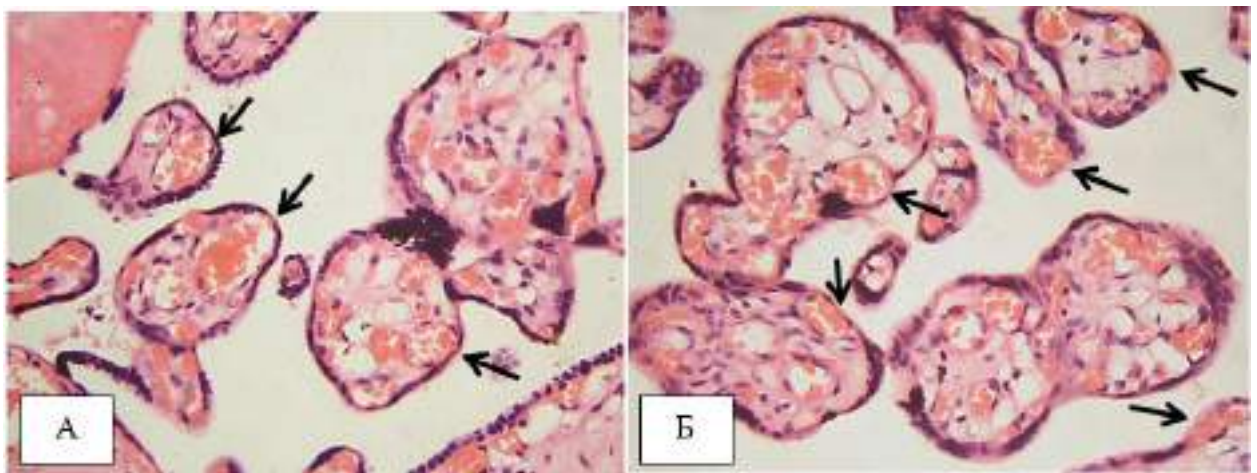


Рис. 5.3. Термінальні “спеціалізовані ворсинки” плаценти (приклади “синцитіокапілярних мебран” показані стрілками). А) Пологи після 40 тижнів вагітності Б) Пологи у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х, Ок.10х (оптичне збільшення 200х)

Як можна припустити з рисунків 5.1-5.3, при пологах після 40 тижнів вагітності є більша наявність так званих “синцитіальних вузликів”, які виглядають в препаратах як темно-фіолетові скупчення (це ядра трофобласта в стані апоптозу) з прив’язкою до хоріальних ворсинок. Тому був використаний морфометричний показник “Частка (у ‰ – проміле) хоріальних ворсинок плаценти з синцитіальними вузликами”. Середні результати обрахунків цього показника наведені в таблиці 5.4. За даними таблиці 5.4 встановлено, що частка хоріальних ворсинок плаценти з синцитіальними вузликами при пологах після 40 тижнів вагітності є меншою порівняно з аналогічним показником при пологах у терміні 37–40 тижнів при неускладненому перебігу вагітності та відрізняється більш ніж у 10 разів. Слід відмітити, що “синцитіальні вузлики” в обох групах дослідження реєструвалися у всіх типах ворсинок - стовбурових, проміжних, термінальних. Розміри вузликів коливалися в обох групах дослідження, були різними по кількості ядер - від 12 до 44 на вузлик, але за розмірами вузликів та кількості ядер в них не було виявлено розбіжностей між групами дослідження ($p > 0,05$).

Частка (у ‰) хоріальних ворсинок плаценти з синцитіальними вузликами при пологах після 40 тижнів вагітності у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності (M±m)

Показник	Пологи після 40 тижнів вагітності (n=30)	Пологи у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності (n=30)
Частка хоріальних ворсинок плаценти з синцитіальними вузликами (‰)	21,8±0,36 *	1,9±0,07

Примітка: * - розбіжність у середніх тенденціях між групами дослідження $p < 0,05$

Приклади “синцитіальних вузликів” при пологах після 40 тижнів вагітності та при пологах у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності показані на рисунку 5.4.

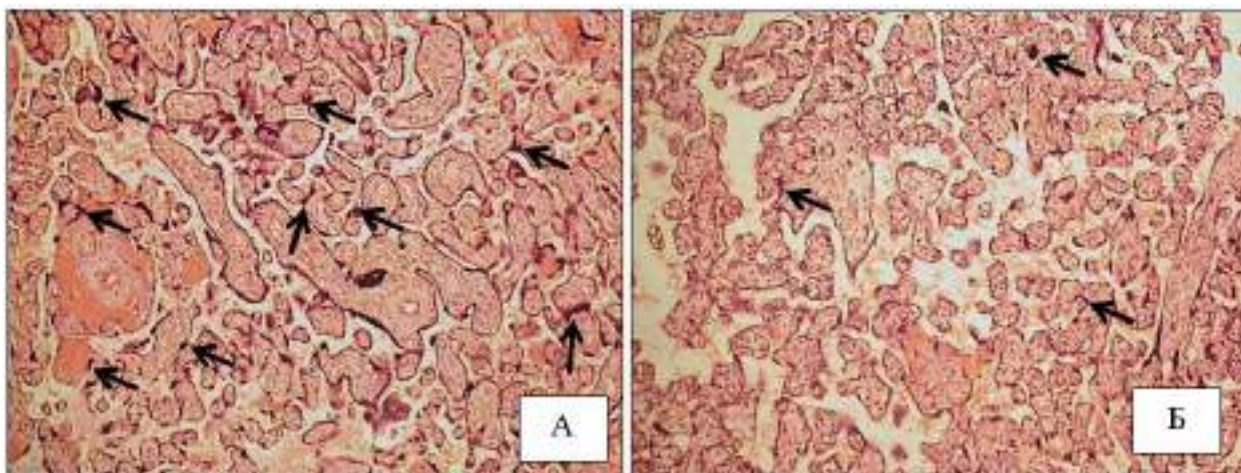


Рис. 5.4. Синцитіальні вузлики хоріальних ворсинок плаценти (приклади показані стрілками). А) Пологи після 40 тижнів вагітності Б) Пологи у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.4х, Ок.10х (оптичне збільшення 40х)

Відмирання трофобласта повинно супроводжуватися підсиленням утворенням фібриноїду, особливо міжворсинчастого (інтервільозного). Щоправда, утворення фібриноїду плаценти є результатом не тільки відмирання трофобласта, а залежить також й від компонентів материнської крові [32, 190, 197]. Водночас,

даний критерій є важливим, тому був обрахований такий морфометричний показник, як “Питомий об’єм міжворсинчастого фібриноїду плаценти” (у %). Результати надані у таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Питомий об’єм міжворсинчастого фібриноїду плаценти при пологах після 40 тижнів вагітності у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності (M±m)

Показник	Пологи після 40 тижнів вагітності (n=30)	Пологи у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності (n=30)
Питомий об’єм міжворсинчастого фібриноїду плаценти (%)	8,9±0,14 *	4,1±0,08

Примітка: * - розбіжність у середніх тенденціях між групами дослідження $p < 0,05$

З наведених у таблиці 5.5 результатів вимірювання видно, що у середньому при пологах після 40 тижнів вагітності у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності значно інтенсивніше утворюється інтервільозний фібриноїд. Зокрема, за показником “Питомий об’єм міжворсинчастого фібриноїду плаценти” цей процес при пологах після 40 тижнів вагітності є більш інтенсивним, у понад 2 рази, у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності.

Для ілюстрації такої різниці надається рисунок 5.5.

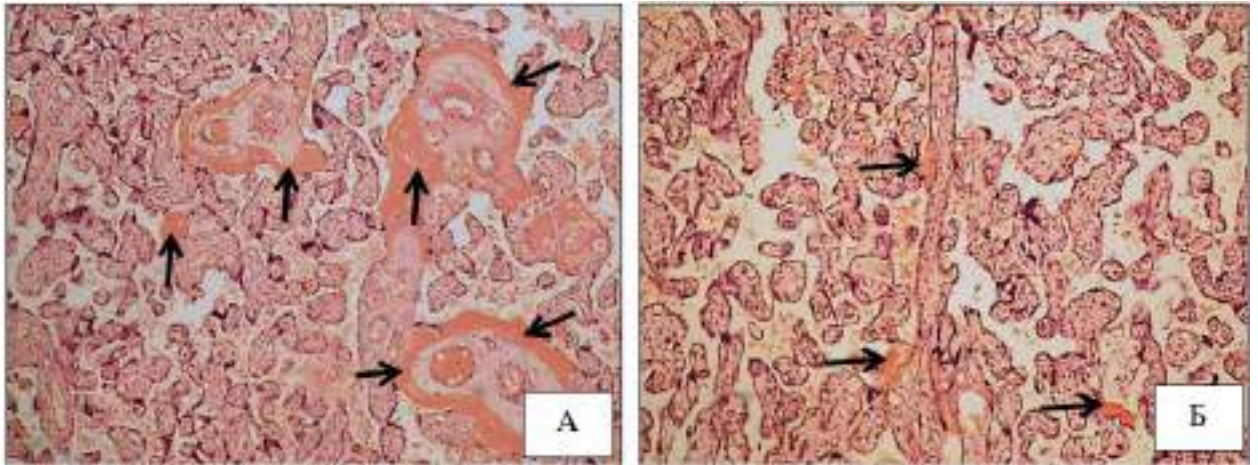


Рис. 5.5. Міжворсинчастий фібриноїд плаценти (показаний стрілками). А) Пологи після 40 тижнів вагітності Б) Пологи у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.4х, Ок.10х (оптичне збільшення 40х)

Як вище вже було показано (табл. 5.1-5.3 та рис. 5.1-5.3), при пологах після 40 тижнів вагітності у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності є розбіжності у відсотку різних типів хоріальних ворсинок. Різні типи ворсинок характеризуються різним рівнем васкуляризації [197]. Щоб оцінити рівень васкуляризації, був застосований показник “Питомий об’єм кровоносного русла” (у %) диференційовано по різним типам хоріальних ворсинок. Середні результати вимірювань цього показника подані в таблиці 5.6.

Згідно даних вказаної таблиці питомий об’єм кровоносного русла ворсинок у середньому є однаковим при пологах після 40 тижнів вагітності та при пологах у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності у стовбурових ворсинках, проміжних зрілих та проміжних незрілих ворсинках, але щодо термінальних та термінальних “спеціалізованих ворсинок” була виявлена статистична різниця. Зокрема, при пологах після 40 тижнів вагітності питомий об’єм кровоносного русла в термінальних “спеціалізованих ворсинках” був у середньому помітно меншим у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності.

Питомий об'єм кровоносного русла ворсинок при пологах після 40 тижнів вагітності у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності (M±m)

Показник	Пологи після 40 тижнів вагітності (n=30)	Пологи у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності (n=30)
Питомий об'єм кровоносного русла стовбурових ворсинок (%)	12,4±0,56	12,8±0,44
Питомий об'єм кровоносного русла проміжних незрілих ворсинок (%)	3,3±0,06	3,4±0,06
Питомий об'єм кровоносного русла проміжних зрілих ворсинок (%)	14,2±0,12	14,8±0,07
Питомий об'єм кровоносного русла термінальних та термінальних “спеціалізованих” ворсинок (%)	28,2±0,14 *	34,4±0,2

Примітка: * - розбіжність у середніх тенденціях між групами дослідження $p < 0,05$

5.2 Особливості імуногістохімічних показників плаценти при пологах у терміні вагітності понад 40 тижнів

Дослідження плаценти є важливим напрямком сучасного акушерства, оскільки дозволяє оцінити особливості адаптаційних процесів у системі мати–плацента–плід. Аналіз імуногістохімічних показників плацентарної тканини сприяє поглибленню уявлень про структурно-функціональні зміни при вагітності більше 40 тижнів [189, 194].

Оскільки на обмін речовин між кров'ю матері та кров'ю плода впливає не тільки питомий об'єм кровоносного русла, але і властивості сполучної тканини, яка знаходиться на шляху обміну речовин, тому був вивчений стан сполучної тканини різних типів хоріальних ворсинок на основі гістохімічного забарвлення

препаратів на колаген за методом Н. Слінченка з обрахуванням показників “Оптична густина гістохімічного забарвлення на колаген у сполучнотканинних волокнах ворсинок” (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Оптична густина гістохімічного забарвлення на колаген у сполучнотканинних волокнах ворсинок при пологах після 40 тижнів вагітності у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності ($M \pm m$)

Показник	Пологи після 40 тижнів вагітності (n=30)	Пологи у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності (n=30)
Оптична густина забарвлення на колаген у сполучнотканинних волокнах стовбурових ворсинок (в.од.опт.густ.)	0,42±0,016 *	0,34±0,015
Оптична густина забарвлення на колаген у сполучнотканинних волокнах проміжних незрілих ворсинок (в.од.опт.густ.)	0,20±0,009	0,19±0,009
Оптична густина забарвлення на колаген у сполучнотканинних волокнах проміжних зрілих ворсинок (в.од.опт.густ.)	0,37±0,012	0,28±0,011
Оптична густина забарвлення на колаген у сполучнотканинних волокнах термінальних та термінальних “спеціалізованих” ворсинок (в.од.опт.густ.)	0,38±0,012 *	0,31±0,009

Примітка: - розбіжність у середніх тенденціях між групами дослідження $p < 0,05$

Також був розрахований “Питомий об’єм сполучнотканинних волокон у позасудинному інтерстиції ворсинок плаценти”. Результати відповідних розрахунків наведені в таблиці 5.8.

Питомий об'єм сполучнотканинних волокон у позасудинному інтерстиції ворсинок плаценти при пологах після 40 тижнів вагітності у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності (M±m)

Показник	Пологи після 40 тижнів вагітності (n=30)	Пологи у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності (n=30)
Питомий об'єм сполучнотканинних волокон у позасудинному інтерстиції стовбурових ворсинок (%)	45,6±0,28 *	37,0±0,22
Питомий об'єм сполучнотканинних волокон у позасудинному інтерстиції проміжних зрілих ворсинок (%)	16,2±0,26	16,6±0,29
Питомий об'єм сполучнотканинних волокон у позасудинному інтерстиції проміжних зрілих ворсинок (%)	18,9±0,30	18,6±0,31
Питомий об'єм сполучнотканинних волокон у позасудинному інтерстиції термінальних та термінальних “спеціалізованих” ворсинок (%)	39,6±0,24 *	34,0±0,28

Примітка: * - розбіжність у середніх тенденціях між групами дослідження $p < 0,05$

Дані таблиць 5.7 та 5.8 чітко вказують на те, що при пологах після 40 тижнів вагітності у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності є розбіжності за станом сполучної тканини лише по стовбурових ворсинках, термінальних та термінальних “спеціалізованих ворсинках”. Тому, обидва застосованих показника дозволяють констатувати, що у вказаних ворсинках більша щільність сполучної тканини саме при пологах після 40 тижнів вагітності, що є морфологічною передумовою для зменшення обміну речовин.

Для ілюстрації вищеописаного надається рисунок 5.6.

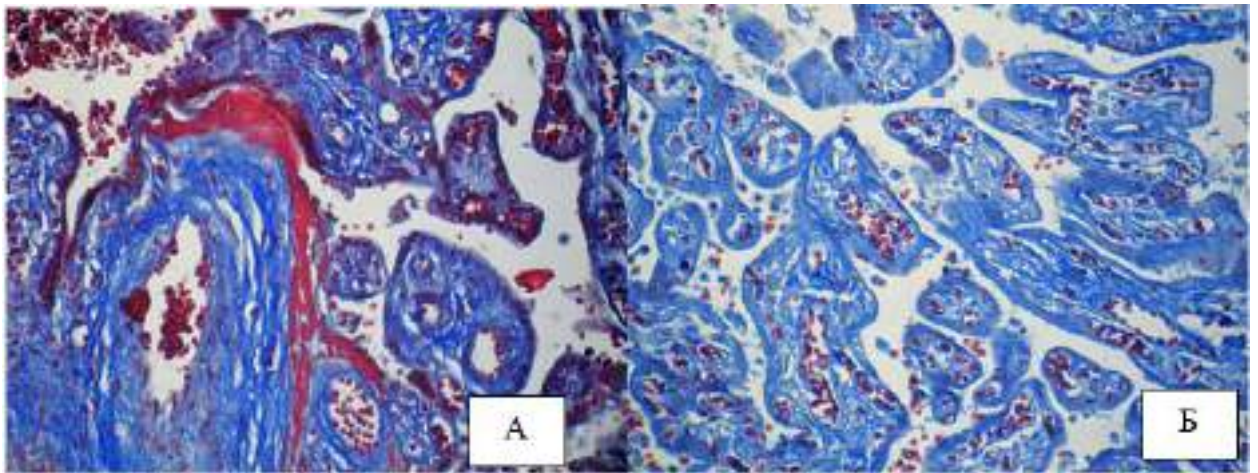


Рис. 5.6. А) Пологи після 40 тижнів вагітності Б) Пологи у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності. У полі зору проміжні зрілі та термінальні ворсинки. Гістохімічна методика з хромотропом - водним блакитним за Н.З.Слінченком. Об.20х, Ок.10х (оптичне збільшення 200х)

Оскільки, очікувалося, що при пологах після 40 тижнів вагітності в трофобласті мають бути прояви відмирання трофобласта, то були використані відповідні методи дослідження, серед яких перевага була надана тим імуногістохімічним методам, які дозволяють виявити зміни у регуляції так званого Вах-залежного апоптозу, зокрема, імуногістохімічна методика виявлення самого проапоптотичного протеїну Вах та його основного антагоніста - антиапоптотичного протеїну Bcl-2.

Результати кількісної оцінки імуногістохімічного забарвлення на проапоптотичний протеїн Вах в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти при пологах після 40 тижнів вагітності у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності наведені в таблиці 5.9.

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення на проапоптотичний протеїн Вах в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти при пологах після 40 тижнів вагітності у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності (M±m)

Показник	Пологи після 40 тижнів вагітності (n=30)	Пологи у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності (n=30)
Оптична густина імуногістохімічного забарвлення на проапоптотичний протеїн Вах в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти (в.од.опт.густ.)	0,34±0,013 *	0,18±0,007

Примітка: * - розбіжність у середніх тенденціях між групами дослідження $p < 0,05$

З наведених у таблиці 5.9 даних виходить, що при пологах після 40 тижнів вагітності у цитоплазмі вільозного трофобласта є значно більшою (майже у два рази) концентрація проапоптотичного протеїну Вах у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності, про що свідчать середні величини показника “Оптична густина імуногістохімічного забарвлення на проапоптотичний протеїн Вах в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти” (у відносних одиницях оптичної густини).

Як видно з рисунку 5.7, проапоптотичний протеїн Вах містився не тільки в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти, але також в стромальних клітинах хоріальних ворсинок плаценти.

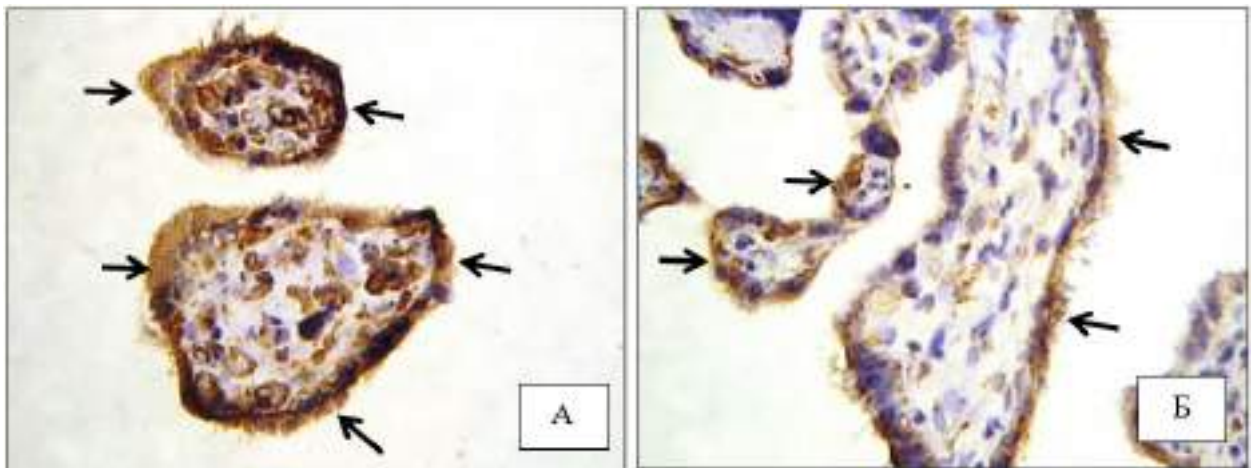


Рис. 5.7 Проапоптотичний протеїн Вах в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти (місця позитивної реакції показані стрілками). А) Пологи після 40 тижнів вагітності Б) Пологи у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності. Імуногістохімічне забарвлення з моноклональними антитілами до протеїну Вах (візуалізація полімерною системою детекції з діамінобензидином) і дозабарвленням клітинних ядер гематоксиліном Грота. Об.40х, Ок.10х (оптичне збільшення 400х)

Також важливим є те, що основний антагоніст протеїну Вах - протиапоптотичний протеїн Bcl-2 імуногістохімічно був виявлений виключно в трофобласті хоріальних ворсинок, а стромальні клітини зовсім не показали позитивного імуногістохімічного забарвлення на протеїн Bcl-2.

Результати кількісних вимірювань імуногістохімічного забарвлення на протеїн Bcl-2 подані в таблиці 5.10.

Так, згідно показника “Оптична густина імуногістохімічного забарвлення на протиапоптотичний протеїн Bcl-2 в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти” (у відносних одиницях оптичної густини) при пологах після 40 тижнів вагітності, концентрація протиапоптотичного протеїну Bcl-2 у трофобласті хоріальних ворсинок плаценти є значно нижчою в порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності - в 1,6 разів.

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення на протиапоптотичний протеїн Bcl-2 в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти при пологах після 40 тижнів вагітності у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності (M±m)

Показник	Пологи після 40 тижнів вагітності (n=30)	Пологи у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності (n=30)
Оптична густина імуногістохімічного забарвлення на протиапоптотичний протеїн Bcl-2 в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти (в.од.опт.густ.)	0,15±0,006 *	0,24±0,008

Примітка: * - розбіжність у середніх тенденціях між групами дослідження $p < 0,05$

Рисунок 5.8 ілюструє вказану закономірність.

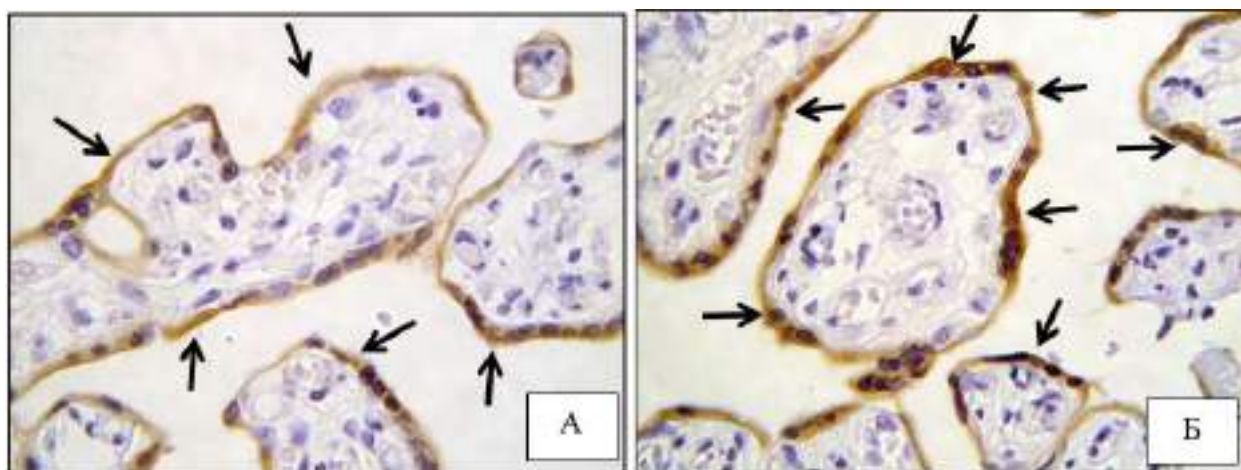


Рис. 5.8. Протиапоптотичний протеїн Bcl-2 в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти (міця позитивної реакції показані стрілками). А) Пологи після 40 тижнів вагітності Б) Пологи у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності. Імуногістохімічне забарвлення з моноклональними антитілами до протеїну Bcl-2 (візуалізація полімерною системою детекції з діамінобензидином) і дозabarвленням клітинних ядер гематоксиліном Грота. Об.40х, Ок.10х (оптичне збільшення 400х)

Отже, з точки зору молекулярної регуляції процесів апоптозу в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти при пологах після 40 тижнів вагітності у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності створюються умови для підсиленого відмирання трофобласта шляхом Вах-залежного апоптозу, тому що відмічається зростання концентрації проапоптотичного протеїну Вах, коли концентрація його основного антагоніста - протеїну Bcl-2 помітно знижується.

Описані молекулярні процеси в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти пояснюють зростання частки ворсинок з “синцитіальними вузликами” - морфологічний прояв апоптозу трофобласта у ворсинках плаценти (табл. 5.4, рис. 5.4), і частково пояснюють збільшення продукції інтервільозного фібриноїду плаценти (табл. 5.5, рис. 5.5).

Висновок до розділу.

Проведене морфологічне дослідження дозволяє визначити низку найважливіших моментів щодо стану хоріальних ворсинок плаценти при пологах після 40 тижнів вагітності. Зокрема, при пологах після 40 тижнів вагітності у вільозному трофобласті плаценти активуються молекулярні процеси Вах-залежного апоптозу і відповідно при цьому зростання частки ворсинок з “синцитіальними вузликами” та відповідне підвищення утворення інтервільозного фібриноїду. Разом з цим, змінюється співвідношення хоріальних ворсинок плаценти, яке вказує на погіршення обміну речовин між кров'ю матері та кров'ю плода, що додатково підтверджується зниженими показниками васкуляризації ворсинок плаценти та станом сполучної тканини ворсинок плаценти при пологах після 40 тижнів вагітності.

Матеріали розділу 5 висвітлені у наукових працях:

1. Kozar OM. Parameters of vascularization of chorionic villi of the placenta at delivery after 40 weeks. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка.

Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;2:1898-905. doi: [10.52058/2786-4952-2025-2\(48\)-1898-1905](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-2(48)-1898-1905)

2. Kozar O. Morphometric parameters of placental chorionic villi in labor after 40 weeks. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2025;15(1):75-9. doi: [10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.12)

3. Kozar O. Immunohistochemical features of BAX-dependent apoptosis in the trophoblast of placental choroidal villi at delivery after 40 weeks. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2025;13(1):285-92. doi: [10.21272/eumj.2025;13\(1\):285-292](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):285-292)

РОЗДІЛ 6

ГЕНЕТИЧНІ ПРЕДИКТОРИ ВАГІТНОСТІ ПОНАД 40 ТИЖНІВ

В сучасному акушерстві все ще гостро стоїть проблема вагітності, що триває більше 40 тижнів, оскільки вона створює підвищений ризик перинатальних патологій та зростання частоти ускладненого перебігу пологів, оперативних втручань та несприятливих наслідків у післяпологовому періоді. Попри всі досягнення медицини, навіть сучасні методи діагностики, зокрема УЗД, не дають нам чіткого розуміння того, чому саме затягується процес ініціації пологів [6]. Тому варто зосередитися на тому, що кожна жінка має свої унікальні біологічні особливості, які можуть впливати на термін настання пологів та загальні пристосувальні можливості фетоплацентарного комплексу.

Серед досліджень, які б могли пояснити схильність окремих жінок до виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів, є генетичне, зокрема роль поліморфізмів генів [116]. Серед таких генів слід відзначити ген ангіотензинперетворюючого ферменту (АСЕ), який впливає на ренін-ангіотензинову систему (РАС) [124]. Саме у регуляції плацентарної перфузії, судинного тонуусу та реактивності міометрію важливу роль відіграє РАС. Звідси і зміни самої активності АСЕ, особливо поліморфізму D, який може викликати зміни у гемодинамічних показниках фетоплацентарного комплексу при вагітності більше 40 тижнів та здатності системи мати-плацента-плід до пристосувальних умов.

Більшість наукових робіт сходяться на тому, що різні генотипи гену АСЕ можуть по різному впливати на судини фетоплацентарного комплексу, а саме на їхні доплерометричні показники [188, 199]. Але слід зазначити, що ці дослідження переважно не репрезентативні, не є цілісними, а також не враховують особливості при вагітності більше 40 тижнів. Також не враховується зв'язок гену АСЕ з клінічними особливостями перебігу пролонгованої вагітності, даними ультразвукового дослідження, в тому числі доплерометричного,

внутрішньоутробного стану плода (біофізичний профіль плода), ехографічними особливостями плаценти у даному терміні гестації.

Саме тому необхідно дослідити зв'язок гену ACE із матково-плацентарною гемодинамікою та клінічними особливостями вагітності, яка триває більше 40 тижнів. А, оскільки, таких даних у вітчизняній та міжнародній науковій літературі немає, то це створює обмеження на шляху індивідуалізованої тактики ведення таких вагітностей. Саме детальне вивчення цього питання створить умови для з'ясування ролі генетичних факторів у порушенні функціонування фетоплацентарного комплексу, а також дозволить створити маркери ранньої діагностики ризику цього стану, індивідуального прогнозування та розробити ефективну програму моніторингу та ведення пацієток, які входять до групи підвищеного ризику.

Наукові джерела вказують на те, що різні варіанти гену ACE можуть диференційовано впливати на судинну реактивність маткових артерій та артерій пуповини [216, 263]. Зокрема, більшість робіт вказують на вплив різних генотипів на доплерометричні показники кровотоку [204]. У носіїв D-алеля, наприклад, плацента частіше має вищий ступінь зрілості, що підтверджується за допомогою ультразвукового дослідження. Саме тому необхідно інтегрувати генетичний профіль у клініко-інструментальні методи, оскільки різновиди гену ACE можуть бути певними маркерами порушення кровотоку у фетоплацентарній системі і, як наслідок, функціонального стану плаценти. Існуючі дані підтверджують, що необхідно провести комплексне дослідження, яке може взаємопов'язати клінічні та ультразвукові (в тому числі доплерометричні) дані з генотипом ACE в умовах вагітності, яка триває більше 40 тижнів.

Проведене генетичне дослідження було спрямоване на визначення поліморфізму гена ACE у вагітних основної (вагітність більше 40 тижнів) та контрольної (вагітність 37-40 тижнів) груп, а також на встановлення взаємозв'язків між встановленими генотипами та клінічними, ультразвуковими та доплерометричними даними.

На першому етапі дослідження було встановлено частоту генотипів DD, ID та II у двох досліджуваних групах (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Частота розповсюдження варіантів DD, ID, II за геном ACE у вагітних

Генотип	Основна група (n=30) n (%)	Група порівняння (n=30) n (%)	Значущість відмінностей
DD	7 (23,3%)	7 (23,3%)	$\chi^2 = 0,97;$ P=0,61
ID	18 (60,0%)	15 (50,0%)	
II	5 (16,7%)	8 (26,7%)	

Аналізуючи результати по розподілу поліморфізму ACE, бачимо, що суттєвих статистичних відмінностей практично не виявлено. Частота генотипу DD однаково часто зустрічається в обох групах та становить 23,3%. Натомість генотип ID був виявлений у 60,0% основної групи та 50,0% групи контролю. Генотип II частіше зустрічався саме у контрольній групі (26,7% проти 16,7% у основній групі).

При розгляді рецесивної моделі успадкування, яка дає змогу нам оцінити ризики виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів на основі об'єднання генотипів DD та ID, як найбільш активних, в порівнянні з рецесивним генотипом II. Частка генотипу II в основній групі склала 16,67% проти 26,67% у групі контролю. При розрахунку співвідношення шансів було отримано такі дані: OR=0,55; 95% CI: 0,16-1,93, що свідчить про відсутність статистично значимого зв'язку між рецесивним генотипом II та виникненням функціональних змін у системі мати-плацента-плід, при p=0,35. Дані щодо рецесивної моделі подані у таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

Рецесивна модель генетичного ризику виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів за поліморфізмом ACE

Генотипи	Основна група (n=30) n (%)	Група порівняння (n=30) n (%)	Співвідношення шансів	p
DD±ID	25 (83,33%)	22 (73,33%)	1,0	0,35
II	5 (16,67%)	8 (26,67%)	0,55 (0,16-1,93)	

В подальшому був проведений аналіз даних, який спрямований на визначення можливої ролі генотипів гена ACE на зміну доплерометричних показників в артерії пуповини (табл. 6.3). Для оцінки було відібрано три основні доплерометричні показники – систоло-діастолічне співвідношення (S/D), індекс резистентності (RI) та пульсаційний індекс (PI). Середнє значення S/D основної групи дослідження становив $2,56 \pm 0,32$ у генотипі DD, у генотипі ID він складав $2,54 \pm 0,35$, а у генотипі II – $2,50 \pm 0,36$, при $p=0,88$. Показники RI, який є показником судинного опору, в основній групі дослідження склав $0,60 \pm 0,06$, $0,60 \pm 0,05$ та $0,59 \pm 0,06$ відповідно, при $p=0,34$. Такий показник як PI, який характеризує ступінь пульсації кровотоку, у жінок основної групи відповідно до генотипів гена ACE становив $0,91 \pm 0,05$, $0,90 \pm 0,10$ та $0,89 \pm 0,06$, при $p=0,65$. Отримані дані дозволяють стверджувати, що в умовах пролонгування вагітності найбільш несприятливим щодо гемодинаміки фетоплацентарної системи є генотип DD, оскільки серед жінок з даним генотипом спостерігаються найвищі показники доплерометрії артерії пуповини, що свідчить про високий опір в них та може бути ознакою фетоплацентарної недостатності.

Таблиця 6.3

Аналіз асоціації ультразвукових параметрів з варіантами гена ACE

Групи	Ультразвукові параметри	DD генотип n=7	ID генотип n=18	II генотип n=5	Значущість відмінностей

Основна група	Систолю-діастолічне відношення (S/D)	2,56±0,32	2,54±0,35	2,50±0,36	P=0,88
	Індекс резистентності (RI)	0,60±0,06	0,60±0,05	0,59±0,06	P=0,34
	Пульсаційний індекс (PI)	0,91±0,05	0,90±0,10	0,89±0,06	P=0,65
		DD генотип n=2	ID генотип n=4	II генотип n=3	
Група порівняння (контроль)	Систолю-діастолічне відношення (S/D)	2,23±0,02	2,40±0,65	2,02±0,14	P=0,56
	Індекс резистентності (RI)	0,57±0,02	0,56±0,10	0,51±0,02	P=0,54
	Пульсаційний індекс (PI)	0,86±0,04	0,84±0,22	0,73±0,08	P=0,57

У групі контролю спостерігалась подібна закономірність, хоча у вагітних з генотипом ID є певні підвищення доплерометричних даних (S/D).

Враховуючи різноманіття генотипів гена ACE та їхній вплив на показники кровотоку фетоплацентарного комплексу виникло питання щодо впливу даного гена на антропометричні показники новонароджених, як результат внутрішньоутробного розвитку з такими змінами кровотоку. Було проаналізовано основні клінічні параметри основної групи та групи контролю, а саме вагу та зріст новонароджених, а також їхній гестаційний вік. В основній групі дослідження отримані показники становили: маса новонародженого – у жінок з генотипом DD – $3631,428 \pm 478,415$ г, у жінок з генотипом ID – $3698,333 \pm 474,766$ г, у жінок з генотипом II – $3487 \pm 382,354$ г, при $p=0,52$; зріст новонародженого - у жінок з

генотипом DD – $55,85 \pm 3,23$ см, у жінок з генотипом ID – $54,66 \pm 2,49$ см, у жінок з генотипом II – $55,4 \pm 3,91$ см, при $p=0,7$; гестаційний вік складав - у жінок з генотипом DD – $40,8 \pm 0,19$ тиж., у жінок з генотипом ID – $40,9 \pm 0,2$ тиж., у жінок з генотипом II – $40,8 \pm 0,2$, при $p=0,8$.

Можна прослідкувати дещо вищі показники ваги новонародженого і гестаційного віку у жінок в яких наявний генотип DD та ID. Дані проведеного аналізу подані в таблиці 6.4.

Таблиця 6.4

Аналіз асоціації базових клінічних характеристик з варіантами гена ACE

Група дослідження	Клінічна характеристика	DD генотип	ID генотип	II генотип	P
Основна група (n=30)	Вага при народженні, г	$3631,428 \pm 478,415$	$3698,333 \pm 474,766$	$3487 \pm 382,354$	P=0,52
	Зріст при народженні, см	$55,85 \pm 3,23$	$54,66 \pm 2,49$	$55,4 \pm 3,91$	P=0,70
	Гестаційний вік, тижні	$40,8 \pm 0,19$	$40,9 \pm 0,20$	$40,8 \pm 0,20$	P=0,80
		DD генотип	ID генотип	II генотип	
Група порівняння (контроль) (n=30)	Вага при народженні, г	$3472,142 \pm 488,568$	$3284,666 \pm 303,829$	$3095 \pm 417,88$	P=0,18
	Зріст при народженні, см	$52,85 \pm 1,95$	$52,8 \pm 1,85$	$52 \pm 2,32$	P=0,42
	Гестаційний вік, тижні	$38,4 \pm 0,51$	$38,6 \pm 0,28$	$38,3 \pm 0,57$	P=0,33

Не менше уваги було приділено аналізу параметричних характеристик плаценти отриманих за допомогою ультразвукового обстеження, оскільки анатомо-функціональний стан плаценти безпосередньо впливає на термін вагітності. У таблиці 6.5 наведено результати аналізу ступеня зрілості плаценти та її товщини відповідно до певного генотипу гена ACE. В основній групі

дослідження показники ступеня зрілості плаценти був подібним для всіх генотипів та становив у носіїв гену ACE з генотипом DD $3,0 \pm 0,0$, жінок з генотипом ID – $2,94 \pm 0,23$ та у носіїв генотипу II – $3,0 \pm 0,0$, при $p=0,68$. Показники товщини плаценти в основній групі дослідження складали з генотипом DD $40,6 \pm 2,69$ мм, з генотипом ID – $39,5 \pm 4,38$ мм та з генотипом II – $37,8 \pm 3,29$, при $p=0,36$. Дані результатів дослідження представлені в таблиці 6.5.

Таблиця 6.5

Асоціація генетичних варіантів ACE з ультразвуковими показниками зрілості та товщини плаценти

Групи	Ультразвукові параметри	DD генотип n=7	ID генотип n=18	II генотип n=5	Значущість відмінностей
Основна група	Ступінь зрілості плаценти	$3,0 \pm 0,0$	$2,94 \pm 0,23$	$3,0 \pm 0,0$	$P=0,68$
	Товщина плаценти	$40,6 \pm 2,69$	$39,5 \pm 4,38$	$37,8 \pm 3,29$	$P=0,36$
		DD генотип n=2	ID генотип n=4	II генотип n=3	
Група порівняння (контроль)	Ступінь зрілості плаценти	$2,5 \pm 0,7$	$2,6 \pm 0,54$	$2,66 \pm 0,57$	$P=0,94$
	Товщина плаценти	$47,0 \pm 0,0$	$41,8 \pm 4,0$	$42,0 \pm 2,64$	$P=0,91$

У контрольній групі ступінь зрілості плаценти був нижчим ($2,5 - 2,66$), що відповідає анатомо-фізіологічним особливостям плаценти у терміні гестації до 40 тижнів вагітності.

Показники товщини плаценти у групі контролю варіювали в залежності від варіанта гена ACE та становили від $41,8$ мм до $47,0$ мм.

Можна стверджувати, що деякі різновиди генотипів гена ACE можуть бути чинниками ризику виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів.

Дослідження показують, що варіанти гена ACE мають вплив на клінічні, ультразвукові та доплерографічні параметри при вагітності більше 40 тижнів.

Висновок до розділу.

Аналіз результатів дослідження виявив, що поліморфізм гена ACE має вплив на перебіг вагітності більше 40 тижнів. Варто зазначити що частота генотипів DD та ID гена ACE загалом була подібною в обох групах дослідження, тоді як генотип II частіше зустрічався у групі контролю (жінки з вагітністю 37-40 тижнів) в порівнянні з основною групою, що опосередковано може свідчити про його сприятливу роль у фізіологічному завершенні вагітності. Також слід зазначити, що жінки з наявним генотипом DD мали найгірші показники кровотоку в артерії пуповини, що може служити прогностичним маркером виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів, що підтверджено ультразвуковими, доплерометричними та клінічними даними. В цілому, поліморфізм гена ACE визначає перебіг вагітності більше 40 тижнів, проте роль гена слід надалі вивчати.

Матеріали розділу 6 висвітлені у наукових працях:

1. Kozar OM. ACE gene polymorphism and its association with doppler, ultrasound, and clinical parameters in pregnancies beyond 40 weeks. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;11:2647-56. doi: [10.52058/2786-4952-2025-11\(57\)-2647-2656](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-11(57)-2647-2656)

2. Kozar OM. Comprehensive ultrasound assessment of changes in the mother-placenta-fetus system in pregnancies lasting more than 40 weeks. Проблеми екології та медицини. 2025;29(3):15-20. doi: [10.31718/mep.2025.29.3.03](https://doi.org/10.31718/mep.2025.29.3.03)

3. Kozar O. Morphometric parameters of placental chorionic villi in labor after 40 weeks. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2025;15(1):75-9. doi: [10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.12)

РОЗДІЛ 7

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ БІЛЬШЕ 40 ТИЖНІВ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБҐРУНТУВАНА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ У СИСТЕМІ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД

Пролонгована та переносна вагітність асоціюється з високими ризиками порушень фетоплацентарного кровообігу, розвитку плацентарної дисфункції та несприятливих перинатальних наслідків, і потребує прицільної уваги лікарів акушер-гінекологів [38]. Саме тому оптимальна тактика ведення таких вагітних є надзвичайно важливою, адже вона дозволяє вчасно діагностувати ознаки дисфункції плаценти та порушення внутрішньоутробного стану плода, що буде сприяти підбору відповідної схеми корекції та запобігати розвитку можливих ускладнень під час вагітності та пологів. Тому підхід до ведення такої вагітності повинен базуватись не лише на клінічних даних, а й на комплексному аналізі клінічних, лабораторних та інструментальних даних, щоб оптимально оцінити стан фетоплацентарного комплексу.

Під час створення тактики ведення вагітності з пролонгуванням/переносуванням одне з провідних місць займає оцінка показників гемодинаміки фетоплацентарної системи, яка характеризує стан кровотоку у системі мати-плацента-плід [19]. Серед методів діагностики найбільш інформативним є доплерометрія судин пуповини, яка ефективно дозволяє оцінити стан судинного опору у плацентарному колі кровообігу та вчасно діагностувати можливі порушення кровопостачання плода [157]. Показники доплерометричного обстеження, а саме систоло-діастолічне співвідношення, індекс резистентності, пульсаційний індекс, дозволяють оптимально охарактеризувати стан периферичного судинного опору та ефективність плацентарної перфузії. Зміни цих показників свідчать про порушення функціонування плаценти, що потребує відповідної уваги лікаря і тактики корекції.

Поряд із доплерометричним дослідженням кровотоку фетоплацентарної системи, не менш цінним методом діагностики під час створення тактики ведення

є ультразвукова оцінка морфофункціонального стану плаценти. Такі УЗ-маркери як підвищення ехогенності, наявність у тканині плаценти множинних кальцинатів, інфарктів, кіст, зміна її структури, товщини можуть вказувати на дострокове її “старіння”, що свідчить про інволютивні процеси і, як наслідок, порушення мікроциркуляції. Поєднання даних ознак з даними доплерометрії дозволяє оптимальніше оцінити ступінь ризику несприятливих станів для плода, а також визначити подальші діагностично-лікувальні заходи.

В умовах сучасної медицини все частіше піднімаються питання індивідуальних генетичних особливостей, які, зокрема, можуть впливати на перебіг вагітності та тривалість гестаційного процесу. Так, поліморфізм гена ангіотензинперетворюючого ферменту (АСЕ) може впливати на особливості регуляції ренін-ангіотензинової системи, а це в свою чергу – на функціонування судинного тону та стан гемодинаміки у фетоплацентарному комплексі. Враховуючи дані генетичні фактори в комплексі з клінічними, ультразвуковими та гемодинамічними даними можна сформувати індивідуальну тактику ведення вагітних із пролонгованою або перенесеною вагітністю.

Формування тактики ведення вагітних з пролонгованою або перенесеною вагітністю повинне бути засноване на результатах клінічних, генетичних, ультразвукових та доплерометричних даних, що дасть змогу оптимально оцінити групу ризику вагітних. Така тактика дасть можливість вчасно віддиференціювати даний стан, провести необхідну терапевтичну корекцію, в результаті якої можна буде покращити гемодинамічні показники фетоплацентарного комплексу та зменшити ризики гіпоксії плода та інші несприятливі перинатальні наслідки.

Методи корекції були проведені у 25 вагітних основної групи дослідження, для яких була розроблена диференційована схема корекції їхнього стану в залежності від клінічних, генетичних, ультразвукових та доплерометричних даних. Групу контролю склали інші 25 вагітних основної групи дослідження, які отримували терапевтичну допомогу відповідно до чинних наказів та рекомендацій. Ефект розробленої терапії вважали значимим, якщо основні клініко-параклінічні показники були позитивні в динаміці.

Для оцінки змін гемодинаміки у фетоплацентарній системі були використані основні доплерометричні показники кровоплину в артерії пуповини – систоло-діастолічне співвідношення (S/D), індекс резистентності (RI) та пульсаційний індекс (PI), які досліджували до та після проведеної терапії. Дослідження саме цих показників є актуальним оскільки вони характеризують кровотік у фетоплацентарній системі і можуть сигналізувати про порушення функції плаценти і її недостатність, яка загрожує несприятливими перинатальними наслідками.

Порівняльний аналіз ефективності розробленої та традиційної терапії у обох групах дослідження представлені в таблиці 7.1.

Таблиця 7.1

Порівняльна характеристика ефективності впливу розробленої та традиційної терапії на показники кровоплину в пупковій артерії

Група обстежених	Систоло-діастолічне співвідношення (S/D)		Індекс резистентності (RI)		Пульсаційний індекс (PI)	
	До корекції	Після корекції	До корекції	Після корекції	До корекції	Після корекції
Основна група дослідження (розроблена терапія) (n=25)	2,40±0,36	2,50±0,33	0,57±0,05	0,59±0,06	0,88±0,13	0,89±0,09
Контрольна група дослідження (традиційна терапія) (n=25)	2,37±0,31	2,47±0,35	0,56±0,04	0,58±0,06	0,89±0,10	0,88±0,09

Оскільки усім вагітним основної групи дослідження, для яких була розроблена диференційована схема корекції було проведене генетичне

дослідження, то викликало цікавість оцінити результати доплерометричних параметрів залежно від генетичного поліморфізму гена ангіотензинперетворювального ферменту (АСЕ), оскільки відомо, що поліморфізм гена АСЕ може впливати на функціональний стан судин, їх тонус, а також процеси плацентарної перфузії. При пролонгованій чи перенесеній вагітності даний генетичний маркер набуває особливої уваги, оскільки саме зміни у ренін-ангіотензиновій системі можуть викликати такі порушення гемодинаміки фетоплацентарної системи як плацентарна дисфункція. Аналіз доплерометричних показників у вагітних основної групи дослідження в залежності від наявності варіанта гена АСЕ до та після проведення розробленої програми корекції подані у таблиці 7.2.

Таблиця 7.2

Доплерометричні показники кровоплину в артерії пуповини у вагітних основної групи дослідження залежно від варіантів гена АСЕ до та після розробленої програми корекції

Групи	Показники	II генотип, n=3	ID генотип, n=15	DD генотип, n=7
Основна група (n=25) (до корекції)	Систолю- діастолічне відношення (S/D)	2,34±0,38	2,39±0,43	2,52±0,20
	Індекс резистентності (RI)	0,58±0,07	0,56±0,06	0,59±0,01
	Пульсаційний індекс (PI)	0,87±0,14	0,87±0,16	0,89±0,06

Основна група (n=25) (після корекції)	Систолю-діастолічне відношення (S/D)	2,27±0,25	2,52±0,35	2,56±0,32
	Індекс резистентності (RI)	0,55±0,04	0,59±0,05	0,60±0,06
	Пульсаційний індекс (PI)	0,87±0,08	0,89±0,10	0,91±0,05

В результаті такого розподілу вагітних з генотипом II було 3 жінки, з генотипом ID – 15, а з генотипом DD – 7. Після проведеної корекції показники у всіх підгрупах змінились по різному: для жінок з генотипом II показники доплерометрії АП становили - S/D = 2,27±0,25, RI = 0,55±0,04, PI = 0,87±0,08 (до корекції відповідно 2,34±0,38, 2,58±0,07, 0,87±0,14); для жінок з генотипом ID - S/D = 2,52±0,35, RI = 0,59±0,05, PI = 0,89±0,10 (до корекції відповідно 2,39±0,43, 2,56±0,06, 0,87±0,16); для жінок з генотипом DD - S/D = 2,56±0,32, RI = 0,60±0,06, PI = 0,91±0,05 (до корекції відповідно 2,52±0,20, 2,59±0,01, 0,89±0,06).

Узагальнюючи отримані дані, слід відмітити, що після проведеної терапевтичної корекції спостерігались зміни доплерометричних показників АП у вагітних з різними генотипами гена ACE. У жінок із генотипами DD та ID істотної позитивної динаміки показників не відзначено, тобто їх значення залишалися відносно стабільними або демонстрували незначні коливання. Натомість у вагітних з генотипом II ці зміни мали більш позитивний ефект, що свідчить про ефективність даної корекції у нормалізації кровотоку фетоплацентарної системи даної групи пацієнток.

Загалом, отримані дані дозволяють припустити, що дані генетичні маркери можуть впливати на індивідуальні особливості перебігу вагітності, а застосування оптимальних методів корекції здатні покращити негативний вплив генетичної схильності на кровообіг фетоплацентарного комплексу.

Аналіз результату вагітності та пологів на тлі розробленої корекції у досліджених групах показав, що серед 25 вагітних основної групи пологи природнім шляхом відбулись у 22 (88%), кесарським розтином у 3 (12%), тоді як у групі контролю ці показники становили 20 (80%) та 5 (20%) відповідно (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Результат вагітності і пологів на тлі диференційованої корекції і без її використання

Результати вагітності/пологів	Основна група дослідження (розроблена терапія) (n=25)	Контрольна група дослідження (традиційна терапія) (n=25)
Вагінальні пологи	22 (88%)	20 (80%)
Кесарський розтин	3 (12%)	5 (20%)

Згідно таблиці 7.3 можна простежити тенденцію до зниження потреби використання кесарського розтину при застосуванні розробленої диференційованої схеми корекції у вагітних із пролонгованою або перенесеною вагітністю, що швидше за все пов'язано з покращенням функціонального стану фетоплацентарного комплексу та створює умови для фізіологічного перебігу пологів. Отримані результати свідчать про ефективність запропонованої диференційованої тактики ведення вагітності щодо певної групи ризику виникнення функціональних змін в системі мати-плацента-плід.

У таблиці 7.4 подані клініко-діагностичні критерії, які враховуються при виборі тактики ведення, а також запропоновані підходи до терапії залежно від клінічних, генетичних, ультразвукових та доплерометричних даних.

Таблиця 7.4

Основні параметри і тактика ведення вагітних груп ризику виникнення функціональних змін в системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів

Показники	Додаткові показники	Терапія
-----------	---------------------	---------

Наявність генотипу DD Наявні УЗ-маркери дисфункції плаценти Зміна показників доплерометрії в артерії пуповини	підвищення ехогенності плаценти, наявність множинних кальцинатів, фокальні інфаркти, нерівна поверхня, зміна товщини плаценти, кістозні порожнини підвищення судинного опору	- L-аргініну аспартат - профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів - вітамін С (під контролем кардіотокографії (1 раз/добу), доплерометрія артерії пуповини 1раз на 2/3 дні, біофізичний профіль плода (при погіршенні доплерометрії))
Наявність генотипу ID Наявні УЗ-маркери змін у плаценті Зміна показників доплерометрії в артерії пуповини	підвищення ехогенності плаценти, наявність невеликої кількості кальцинатів, дещо нерівна поверхня, зміна товщини плаценти, поодинокі кістозні порожнини помірні зміни кровотоку	- L-аргініну аспартат (під контролем доплерометрії артерії пуповини 1 раз на 2 дні)
Наявність генотипу II Наявні незначні УЗ-маркери змін у плаценті Зміна показників доплерометрії в артерії пуповини	Незначне підвищення ехогенності плаценти, наявність поодиноких кальцинатів, мінімальна зміна товщини плаценти, можливі поодинокі кістозні порожнини незначні зміни кровотоку	- вітамін С - (під контролем кардіотокографії – 1 раз на день)

Перший варіант тактики ведення представлений генотипом DD, для якого характерні виражені УЗ-маркери дисфункції плаценти та збільшені показники доплерометричного обстеження АП, що свідчить про порушення функціонування фетоплацентарного комплексу. Виходячи з цього для цієї групи вагітних передбачено найбільш інтенсивна програма корекції. В дану програму входили L-

аргініну аспартат (попередник оксиду азоту, який діє на регуляцію судинного тонусу та сприяє вазодилатації, що в свою чергу покращує мікроциркуляцію у плацентарному колі кровобігу) – 5 мл 2 рази на добу перорально 7-10 днів, низькомолекулярні гепарини у профілактичних дозах (наприклад, еноксіпарин 20 мг підшкірно 1 раз на добу під контролем загального аналізу крові та коагулограми) для профілактики мікротромбозів та покращення реологічних властивостей крові, а також вітамін С (антиоксидант, що стабілізує клітинні мембрани та зменшує наслідки оксидативного стресу) – 500 мг 1 раз на день 10-15 днів. Для ретельного моніторингу стану плода використовувались кардіотокографія (КТГ) - щоденно, доплерометрія АП – 1 раз на 2-3 дні, а у випадку її погіршення – біофізичний профіль плода.

Другий варіант тактики ведення був розроблений для вагітних із генотипом ІD. У цієї групи вагітних менш виражені клініко-функціональні зміни фетоплацентарного комплексу, що свідчить про початкові прояви структурних змін у плаценті та можуть проявлятися помірними порушеннями кровотоку в артерії пуповини. Тому для даної групи вагітних схема корекції менш інтенсивна та включає застосування L-аргініну аспартату – 5 мл 2 рази на добу перорально 5-7 днів з динамічним моніторингом стану плода за допомогою доплерометрії АП – 1 раз на 2 дні, що дозволяло оптимально оцінити динаміку кровотоку фетоплацентарного комплексу та визначити подальшу тактику ведення.

Третій варіант тактики корекції відноситься до вагітних з генотипом ІІ, для яких характерні мінімальні структурно-функціональні зміни фетоплацентарного комплексу, які підтверджені даними УЗД плаценти та доплерометрії АП. У даному випадку застосовували вітамін С у дозі 500 мг 1 раз на день 10-15 днів з одночасним динамічним спостереженням за станом плода з допомогою КТГ (1 раз на день), що дозволяє контролювати стан серцево-судинної системи плода та своєчасно виявити ознаки гіпоксії.

Представлена у таблиці 7.4 тактика ведення вагітних груп ризику відображає диференційоване ведення вагітних з пролонгуванням або перенесенням вагітності та дозволяє індивідуалізувати лікувальну тактику.

Найбільш інтенсивний характер терапії у вагітних жінок з наявним генотипом DD, тоді як для жінок з генотипом II програма корекції має більш профілактичну мету. Загалом, запропонована схема дозволяє вчасно виявити порушення структурно-функціонального стану фетоплацентарного комплексу конкретної групи ризику, оптимізувати тактику ведення таких груп та уникнути несприятливих перенатальних наслідків у вагітних з пролонгованою або переношеною вагітністю.

Висновки до розділу.

1. Аналізуючи дані дослідження встановлено, що застосування розробленої схеми корекції у вагітних з пролонгованою або переношеною вагітністю сприяє покращенню гемодинаміки фетоплацентарного комплексу. У вагітних з генотипом II гена ACE ці зміни мали найбільш позитивний ефект, що підтверджено зниженням периферичного судинного опору та покращенням перфузії тканин плаценти.

2. При аналізі результатів пологів на тлі застосування диференційної схеми корекції можна простежити тенденцію до зниження потреби використання кесарського розтину у вагітних із пролонгованою або переношеною вагітністю (частота вагінальних пологів у основній групі складало 22 випадка (88%) порівняно з групою контролю – 20 (80%)). Отримані результати свідчать про ефективність запропонованої диференційованої тактики ведення вагітності та пологів щодо певної групи ризику виникнення функціональних змін в системі мати-плацента-плід при терміні вагітності більше 40 тижнів.

Матеріали розділу 7 висвітлені у наукових працях:

1. Kozar OM. ACE gene polymorphism and its association with doppler, ultrasound, and clinical parameters in pregnancies beyond 40 weeks. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;11:2647-56. doi: [10.52058/2786-4952-2025-11\(57\)-2647-2656](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-11(57)-2647-2656)

2. Козар ОМ, Каліновська ІВ. Фактори ризику пролонгування вагітності більше 40 тижнів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(4):47-50. doi: [10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.9](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.9)

3. Kozar OM. Predictive model for pregnancy prolongation based on ultrasound assessment of placental thickness. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;12:1929-39. doi: [10.52058/2786-4952-2025-12\(58\)-1929-1939](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12(58)-1929-1939)

4. Kozar OM. Parameters of vascularization of chorionic villi of the placenta at delivery after 40 weeks. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;2:1898-905. doi: [10.52058/2786-4952-2025-2\(48\)-1898-1905](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-2(48)-1898-1905)

5. Kozar OM. Comprehensive ultrasound assessment of changes in the mother-placenta-fetus system in pregnancies lasting more than 40 weeks. Проблеми екології та медицини. 2025;29(3):15-20. doi: [10.31718/меп.2025.29.3.03](https://doi.org/10.31718/меп.2025.29.3.03)

6. Kozar O. Morphometric parameters of placental chorionic villi in labor after 40 weeks. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2025;15(1):75-9. doi: [10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.12)

7. Kozar O. Immunohistochemical features of BAX-dependent apoptosis in the trophoblast of placental choroidal villi at delivery after 40 weeks. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2025;13(1):285-92. doi: [10.21272/eumj.2025;13\(1\):285-292](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):285-292)

РОЗДІЛ 8

ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН У СИСТЕМІ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД ПРИ ВАГІТНОСТІ БІЛЬШЕ 40 ТИЖНІВ НА ОСНОВІ КОМПЛЕКСУ ВИВЧЕНИХ ПОКАЗНИКІВ

Прогнозування виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів має бути засноване на абсолютних даних, зокрема, на комплексному аналізі фетоплацентарної системи [262]. Її анатомо-функціональний стан можна дослідити за допомогою клінічних та ультразвукових, в тому числі доплерометричних, методів дослідження. Такі морфометричні параметри плаценти, як її товщина та ступінь зрілості, характеризують її функціональний стан та інтенсивність інволютивних процесів, а доплерометричні показники кровотоку в артерії пуповини (систолю-діастолічне співвідношення, індекс резистентності, пульсаційний індекс) – судинний опір та стан плацентарної перфузії плаценти [198]. Комплексна оцінка даних параметрів дозволяє об'єктивно оцінити гемодинамічні пристосувальні можливості плацентарного кровообігу та своєчасно діагностувати його функціональні порушення.

За допомогою математичних методів аналізу, зокрема логістичної регресії, можна перейти від звичайної інтерпретації показників до розрахунку індивідуального ризику виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів, а саме його кількісної оцінки.

Саме використання таких моделей прогнозування дає зрозуміти відсотковий склад того чи іншого чинника ризику при їх варіабельності у ситуаціях де вони можуть впливати на клінічну картину. Тому такий підхід може істотно допомогти у прийнятті клінічного рішення, при складанні індивідуалізованого плану ведення вагітності та пологів, а також створює умови для профілактики ускладнень при пролонгованій та переношеній вагітності.

Коефіцієнт регресії β_1 , який використовується у логістичній моделі прогнозування, відображає ступінь впливу (силу та напрямок) певного показника на ризик виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при

вагітності більше 40 тижнів. Тобто він відображає наскільки зміниться логарифм шансів розвитку виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід, якщо наш досліджуваний показник зросте на одну умовну одиницю. Загалом, якщо значення β_1 в нас є додатнім, то це свідчить про зростання ризику при збільшенні показника, а якщо від'ємним – зниження ризику. Даний коефіцієнт прямо пов'язаний із відношенням шансів (OR) за допомогою співвідношення $\beta_1 = \ln(OR)$, що дозволить перейти від параметра математичної моделі до інтерпретації у відсотках, яка буде клінічно зрозумілою.

Систолю-діастолічне співвідношення (S/D) – доплерометричний показник, що показує відношення максимальної систолічної швидкості кровоплину до кінцевої діастолічної швидкості у судинах фетоплацентарної системи. Цей показник дозволяє оцінити рівень периферичного судинного опору та характеристики плацентарної перфузії. Підвищення значень цього показника свідчить про зростання судинного опору та може бути маркером гемодинамічних особливостей при пролонгуванні вагітності.

Згідно результатів дослідження встановлено, що середнє значення S/D основної групи дослідження склало $2,54 \pm 0,33$, а у групі контролю – $2,26 \pm 0,42$. Тобто різниця між середніми значеннями обох груп дослідження становила 0,28, що вказує на підвищений рівень цього показника у жінок з пролонгованою та перенесеною вагітністю.

Використовуючи t-критерію Велча при статистичному аналізі було встановлено статистично значущі відмінності між групами дослідження ($p < 0,05$), що вказує на тенденцію до взаємозв'язку підвищених значень S/D з погіршенням кровоплину у фетоплацентарному комплексі.

Враховуючи значення S/D за допомогою логістичної моделі прогнозування було кількісно оцінено ризик виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів. Слід враховувати при цьому напрямок змін даного показника та його клінічну інтерпретацію. Тому орієнтовне відношення шансів становить $OR \approx 1,20$, а коефіцієнт регресії визначається наступним чином:

$$\beta_1 = \ln(1,20) = 0,182,$$

а сама модель прогнозування ймовірності виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів буде мати такий вигляд:

$$p = \frac{e^{0.182x}}{1 + e^{0.182x}}, \quad (8.1)$$

де:

p – ймовірність виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів;

x – значення систоло-діастолічного співвідношення;

$e \approx 2,71828$ (математична константа).

Отримана в ході дослідження модель вказує на позитивний зв'язок між S/D та ризиком виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів. Підвищення показника на 1 умовну одиницю може підвищувати шанси виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід приблизно на 20%, але у клінічній практиці зміни даного показника варіюють у межах 0,1, тому було більш правильніше оцінити вплив часткових змін, тобто збільшення значення S/D на 0,1 одиницю відповідає тоді підвищенню шансів виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід на 1,8-2,0%, тоді як зниження на 0,1 одиницю зменшує шанси приблизно на 1,8-2,0%.

Індекс резистентності (RI) – доплерометричний показник, який описує рівень периферичного судинного опору у судинах фетоплацентарної системи. Цей показник характеризує стан плацентарної перфузії, а також пристосувальні можливості судинного русла та зміни функціонального стану самої тканини плаценти.

Згідно аналізу результатів дослідження середнє значення RI основної групи дослідження склало $0,60 \pm 0,06$, а у контрольній групі – $0,55 \pm 0,07$. Різниця між середніми значеннями досліджуваних груп становила 0,05. Це вказує на

тенденцію до підвищення RI у жінок з пролонгованою та перенешеною вагітністю.

При статистичному аналізі, використовуючи t-критерій Велча, було встановлено статистично значущий рівень відмінностей між групами дослідження ($p < 0,05$), що свідчить про взаємозв'язок між підвищеними значеннями RI та виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів.

Враховуючи значення RI, за допомогою тої ж логістичної моделі прогнозування, було оцінено ризик виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід в кількісному показнику. В даному випадку відношення шансів становить $OR \approx 1,20$, а коефіцієнт регресії:

$$\beta_1 = \ln(1,15) = 0,140$$

Модель прогнозування ймовірності виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів:

$$p = \frac{e^{0.140x}}{1 + e^{0.140x}}, \quad (8.2)$$

де:

p – ймовірність виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів;

x – значення індексу резистентності;

$e \approx 2,71828$ (математична константа).

Отримана модель вказує на позитивний зв'язок між значенням RI та ризиком виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів. Збільшення показника на 1 умовну одиницю підвищує шанси виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід приблизно на 15%. У клінічній практиці зміни даного показника зазвичай змінюються у межах 0,01-0,1, тому правильно буде оцінити вплив менших змін, тобто збільшення RI на 0,1 одиницю відповідає підвищенню шансів виникнення

функціональних змін у системі мати-плацента-плід на 1,4%, тоді як зменшення на 0,1 одиницю зменшує шанси приблизно на 1,3-1,4%.

Пульсаційний індекс (PI) – доплерометричний показник, що характеризує амплітуду коливань кровоплину в судинах фетоплацентарної системи та ступінь периферичного судинного опору. Зміни цього показника прямо вказують на адаптаційні та функціональні особливості фетоплацентарного комплексу у конкретний термін гестації.

Згідно результатів дослідження середнє значення PI основної групи становило $0,90 \pm 0,08$, у контрольній групі – $0,82 \pm 0,14$. Різниця між середніми значеннями становила 0,08, що відображає схильність до підвищення PI у жінок з пролонгованою та переносеною вагітністю.

Статистичний аналіз із використанням t-критерій Велча встановив статистично значущі відмінності між групами дослідження ($p < 0,05$). Це свідчить про наявність тенденції до асоціації між підвищеним PI та виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів.

З метою кількісної оцінки ймовірності виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів, з урахуванням значення PI, було застосовано логістичну модель прогнозування. В даному випадку відношення шансів становить $OR \approx 1,10$, а коефіцієнт регресії:

$$\beta_1 = \ln(1.10) = 0.095$$

Тоді модель прогнозування буде мати вигляд:

$$p = \frac{e^{0.095x}}{1 + e^{0.095x}}, \quad (8.3)$$

де:

p — ймовірність виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів,

x — значення пульсаційного індексу;

$e \approx 2,71828$ (математична константа).

Дана модель вказує на позитивний зв'язок між РІ та ризиком виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів. Підвищення РІ на 1 умовну одиницю підвищує шанси виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід близько на 10%. Але знову ж таки у клінічній практиці показник варіює зазвичай у межах 0,01 - 0,1, тому краще аналізувати вплив менших інтервалів. За таких умов збільшення РІ на 0,1 одиницю відповідає підвищенню шансів виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід приблизно на 0,9-1,0%, а зменшення цього показника на 0,1 відповідно зменшує шанси на аналогічну кількість відсотків.

Товщина плаценти – морфометричний параметр, що характеризує структурний стан плаценти, який впливає на її функціональні можливості. Загалом цей показник оцінює ступінь розвитку структурної будови плаценти, її інволютивні зміни та адаптаційні можливості. Зменшення цього показника наприкінці вагітності зазвичай свідчить про її функціональне виснаження.

Згідно статистичних результатів середнє значення товщини плаценти основної групи дослідження становило $39,4767 \pm 3,8808$ мм, тоді як у контрольній групі – $42,4889 \pm 3,5568$. Різниця між середніми значеннями основної групи і групи контролю склала $-3,0122$, що вказує на менші значення цього показника у жінок з пролонгованою вагітністю.

Використовуючи t-критерій Велча при статистичному аналізі було встановлено наявність статистично значущих відмінностей між групами дослідження ($p \approx 0,046$), що вказує на наявну асоціацію між зменшенням товщини плаценти та виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід.

Враховуючи значення товщини плаценти, за допомогою логістичної моделі прогнозування, було кількісно оцінено ризик виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів. Розраховане відношення шансів становить $OR \approx 0,8$, коефіцієнт регресії становить:

$$\beta_1 = \ln(0,8) = -0,223,$$

Модель прогнозування ймовірності виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів має вигляд:

$$p = \frac{e^{-0.223x}}{1 + e^{-0.223x}}, \quad (8.4)$$

де:

p – ймовірність виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів,

x – значення товщини плаценти (мм);

$e \approx 2,71828$ (математична константа).

Дана модель прогнозування вказує на зворотний зв'язок між значенням товщини плаценти та ризиком виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів. Підвищення показника на 1 мм підвищує шанси виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід приблизно на 20%, але, оскільки, у клінічній практиці зміни даного показника варіює у менших межах, то було більш доцільніше оцінити вплив часткових змін, тобто збільшення товщини плаценти на 0,5 мм відповідає зниженню шансів виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід на 10-11%, тоді як зниження на 0,1 мм зменшує шанси приблизно на 2-2,2%.

Висновки до розділу.

1. Підвищення систоло-діастолічного співвідношення вказує на зростання судинного опору та характеризує особливості гемодинамічної адаптації у пізніх термінах вагітності. Підвищення показника на 0,1 одиницю може підвищувати шанси виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів приблизно на 1,8-2,0%, що підтверджує роль даного доплерометричного параметра у кількісній оцінці індивідуального ризику.

2. Зростання індексу резистентності вказує на зростання периферичного судинного опору у фетоплацентарній системі та асоціюється зі збільшеним ризиком виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів. Підвищення індексу резистентності на 0,1 одиницю супроводжується підвищенням на 1,4% шансів виникнення функціональних змін у

системі мати-плацента-плід, що демонструє зв'язок даного параметра кровотоку з впливом на формування виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід.

3. Підвищення показників пульсаційного індексу відображає підвищення судинного опору та зміну характеру кровоплину в плацентарній системі. Підвищення пульсаційного індексу на 0,1 одиницю може збільшити шанси виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів приблизно на 0,9-1,0%, що підтверджує цінність даного параметра у прогнозуванні комплексної оцінки стану плацентарної перфузії.

4. Зменшення товщини плаценти є значущим прогностичним маркером виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів. Збільшення товщини плаценти на 1 мм знижує шанси виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід приблизно на 20% (OR \approx 0,8), що вказує на значну роль морфофункціонального стану плаценти у механізмі виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід.

Матеріали розділу 8 висвітлені у наукових працях:

1. Kozar OM. Predictive model for pregnancy prolongation based on ultrasound assessment of placental thickness. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;12:1929-39. doi: [10.52058/2786-4952-2025-12\(58\)-1929-1939](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12(58)-1929-1939)

2. Kozar OM. Comprehensive ultrasound assessment of changes in the mother-placenta-fetus system in pregnancies lasting more than 40 weeks. Проблеми екології та медицини. 2025;29(3):15-20. doi: [10.31718/mep.2025.29.3.03](https://doi.org/10.31718/mep.2025.29.3.03)

3. Kozar O. Morphometric parameters of placental chorionic villi in labor after 40 weeks. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2025;15(1):75-9. doi: [10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.12)

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Жінки з терміном вагітності більше 40 тижнів входять до категорії підвищеного акушерського ризику через формування порушення у фетоплацентарній системі та частоти зростання шансів розвитку функціональних змін у системі мати-плацента-плід, що веде до негативних перинатальних ускладнень. Враховуючи сучасний розвиток різноманітних методів діагностики стану плода, досі залишається питання щодо оцінки стану фетоплацентарного комплексу.

Переношеною слід вважати вагітність, яка триває понад 42 тижні (294 дні) від першого дня останнього нормального менструального циклу. Пологи, що відбулися після 42 повних тижнів вагітності (на 294 добу або пізніше), називаються запізнілими пологами. Відповідно до національних стандартів, при терміні вагітності 41 тиждень, відсутності ознак переношування та задовільному стані плода рекомендується вичікувальна тактика.

За наявності ознак, характерних для переношування, показано підготовку пологових шляхів з подальшою індукцією пологової діяльності. Як свідчать дані літератури, перинатальна смертність при переношеній вагітності досягає 19%, а неонатальна захворюваність – 29%, що у 6 разів вище, ніж при доношеній вагітності [74, 92, 212, 251, 256].

При аналізі пологів на 37-43 тижні встановлено, що пологи у 38 тижнів мають найменший ризик перинатальної смертності, і ризик різко зростає після 42 тижнів гестації [205, 257].

Однак при переношеній вагітності дитина народжується з ознаками перезрілості лише у 20-30% запізнілих пологів. Тому в останні роки в акушерстві запроваджено поняття пролонгованої вагітності. Пролонгованою (хронологічною) слід вважати вагітність, яка триває понад 294 доби та закінчується народженням доношеної дитини без ознак перезрілості. Такий розподіл, на думку дослідників, є доцільним, оскільки тактика ведення вагітності та пологів у цих випадках є різною [86, 93, 224].

На думку авторів [91, 250], жінок із пролонгованою вагітністю та новонароджених в результаті таких вагітностей слід включати до групи відносного ризику. Особливої уваги заслуговує переношена вагітність і новонароджені з ознаками переношування, оскільки дана когорта дітей відноситься до групи високого ризику і вимагає особливого спостереження педіатром протягом першого року життя.

За даними літератури, частота аномалій розвитку у дітей при переношеній вагітності становить 9,2%, при пролонгованій гестації - 4,8%, при доношеній - 3,3% [95, 253]. Вади розвитку головного мозку (аненцефалія, гідроцефалія), хвороба Дауна, полікістоз нирок зустрічаються тільки при ПВ.

Етіологія та патогенез переношеної вагітності вивчені недостатньо, проте переношування не може розглядатися як випадкова варіація нормальної вагітності, її слід трактувати як патологічний стан, зумовлений станом організму як матері, так і плода. Про ризик переношеної вагітності слід думати за наявності у вагітної пізніх пологів і хронічних запальних захворювань в анамнезі, ендокринних захворювань, порушень менструального циклу, «незрілої» або «недостатньо зрілої» шийки матки при терміні вагітності понад 41 тиждень, гіпоплазії хоріону/плаценти та маловодді. З метою ранньої діагностики та профілактики перинатальних ускладнень важливим є виділення групи вагітних з високим ризиком розвитку переношування [273, 276].

Відповідно до мети та встановлених завдань наукового дослідження було обстежено 100 вагітних, які перебували на стаціонарному лікуванні у КНП “Чернівецький обласний перинатальний центр” (м. Чернівці) 2023-2024 рр.

Обстежені пацієнтки були розділені на дві дослідні групи - основна група (50 жінок з терміном вагітності більше 40 тижнів і 3-х днів) та контрольна група (50 здорових жінок з терміном вагітності 37-40 тижнів, клініко-параклінічні показники, які слугували контролем для порівняння даних обстеження вагітних основної групи спостереження).

Для реалізації поставлених завдань у роботі були використані такі методи дослідження: загальноклінічне та спеціальне акушерське обстеження (з'ясування

скарг, збір анамнезу, загальносоматичний лікарський огляд, акушерське обстеження), ультразвукові (в тому числі доплерометричні), гістологічні та гістохімічні дослідження плаценти, генетичні, статистичні методи обробки результатів. Усі застосовані методи є безпечними та відповідають біоетичним принципам.

З метою виявлення факторів ризику виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів проведено порівняльний аналіз даних соматичного, акушерсько-гінекологічного анамнезів, особливостей перебігу вагітності у 100 жінок з пролонгованою і переношеною вагітністю. Для цього було проаналізовано дані зі 100 історій вагітності та пологів за 2023 рік жінок з терміном вагітності більше 40 тижнів, які перебували на базі КНП “Чернівецький обласний перинатальний центр”.

Згідно цих даних, пролонгована та переношена вагітність частіше зустрічається серед жінок вікової категорії 19-25 років (35 %), натомість у жінок пізнього репродуктивного віку зафіксовано у 6 %. Тобто, жінки молодого віку більш схильні до пролонгування вагітності.

Вивчення менструальної функції показало, що середній вік настання менструацій склав $13,81 \pm 1,07$ років, при цьому менструальний цикл встановлювався довго. Серед порушень менструального циклу найчастіше зустрічались дисменорея (67%) та олігоменорея (14%). Менш поширеними явищами були безпліддя в анамнезі (3%) та первинна аменорея (2%).

Слід зазначити, що частка першовагітних та повторновагітних, які народжували вперше складає 69% від загальної кількості обстежених, що свідчить про переважання пролонгованої та переношеної вагітності серед першороділь і може вказувати на роль первинних адаптаційних механізмів матері у формуванні даної патології.

Проведений аналіз показав, що у жінок з пролонгованою та переношеною вагітністю відзначалася більш висока частота анемії вагітних (33%), гестаційних набряків (32%) та великий плід (29%).

При оцінці ступеня зрілості шийки матки (E. H. Bishop, 1964) було виявлено, що для пролонгованої та перенесеної вагітності характерна наявність “незрілої” і “недостатньо зрілої” шийки матки, частота яких досягала 58%. При цьому “зріла” шийка матки частіше відзначалася при пролонгованій вагітності.

Дані доплерометричного дослідження у жінок з терміном вагітності більше 40 тижнів свідчать про зростання судинного опору у плацентарному колі кровообігу, що визначається порушенням систоло-діастолічного співвідношення, змінами індексу резистентності та пульсаційного індексу в артеріях пуповини [100, 118, 220]. Разом з цим можуть включатись компенсаторні механізми плода – вазодилатація мозкових судин. Саме тому контроль у динаміці цих показників має вирішальне значення для діагностики внутрішньоутробної гіпоксії та прогнозуванні перебігу вагітності і пологів.

Аналіз отриманих доплерометричних показників кровотоку артерії пуповини виявив статистично значущу різницю між основною та контрольною групами. Систоло-діастолічне співвідношення (S/D) складало $2,54 \pm 0,33$ у пацієток основної групи та $2,23 \pm 0,44$ у групі контролю, що є достовірно вищим ($p < 0,05$) та свідчить про підвищений судинний опір у фетоплацентарному комплексі. Зростання показника S/D АП у жінок з терміном вагітності більше 40 тижнів демонструє підвищення резистентності у судинах пуповини, що є наслідком інволютивних змін у плаценті та зменшенням активної функціональної площі плацентарних ворсин.

Також такий показник як індекс резистентності (RI) показав різницю між основною групою дослідження, де він становив $0,60 \pm 0,06$, та контрольною – $0,54 \pm 0,07$, при цьому $p < 0,05$. Підвищення даного показника свідчить нам про певні гемодинамічні порушення у фетоплацентарному комплексі та може бути проявом плацентарної дисфункції.

Аналогічні зміни доплерометричних показників пульсаційного індексу (PI) у двох досліджуваних груп: $0,90 \pm 0,08$ у основній групі та $0,81 \pm 0,15$ у контрольній, при $p < 0,05$. Підвищення даного показника у основній групі

дослідження свідчить про підвищений опір кровообігу і може розцінюватись як маркер дистресу плода, що є важливим при пролонгуванні терміну вагітності.

Дослідження основних розмірів плода показало, що є достовірно ($p < 0,05$) підтверджена різниця між основною та контрольними групами. Наприклад, біпаріетальний розмір (БПР) в основній групі дослідження становив $93,4 \pm 3,75$ мм, а в групі контролю всього $90,46 \pm 3,5$ ($p < 0,05$). Визначені дані можуть свідчити нам про продовження росту плода у пізньому терміні вагітності та непрямий вплив “великого плода” на затримку початку пологової діяльності.

Інший показний – лобно-потиличний розмір (ЛПР) також мав вищі значення у основній групі дослідження ($118,26 \pm 6,2$ мм) в порівнянні з контрольною групою ($113,46 \pm 5,12$ мм), при цьому $p < 0,05$. Такий параметр як окружність голівки (ОГ) плода також був вищий у основній групі дослідження та становив $341,92 \pm 10,48$ мм, а у групі контролю – $334,35 \pm 5,31$ мм, при $p < 0,05$. Дані параметри голівки плода підтверджують подальший розвиток плода внутрішньоутробно та можуть викликати певні ускладнення при вагінальних пологах, а саме акушерський травматизм.

Ще одним основним параметром, який досліджується при ультразвуковій діагностиці вагітних, є окружність живота (ОЖ) плода. При дослідженні обох груп також була виявлена різниця у значенні цього показника: у контрольній групі ОЖ становив $357,34 \pm 16,71$ мм, а в контрольній – $344,23 \pm 17,64$ мм, при цьому $p < 0,05$. Збільшення окружності живота свідчить про початок відкладання підшкірно-жирової тканини у плода за умов пролонгованої гестації.

Слід відмітити, що довжина стегнової кістки (як один з основних фетометричних параметрів при УЗД) становив в основній групі дослідження $75,21 \pm 2,86$ мм, а в групі контролю – $72,6 \pm 2,28$ мм, при цьому p (рівень значущості) також був менше $0,05$.

Підсумовуючи вищенаведені дані, можна стверджувати, що у вагітних основної групи дослідження формується фенотип так званого “великого плода”, що є характерно при пролонгованій вагітності, але при цьому у даному терміні

вагітності може розвинути дисфункція плаценти та порушення внутрішньоутробного стану плода про що свідчать дані доплерометрії АП.

Виходячи з цього було проведено ультразвукове дослідження плаценти. УЗ-зображення плаценти оцінювали відповідно до класифікації Grannum P.A. та спіавт. (1979), де визначається її чотири ступені. Середній показник ступеня зрілості плаценти у жінок основної групи склав $2,96 \pm 0,18$ та у жінок контрольної групи $2,66 \pm 0,5$, при $p < 0,05$. Отже, плацента із ступенем зрілості II частіше зустрічалась у жінок з терміном вагітності більше 40 тижнів, що свідчить про незворотні зміни у плаценті, а саме зміну самої ехоструктури плаценти, характеру її хоріальної та базальної пластинок, неоднорідність паренхіми та множинні відкладення кальцинатів.

При цьому оцінюючи товщину плаценти у середній її частині (в місці входження пуповини) була виявлена різниця в значеннях показників: у основній групі цей показник встановився на значенні $39,47 \pm 3,88$ мм, тоді як у контрольній – $42,48 \pm 3,55$ мм, що є статистично значимим ($p < 0,05$). Зменшення товщини плаценти у жінок з терміном вагітності більше 40 тижнів свідчить про ознаки її деградації та “старіння”, що веде до погіршення транспорту кисню та поживних речовин до плода, зміни гемодинамічних показників у фетоплацентарній системі та може викликати його гіпоксію.

Отже, сукупність даних ультразвукового дослідження системи мати-плацента-плід дозволяє не тільки визначити стан цього комплексу чи його змін, а й здійснити поділ вагітних на групи перинатального ризику. Саме поєднання фетометричних даних, даних доплерометрії в артерії пуповини та ехографічний аналіз плаценти дозволяє нам вибрати найбільш раціональну тактику ведення жінок з терміном вагітності більше 40 тижнів.

Після 40 тижнів вагітності, якщо дитина не народилася і залишається у лоні матері, в плаценті очікується низка морфологічних змін, які трактуються, як “старіння плаценти” [132]. Зокрема, передбачається, що зростає число так званих синцитіальних вузликів, інтенсифікується відкладання нерозчинних солей кальцію (кальциноз, петрифікація, вапнування), підвищується відкладення

фібриноїду (прихоріального, прибазального, інтервільозного), міняється співвідношення хоріальних ворсинок у бік збільшення відсотка зрілих форм ворсинок зі зменшенням відсотка новоутворених ворсинок [136]. Всі названі процеси, тим чи іншим чином, пов'язані з інтенсифікацією процесів відмирання (апоптозу) клітин плаценти, у першу чергу - трофобласта хоріальних ворсинок плаценти.

Відсоток стовбурових “ранніх” та стовбурових “пізніх” хоріальних ворсинок плаценти при пологах після 40 тижнів вагітності у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності наведено у таблиці 5.1. З цих морфометричних даних видно, що розбіжність між пологами після 40 тижнів вагітності і пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності стосується лише стовбурових “пізніх” хоріальних ворсинок, причому, при пологах після 40 тижнів вагітності цих ворсинок більше у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності у середньому в 2,8 рази.

Зокрема, видно, що при пологах після 40 тижнів вагітності є значно меншим як відсоток проміжних незрілих ворсинок (майже втричі), так і відсоток проміжних зрілих ворсинок (у 1,42 рази).

При пологах після 40 тижнів вагітності відсоток термінальних ворсинок є помітно більший у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності, а відсоток термінальних “спеціалізованих” ворсинок навпаки знижений. Це є вкрай важливим, адже саме на ділянці обох вказаних типів ворсинок відбуваються основні події щодо обміну речовин між кров'ю матері та плода.

З отриманих результатів встановлено, що у середньому при пологах після 40 тижнів вагітності у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності значно інтенсивніше утворюється інтервільозний фібриноїд. Зокрема, за показником “Питомий об'єм міжворсинчастого фібриноїду плаценти” цей процес при пологах після 40 тижнів

вагітності є більш інтенсивним, у понад 2 рази, у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності.

При пологах після 40 тижнів вагітності питомий об'єм кровоносного русла в термінальних “спеціалізованих ворсинках” був у середньому помітно меншим у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності.

Дослідження плаценти є важливим напрямком сучасного акушерства, оскільки дозволяє оцінити особливості адаптаційних процесів у системі мати–плацента–плід. Аналіз імуногістохімічних показників плацентарної тканини сприяє поглибленню уявлень про структурно-функціональні зміни при вагітності більше 40 тижнів [189, 194].

При пологах після 40 тижнів вагітності у цитоплазмі вільозного трофобласта є значно більшою (майже у два рази) концентрація проапоптотичного протеїну Вах у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності, про що свідчать середні величини показника “Оптична густина імуногістохімічного забарвлення на проапоптотичний протеїн Вах в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти” (у відносних одиницях оптичної густини).

Так, згідно показника “Оптична густина імуногістохімічного забарвлення на протиапоптотичний протеїн Bcl-2 в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти” (у відносних одиницях оптичної густини) при пологах після 40 тижнів вагітності, концентрація протиапоптотичного протеїну Bcl-2 у трофобласті хоріальних ворсинок плаценти є значно нижчою в порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності - в 1,6 разів.

Отже, з точки зору молекулярної регуляції процесів апоптозу в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти при пологах після 40 тижнів вагітності у порівнянні з пологами у терміні 37–40 тижнів із неускладненим перебігом вагітності створюються умови для підсиленого відмирання трофобласта шляхом Вах-залежного апоптозу, тому що відмічається зростання концентрації

проапоптотичного протеїну Вах, коли концентрація його основного антагоніста - протеїну Vcl-2 помітно знижується.

Серед досліджень, які б могли пояснити схильність окремих жінок до виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів, є генетичне, зокрема роль поліморфізмів генів [116]. Серед таких генів слід відзначити ген ангіотензинперетворюючого ферменту (АСЕ), який впливає на ренін-ангіотензинову систему (РАС) [124]. Саме у регуляції плацентарної перфузії, судинного тону та реактивності міометрію важливу роль відіграє РАС. Звідси і зміни самої активності АСЕ, особливо поліморфізму D, який може викликати зміни у гемодинамічних показниках фетоплацентарного комплексу при вагітності більше 40 тижнів та здатності системи мати-плацента-плід до пристосувальних умов.

Наукові джерела вказують на те, що різні варіанти гену АСЕ можуть диференційовано впливати на судинну реактивність маткових артерій та артерій пуповини [216, 263]. Зокрема, більшість робіт вказують на вплив різних генотипів на доплерометричні показники кровотоку [204]. У носіїв D-алеля, наприклад, плацента частіше має вищий ступінь зрілості, що підтверджується за допомогою ультразвукового дослідження. Саме тому необхідно інтегрувати генетичний профіль у клініко-інструментальні методи, оскільки різновиди гену АСЕ можуть бути певними маркерами порушення кровотоку у фетоплацентарній системі і, як наслідок, функціонального стану плаценти. Існуючі дані підтверджують, що необхідно провести комплексне дослідження, яке може взаємопов'язати клінічні та ультразвукові (в тому числі доплерометричні) дані з генотипом АСЕ в умовах вагітності, яка триває більше 40 тижнів.

Проведене генетичне дослідження було спрямоване на визначення поліморфізму гена АСЕ у вагітних основної (вагітність більше 40 тижнів) та контрольної (вагітність 37-40 тижнів) груп, а також на встановлення взаємозв'язків між встановленими генотипами та клінічними, ультразвуковими та доплерометричними даними.

Аналізуючи результати по розподілу поліморфізму ACE, бачимо, що суттєвих статистичних відмінностей практично не виявлено. Частота генотипу DD однаково часто зустрічається в обох групах та становить 23,3%. Натомість генотип ID був виявлений у 60,0% основної групи та 50,0% групи контролю. Генотип II частіше зустрічався саме у контрольній групі (26,7% проти 16,7% у основній групі).

В подальшому був проведений аналіз даних, який спрямований на визначення можливої ролі генотипів гена ACE на зміну доплерометричних показників в артерії пуповини. Для оцінки було відібрано три основні доплерометричні показники – систоло-діастолічне співвідношення (S/D), індекс резистентності (RI) та пульсаційний індекс (PI). Середнє значення S/D основної групи дослідження становив $2,56 \pm 0,32$ у генотипі DD, у генотипі ID він складав $2,54 \pm 0,35$, а у генотипі II – $2,50 \pm 0,36$, при $p=0,88$. Показники RI, який є показником судинного опору, в основній групі дослідження склав $0,60 \pm 0,06$, $0,60 \pm 0,05$ та $0,59 \pm 0,06$ відповідно, при $p=0,34$. Такий показник як PI, який характеризує ступінь пульсації кровотоку, у жінок основної групи відповідно до генотипів гена ACE становив $0,91 \pm 0,05$, $0,90 \pm 0,10$ та $0,89 \pm 0,06$, при $p=0,65$. Отримані дані дозволяють стверджувати, що в умовах пролонгування вагітності найбільш несприятливим щодо гемодинаміки фетоплацентарної системи є генотип DD, оскільки серед жінок з даним генотипом спостерігаються найвищі показники доплерометрії артерії пуповини, що свідчить про високий опір в них та може бути ознакою фетоплацентарної недостатності.

Було проаналізовано основні клінічні параметри основної групи та групи контролю, а саме вагу та зріст новонароджених, а також їхній гестаційний вік. В основній групі дослідження отримані показники становили: маса новонародженого – у жінок з генотипом DD – $3631,428 \pm 478,415$ г, у жінок з генотипом ID – $3698,333 \pm 474,766$ г, у жінок з генотипом II – $3487 \pm 382,354$ г, при $p=0,52$; зріст новонародженого - у жінок з генотипом DD – $55,85 \pm 3,23$ см, у жінок з генотипом ID – $54,66 \pm 2,49$ см, у жінок з генотипом II – $55,4 \pm 3,91$ см, при $p=0,7$; гестаційний вік складав - у жінок з генотипом DD – $40,8 \pm 0,19$ тиж., у

жінок з генотипом ID – $40,9 \pm 0,2$ тиж., у жінок з генотипом II – $40,8 \pm 0,2$, при $p=0,8$.

Не менше уваги було приділено аналізу параметричних характеристик плаценти отриманих за допомогою ультразвукового обстеження, оскільки анатомо-функціональний стан плаценти безпосередньо впливає на термін вагітності.

В основній групі дослідження показники ступеня зрілості плаценти був подібним для всіх генотипів та становив у носіїв гену ACE з генотипом DD $3,0 \pm 0,0$, жінок з генотипом ID – $2,94 \pm 0,23$ та у носіїв генотипу II – $3,0 \pm 0,0$, при $p=0,68$. Показники товщини плаценти в основній групі дослідження склали з генотипом DD $40,6 \pm 2,69$ мм, з генотипом ID – $39,5 \pm 4,38$ мм та з генотипом II – $37,8 \pm 3,29$, при $p=0,36$.

Показники товщини плаценти у групі контролю варіювали в залежності від варіанта гена ACE та становили від 41,8 мм до 47,0 мм.

Пролонгована та перенесена вагітність асоціюється з високими ризиками порушень фетоплацентарного кровообігу, розвитку плацентарної дисфункції та несприятливих перинатальних наслідків, і потребує прицільної уваги лікарів акушер-гінекологів [38]. Саме тому оптимальна тактика ведення таких вагітних є надзвичайно важливою, адже вона дозволяє вчасно діагностувати ознаки дисфункції плаценти та порушення внутрішньоутробного стану плода, що буде сприяти підбору відповідної схеми корекції та запобігати розвитку можливих ускладнень під час вагітності та пологів. Тому підхід до ведення такої вагітності повинен базуватись не лише на клінічних даних, а й на комплексному аналізі клінічних, лабораторних та інструментальних даних, щоб оптимально оцінити стан фетоплацентарного комплексу.

Формування тактики ведення вагітних з пролонгованою або перенесеною вагітністю повинне бути засноване на результатах клінічних, генетичних, ультразвукових та доплерометричних даних, що дасть змогу оптимально оцінити групу ризику вагітних. Така тактика дасть можливість вчасно віддиференціювати даний стан, провести необхідну терапевтичну корекцію, в результаті якої можна

буде покращити гемодинамічні показники фетоплацентарного комплексу та зменшити ризики гіпоксії плода та інші несприятливі перинатальні наслідки.

Методи корекції були проведені у 25 вагітних основної групи дослідження, для яких була розроблена диференційована схема корекції їхнього стану в залежності від клінічних, генетичних, ультразвукових та доплерометричних даних. Групу контролю склали інші 25 вагітних основної групи дослідження, які отримували терапевтичну допомогу відповідно до чинних наказів та рекомендацій. Ефект розробленої терапії вважали значимим, якщо основні клініко-параклінічні показники були позитивні в динаміці.

Для оцінки змін гемодинаміки у фетоплацентарній системі були використані основні доплерометричні показники кровоплину в артерії пуповини – систоло-діастолічне співвідношення (S/D), індекс резистентності (RI) та пульсаційний індекс (PI), які досліджували до та після проведеної терапії. Дослідження саме цих показників є актуальним оскільки вони характеризують кровотік у фетоплацентарній системі і можуть сигналізувати про порушення функції плаценти і її недостатність, яка загрожує несприятливими перинатальними наслідками.

Оскільки усім вагітним основної групи дослідження, для яких була розроблена диференційована схема корекції було проведене генетичне дослідження, то було оцінено результати доплерометричних параметрів залежно від генетичного поліморфізму гена ангіотензинперетворювального ферменту (ACE). В результаті такого розподілу вагітних з генотипом II було 3 жінки, з генотипом ID – 15, а з генотипом DD – 7. Після проведеної корекції показники у всіх підгрупах змінились по різному: для жінок з генотипом II показники доплерометрії АП становили - $S/D = 2,27 \pm 0,25$, $RI = 0,55 \pm 0,04$, $PI = 0,87 \pm 0,08$ (до корекції відповідно $2,34 \pm 0,38$, $2,58 \pm 0,07$, $0,87 \pm 0,14$); для жінок з генотипом ID - $S/D = 2,52 \pm 0,35$, $RI = 0,59 \pm 0,05$, $PI = 0,89 \pm 0,10$ (до корекції відповідно $2,39 \pm 0,43$, $2,56 \pm 0,06$, $0,87 \pm 0,16$); для жінок з генотипом DD - $S/D = 2,56 \pm 0,32$, $RI = 0,60 \pm 0,06$, $PI = 0,91 \pm 0,05$ (до корекції відповідно $2,52 \pm 0,20$, $2,59 \pm 0,01$, $0,89 \pm 0,06$).

Узагальнюючи отримані дані, слід відмітити, що після проведеної терапевтичної корекції спостерігались зміни доплерометричних показників АП у вагітних з різними генотипами гена ACE. У жінок із генотипами DD та ID істотної позитивної динаміки показників не відзначено, тобто їх значення залишалися відносно стабільними або демонстрували незначні коливання. Натомість у вагітних з генотипом II ці зміни мали найбільш позитивний ефект, що свідчить про ефективність даної корекції у нормалізації кровотоку фетоплацентарної системи даної групи пацієнток.

Аналіз результату вагітності та пологів на тлі розробленої корекції у досліджених групах показав, що серед 25 вагітних основної групи пологи природнім шляхом відбулись у 22 (88%), кесарським розтином у 3 (12%), тоді як у групі контролю ці показники становили 20 (80%) та 5 (20%) відповідно, що швидше за все пов'язано з покращенням функціонального стану фетоплацентарного комплексу та створює умови для фізіологічного перебігу пологів.

Перший варіант тактики ведення представлений генотипом DD, для якого характерні виражені УЗ-маркери дисфункції плаценти та збільшені показники доплерометричного обстеження АП, що свідчить про порушення функціонування фетоплацентарного комплексу. Виходячи з цього для цієї групи вагітних передбачено найбільш інтенсивна програма корекції. В дану програму входили L-аргініну аспартат (попередник оксиду азоту, який діє на регуляцію судинного тонуусу та сприяє вазодилатації, що в свою чергу покращує мікроциркуляцію у плацентарному колі кровобігу) – 5 мл 2 рази на добу перорально 7-10 днів, низькомолекулярні гепарини у профілактичних дозах (наприклад, еноксипарин 20 мг підшкірно 1 раз на добу під контролем загального аналізу крові та коагулограми) для профілактики мікротромбозів та покращення реологічних властивостей крові, а також вітамін С (антиоксидант, що стабілізує клітинні мембрани та зменшує наслідки оксидативного стресу) – 500 мг 1 раз на день 10-15 днів. Для ретельного моніторингу стану плода використовувались

кардіотокографія (КТГ) - щоденно, доплерометрія АП – 1 раз на 2-3 дні, а у випадку її погіршення – біофізичний профіль плода.

Другий варіант тактики ведення був розроблений для вагітних із генотипом I/D. У цієї групи вагітних менш виражені клініко-функціональні зміни фетоплацентарного комплексу, що свідчить про початкові прояви структурних змін у плаценті та можуть проявлятися помірними порушеннями кровотоку в артерії пуповини. Тому для даної групи вагітних схема корекції менш інтенсивна та включає застосування L-аргініну аспартату – 5 мл 2 рази на добу перорально 5-7 днів з динамічним моніторингом стану плода за допомогою доплерометрії АП – 1 раз на 2 дні, що дозволяло оптимально оцінити динаміку кровотоку фетоплацентарного комплексу та визначити подальшу тактику ведення.

Третій варіант тактики корекції відноситься до вагітних з генотипом II, для яких характерні мінімальні структурно-функціональні зміни фетоплацентарного комплексу, які підтверджені даними УЗД плаценти та доплерометрії АП. У даному випадку застосовували вітамін С у дозі 500 мг 1 раз на день 10-15 днів з одночасним динамічним спостереженням за станом плода з допомогою КТГ (1 раз на день), що дозволяє контролювати стан серцево-судинної системи плода та своєчасно виявити ознаки гіпоксії.

Прогнозування виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів має бути засноване на абсолютних даних, зокрема, на комплексному аналізі фетоплацентарної системи [262]. Її анатомо-функціональний стан можна дослідити за допомогою клінічних та ультразвукових, в тому числі доплерометричних, методів дослідження. Такі морфометричні параметри плаценти, як її товщина та ступінь зрілості, характеризують її функціональний стан та інтенсивність інволютивних процесів, а доплерометричні показники кровотоку в артерії пуповини (систолю-діастолічне співвідношення, індекс резистентності, пульсаційний індекс) – судинний опір та стан плацентарної перфузії плаценти [198]. Комплексна оцінка даних параметрів дозволяє об'єктивно оцінити гемодинамічні пристосувальні можливості плацентарного кровообігу та своєчасно діагностувати його функціональні порушення.

За допомогою математичних методів аналізу, зокрема логістичної регресії, можна перейти від звичайної інтерпретації показників до розрахунку індивідуального ризику виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів, а саме його кількісної оцінки.

Коефіцієнт регресії β_1 , який використовується у логістичній моделі прогнозування, відображає ступінь впливу (силу та напрямок) певного показника на ризик пролонгування вагітності. Тобто він відображає наскільки зміниться логарифм шансів розвитку пролонгованої вагітності, якщо наш досліджуваний показник зросте на одну умовну одиницю. Загалом, якщо значення β_1 в нас є додатнім, то це свідчить про зростання ризику при збільшенні показника, а якщо від'ємним – зниження ризику. Даний коефіцієнт прямо пов'язаний із відношенням шансів (OR) за допомогою співвідношення $\beta_1 = \ln(OR)$, що дозволить перейти від параметра математичної моделі до інтерпретації у відсотках, яка буде клінічно зрозумілою. Використовуючи t-критерію Велча при статистичному аналізі було встановлено статистично значущі відмінності між групами дослідження ($p < 0,05$).

Отримана в ході дослідження модель вказує на позитивний зв'язок між S/D та ризиком виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів. Підвищення показника S/D на 1 умовну одиницю може підвищувати шанси виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід приблизно на 20%, але у клінічній практиці зміни даного показника варіюють у межах 0,1, тому було більш правильніше оцінити вплив часткових змін, тобто збільшення значення S/D на 0,1 одиницю відповідає тоді підвищенню шансів виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід на 1,8-2,0%, тоді як зниження на 0,1 одиницю зменшує шанси приблизно на 1,8-2,0%.

Збільшення показника RI на 1 умовну одиницю підвищує шанси виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід приблизно на 15%. У клінічній практиці зміни даного показника зазвичай змінюються у межах 0,01-0,1, тому правильно буде оцінити вплив менших змін, тобто збільшення RI на 0,1 одиницю відповідає підвищенню шансів виникнення функціональних змін у системі мати-

плацента-плід на 1,4%, тоді як зменшення на 0,1 одиницю зменшує шанси приблизно на 1,3-1,4%.

Підвищення PI на 1 умовну одиницю підвищує шанси виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід близько на 10%. Але знову ж таки у клінічній практиці показник варіює зазвичай у межах 0,01 - 0,1, тому краще аналізувати вплив менших інтервалів. За таких умов збільшення PI на 0,1 одиницю відповідає підвищенню шансів виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід приблизно на 0,9-1,0%, а зменшення цього показника на 0,1 відповідно зменшує шанси на аналогічну кількість відсотків.

Підвищення показника товщини плаценти на 1 мм підвищує шанси виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід приблизно на 20%, але, оскільки, у клінічній практиці зміни даного показника варіює у менших межах, то було більш доцільніше оцінити вплив часткових змін, тобто збільшення товщини плаценти на 0,5 мм відповідає зниженню шансів виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід на 10-11%, тоді як зниження на 0,1 мм зменшує шанси приблизно на 2-2,2%.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі розглянуто теоретичні основи та запропоновано практичні підходи, що сприяють підвищенню ефективності ранньої комплексної діагностики та прогнозуванню порушень функціональної системи у жінок із вагітністю більше 40 тижнів.

1. У результаті ретроспективного аналізу 100 історій вагітності та пологів жінок із терміном гестації понад 40 тижнів встановлено, що найчастіше пролонгована та переносена вагітність спостерігалася у жінок віком 19–25 років (35%), при середньому віці обстежених $27,41 \pm 5,35$ років. Серед соматичної патології переважали захворювання серцево-судинної системи (33%) та патологія щитоподібної залози (23%), тоді як соматично здоровими були лише 23% жінок. У структурі гінекологічних захворювань найчастіше виявлялися запальні захворювання придатків матки (42%), лейоміома матки (39%) та інфекції, що передаються статевим шляхом (33%). Перебіг вагітності понад 40 тижнів часто супроводжувався ускладненнями, зокрема анемією вагітних (33%), гестаційними набряками (32%) та великим плодом (29%), а «незріла» або «недостатньо зріла» шийка матки відзначалася у 58% випадків.

2. У жінок з вагітністю більше 40 тижнів визначається помітне підвищення судинного опору у фетоплацентарній системі: С/Д підвищується приблизно у 1,14 раза (2,54 проти 2,23), ІР – у 1,11 раза (0,6 проти 0,54), ПІ – у 1,11 раза (0,9 проти 0,81), що може свідчити про функціональну недостатність. Показники фетометрії статистично більші при вагітності понад 40 тижнів: БПР збільшується у 1,03 раза (93,4 мм проти 90,46 мм), ЛПР – у 1,04 раза (118,26 мм проти 113,46 мм), ОЖ – у 1,04 раза (357,34 мм проти 344,23 мм), ДС – у 1,04 раза (75,21 мм проти 72,6 мм), що свідчить про продовження росту плода та загрожує макросомією. Ступінь зрілості плаценти при вагітності більше 40 тижнів характеризується її підвищенням приблизно у 1,11 раза (2,96 проти 2,66), а зменшення її товщини у 1,08 раза (39,47 мм проти 42,48 мм), що свідчить про її інволютивне “старіння” та функціональну недостатність. При вагітності більше 40 тижнів формується

сукупність змін, які характеризуються підвищенням доплерометричних показників на 10-13%, фетометричних показників на 2-4% та негативних морфологічних змін у плаценті на 10%, що підтверджує факт росту плода на фоні функціональної недостатності плаценти.

3. Проведене морфологічне дослідження дозволяє визначити низку найважливіших моментів щодо стану хоріальних ворсинок плаценти при пологах після 40 тижнів вагітності. Зокрема, при пологах після 40 тижнів вагітності у вільозному трофобласті плаценти активуються молекулярні процеси Вах-залежного апоптозу і відповідно при цьому зростання частки ворсинок з “синцитіальними вузликами” та відповідне підвищення утворення інтервільозного фібриноїду. Разом з цим, змінюється співвідношення хоріальних ворсинок плаценти, яке вказує на погіршення обміну речовин між кров’ю матері та кров’ю плода, що додатково підтверджується зниженими показниками васкуляризації ворсинок плаценти та станом сполучної тканини ворсинок плаценти при пологах після 40 тижнів вагітності.

4. Аналіз результатів дослідження виявив, що поліморфізм гена ACE має вплив на перебіг вагітності більше 40 тижнів. Варто зазначити що частота генотипів DD та ID гена ACE загалом була подібною в обох групах дослідження, тоді як генотип II частіше зустрічався у групі контролю (жінки з вагітністю 37-40 тижнів) в порівнянні з основною групою, що опосередковано може свідчити про його сприятливу роль у фізіологічному завершенні вагітності. Також слід зазначити, що жінки з наявним генотипом DD мали найгірші показники кровотоку в артерії пуповини, що може служити прогностичним маркером виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів, що підтверджено ультразвуковими, доплерометричними та клінічними даними. В цілому, поліморфізм гена ACE визначає перебіг вагітності більше 40 тижнів, проте роль гена слід надалі вивчати.

5. Аналізуючи дані дослідження встановлено, що застосування розробленої схеми корекції у вагітних з пролонгованою або перенесеною вагітністю сприяє покращенню гемодинаміки фетоплацентарного комплексу. У вагітних з генотипом

II гена ACE ці зміни мали найбільш позитивний ефект, що підтверджено зниженням периферичного судинного опору та покращенням перфузії тканин плаценти. При аналізі результатів пологів на тлі застосування диференційної схеми корекції можна простежити тенденцію до зниження потреби використання кесарського розтину у вагітних із пролонгованою або перенешеною вагітністю (частота вагінальних пологів у основній групі складало 22 випадка (88%) порівняно з групою контролю – 20 (80%)). Отримані результати свідчать про ефективність запропонованої диференційованої тактики ведення вагітності та пологів щодо певної групи ризику виникнення функціональних змін в системі мати-плацента-плід при терміні вагітності більше 40 тижнів.

6. Підвищення S/D на 0,1 одиницю може підвищувати шанси виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів приблизно на 1,8-2,0%. Підвищення індексу резистентності на 0,1 одиницю супроводжується підвищенням на 1,4% шансів виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід. Підвищення пульсаційного індексу на 0,1 одиницю може збільшити шанси виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при вагітності більше 40 тижнів приблизно на 0,9-1,0%. Збільшення товщини плаценти на 1 мм знижує шанси виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід приблизно на 20%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Проводити комплексну оцінку клініко-анамнестичних факторів у вагітних після 37 тижнів гестації з метою формування групи підвищеного ризику пролонгованої та перенесеної вагітності, враховуючи акушерський анамнез, особливості перебігу вагітності та наявність супутньої патології.

2. Визначати поліморфізм гена ангіотензинперетворюючого ферменту (АСЕ), при цьому DD-генотип розглядати як генетичний предиктор підвищеного судинного опору у фетоплацентарному комплексі.

3. Виконувати ультразвукове дослідження з оцінкою товщини, структури та ступеня зрілості плаценти, фетометричних показників і об'єму навколоплідних вод для раннього виявлення ознак плацентарної дисфункції, враховуючи зменшення товщини плаценти та інволютивні зміни як прогностично несприятливі критерії.

4. Проводити доплерометричне дослідження кровотоку в артерії пуповини та, за необхідності, у маткових артеріях і середній мозковій артерії плода з визначенням систоло-діастолічного співвідношення, індексу резистентності та пульсаційного індексу, інтерпретуючи їх підвищення як ознаку порушення гемодинаміки та формування фетоплацентарної недостатності.

5. Здійснювати функціональну оцінку стану плода шляхом проведення кардіотокографії та визначення біофізичного профілю плода для своєчасного виявлення ознак гіпоксії та дистресу плода.

6. Застосовувати прогностичну модель, розроблену на основі клінічних, ультразвукових, доплерометричних та генетичних показників, для інтегральної оцінки ризику виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід при терміні вагітності більше 40 тижнів, що дозволяє індивідуалізувати тактику ведення та визначити оптимальні терміни розродження.

7. При встановленні високого ризику виникнення функціональних змін у системі мати-плацента-плід або наявності ознак плацентарної дисфункції та порушення гемодинаміки проводити інтенсивний динамічний моніторинг стану

плода та своєчасно вирішувати питання щодо індукції пологів або оперативного розродження.

8. Застосовувати патогенетично обґрунтовану терапію, що включає амінокислоти, антиагреганти та антиоксиданти, з метою покращення мікроциркуляції, зниження судинного опору та стабілізації функціонального стану фетоплацентарного комплексу.

9. Проводити корекцію супутньої соматичної та акушерської патології відповідно до чинних клінічних протоколів з метою зменшення негативного впливу на стан системи мати–плацента–плід.

10. Оцінку ефективності лікувально-профілактичних заходів здійснювати в динаміці з використанням ультразвукового, доплерометричного та кардіотокографічного моніторингу з урахуванням змін показників гемодинаміки та функціонального стану плода.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аль-Хасан ЯХ, Соловей ВМ. Фактори ризику розвитку перенесеної вагітності. In: Komarytsky ML, editor. The 10th International scientific and practical conference. Science and technology: problems, prospects and innovations; 2023 Jul 6-8; Osaka. Osaka: CPN Publishing Group; 2023, p. 36-8.
2. Андрійчук ТП. Оптимізація діагностики та профілактики гестаційних та перинатальних ускладнень у вагітних із обтяженим гінекологічним анамнезом [дисертація]. Київ; 2024. 145 с.
3. Андрійчук ТП, Сенчук АЯ, Чермак ВІ. Стан системи мати–плацента–плід у вагітних із обтяженим гінекологічним анамнезом. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;1:70-4. doi: [10.30841/2708-8731.1.2021.229719](https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2021.229719)
4. Артьоменко ВВ, Мніх ЛВ, Домакова НВ. Мікробіом жінки та акушерські і перинатальні ризики: що спільного? Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;6:37–45. doi: [10.30841/2708-8731.6.2023.289995](https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2023.289995)
5. Біволяріу АО, Каліновська ІВ. Особливості патогенезу розвитку плацентарної недостатності та порушень стану плода при перенесеній вагітності (огляд літератури). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2015;5(3):106-9. doi: [10.24061/2413-4260.V.3.17.2015.19](https://doi.org/10.24061/2413-4260.V.3.17.2015.19)
6. Богуславська НЮ. Клініко-патофізіологічне значення порушень матково-плацентарного кровообігу при перенесеній вагітності. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017;17(1):28-37.
7. Богуславська НЮ. Особливості гормонів фетоплацентарного комплексу при перенесеній вагітності. Запорізький медичний журнал. 2017;19(1):50-4. doi: [10.14739/2310-1210.2017.1.91636](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.1.91636)
8. Богуславська НЮ. Особливості прогнозування розвитку ускладнень вагітності і пологів у жінок із пролонгованою вагітністю. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017;17(2):86-91.

9. Богуславська НЮ. Прогнозування ускладнень вагітності та пологів у жінок групи ризику з переношування вагітності [автореферат]. Дніпро; 2018. 23 с.

10. Бондаренко ЮМ. Особливості імуногістохімічних маркерів стовбурових клітин CD-117, CD-44 в плацентах жінок на тлі хронічного стресу. Репродуктивна ендокринологія. 2022;3:71-9. doi: [10.18370/2309-4117.2022.65.71-79](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.65.71-79)

11. 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](https://doi.org/10.26693/jmbs05.02.007)

12. Вигівська ЛМ, Майданник ІВ, Чорна ОО, Усевич ІА, Пучко МС, Момот АА, та ін. Зміни гемодинаміки в системі мати–плацента–плід залежно від фактора безпліддя та менеджмент вагітних після застосування репродуктивних технологій. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;8:76-83. doi: [10.30841/2708-8731.8.2024.320089](https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2024.320089)

13. Воробйова П , Скрипченко НЯ, Ткаченко ВБ, Толкач СМ, Раздайбедін СМ. Особливості розвитку запальних реакцій у плаценті при пологах на різних термінах гестації. Репродуктивна ендокринологія. 2020;3:44-8. doi: [10.18370/2309-4117.2020.53.44-48](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.53.44-48)

14. Герасімова ТВ, Морозова ОВ, Гопчук ОМ. Профілактика репродуктивних втрат при плацентарній дисфункції. Здоров'я жінки. 2017;4:35-40. doi: [10.15574/HW.2017.120.35](https://doi.org/10.15574/HW.2017.120.35)

15. Гошовська АВ. Профілактика і лікування плацентарної дисфункції у вагітних на тлі запальних захворювань жіночих статевих органів (огляд літератури). Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2022;31:17-9.

16. Гошовська АВ, Федоряк ІМ. Гестаційні ускладнення у жінок з переношеною вагітністю. In: Komarytskyu ML, editor. The 10th International scientific and practical conference. Modern directions of scientific research development; 2022 Mar 23-25; Chicago. Chicago: BoScience Publisher; 2022, p. 48-51.

17. Громова АМ, Бережна ВА, Ляховська ТЮ, Кетова ОМ, Шафарчук ВМ. Особливості перебігу вагітності, пологів та морфофункціонального стану плаценти у жінок з затримкою внутрішньоутробного росту плода. Актуальні

проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 21(3):11-6. doi: [10.31718/2077-1096.21.3.11](https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.3.11)

18. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). Київ: Вістка; 2018. 208 с.

19. Дейніченко ОВ, Круть ЮЯ. Сучасні проблеми фармакоterapiї плацентарної недостатності та затримки росту плода. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакоterapiї та призначення лікарських засобів; 2020 Бер 12-13; Харків. Харків; 2020, с. 220-2.

20. Дерба КІ, Щуревська ОД. Патоморфологічні зміни плаценти у вагітних зі статусом внутрішньо переміщених осіб. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025;1:82-8. doi: [10.30841/2708-8731.1.2025.323720](https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2025.323720)

21. Дука ЮМ, Ющенко МІ. Профілактика і прогнозування розвитку плацента-асоційованих ускладнень у пацієнтки з обтяженим тромботичним та акушерським анамнезом (клінічний випадок). Український журнал Здоров'я жінки. 2022;5:35-8. doi: [10.15574/HW.2022.162.35](https://doi.org/10.15574/HW.2022.162.35)

22. Жабченко ІА, Ліщенко ІС, Буран ВВ. Особливості обміну сполучної тканини та деяких мікроелементів у вагітних із ризиком переносування. Репродуктивна ендокринологія. 2020;1:37-41. doi: [10.18370/2309-4117.2020.51.37-41](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.51.37-41)

23. Жабченко ІА, Ліщенко ІС. Особливості перебігу вагітності у жінок з пролонгованою та перенешеною вагітністю (дані ретроспективного аналізу). Здоров'я жінки. 2019;2:61-6. doi: [10.15574/HW.2019.138.61](https://doi.org/10.15574/HW.2019.138.61)

24. Жабченко ІА, Яремко ГЄ, Ліщенко ІС, Дзюба ОМ, Коваленко ТМ. Ехографічні особливості фетоплацентарного комплексу у жінок з перенешеною вагітністю. Перинатологія і Педіатрія. 2015;2:25-9. doi: [10.15574/PP.2015.62.25](https://doi.org/10.15574/PP.2015.62.25)

25. Жилка НЯ, Щербінська ОС, Гойда НГ, Голубчиков МВ. Вплив вітчизняних стратегій щодо збереження репродуктивного здоров'я на поліпшення демографічної ситуації в Україні. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;4:8-15. doi: [10.30841/2708-8731.4.2024.308990](https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2024.308990)

26. Жук СІ, Андреїшина ДД. Дослідження структури та функцій плаценти: перспективи для розуміння проблем вагітності. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;5:53–9. doi: [10.30841/2708-8731.5.2024.310395](https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2024.310395)

27. Жук СІ, Щуревська ОД, Андрешшина ДД, Дерба КІ. Ризики, ускладнення та перинатальні наслідки вагітності в контексті медичних і соціальних викликів війни: досвід України. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025;3:26–35. doi: [10.30841/2708-8731.3.2025.331478](https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2025.331478)

28. Зелінка-Хобзей ММ. Ендотеліальний фактор росту судин як маркер ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок із ожирінням. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(2):50-4. doi: [10.31718/2077-1096.20.2.50](https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.2.50)

29. Зелінка-Хобзей ММ. Роль ендотеліальної дисфункції у патогенезі пізніх гестозів у вагітних з ожиріння [дисертація]. Полтава; 2022. 335 с.

30. Каліновська ІВ. Генетичні аспекти невиношування вагітності. Буковинський медичний вісник. 2016;20(2):35-8. doi: [10.24061/2413-0737.XX.2.78.2016.69](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XX.2.78.2016.69)

31. Коваленко Т. Комплексна фізична та психоемоційна підготовка жінок до пологів з ризиком переносування. Спортивна медицина, фізична терапія та ерготерапія. 2020;1:74-9. doi: [10.32652/spmed.2020.1.74-79](https://doi.org/10.32652/spmed.2020.1.74-79)

32. Козар ОМ. Параметри васкуляризації хоріальних ворсинок плаценти при пологах більше 40 тижнів. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. З між нар. участю Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених; 2025 Лис 5-6; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2025, с. 29-30.

33. Козар ОМ, Каліновська ІВ. Переношена вагітність в сучасному акушерстві. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(4):120-8. doi: [10.24061/1727-0847.22.4.2023.56](https://doi.org/10.24061/1727-0847.22.4.2023.56)

34. Козар ОМ, Каліновська ІВ. Пролонгування вагітності більше 40 тижнів: чинники ризику. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених з між нар участю Досягнення та перспективи розвитку медицини та

фармації. Погляд молодих вчених; 2024 Лис 6-7; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2024, с. 21.

35. Козар ОМ. Сучасні уявлення про патогенетичні аспекти перенесеної вагітності. Огляд літератури. В: Матеріали підсумкової 105-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2024 Лют 05, 07, 12; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2024, с. 247-8.

36. Козар ОМ, Каліновська ІВ. Фактори ризику пролонгування вагітності більше 40 тижнів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(4):39-46. doi: [10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.9](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.9)

37. Козар ОМ. Genetic aspects of fetoplacental blood flow regulation: the role of the ace gene in pregnancies lasting more than 40 weeks. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених; 2025 Лис 5-6; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2025, с. 30.

38. Корчинська ОО, Черняк ММ, Андрашчікова С, Жултакова С, Рібарова Л. Профілактика та лікування плацентарної дисфункції в сучасному акушерстві. Україна. Здоров'я нації. 2016;4:171-5.

39. Кравченко ОВ. Алгоритм діагностики та лікування первинної плацентарної дисфункції у вагітних груп ризику. Репродуктивна ендокринологія. 2021;5:33-8. doi: [10.18370/2309-4117.2021.61.33-38](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.61.33-38)

40. Кравченко ОВ. Плацентарна дисфункція як базова патологія перинатальних ускладнень. Репродуктивна ендокринологія. 2021;2:98-102. doi: [10.18370/2309-4117.2021.58.107-112](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.58.107-112)

41. Кравченко ОВ. Спосіб діагностики та лікування первинної плацентарної дисфункції у вагітних груп ризику. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я від 09.11.2021 р. № 2/22. Чернівці: БДМУ; 2022.

42. Кузьмин НВ. Рівні ФНП- α , ШЛ-1, ІЛ-1 β та кальциферолу та їх взаємозв'язок як маркери ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок з

пreekламписією. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;4:76–81. doi: [10.30841/2708-8731.9-10.2021.252600](https://doi.org/10.30841/2708-8731.9-10.2021.252600)

43. Леміш НЮ. Гістоморфологічні параметри плаценти при вагітності, ускладненою великими акушерськими синдромами, що клінічно проявлялися пreekламписією. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2023;3(3):14-21. doi: [10.52705/2788-6190-2023-03-2](https://doi.org/10.52705/2788-6190-2023-03-2)

44. Леміш НЮ. Клінічна ефективність профілактики великих акушерських синдромів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;9-10:88–93. doi: [10.30841/2708-8731.9-10.2021.252600](https://doi.org/10.30841/2708-8731.9-10.2021.252600)

45. Леміш НЮ. Морфологічні особливості посліду у жінок групи високого ризику щодо розвитку великих акушерських синдромів після прегравідарної підготовки. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2025;5(2-1):54-61. doi: [10.52705/2788-6190-2024-02-01](https://doi.org/10.52705/2788-6190-2024-02-01)

46. Леміш НЮ. Особливості гемодинаміки в системі «мати-плацента-плід» у жінок, які мали ускладнення з групи великих акушерських синдромів, що клінічно проявлялися плацентарною недостатністю. Український журнал Здоров'я жінки. 2023;6:20-5. doi: [10.15574/HW.2023.169.20](https://doi.org/10.15574/HW.2023.169.20)

47. Леміш НЮ. Особливості гормональної функції плаценти в жінок, які мали ускладнення з групи великих акушерських синдромів, що клінічно проявлялися плацентарною недостатністю. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2024;1:38-44. doi: [10.15574/PP.2024.97.38](https://doi.org/10.15574/PP.2024.97.38)

48. Леміш НЮ. Фетоплацентарний комплекс і «великі акушерські синдроми». Український журнал Здоров'я жінки. 2022;6:26-31. doi: [10.15574/HW.2022.163.26](https://doi.org/10.15574/HW.2022.163.26)

49. Ліщенко ІС. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з ризиком переносування [дисертація]. Київ; 2020. 239 с.

50. Лоскутова Т. Сучасний менеджмент та профілактика перенесеної вагітності. Грааль науки. 2023;24:729-33. doi: [10.36074/grail-of-science.17.02.2023.131](https://doi.org/10.36074/grail-of-science.17.02.2023.131)

51. Макарчук ОМ, Жураківська ОЯ, Островська ОМ, Римарчук МІ, Геник НІ, Остафійчук СО. Дисбаланс ангиогенезу як відправна точка формування плацентарної дисфункції та гестаційних ускладнень у пацієток із патологією навколоплідного середовища. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;1:5-20. doi: [10.30841/2708-8731.1.2023.276243](https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2023.276243)

52. Маланчук ЛМ, Маланчук АС, Мартинюк ВМ, Маланчук СЛ, Франчук МО, Гірін СВ, та ін. Дисфункція плаценти, як фактор ускладненого перебігу вагітності: від теорії до практики. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;1:89-94. doi: [10.11603/1811-2471.2022.v.i1.12993](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i1.12993)

53. Марічереда ВГ, Надворна ОМ, Рожковська НМ. Біомаркери дисфункції плаценти. Клінічний досвід. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;5:84-9. doi: [10.30841/2708-8731.5.2024.310398](https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2024.310398)

54. Маркін ЛБ, Суслікова ЛВ, Шатилович КЛ, Матвієнко ОО, Сегедій ЛІ. Сучасні аспекти ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології. Львів; 2018. 111 с.

55. Маркін ЛБ, Ященко ЛМ. Морфофункціональні аспекти плаценти і переношена вагітність (огляд літератури). The scientific heritage. 2020;48:71-5.

56. Маркін ЛБ, Ященко ЛМ. Морфофункціональні особливості плаценти при переношеній вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;2:53-60. doi: [10.11603/24116-4944.2017.2.7693](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2017.2.7693)

57. Маркін ЛБ, Ященко ЛМ. Плацентарна недостатність як фактор ризику перенесення вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;1:114-8. doi: [10.11603/24116-4944.2019.1.9871](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.1.9871)

58. Маркін ЛБ, Ященко ЛМ. Пролонгована та переношена вагітність. Клініко-морфологічні аспекти. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;1:93-7. doi: [10.11603/24116-4944.2016.1.6008](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2016.1.6008)

59. Мартич АМ, Говсєєв ДО. Прогностична цінність ультразвукових параметрів шийки матки для успішної індукції пологів у жінок із ризиком переносування вагітності. Український журнал Здоров'я жінки. 2023;6:20-5. doi: [10.15574/HW.2025.3\(178\).1217](https://doi.org/10.15574/HW.2025.3(178).1217)

60. Мельник ЮМ, Шляхтіна АО. Ранні предиктори плацентарної дисфункції. Здоров'я жінки. 2016;8:25-8. doi: [10.15574/HW.2016.114.10](https://doi.org/10.15574/HW.2016.114.10)

61. Міщенко ВП, Руденко ІВ, Голубенко МЮ, Тумасян КП. Профілактика плацентарної дисфункції, шляхом застосування фолатів. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;1:93–6. doi: [10.11603/24116-4944.2018.1.8794](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2018.1.8794)

62. Назаренко ЛГ. Стратегія перинатального ризику: невирішені та дискусійні питання. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2021;5-6:20-2.

63. Овчарук ВВ. Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та профілактики плацентарної дисфункції [дисертація]. Тернопіль; 2017. 213 с.

64. Овчарук ВВ, Бойчук АВ, Хлібовська ОІ. Динаміка показників антиоксидантної системи та перекисного окислення ліпідів у вагітних з дисфункцією плаценти під впливом комплексної терапії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2017;3:112-6. doi: [10.11603/1811-2471.2017.v1.i3.8173](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2017.v1.i3.8173)

65. Ошовський ВІ. Аналіз результатів ретроспективного когортного дослідження перебігу вагітностей, пологів та післяпологового періоду у пацієнток з групи високого перинатального ризику для виявлення факторів несприятливих наслідків та побудови прогностичної моделі плодови. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;2:47–52. doi: [10.30841/2708-8731.2.2021.232552](https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2021.232552)

66. Паньків ТВ, Хмара ТВ, Заморський П, Коваль ЮЮ, Власова ОВ, Скрипник ВМ. Анатомо-функціональний і патологічний аспекти механізмів взаємодії системи «мати-плацента-плід». Сучасна педіатрія. Україна. 2025;2:111-8. doi: [10.15574/SP.2025.2\(146\).111118](https://doi.org/10.15574/SP.2025.2(146).111118)

67. Пашинська К. Сучасні підходи до медикаментозної терапії фетоплацентарної недостатності. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2020;1:11-3.

68. Печеряга СВ, Маринчина ІМ. Гормональна функція фетоплацентарного комплексу у вагітних при низькому розміщенні хоріона. Український журнал Здоров'я жінки. 2022;3:31-5. doi: [10.15574/HW.2022.160.31](https://doi.org/10.15574/HW.2022.160.31)

69. Пилипенко АВ, Медведь ВІ. До питання про клініко-предиктивну цінність співвідношення sFlt-1:PIGF для передбачення плацентарної дисфункції. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;7:21–9. doi: [10.30841/2708-8731.7.2022.272468](https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272468)

70. Поладич ІВ, Говсєєв ДО. Ментальне здоров'я вагітних: сучасні реалії. Український журнал Здоров'я жінки. 2024;2:19-25. doi: [10.15574/HW.2024.171.19](https://doi.org/10.15574/HW.2024.171.19)

71. Пучков ВА, Круть ЮЯ. Затримка росту плода в структурі перинатальних втрат. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2020;1:34-7. doi: [10.15574/PP.2020.81.34](https://doi.org/10.15574/PP.2020.81.34)

72. Пшенична МІ, Гошовська АВ. Пролонгована вагітність. Інструментальні показники. In: Proceedings of the II International Scientific and Practical Conference Theoretical and practical aspects of modern scientific research; 2023 Apr 28; Seoul, South Korea. Seoul; 2023, p. 279-82. doi: [10.36074/logos-28.04.2023.88](https://doi.org/10.36074/logos-28.04.2023.88)

73. Романенко ТГ. Плацентарна дисфункція як предиктор невиношування вагітності. Репродуктивна ендокринологія. 2017;1:77-82. doi: [10.18370/2309-4117.2017.33.77-82](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.33.77-82)

74. Рубан ЯА. Плацентарна дисфункція після дороміжних репродуктивних технологій: прогнозування, тактика ведення вагітності і розродження [автореферат]. Київ; 2021. 40 с.

75. Рубан ЯА. Тактика прогнозування формування плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоров'я жінки. 2019;6:80-3. doi: [10.15574/HW.2019.142.80](https://doi.org/10.15574/HW.2019.142.80)

76. Селюкова НЮ. Вплив фетоплацентарної недостатності на стан плода. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(1):85-90. doi: [10.26693/jmbs05.01.085](https://doi.org/10.26693/jmbs05.01.085)

77. Селюкова НЮ, Кустова СП, Бойко МО, Бречка НМ, Коренева ЄМ, Місюра КВ. Плацентарна недостатність: стан проблеми та засоби ранньої профілактики її наслідків. Одеський медичний журнал. 2019;2-3:40–5.

78. Сенчук АЯ, Чермак ВІ, Заболотна АВ, Андрійчук ТП. Результати ехографії фетоплацентарного комплексу у вагітних із ускладненим перебігом

гестації. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;1:138-43. doi: [10.11603/24116-4944.2021.1.12369](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.1.12369)

79. Сусідко ОМ. Прогнозування та діагностика ускладнень гестації у жінок з високим перинатальним ризиком. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2025;5(2-1):54-61. doi: [10.52705/2788-6190-2025-02.1-05](https://doi.org/10.52705/2788-6190-2025-02.1-05)

80. Сусідко ОМ. Тактика прогнозування плацентарної дисфункції у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2022;4(2):97-102. doi: [10.52705/2788-6190-2022-04-12](https://doi.org/10.52705/2788-6190-2022-04-12)

81. Суханова АА, Савченко СЄ, Карлова ОО, Онищик ЛМ. Нові можливості комплексної терапії плацентарної дисфункції. Жіночий лікар. 2020;2:30–5.

82. Тертишник ДЮ, Прокопюк ОС, Прокопюк ВЮ, Лазуренко ВВ, Борзенкова ІВ, Черняк ОЛ. Морфологічні особливості плаценти від вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом. Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;7(1):79-85. doi: [10.26693/jmbs07.01.079](https://doi.org/10.26693/jmbs07.01.079)

83. Тимошук КВ, Загородня ОС. Перинатальні ускладнення передчасного розриву плодових оболонок залежно від лабораторних маркерів амніотичних вод. Український журнал Здоров'я жінки. 2024;5:37-41. doi: [10.15574/HW.2024.5\(174\).3741](https://doi.org/10.15574/HW.2024.5(174).3741)

84. Тишко КМ. Особливості гормонального профілю системи «мати-плацента-плід» при доношеній вагітності в жінок із різними типами ожиріння. Акушерство, гінекологія, генетика. 2020;2:38-43.

85. Ус ІВ, Жук СІ, Демянюк СВ. Оцінювання системи гемостазу у вагітних із плацентарною дисфункцією методом ротаційної тромбоеластометрії. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;3:6-11. doi: [10.30841/2708-8731.3.2022.262365](https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2022.262365)

86. Ус ІВ, Жук СІ, Корольова ДС, Платонов ОМ, Царик ЮО. Тромбоцитарний гемостаз за реалізації плацентарної дисфункції. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;6:6–12. doi: [10.30841/2708-8731.6.2022.267676](https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2022.267676)

87. Фетісов ВС. Пакет статистичного аналізу даних STATISTICA. Ніжин; 2018. 114 с.

88. Хлібовська ОІ, Бойчук АВ, Дживак ВГ, Геряк СМ. Нові підходи до діагностики та корекція порушень у вагітних із плацентарною дисфункцією. Медична та клінічна хімія. 2022;2:86–91. doi: [10.11603/mcsh.2410-681X.2022.i2.13211](https://doi.org/10.11603/mcsh.2410-681X.2022.i2.13211)

89. Хміль СВ, Маланчук ЛМ, Франчук УЯ. Преконцепційний відбір жінок групи високого ризику розвитку пізнього гестозу (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;2:98-102. doi: [10.11603/24116-4944.2019.2.10911](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.2.10911)

90. Хміль СВ, Франчук УЯ, Корда ІВ. Ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок із пізнім гестозом на тлі метаболічного синдрому. Вісник наукових досліджень. 2018;4:94-7. doi: [10.11603/2415-8798.2018.4.9816](https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.4.9816)

91. Хомінська ЗБ, Жабченко ІА, Діденко ЛВ, Ліщенко ІС, Буткова ОІ, Близнюк ЗВ. Особливості балансу прогестерон/естрогени у жінок із переносною, пролонгованою та фізіологічною вагітністю. Здоров'я жінки. 2015;2:76-8.

92. Черняк ММ, Корчинська ОО. Особливості формування системи «мати-плацента-плід» при плацентарній дисфункції. Проблеми клінічної педіатрії. 2016;3-4:75-9.

93. Шаргородська ЄБ, Меленчук ЛМ. Невиношування вагітності: сучасний погляд. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української стоматологічної академії. 2022;22(2):116-21. doi: [10.31718/2077-1096.22.2.116](https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.2.116)

94. Щербина МО, Аралов ОМ, Аралова ВО. Оптимізація патогенетичного лікування захисної функції плаценти у жінок з плацентарною недостатністю. В: Матеріали VI Міжнар. наук.-практ. конф. Пріоритетні напрямки перинатальної медицини; 2025 Кві 18; Харків. Харків; 2025, с. 62-4.

95. Юр'єва ЛМ. Особливості функціонального стану системи мати-плацента-плід у вагітних із плацентарною дисфункцією. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2018;17(3):24-8. doi: [10.24061/1727-0847.17.3.2018.4](https://doi.org/10.24061/1727-0847.17.3.2018.4)

96. Явір ВС. Оптимізація методів діагностики та лікування плацентарної дисфункції у жінок з гестаційним діабетом [дисертація]. Київ; 2024. 154 с.

97. Яроцька ЮО, Загородня ОС. Морфологія плаценти - від теорії до практики. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;9-10:671–72. doi: [10.30841/2708-8731.9-10.2021.252595](https://doi.org/10.30841/2708-8731.9-10.2021.252595)

98. Ященко ЛМ. Сучасні уявлення про патогенетичні та прогностичні аспекти пролонгованої і перенесеної вагітності. Morphologia. 2018;12(3):7-18. doi: [10.26641/1997-9665.2018.3.7-18](https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.3.7-18)

99. Aderoba AK, Nasir N, Quigley M, Impey L, Rivero-Arias O, Kurinczuk JJ. Late pregnancy ultrasound parameters identifying fetuses at risk of adverse perinatal outcomes: a protocol for a systematic review of systematic reviews. BMJ Open [Internet]. 2022[cited 2025 Nov 30];12(3):e058293. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8943771/pdf/bmjopen-2021-058293.pdf> doi: [10.1136/bmjopen-2021-058293](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-058293)

100. Aggarwal N, Sharma GL. Fetal ultrasound parameters: Reference values for a local perspective. Indian J Radiol Imaging. 2020;30(2):149-55. doi: [10.4103/ijri.ijri_287_19](https://doi.org/10.4103/ijri.ijri_287_19)

101. Agrawal S, Parks WT, Zeng HD, Ravichandran A, Ashwal E, Windrim RC, et al. Diagnostic utility of serial circulating placental growth factor levels and uterine artery Doppler waveforms in diagnosing underlying placental diseases in pregnancies at high risk of placental dysfunction. Am J Obstet Gynecol. 2022;227(4):618. doi: [10.1016/j.ajog.2022.05.043](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.05.043)

102. Al Darwish FM, Meijerink L, Coolen BF, Strijkers GJ, Bekker M, Lely T, et al. From Molecules to Imaging: Assessment of Placental Hypoxia Biomarkers in Placental Insufficiency Syndromes. Cells [Internet]. 2023[cited 2025 Nov 09];12(16):2080. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10452979/pdf/cells-12-02080.pdf> doi: [10.3390/cells12162080](https://doi.org/10.3390/cells12162080)

103. Alqahtani A, Almayouf M, Butt A, Bawahab MA, Billa S, Maqsood B, et al. Midterm Outcome of Early Pregnancy Versus Late Pregnancy After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. Obes Surg. 2024;34(5):1630-8. doi: [10.1007/s11695-024-07160-1](https://doi.org/10.1007/s11695-024-07160-1)

104. Alkmark M, Keulen JKJ, Kortekaas JC, Bergh C, van Dillen J, Duijnhoven RG, et al. Induction of labour at 41 weeks or expectant management until 42 weeks: a systematic review and an individual participant data meta-analysis of randomised trials. *PLoS Med* [Internet]. 2020[cited 2025 Nov 22];17:e1003436. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7723286/pdf/pmed.1003436.pdf>
doi: [10.1371/journal.pmed.1003436](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003436)
105. Alkmark M, Wennerholm UB, Saltvedt S, Bergh C, Carlsson Y, Elden H, et al. Induction of labour at 41 weeks of gestation versus expectant management and induction of labour at 42 weeks of gestation: A cost-effectiveness analysis. *BJOG*. 2022;129(13):2157-65. doi: [10.1111/1471-0528.16929](https://doi.org/10.1111/1471-0528.16929)
106. Andreescu M. Correlation Between Maternal-Fetus Interface and Placenta-Mediated Complications. *Cureus* [Internet]. 2024[cited 2025 Sep 27];16(6):e62457. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11180486/pdf/cureus-0016-00000062457.pdf> doi: [10.7759/cureus.62457](https://doi.org/10.7759/cureus.62457)
107. Andersson CB, Petersen JP, Johnsen SP, Jensen M, Kesmodel US. Risk of complications in the late vs early days of the 42nd week of pregnancy: A nationwide cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(2):200-11. doi: [10.1111/aogs.14299](https://doi.org/10.1111/aogs.14299)
108. Andersson CB, Petersen JP, Johnsen SP, Kesmodel US. Risk of complications in late term pregnancies adjusted for induction of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(7):840. doi: [10.1111/aogs.14357](https://doi.org/10.1111/aogs.14357)
109. Andriichuk TP. Prevention of complications of pregnancy and childbirth of patients with a burdensome gynecological anamnesis. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021;6:56–60. doi: [10.30841/2708-8731.6.2021.244380](https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2021.244380)
110. Andriichuk T, Gavriushov D, Senchuk A, Volodymyr C. Pathomorphological and Ultrastructural Placental Changes in Women with a High Risk of Placental Insufficiency. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. 2021;25(3):84-9.
111. Antonelli A, Capuani S, Ercolani G, Dolciami M, Ciulla S, Celli V, et al. Human placental microperfusion and microstructural assessment by intra-voxel incoherent motion MRI for discriminating intrauterine growth restriction: a pilot study. *J*

Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(25):9667-74. doi:
[10.1080/14767058.2022.2050365](https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2050365)

112. Anuk AT, Tanacan A, Erol SA, Alkan M, Altinboga O, Celen S, et al. Value of shear-wave elastography and cerebral-placental-uterine ratio in women diagnosed with preeclampsia and fetal growth restriction in prediction of adverse perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):10001-9. doi:
[10.1080/14767058.2022.2081804](https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2081804)

113. Aplin JD, Myers JE, Timms K, Westwood M. Tracking placental development in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(9):479-94. doi:
[10.1038/s41574-020-0372-6](https://doi.org/10.1038/s41574-020-0372-6)

114. Armstrong-Buisseret L, Mitchell E, Hepburn T, Duley L, Thornton JG, Roberts TE, et al. Reduced fetal movement intervention Trial-2 (ReMIT-2): protocol for a pilot randomised controlled trial of standard care informed by the result of a placental growth factor (PlGF) blood test versus standard care alone in women presenting with reduced fetal movement at or after 36⁺⁰ weeks gestation. *Trials.* 2018;19(1):531. doi:
[10.1186/s13063-018-2859-1](https://doi.org/10.1186/s13063-018-2859-1)

115. Armstrong-Buisseret L, Godolphin PJ, Bradshaw L, Mitchell E, Ratcliffe S, Storey C, Heazell AEP. Standard care informed by the result of a placental growth factor blood test versus standard care alone in women with reduced fetal movement at or after 36⁺⁰ weeks' gestation: a pilot randomised controlled trial. *Pilot Feasibility Stud.* 2020;6:23. doi: [10.1186/s40814-020-0561-z](https://doi.org/10.1186/s40814-020-0561-z)

116. Artemieva KA, Nizyaeva NV, Baev OR, Romanov AY, Khlestova GV, Boltovskaya MN, et al. Regulation of the Placental Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Early- and Late-Onset Preeclampsia. *Dokl Biochem Biophys.* 2022;507(1):256-63. doi: [10.1134/s1607672922060011](https://doi.org/10.1134/s1607672922060011)

117. Arruda Correia ML, Peixoto Filho FM, Gomes Júnior SC, de Jesus GR. Effects of osteopathic manipulative treatment on maternal-fetal hemodynamics in third trimester pregnant women: A prospective study. *PLoS One* [Internet]. 2024[cited 2025 Sep 29];19(3):e0300514. Available from:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10954147/pdf/pone.0300514.pdf> doi:
[10.1371/journal.pone.0300514](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300514)

118. Ashwal E, Ferreira F, Mei-Dan E, Aviram A, Sherman C, Zaltz A, et al. The accuracy of Fetoplacental Doppler in distinguishing between growth restricted and constitutionally small fetuses. *Placenta*. 2022;120:40-8. doi:
[10.1016/j.placenta.2022.02.007](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.02.007)

119. Attali I, Cormier J, Goffinet F, Ray CL. Does induction of labor without a medical indication explain the overall increase in the induction rate: an observational study before and after the ARRIVE trial. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2025[cited 2025 Sep 12];25(1):349. Available from:
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11934459/pdf/12884_2025_Article_7403.pdf
doi: [10.1186/s12884-025-07403-8](https://doi.org/10.1186/s12884-025-07403-8)

120. Austdal M, Silva GB, Bowe S, Thomsen LCV, Tangerås LH, Bjørge L, et al. Metabolomics Identifies Placental Dysfunction and Confirms Flt-1 (FMS-Like Tyrosine Kinase Receptor 1) Biomarker Specificity. *Hypertension*. 2019;74(5):1136-43. doi:
[10.1161/hypertensionaha.119.13184](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.13184)

121. Avdiyovski H, Haith-Cooper M, Scally A. Membrane sweeping at term to promote spontaneous labour and reduce the likelihood of a formal induction of labour for postmaturity: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(1):54-62. doi: [10.1080/01443615.2018.1467388](https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1467388)

122. Baradwan S, Alshahrani MS, Khadawardi K, Ghazi A, Badghish E, Alsawy IR, et al. Twice-Weekly Versus Once-Weekly Membrane Sweeping in the Prevention of Post-Term Pregnancy: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Reprod Sci*. 2024;31(1):56-65. doi: [10.1007/s43032-023-01298-6](https://doi.org/10.1007/s43032-023-01298-6)

123. Blecher Y, Michaan N, Baransi S, Baruch Y, Yogev Y. Against medical advice for induction of labor due to post-term pregnancies - the impact on pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(20):3979-83. doi:
[10.1080/14767058.2020.1845645](https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1845645)

124. Bhattacharya A, Freedman AN, Avula V, Harris R, Liu W, Pan C, et al. Placental genomics mediates genetic associations with complex health traits and disease. *Nat Commun.* 2022;13(1):706. doi: [10.1038/s41467-022-28365-x](https://doi.org/10.1038/s41467-022-28365-x)

125. Boelig RC, Orzechowski KM, Suhag A, Berghella V. Second trimester cervical length and prolonged pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(24):4088-91. doi: [10.3109/14767058.2016.1159191](https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1159191)

126. Boujenah J, Benoit B, Djafer R, Raiga J, Benoist G, Carbonne B. Fetal monitoring in pregnancies at and beyond 41 completed weeks: Prospective blind observational study of the use of umbilical and middle cerebral artery Doppler. *J Gynecol Obstet Hum Reprod [Internet].* 2025[cited 2025 Oct 11];55(1):103054. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468784725001515?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.jogoh.2025.103054](https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2025.103054)

127. Brandt JS, Ananth CV. Placental abruption at near-term and term gestations: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(5S):S1313-29. doi: [10.1016/j.ajog.2022.06.059](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.06.059)

128. Bruinsma A, Keulen JK, van Eekelen R, van Wely M, Kortekaas JC, van Dillen J, et al. Cost-effectiveness analysis of induction of labour at 41 weeks and expectant management until 42 weeks in low risk women (INDEX trial). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X [Internet].* 2023[cited 2025 Sep 30];17:100178. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9900343/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.eurox.2023.100178](https://doi.org/10.1016/j.eurox.2023.100178)

129. Bruinsma A, Keulen JK, Kortekaas JC, van Dillen J, Duijnhoven RG, Bossuyt PM, et al. Elective induction of labour and expectant management in late-term pregnancy: A prospective cohort study alongside the INDEX randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X [Internet].* 2022[cited 2025 Oct 23];16:100165. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9574420/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.eurox.2022.100165](https://doi.org/10.1016/j.eurox.2022.100165)

130. Budal EB, Kessler J, Eide GE, Ebbing C, Collett K. Placental pathology and neonatal morbidity: exploring the impact of gestational age at birth. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1):201. doi: [10.1186/s12884-024-06392-4](https://doi.org/10.1186/s12884-024-06392-4)

131. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S745-61. doi: [10.1016/j.ajog.2017.11.577](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.577)

132. Carroll A, Desforges M, Jones CJP, Heazell AEP. Morphological and functional changes in placentas from prolonged pregnancies. *Placenta*. 2022;125:29-35. doi: [10.1016/j.placenta.2022.01.009](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.01.009)

133. Cavanagh E, Crawford K, Hong JGS, Fontanarosa D, Edwards C, Wille ML, et al. The Relationship between Placental Shear Wave Elastography and Fetal Weight-A Prospective Study. *J Clin Med* [Internet]. 2024[cited 2025 Sep 14];13(15):4432. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11313635/pdf/jcm-13-04432.pdf> doi: [10.3390/jcm13154432](https://doi.org/10.3390/jcm13154432)

134. Chaemsaitong P, Gil MM, Chaiyasit N, Cuenca-Gomez D, Plasencia W, Rolle V, et al. Accuracy of placental growth factor alone or in combination with soluble fms-like tyrosine kinase-1 or maternal factors in detecting preeclampsia in asymptomatic women in the second and third trimesters: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;229(3):222-47. doi: [10.1016/j.ajog.2023.03.032](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.03.032)

135. Chiavaroli V, Cutfield WS, Derraik JGB. Late Arrivals, Early Health Warnings: Post-Term Birth and Adverse Weight and Metabolic Trajectories. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2025;39(1):41-2. doi: [10.1111/ppe.13154](https://doi.org/10.1111/ppe.13154)

136. Cindrova-Davies T, Sferruzzi-Perri AN. Human placental development and function. *Semin Cell Dev Biol*. 2022;131:66-77. doi: [10.1016/j.semcdb.2022.03.039](https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.03.039)

137. Clark A, Flouri D, Mufti N, James J, Clements E, Aughwane R, et al. Developments in functional imaging of the placenta. *Br J Radiol* [Internet]. 2023[cited 2025 Sep 15];96(1147):20211010. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10321248/pdf/bjr.20211010.pdf> doi: [10.1259/bjr.20211010](https://doi.org/10.1259/bjr.20211010)

138. Costa ML. The Placenta and its Underestimated Role in Clinical Practice and Research. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022;44(6):557-9. doi: [10.1055/s-0042-1750156](https://doi.org/10.1055/s-0042-1750156)

139. Covarrubias A, Aguilera-Olguín M, Carrasco-Wong I, Pardo F, Díaz-Astudillo P, Martín SS. Feto-placental Unit: From Development to Function. *Adv Exp Med Biol.* 2023;1428:1-29. doi: [10.1007/978-3-031-32554-0_1](https://doi.org/10.1007/978-3-031-32554-0_1)

140. Cromb D, Hall M, Story L, Shangaris P, Al-Adnani M, Rutherford MA, et al. Clinical value of placental examination for paediatricians. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2024;109(4):362-70. doi: [10.1136/archdischild-2023-325674](https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-325674)

141. Dall'Asta A, Kumar S. Prelabor and intrapartum Doppler ultrasound to predict fetal compromise. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021;3(6S):100479. doi: [10.1016/j.ajogmf.2021.100479](https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100479)

142. Dall'Asta A, Melito C, Morganelli G, Lees C, Ghi T. Determinants of placental insufficiency in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(2):152-7. doi: [10.1002/uog.26111](https://doi.org/10.1002/uog.26111)

143. Dathan-Stumpf A, Czarnowsky V, Hein V, Andraczek T, Stepan H. Real-world data on the clinical use of angiogenic factors in pregnancies with placental dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1037-47. doi: [10.1016/j.ajog.2020.10.028](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.028)

144. Davenport BN, Wilson RL, Jones HN. Interventions for placental insufficiency and fetal growth restriction. *Placenta.* 2022;125:4-9. doi: [10.1016/j.placenta.2022.03.127](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.03.127)

145. David AL, Spencer RN. Clinical Assessment of Fetal Well-Being and Fetal Safety Indicators. *J Clin Pharmacol.* 2022;62(Suppl 1):S67-S78. doi: [10.1002/jcph.2126](https://doi.org/10.1002/jcph.2126)

146. Degnes ML, Westerberg AC, Zucknick M, Powell TL, Jansson T, Henriksen T, et al. Placenta-derived proteins across gestation in healthy pregnancies-a novel approach to assess placental function? *BMC Med.* 2022;20(1):227. doi: [10.1186/s12916-022-02415-z](https://doi.org/10.1186/s12916-022-02415-z)

147. Deter RL, Lee W, Dicker P, Tully EC, Cody F, Malone FD, et al. Third-trimester growth diversity in small fetuses classified as appropriate-for-gestational age

or small-for-gestational age at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58(6):882-91. doi: [10.1002/uog.23688](https://doi.org/10.1002/uog.23688)

148. Dolk H, Cooke I. Post-Term Birth in Middle Income Countries: Data and Public Health Challenges. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2025;39(2):159-61. doi: [10.1111/ppe.13175](https://doi.org/10.1111/ppe.13175)

149. Ehikioya E, Nwachukwu OB, Okobi OE. Effectiveness of Single Fetal Membrane Sweeping in Reducing Elective Labor Induction for Postdate Pregnancies (38+0 to 40+6 Weeks): A Randomized Controlled Trial. *Cureus [Internet].* 2024[cited 2025 Sep 15];16(4):e58030. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11088221/pdf/cureus-0016-00000058030.pdf> doi: [10.7759/cureus.58030](https://doi.org/10.7759/cureus.58030)

150. Emam D, Corbella G, Poziello C, Fabozzo S, Farina A, Candiani M, et al. Usefulness and timing of the third-trimester ultrasound scan: a review of guidelines and underlying evidence. *Arch Gynecol Obstet.* 2025;312(5):1445-59. doi: [10.1007/s00404-025-08172-7](https://doi.org/10.1007/s00404-025-08172-7)

151. Erdoğan K, Sanlier NT, Çelik B, Arslan B, Diktaş G, Yücel Çelik Ö, et al. Maternal plasma levels of vitamin D in postterm pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2022;42(6):1996-2000. doi: [10.1080/01443615.2022.2062226](https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2062226)

152. Esposito M, Paulesu L, Mandalà M. The role of placental hormones and metabolites in modulating uterine circulation in physiological and pathological pregnancies. *Front Endocrinol (Lausanne) [Internet].* 2025[cited 2025 Sep 27];16:1637570. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12445108/pdf/fendo-16-1637570.pdf> doi: [10.3389/fendo.2025.1637570](https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1637570)

153. Fang Q, Shi Y, Zhang C, Cai Y, Yuan C, Yang J, et al. Value of foetal umbilical vein standardised blood flow volume in predicting weight gain in the third trimester: a prospective case-cohort study. *Front Pediatr [Internet].* 2024[cited 2025 Oct 12];12:1376774. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11289770/pdf/fped-12-1376774.pdf> doi: [10.3389/fped.2024.1376774](https://doi.org/10.3389/fped.2024.1376774)

154. Fantasia I, Bussolaro S, Stampalija T, Rolnik DL. The role of melatonin in pregnancies complicated by placental insufficiency: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;278:22-8. doi: [10.1016/j.ejogrb.2022.08.029](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.08.029)
155. Ganguly E, Hula N, Spaans F, Cooke CM, Davidge ST. Placenta-targeted treatment strategies: An opportunity to impact fetal development and improve offspring health later in life. *Pharmacol Res [Internet]*. 2020[cited 2025 Nov 03];157:104836. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661820311440?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.phrs.2020.104836](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104836)
156. Garriga M, Van't Hooft J. When is the right time to induce labour? *BMJ Evid Based Med.* 2021;26(3):135-6. doi: [10.1136/bmjebm-2019-111330](https://doi.org/10.1136/bmjebm-2019-111330)
157. Gawryls B, Trang D, Cheng W. Management of Late-Term and Postterm Pregnancy. *Am Fam Physician.* 2024;110(4):378-84.
158. Gevaerd Martins J, Kawakita T, Jain P, Gurganus M, Baraki D, Barake C, et al. Impact of maternal body mass index on the accuracy of third trimester sonographic estimation of fetal weight. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;307(2):395-400. doi: [10.1007/s00404-022-06495-3](https://doi.org/10.1007/s00404-022-06495-3)
159. Ghi T, Fieni S, Ramirez Zegarra R, Pereira S, Dall'Asta A, Chandraharan E. Relative uteroplacental insufficiency of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024;103(10):1910-8. doi: [10.1111/aogs.14937](https://doi.org/10.1111/aogs.14937)
160. Ghi T, Di Pasquo E, Dall'Asta A, Commare A, Melandri E, Casciaro A, et al. Intrapartum fetal heart rate between 150 and 160 bpm at or after 40 weeks and labor outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(3):548-54. doi: [10.1111/aogs.14024](https://doi.org/10.1111/aogs.14024)
161. Gonen N, Levy M, Kovo M, Schreiber L, Noy LK, Volpert E, et al. Placental Histopathology and Pregnancy Outcomes in "Early" vs. "Late" Placental Abruption. *Reprod Sci.* 2021;28(2):351-60. doi: [10.1007/s43032-020-00287-3](https://doi.org/10.1007/s43032-020-00287-3)
162. Graupner O, Kuschel B, Axt-Flidner R, Enzensberger C. New Markers for Placental Dysfunction at Term - Potential for More. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2022;82(7):719-26. doi: [10.1055/a-1761-1337](https://doi.org/10.1055/a-1761-1337)

163. Grimaldi B, Kohan-Ghadr HR, Halari CD, Nandi P, Kingdom JC, Drewlo S. Rosiglitazone-Mediated Activation of PPAR γ Restores HO1 Expression in the Human Preeclamptic Placenta. *Hypertension*. 2023;80(11):2386-96. doi: [10.1161/hypertensionaha.123.21645](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.21645)

164. Griffin M, Heazell AEP, Chappell LC, Zhao J, Lawlor DA. The ability of late pregnancy maternal tests to predict adverse pregnancy outcomes associated with placental dysfunction (specifically fetal growth restriction and pre-eclampsia): a protocol for a systematic review and meta-analysis of prognostic accuracy studies. *Syst Rev*. 2020;9(1):78. doi: [10.1186/s13643-020-01334-5](https://doi.org/10.1186/s13643-020-01334-5)

165. Grobman WA. The role of labor induction in modern obstetrics. *Am J Obstet Gynecol*. 2024;230(3S):S662-8. doi: [10.1016/j.ajog.2022.03.019](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.03.019)

166. Grobman WA, Caughey AB. Elective induction of labor at 39 weeks compared with expectant management: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(4):304-10. doi: [10.1016/j.ajog.2019.02.046](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.046)

167. Haavaldsen C, Morken NH, Saugstad OD, Eskild A. Is the increasing prevalence of labor induction accompanied by changes in pregnancy outcomes? An observational study of all singleton births at gestational weeks 37-42 in Norway during 1999-2019. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;102(2):158-73. doi: [10.1111/aogs.14489](https://doi.org/10.1111/aogs.14489)

168. Hansen DN, Sinding M, Petersen A, Christiansen OB, Uldbjerg N, Peters DA, et al. T2*-weighted placental magnetic resonance imaging: a biomarker of placental dysfunction in small-for-gestational-age pregnancies. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2022[cited 2025 Nov 05];4(3):100578. Available from: <https://www.ajogmfm.org/action/showPdf?pii=S2589-9333%2822%2900018-0> doi: [10.1016/j.ajogmf.2022.100578](https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100578)

169. Hassan AM. Membrane Sweeping to Induce Labor in Post-term Pregnant Women: Success Rate and Outcomes. *Cureus* [Internet]. 2023[cited 2025 Oct 12];15(3):e36942. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10148972/pdf/cureus-0015-00000036942.pdf> doi: [10.7759/cureus.36942](https://doi.org/10.7759/cureus.36942)

170. He H, Ren W, Li S, Chen C, Zheng W. Comparison of pregnancy outcomes between induction of labor at 40 weeks and 41 weeks in low-risk women with Singleton pregnancies: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25(1):586. doi: [10.1186/s12884-025-07691-0](https://doi.org/10.1186/s12884-025-07691-0)

171. Heazell AE, Hayes DJ, Whitworth M, Takwoingi Y, Bayliss SE, Davenport C. Biochemical tests of placental function versus ultrasound assessment of fetal size for stillbirth and small-for-gestational-age infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019[cited 2025 Sep 22];5(5):CD012245. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6515632/pdf/CD012245.pdf> doi: [10.1002/14651858.cd012245.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.cd012245.pub2)

172. Herrick EJ, Bordoni B. *Embryology, Placenta* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023[cited 2025 Nov 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551634/>

173. Heslehurst N, Vieira R, Hayes L, Crowe L, Jones D, Robalino S, et al. Maternal body mass index and post-term birth: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2017;18(3):293-308. doi: [10.1111/obr.12489](https://doi.org/10.1111/obr.12489)

174. Hong J, Crawford K, Cavanagh E, Clifton V, da Silva Costa F, Perkins AV, et al. Placental biomarker and fetoplacental Doppler abnormalities are strongly associated with placental pathology in pregnancies with small-for-gestational-age fetus: prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2025;65(6):749-60. doi: [10.1002/uog.29237](https://doi.org/10.1002/uog.29237)

175. Hong J, Kumar S. Circulating biomarkers associated with placental dysfunction and their utility for predicting fetal growth restriction. *Clin Sci (Lond)*. 2023;137(8):579-95. doi: [10.1042/cs20220300](https://doi.org/10.1042/cs20220300)

176. Jacquier M, Arthuis C, Grévent D, Bussièrès L, Henry C, Millischer-Bellaïche AE, et al. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging: A review of its application in the assessment of placental function. *Placenta*. 2021;114:90-9. doi: [10.1016/j.placenta.2021.08.055](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.08.055)

177. Jamaluddine Z, Suarez Idueta L, Paixao ES, Pescarini JM, Ghattas H, Sato M, et al. Post-term births as a risk factor for small for gestational age births and infant

mortality in Brazil, Mexico, and Palestinian refugees: An analysis of electronic birth records. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2025;39(2):149-58. doi: [10.1111/ppe.13137](https://doi.org/10.1111/ppe.13137)

178. Jayasundara DMCS, Jayawardane IA, Denuwara HMBH, Jayasingha TDKM. Membrane sweeping at term to promote spontaneous labor and reduce the likelihood of formal labor induction for prolonged pregnancy, in South Asia and the world: A meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024;166(2):567-79. doi: [10.1002/ijgo.15378](https://doi.org/10.1002/ijgo.15378)

179. Källén K, Norman M, Elvander C, Bergh C, Sengpiel V, Hagberg H, et al. Maternal and perinatal outcomes after implementation of a more active management in late- and postterm pregnancies in Sweden: A population-based cohort study. *PLoS Med* [Internet]. 2025[cited 2025 Nov 30];22(1):e1004504. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11737695/pdf/pmed.1004504.pdf> doi: [10.1371/journal.pmed.1004504](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004504)

180. Kapoor H, Hanaoka M, Dawkins A, Khurana A. Review of MRI imaging for placenta accreta spectrum: Pathophysiologic insights, imaging signs, and recent developments. *Placenta.* 2021;104:31-9. doi: [10.1016/j.placenta.2020.11.004](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.11.004)

181. Keulen JK, Bruinsma A, Kortekaas JC, van Dillen J, Bossuyt PM, Oudijk MA, et al. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management until 42 weeks (INDEX): multicentre, randomised non-inferiority trial. *BMJ* [Internet]. 2019[cited 2025 Sep 21];364:l344. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6598648/> doi: [10.1136/bmj.l344](https://doi.org/10.1136/bmj.l344)

182. Keulen JKJ, Bruinsma A, Kortekaas JC, van Dillen J, van der Post JAM, de Miranda E. Timing induction of labour at 41 or 42 weeks? A closer look at time frames of comparison: A review. *Midwifery.* 2018;66:111-8. doi: [10.1016/j.midw.2018.07.011](https://doi.org/10.1016/j.midw.2018.07.011)

183. Khong TYe, Mooney EE, Nikkels PGJ, Morgan TK, Gordijn SJ, editors. *Pathology of the Placenta.* Springer; 2019. 395 p.

184. Kingdom JC, Audette MC, Hobson SR, Windrim RC, Morgen E. A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S803-17. doi: [10.1016/j.ajog.2017.11.575](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.575)

185. Kolodkina E, Lytaev S. The Dynamics of Transaminase and Alkaline Phosphatase Activities in the "Mother-Placenta-Fetus" Functional System. *Biomedicines* [Internet]. 2025[cited 2025 Dec 20];13(3):626. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11940647/pdf/biomedicines-13-00626.pdf>
doi: [10.3390/biomedicines13030626](https://doi.org/10.3390/biomedicines13030626)
186. Kortekaas JC, Kazemier BM, Keulen JKJ, Bruinsma A, Mol BW, Vandenbussche F, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes of late- and postterm pregnancies in advanced maternal age: A national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(8):1022-30. doi: [10.1111/aogs.13828](https://doi.org/10.1111/aogs.13828)
187. Kostka L, Ježová M, Mikulenková Z, Jouzová A, Hruban L. Placental insufficiency and late-onset growth restriction in fetuses appropriate for gestational age. *Ceska Gynekol.* 2025;90(5):398-406. doi: [10.48095/cccg2025398](https://doi.org/10.48095/cccg2025398)
188. Kozar OM. ACE gene polymorphism and its association with doppler, ultrasound, and clinical parameters in pregnancies beyond 40 weeks. *Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина.* 2025;11:2647-56. doi: [10.52058/2786-4952-2025-11\(57\)-2647-2656](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-11(57)-2647-2656)
189. Kozar OM. Chorionic villi of the placenta at delivery after 40 weeks of gestation: morphometric features. In: *Proceedings of the VIII International Scientific and Practical Conference Débats scientifiques et orientations prospectives du développement scientifique; 2025 Apr 4; Paris, France. Paris; 2025, p. 344-5.* doi: [10.36074/logos-04.04.2025.067](https://doi.org/10.36074/logos-04.04.2025.067)
190. Kozar OM. Chorionic villi of the placenta during labor 40 weeks: features of vascularization. В: *Матеріали VI Міжнар. наук.-практ. конф. Пріоритетні напрямки перинатальної медицини; 2025 Кві 18; Харків. Харків; 2025, с. 27-9.*
191. Kozar OM. Comprehensive ultrasound assessment of changes in the mother-placenta-fetus system in pregnancies lasting more than 40 weeks. *Проблеми екології та медицини.* 2025;29(3):15-20. doi: [10.31718/med.2025.29.3.03](https://doi.org/10.31718/med.2025.29.3.03)
192. Kozar OM. Factors that increase the risk of continuing the pregnancy beyond 40 weeks. В: *Матеріали підсумкової 106-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного*

медичного університету; 2025 Лют 03, 05, 10; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2025, с. 228.

193. Kozar OM. Hormonal markers of readiness for childbirth in pregnant women after 40 weeks: the role of placental hormones in regulating the timing of labor and predicting its effectiveness. В: Матеріали наук.-практ. конф. з онлайн-трансляцією Ендокринна патологія у віковому аспекті; 2025 Лис 20-21; Харків. Харків; 2025, с. 23-4.

194. Kozar O. Immunohistochemical features of BAX-dependent apoptosis in the trophoblast of placental choroidal villi at delivery after 40 weeks. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2025;13(1):285-92. doi: [10.21272/eumj.2025;13\(1\):285-292](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):285-292)

195. Kozar OM. Macroscopic manifestations of structural changes in the placenta at a gestational age of more than 40 weeks. В: Матеріали II міждисципл. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні питання морфології та патофізіології в експериментальних та клінічних дослідженнях; 2025 Жов 24; Одеса. Одеса: Олді+; 2025, с. 30-2.

196. Kozar O. Morphometric parameters of placental chorionic villi in labor after 40 weeks. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2025;15(1):75-9. doi: [10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.12)

197. Kozar OM. Parameters of vascularization of chorionic villi of the placenta at delivery after 40 weeks. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;2:1898-905. doi: [10.52058/2786-4952-2025-2\(48\)-1898-1905](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-2(48)-1898-1905)

198. Kozar OM. Predictive model for pregnancy prolongation based on ultrasound assessment of placental thickness. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;12:1929-39. doi: [10.52058/2786-4952-2025-12\(58\)-1929-1939](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12(58)-1929-1939)

199. Kozar OM. The influence of ace gene polymorphism on the regulation of hemodynamics of the fetoplacental complex at a gestational age of more than 40 weeks. В: Матеріали 107-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного

університету; 2026 Лют 02, 04, 09; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2026, с. 208.

200. Kruit H, Place K, Väyrynen K, Orden MR, Tekay A, Vääräsmäki M, et al. Comparison of balloon catheter, oral misoprostol, or combination of both for cervical ripening in late-term and post-term nulliparous women: A Finnish randomized controlled multicenter pilot trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2025;104(2):389-99. doi: [10.1111/aogs.15034](https://doi.org/10.1111/aogs.15034)

201. Kwiatkowski S, Bednarek-Jędrzejek M, Kwiatkowska E, Cymbaluk-Płoska A, Torbè A. Diagnosis of placental insufficiency independently of clinical presentations using sFlt-1/PLGF ratio, including SGA patients. *Pregnancy Hypertens.* 2021;25:244-8. doi: [10.1016/j.preghy.2021.07.245](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.07.245)

202. Kyllö HM, Wang D, Lorca RA, Julian CG, Moore LG, Wilkening RB, et al. Adaptive responses in uteroplacental metabolism and fetoplacental nutrient shuttling and sensing during placental insufficiency. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2023;324(6):E556-68. doi: [10.1152/ajpendo.00046.2023](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00046.2023)

203. Lauth C, Huet J, Dolley P, Thibon P, Dreyfus M. Maternal obesity in prolonged pregnancy: Labor, mode of delivery, maternal and fetal outcomes. *J Gynecol Obstet Hum Reprod [Internet].* 2021[cited 2025 Sep 11];50(1):101909. Available from: [фетоплацентарнhttps://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S246878472030266X?via%3Dihub](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S246878472030266X?via%3Dihub) doi: [10.1016/j.jogoh.2020.101909](https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101909)

204. Leal CRV, Costa LB, Ferreira GC, Ferreira AM, Reis FM, Simões E Silva AC. Renin-angiotensin system in normal pregnancy and in preeclampsia: A comprehensive review. *Pregnancy Hypertens.* 2022;28:15-20. doi: [10.1016/j.preghy.2022.01.011](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2022.01.011)

205. Lesvenan C, Simoni M, Olivier M, Winer N, Banaszkiwicz N, Collin R, et al. Prolonged and post-term pregnancies: a regional survey of French clinical practices. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2021;49(7-8):580-6. doi: [10.1016/j.gofs.2021.02.007](https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.02.007)

206. Li Y, Yin JZ, Pang WY, Zhang L, Wei LN. Membrane sweeping in term pregnancy to promote spontaneous labor and prevent post-term pregnancy: a systematic

review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25(1):940. doi: [10.1186/s12884-025-08098-7](https://doi.org/10.1186/s12884-025-08098-7)

207. Liu B, Frick A, Bhide A, Thilaganathan B. Placental dysfunction screening and perinatal loss. *BJOG*. 2022;129(9):1617-8. doi: [10.1111/1471-0528.17197](https://doi.org/10.1111/1471-0528.17197)

208. Liu D, Gao Q, Wang Y, Xiong T. Placental dysfunction: The core mechanism for poor neurodevelopmental outcomes in the offspring of preeclampsia pregnancies. *Placenta*. 2022;126:224-32. doi: [10.1016/j.placenta.2022.07.014](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.07.014)

209. Lou S, Hvidman L, Uldbjerg N, Neumann L, Jensen TF, Haben JG, Carstensen K. Women's experiences of postterm induction of labor: A systematic review of qualitative studies. *Birth*. 2019;46(3):400-10. doi: [10.1111/birt.12412](https://doi.org/10.1111/birt.12412)

210. Majid E, Zuberi BF, Gul K, Jam H, Haseena G. Caesarean Section frequency in Nulliparous Women induced at 39 weeks versus conventional management: An open label random allocation study. *Pak J Med Sci*. 2024;40(8):1690-4. doi: [10.12669/pjms.40.8.9099](https://doi.org/10.12669/pjms.40.8.9099)

211. Martins JG, Kawakita T, Gurganus M, Baraki D, Jain P, Papageorghiou AT, et al. Influence of maternal body mass index on interobserver variability of fetal ultrasound biometry and amniotic-fluid assessment in late pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;58(6):892-9. doi: [10.1002/uog.23646](https://doi.org/10.1002/uog.23646)

212. Mathewlynn S, Kitmiridou D, Impey L, Ioannou C. The impact of late pregnancy dating on the detection of fetal growth restriction at term. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024;103(5):938-45. doi: [10.1111/aogs.14769](https://doi.org/10.1111/aogs.14769)

213. Meler E, Martínez J, Boada D, Mazarico E, Figueras F. Doppler studies of placental function. *Placenta*. 2021;108:91-6. doi: [10.1016/j.placenta.2021.03.014](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.03.014)

214. Meyer R, Levin G. Maternal and perinatal outcome of induction at 39 weeks versus expectant management in labor after cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;159(2):480-6. doi: [10.1002/ijgo.14159](https://doi.org/10.1002/ijgo.14159)

215. Mirteimouri M, Pourali L, Najaf Najafi M, Ghaffarian Omid M. Intravaginal administration of isosorbide mononitrate for cervical ripening in prolonged pregnancy: a randomised clinical trial. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(6):792-6. doi: [10.1080/01443615.2019.1669546](https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1669546)

216. Mogi M. Renin-angiotensin system in the placenta of women with preeclampsia. *Hypertens Res.* 2023;46(9):2243-4. doi: [10.1038/s41440-023-01356-1](https://doi.org/10.1038/s41440-023-01356-1)
217. Moltot T, Lemma T, Silesh M, Sisay M, Tsegaw B. Successful post-term pregnancy in scared bicornuate uterus: case report. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):559. doi: [10.1186/s12884-023-05875-0](https://doi.org/10.1186/s12884-023-05875-0)
218. Moniod L, Hovine A, Trombert B, Rancon F, Zufferey P, Chauveau L, et al. Fetal Movement Counting in Prolonged Pregnancies: The COMPTAMAF Prospective Randomized Trial. *Healthcare (Basel)* [Internet]. 2022[cited 2025 Sep 19];10(12):2569. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9778956/pdf/healthcare-10-02569.pdf> doi: [10.3390/healthcare10122569](https://doi.org/10.3390/healthcare10122569)
219. Moser G, Guettler J, Forstner D, Gauster M. Maternal Platelets—Friend or Foe of the Human Placenta? *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5639. doi: [10.3390/ijms20225639](https://doi.org/10.3390/ijms20225639)
220. Ochoa JH, Cafici D. Fetal Doppler assessment in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2025[cited 2025 Oct 23];100:102594. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521693425000185?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.bpobgyn.2025.102594](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2025.102594)
221. Okui T, Nakashima N. Factors Associated With Post-term Birth and Its Relationship to Neonatal Mortality in Japan: An Analysis of National Data From 2017 to 2022. *J Prev Med Public Health.* 2024;57(6):564-71. doi: [10.3961/jpmph.24.355](https://doi.org/10.3961/jpmph.24.355)
222. Oshovskyy V, Arbuzova S, Nikolenko M, Mylytsya K. Pregnancy outcomes in women with extremely high sflt-1/pigf ratio: case series. *Wiad Lek.* 2022;75(1):141-3. doi: [10.36740/WLek202201127](https://doi.org/10.36740/WLek202201127)
223. Osterman MJK, Hamilton BE, Martin JA, Driscoll AK, Valenzuela CP. Births: Final Data for 2021. *Natl Vital Stat Rep.* 2023;72(1):1-53.
224. Ozel A, Alici Davutoglu E, Yildirim S, Madazli R. Fetal cerebral and cardiac hemodynamics in postdate pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(20):3458-63. doi: [10.1080/14767058.2018.1465556](https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1465556)

225. Papalia N, D'Souza RD, Hobson SR. Optimal timing of labour induction in contemporary clinical practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022;79:18-26. doi: [10.1016/j.bpobgyn.2021.12.002](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.12.002)

226. Pavlova TV, Shchegolev AI, Kaplin AN, Malyutina ES, Selivanova AV, Zemlyanskaya LO. The Use of Atomic Force Microscopy in Comprehensive Assessment of the "Mother-Placenta-Fetus" System in Obstetric and Endocrine Pathology during Pregnancy. *Bull Exp Biol Med.* 2021;171(2):254-7. doi: [10.1007/s10517-021-05206-3](https://doi.org/10.1007/s10517-021-05206-3)

227. Piron-Dumitrascu M, Cretoiu D, Varlas VN, Suciu N. Fetal and maternal surveillance in high-risk pregnancy: tools, timing, and trends. *J Med Life.* 2025;18(8):745-52. doi: [10.25122/jml-2025-0105](https://doi.org/10.25122/jml-2025-0105)

228. Pfliederer M, Gilman E, Grüttner B, Ratiu J, Mallmann P, Baek S, et al. Maternal and Perinatal Outcome After Induction of Labor *Versus* Expectant Management in Low-risk Pregnancies Beyond Term. *In Vivo.* 2024;38(1):299-307. doi: [10.21873/invivo.13439](https://doi.org/10.21873/invivo.13439)

229. Raia-Barjat T, Sarkis C, Rancon F, Thibaudin L, Gris JC, Alfaidy N, Chauleur C. Vitamin D deficiency during late pregnancy mediates placenta-associated complications. *Sci Rep [Internet].* 2021[cited 2025 Oct 23];11(1):20708. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8528848/pdf/41598_2021_Article_250.pdf doi: [10.1038/s41598-021-00250-5](https://doi.org/10.1038/s41598-021-00250-5)

230. Ranjbar A, Mehrnoush V, Darsareh F, Pariafsay F, Shirzadfordjahromi M, Shekari M. The Incidence and Outcomes of Late-Term Pregnancy. *Cureus [Internet].* 2023[cited 2025 Nov 15];15(1):e33550. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9907390/pdf/cureus-0015-00000033550.pdf> doi: [10.7759/cureus.33550](https://doi.org/10.7759/cureus.33550)

231. Rasmussen OB, Lauszus FF. Risk of complications in post-term pregnancies: Spontaneous labor should not be included in the intervention group. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022;101(7):839. doi: [10.1111/aogs.14330](https://doi.org/10.1111/aogs.14330)

232. Ravelli ACJ, van der Post JAM, de Groot CJM, Abu-Hanna A, Eskes M. Balancing harm and benefit for induction of labor at 41 weeks: Slow acting is the problem. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2025;104(9):1800-1. doi: [10.1111/aogs.15173](https://doi.org/10.1111/aogs.15173)

233. Ravelli ACJ, van der Post JAM, de Groot CJM, Abu-Hanna A, Eskes M. Does induction of labor at 41 weeks (early, mid or late) improve birth outcomes in low-risk pregnancy? A nationwide propensity score-matched study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023;102(5):612-25. doi: [10.1111/aogs.14536](https://doi.org/10.1111/aogs.14536)

234. Ravishankar S, Redline RW. What Obstetricians Need to Know About Placental Pathology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020;47(1):29-48. doi: [10.1016/j.ogc.2019.10.007](https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.10.007)

235. Rydahl E, Eriksen L, Juhl M. Effects of induction of labor prior to post-term in low-risk pregnancies: a systematic review. *JBIS Database System Rev Implement Rep.* 2019;17(2):170-208. doi: [10.11124/jbisrir-2017-003587](https://doi.org/10.11124/jbisrir-2017-003587)

236. Salau JO, Onile TG, Musa AO, Gbejegbe EH, Adewole AA, Olorunfemi GO, et al. Effectiveness and safety of membrane sweeping in the prevention of post-term pregnancy: a randomised controlled trial. *J Obstet Gynaecol.* 2022;42(7):3026-32. doi: [10.1080/01443615.2022.2126752](https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2126752)

237. Scaife PJ, Simpson A, Kurlak LO, Briggs LV, Gardner DS, Broughton Pipkin F, et al. Increased Placental Cell Senescence and Oxidative Stress in Women with Pre-Eclampsia and Normotensive Post-Term Pregnancies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited 2025 Nov 03];22(14):7295. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8303298/pdf/ijms-22-07295.pdf> doi: [10.3390/ijms22147295](https://doi.org/10.3390/ijms22147295)

238. Schmauder S, Sandström A, Boman M, Martin C, Stephansson O. Machine learning prediction models for mode of delivery in prolonged pregnancies in Sweden. *Sci Rep* [Internet]. 2025[cited 2025 Sep 29];15(1):32487. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12432169/pdf/41598_2025_Article_19198.pdf doi: [10.1038/s41598-025-19198-x](https://doi.org/10.1038/s41598-025-19198-x)

239. Seijmonsbergen-Schermers AE, Goodarzi B, de Jonge A. Induction at 41 weeks: Are we overestimating the benefit? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2025;104(9):1798-9. doi: [10.1111/aogs.15151](https://doi.org/10.1111/aogs.15151)

240. Seijmonsbergen-Schermers AE, Hammiche F, de Klerk H, Keulen JKJ, Bax CJ, Peters LL, et al. Maternity care providers' perspectives on late-term gestation management (LATE-study): A cross-sectional survey. *PLoS One* [Internet]. 2025[cited 2025 Sep 17];20(8):e0329843. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12360596/pdf/pone.0329843.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0329843](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0329843)

241. Self A, Papageorghiou AT. Ultrasound Diagnosis of the Small and Large Fetus. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(2):339-57. doi: [10.1016/j.ogc.2021.03.003](https://doi.org/10.1016/j.ogc.2021.03.003)

242. Senanayake H, Mariani I, Valente EP, Piccoli M, Armocida B, Businelli C, et al. Outcomes of induction versus spontaneous onset of labour at 40 and 41 GW: findings from a prospective database, Sri Lanka. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):518. doi: [10.1186/s12884-022-04800-1](https://doi.org/10.1186/s12884-022-04800-1)

243. Sgayer I, Kayal RS, Ganem N, Wolf MF, Lowenstein L, Odeh M. Association between borderline amniotic fluid levels and adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2025;66(5):562-70. doi: [10.1002/uog.29286](https://doi.org/10.1002/uog.29286)

244. Sharma D, Padmavathi IV, Tabatabaii SA, Farahbakhsh N. Late preterm: a new high risk group in neonatology. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(16):2717-30. doi: [10.1080/14767058.2019.1670796](https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1670796)

245. Soysal C, Işıkalın MM. The value of measuring cervical length between 24 and 28 weeks of gestation for predicting the risk of late and post-term pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(20):3402-7. doi: [10.1080/14767058.2020.1860934](https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1860934)

246. Šmerdová M, Eim J. Prolongated pregnancy: unusual case. *Ceska Gynekol.* 2020;85(3):193-6.

247. Song W, Guo Q, Puttabyatappa M, Elangovan VR, Wang J, Li F, et al. FGR-associated placental insufficiency and capillary angiogenesis involves disruptions in human placental miRNAs and mRNAs. *Heliyon* [Internet]. 2024[cited 2025 Sep 17];10(6):e28007. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10951647/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.heliyon.2024.e28007](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e28007)

248. Starodubtseva NL, Tokareva AO, Volochaeva MV, Kononikhin AS, Brzhozovskiy AG, Bugrova AE, et al. Quantitative Proteomics of Maternal Blood Plasma in Isolated Intrauterine Growth Restriction. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023[cited 2025 Oct 09];24(23):16832. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10706154/pdf/ijms-24-16832.pdf> doi: [10.3390/ijms242316832](https://doi.org/10.3390/ijms242316832)

249. Stepan H, Galindo A, Hund M, Schlembach D, Sillman J, Surbek D, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61(2):168-80. doi: [10.1002/uog.26032](https://doi.org/10.1002/uog.26032)

250. Suhaimi MA, Zheng Y, You H, Su Y, Williams GJ, Gupta MP, et al. Association between postterm birth and adverse growth outcomes in children aged 3-6 years: A national retrospective cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2025;39(1):30-40. doi: [10.1111/ppe.13122](https://doi.org/10.1111/ppe.13122)

251. Tagliaferri S, Travaglino A, Raffone A, Saccone G, Campanino MR, Zara G, et al. Placental dysfunction in uncomplicated and complicated intrauterine growth restriction by preeclampsia and neonatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):8169-75. doi: [10.1080/14767058.2021.1965980](https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1965980)

252. Takeno MA, Nomura RMY. Fetal thymus in growth-restricted fetuses due to placental insufficiency. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2023;69(1):136-41. doi: [10.1590/1806-9282.20220975](https://doi.org/10.1590/1806-9282.20220975)

253. Tang J, Gou W, Fu Y, Li K, Guo X, Huang T, et al. Association between postterm pregnancy and adverse growth outcomes in preschool-age children. *Am J Clin Nutr*. 2022;116(2):482-90. doi: [10.1093/ajcn/nqac127](https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac127)

254. Toscano M, Marini T, Lennon C, Erlick M, Silva H, Crofton K, et al. Diagnosis of Pregnancy Complications Using Blind Ultrasound Sweeps Performed by Individuals Without Prior Formal Ultrasound Training. *Obstet Gynecol.* 2023;141(5):937-48. doi: [10.1097/AOG.00000000000005139](https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000005139)

255. Tsikouras P, Antsaklis P, Nikolettos K, Kotanidou S, Kritsotaki N, Bothou A, et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Fetal Growth Restriction (FGR). *J Pers Med.* 2024;14(7):698. doi: [10.3390/jpm14070698](https://doi.org/10.3390/jpm14070698)

256. Turkmen S, Binfare L. Foeto-Maternal outcomes of pregnancies beyond 41 weeks of gestation after induced or spontaneous labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X* [Internet]. 2024[cited 2025 Nov 10];24:100339. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11408994/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.eurox.2024.100339](https://doi.org/10.1016/j.eurox.2024.100339)

257. Vats H, Saxena R, Sachdeva MP, Walia GK, Gupta V. Impact of maternal pre-pregnancy body mass index on maternal, fetal and neonatal adverse outcomes in the worldwide populations: A systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract.* 2021;15(6):536-45. doi: [10.1016/j.orcp.2021.10.005](https://doi.org/10.1016/j.orcp.2021.10.005)

258. van Kammen CM, van Woudenberg SJ, Schifflers R, Terstappen F, Lely AT. Nanomedicines: An approach to treat placental insufficiency and the current challenges. *J Control Release.* 2023;360:57-68. doi: [10.1016/j.jconrel.2023.06.003](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.06.003)

259. Vafaei H, Karimi Z, Akbarzadeh-Jahromi M, Asadian F. Association of placental chorangiosis with pregnancy complication and prenatal outcome: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):99. doi: [10.1186/s12884-021-03576-0](https://doi.org/10.1186/s12884-021-03576-0)

260. Viana J, Simonsen TB, Faraas HE, Schmidt N, Dahl FA, Flo K. Capacity and patient flow planning in post-term pregnancy outpatient clinics: a computer simulation modelling study. *BMC Health Serv Res.* 2020;20(1):117. doi: [10.1186/s12913-020-4943-y](https://doi.org/10.1186/s12913-020-4943-y)

261. Villalain C, Galindo A, Gómez-Montes E, Herraiz I. 3rd trimester ultrasound assessment. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2025[cited 2025 Nov 10];100:102593. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521693425000173?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.bpobgyn.2025.102593](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2025.102593)

262. Wang J, Chen Z, Zhang H, Li W, Li K, Deng M, et al. A machine learning model based on placental magnetic resonance imaging and clinical factors to predict fetal growth restriction. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25(1):325. doi: [10.1186/s12884-025-07450-1](https://doi.org/10.1186/s12884-025-07450-1)

263. Wang LQ, Fernandez-Boyano I, Robinson WP. Genetic variation in placental insufficiency: What have we learned over time? *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2022[cited 2025 Oct 09];10:1038358. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9613937/pdf/fcell-10-1038358.pdf> doi: [10.3389/fcell.2022.1038358](https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1038358)

264. Wang X, Li X, Yuan S, Gu Z, An Z, Xu Q, et al. Regulation of placental development and function by ubiquitination. *Mol Med*. 2025;31(1):202. doi: [10.1186/s10020-025-01268-5](https://doi.org/10.1186/s10020-025-01268-5)

265. Wardinger JE, Vadakekut ES. Placental Insufficiency [Internet]. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025[cited 2025 Sep 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563171/>

266. Weissbach T, Tal I, Regev N, Shust-Barequet S, Meyer R, Miller TE, et al. Late selective termination and the occurrence of placental-related pregnancy complications: A case control study. *Placenta*. 2022;121:23-31. doi: [10.1016/j.placenta.2022.02.011](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.02.011)

267. Wennerholm UB, Saltvedt S, Wessberg A, Alkmark M, Bergh C, Wendel SB, et al. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management and induction of labour at 42 weeks (SWEdish Post-term Induction Study, SWEPIS): multicentre, open label, randomised, superiority trial. *BMJ* [Internet]. 2019[cited 2025 Oct 18];367:I1631. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6939660/>

268. Whitcombe DD, Hu Z, Ounpraseuth ST, Magann EF. Placental Location Site and Associated Intrapartum, Postpartum, and Neonatal Complications: A Comprehensive Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* [Internet]. 2025[cited 2025 Nov 09];14(5):1649. Available from:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11899809/pdf/jcm-14-01649.pdf> doi:
[10.3390/jcm14051649](https://doi.org/10.3390/jcm14051649)

269. World Health Organization. WHO recommendations on induction of labour, at or beyond term. WHO; 2022. 48 p.

270. Wu M, Lin Y, Lei F, Yang Y, Yu L, Liu X. Diagnostic value of prenatal ultrasound for detecting abnormal fetal blood flow. *Am J Transl Res.* 2021;13(5):5094-100.

271. Yatsenko T, Us I, Korolova D, Zhuk S, Dziuba H, Nalbat A, et al. Placental Dysfunction Is Associated with Dysregulated Fibrinolytic System Activation. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2025[cited 2025 Sep 29];26(19):9339. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12524550/pdf/ijms-26-09339.pdf> doi:
[10.3390/ijms26199339](https://doi.org/10.3390/ijms26199339)

272. Yoshihara T, Okuda Y, Yoshino O. Diagnosis of arcuate uterus using three-dimensional transvaginal ultrasound and investigation of its association with perinatal complications. *Int J Gynaecol Obstet.* 2025;168(3):1073-8. doi: [10.1002/ijgo.15961](https://doi.org/10.1002/ijgo.15961)

273. Youssef L, Crispi F, Paolucci S, Miranda J, Lobmaier S, Crovetto F, et al. Angiogenic factors alone or in combination with ultrasound Doppler criteria for risk classification among late-onset small fetuses with or without pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2025;65(3):317-24. doi: [10.1002/uog.29181](https://doi.org/10.1002/uog.29181)

274. Yu X, Wu H, Yang Y, Wang F, Wang YL, Shao X. Placental Development and Pregnancy-Associated Diseases. *Matern Fetal Med.* 2021;4(1):36-51. doi: [10.1097/fm9.000000000000134](https://doi.org/10.1097/fm9.000000000000134)

275. Yurtcu N, Çalışkan C, Çelik S. Serum Melatonin as a Biomarker for Assessment of Late-term and Postterm Pregnancies in Women without Spontaneous Onset of Labor. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2021;225(6):499-505. doi: [10.1055/a-1479-3220](https://doi.org/10.1055/a-1479-3220)

276. Zelinka-Khobzey MM, Tarasenko KV, Mamontova TV. Assessment of endothelial dysfunction in pregnant women with obesity and preeclampsia. *Wiadomości Lekarskie.* 2021;74(8):1905-9. doi: [10.36740/WLek202108122](https://doi.org/10.36740/WLek202108122)

277. Zhang C, Ding J, Li H, Wang T. Identification of key genes in pathogenesis of placental insufficiency intrauterine growth restriction. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2022[cited 2025 Sep 29];22(1):77. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8796578/pdf/12884_2022_Article_4399.pdf doi: [10.1186/s12884-022-04399-3](https://doi.org/10.1186/s12884-022-04399-3)

278. Zhyvetska-Denysova AA, Vorobiova II, Skrypchenko NY, Zadorozhna TD, Tkachenko VB, Bondarenko YM, et al. Morphological and immunohistochemical features of placental damage due to the incorporation of ¹³⁷Cs. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2022;27:474-94. doi: [10.33145/2304-8336-2022-27-474-494](https://doi.org/10.33145/2304-8336-2022-27-474-494)

279. Ziganshina MM, Kulikova GV, Muminova KT, Shchegolev AI, Yarotskaya EL, Khodzhaeva ZS, et al. Features and Comparative Characteristics of Fucosylated Glycans Expression in Endothelial Glycocalyx of Placental Terminal Villi in Patients with Preeclampsia Treated with Different Antihypertensive Regimens. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023[cited 2025 Nov 03];24(21):15611. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10649041/pdf/ijms-24-15611.pdf> doi: [10.3390/ijms242115611](https://doi.org/10.3390/ijms242115611)

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Kozar OM. ACE gene polymorphism and its association with doppler, ultrasound, and clinical parameters in pregnancies beyond 40 weeks. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;11:2647-56. doi: [10.52058/2786-4952-2025-11\(57\)-2647-2656](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-11(57)-2647-2656) (Фахове видання категорії Б).

2. Козар ОМ, Каліновська ІВ. Переношена вагітність в сучасному акушерстві. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(4):120-8. doi: [10.24061/1727-0847.22.4.2023.56](https://doi.org/10.24061/1727-0847.22.4.2023.56) (Фахове видання категорії Б) (Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку).

3. Козар ОМ, Каліновська ІВ. Фактори ризику пролонгування вагітності більше 40 тижнів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(4):47-50. doi: [10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.9](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.9) (Фахове видання категорії Б) (Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку).

4. Kozar OM. Predictive model for pregnancy prolongation based on ultrasound assessment of placental thickness. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;12:1929-39. doi: [10.52058/2786-4952-2025-12\(58\)-1929-1939](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12(58)-1929-1939) (Фахове видання категорії Б).

5. Kozar OM. Parameters of vascularization of chorionic villi of the placenta at delivery after 40 weeks. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;2:1898-905. doi: [10.52058/2786-4952-2025-2\(48\)-1898-1905](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-2(48)-1898-1905) (Фахове видання категорії Б).

6. Kozar OM. Comprehensive ultrasound assessment of changes in the mother-placenta-fetus system in pregnancies lasting more than 40 weeks. Проблеми екології

та медицини. 2025;29(3):15-20. doi: [10.31718/med.2025.29.3.03](https://doi.org/10.31718/med.2025.29.3.03) (Фахове видання категорії Б).

7. Kozar O. Morphometric parameters of placental chorionic villi in labor after 40 weeks. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2025;15(1):75-9. doi: [10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.12) (Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4).

8. Kozar O. Immunohistochemical features of BAX-dependent apoptosis in the trophoblast of placental choroidal villi at delivery after 40 weeks. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2025;13(1):285-92. doi: [10.21272/eumj.2025;13\(1\):285-292](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):285-292) (Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4).

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Kozar OM. Chorionic villi of the placenta during labor 40 weeks: features of vascularization. В: Матеріали VI Міжнар. наук.-практ. конф. Пріоритетні напрямки перинатальної медицини; 2025 Кві 18; Харків. Харків; 2025, с. 27-9.

10. Козар ОМ, Каліновська ІВ. Пролонгування вагітності більше 40 тижнів: чинники ризику. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених; 2024 Лис 6-7; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2024, с. 21. *(Дисертант особисто провів аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовки тези до друку).*

11. Kozar OM. Chorionic villi of the placenta at delivery after 40 weeks of gestation: morphometric features. In: Proceedings of the VIII International Scientific and Practical Conference Débats scientifiques et orientations prospectives du développement scientifique; 2025 Apr 4; Paris, France. Paris; 2025, p. 344-5. doi: [10.36074/logos-04.04.2025.067](https://doi.org/10.36074/logos-04.04.2025.067)

12. Козар ОМ. Параметри васкуляризації хоріальних ворсинок плаценти при пологах більше 40 тижнів. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених; 2025 Лис 5-6; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2025, с. 29.

13. Kozar OM. Genetic aspects of fetoplacental blood flow regulation: the role of the ace gene in pregnancies lasting more than 40 weeks. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених; 2025 Лис 5-6; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2025, с. 30.

14. Kozar OM. Hormonal markers of readiness for childbirth in pregnant women after 40 weeks: the role of placental hormones in regulating the timing of labor and predicting its effectiveness. В: Матеріали наук.-практ. конф. з онлайн-трансляцією Ендокринна патологія у віковому аспекті; 2025 Лис 20-21; Харків. Харків; 2025, с. 23-4.

15. Kozar OM. Factors that increase the risk of continuing the pregnancy beyond 40 weeks. В: Матеріали 106-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2025 Лют 03, 05, 10; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2025, с. 228.

16. Kozar OM. Macroscopic manifestations of structural changes in the placenta at a gestational age of more than 40 weeks. В: Матеріали II міждисципл. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні питання морфології та патофізіології в експериментальних та клінічних дослідженнях; 2025 Жов 24; Одеса. Одеса: Олді+; 2025, с. 30-2.

17. Kozar OM. Сучасні уявлення про патогенетичні аспекти перенесеної вагітності. Огляд літератури. В: Матеріали 105-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2024 Лют 05, 07, 12; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2024, с. 247-8.

18. Kozar OM. The influence of ace gene polymorphism on the regulation of hemodynamics of the fetoplacental complex at a gestational age of more than 40 weeks. В: Матеріали 107-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного

університету; 2026 Лют 02, 04, 09; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2026, с. 208.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. 105-а підсумкова науково-практичній конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 5, 7, 12 лютого 2024 року) (усна доповідь, публікація тез);

2. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» (м. Чернівці, 6-7 листопада 2024 року) (стендова доповідь, публікація тез);

3. Науково-практична конференція з міжнародною участю “VI Полтавські перинатальні читання імені Н.М. Максимовича-Амбодика “Актуальні питання стратегій організації перинатальної допомоги, педіатричної служби та медичної освіти в Україні в сучасних умовах” (м. Полтава, 15-16 листопада 2024) (усна доповідь);

4. 106-а підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 03, 05, 10 лютого 2025 року) (усна доповідь, публікація тез);

5. Науково-практична конференція «Здоров’я жінки. Сучасні перинатальні стратегії» (м. Чернівці, 21-22 березня 2025 року) (стендова доповідь);

6. VIII International Scientific and Practical Conference «Débats scientifiques et orientations prospectives du développement scientifique» (Paris, France, April 4, 2025) (публікація тез);

7. VI міжнародна науково-практична конференція “Пріоритетні напрямки перинатальної медицини” (м. Харків, 18 квітня 2025 року) (усна доповідь, публікація тез);

8. Науково-практична конференція «Актуальні проблеми сучасної гінекології, урології та проктології і шляхи їх вирішення» (м. Івано-Франківськ, 30 жовтня 2025 року) (усна доповідь);

9. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» (м. Чернівці, 5-6 листопада 2025 року) (стендова доповідь, публікація тез);

10. Науково-практична конференція з міжнародною участю «VII Полтавські перинатальні читання імені Н.М. Максимовича-Амбодика “Перинатальна та педіатрична допомога в Україні: менеджмент, виклики часу, вирішення проблем”» (м. Полтава, 14-15 листопада 2025 року) (стендова доповідь);

11. 107-а підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 02, 04, 09 лютого 2026 року) (усна доповідь, публікація тез).

ДОДАТОК В1

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету
доцент  **Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ**

“01” 03

2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: “Поліморфізм гена ACE та його асоціація з доплерометричними, ультразвуковими і клінічними параметрами вагітності понад 40 тижнів”.

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Козар О.М.

3. Джерело інформації: Kozar OM. ACE gene polymorphism and its association with doppler, ultrasound, and clinical parameters in pregnancies beyond 40 weeks. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;11:2647-56. doi: [10.52058/2786-4952-2025-11\(57\)-2647-2656](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-11(57)-2647-2656)

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету.

5. Форма впровадження: у навчальний процес кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету як матеріал для лекційних і практичних занять, для навчання студентів медичних факультетів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, наукової роботи.

6. Термін впровадження: грудень 2025 р. – лютий 2026 р.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету.

Протокол № 11 від «24» 03 2026 року.

7. Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри акушерства
та гінекології Буковинського державного
медичного університету
д.мед.н., доцент

Андрій БЕРБЕЦЬ

ДОДАТОК В2

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету
доцент  **Воленімир ХОДОРОВСЬКИЙ**

“04” 03

2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: “Комплексна ультразвукова оцінка змін у системі мати-плацента-плід у терміні вагітності більше 40 тижнів”.

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Козар О.М.

3. Джерело інформації: Kozar OM. Comprehensive ultrasound assessment of changes in the mother-placenta-fetus system in pregnancies lasting more than 40 weeks. Проблеми екології та медицини. 2025;29(3):15-20. doi: [10.31718/mer.2025.29.3.03](https://doi.org/10.31718/mer.2025.29.3.03)

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету.

5. Форма впровадження: у навчальний процес кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету як матеріал для лекційних і практичних занять, для навчання лікарів-слухачів, наукової роботи.

6. Термін впровадження: грудень 2025 р. – лютий 2026 р.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету.

Протокол № 11 від «09» 03 2026 року.

7. Відповідальний за впровадження: доктор філософії, доцент закладу вищої освіти Петро ТОКАР.

Завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету
д.мед.н., професор



Олена КРАВЧЕНКО

ДОДАТОК ВЗ

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету
доцент  **Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ**

“12” 02 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: “Морфометричні параметри хоріальних ворсинок плаценти при пологах після 40 тижнів”.

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Козар О.М.

3. Джерело інформації: Kozar O. Morphometric parameters of placental chorionic villi in labor after 40 weeks. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2025;15(1):75-9. doi: [10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.12)

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету.

5. Форма впровадження: у навчальний процес кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету як матеріал для лекційних і практичних занять, для навчання студентів, наукової роботи.

6. Термін впровадження: квітень 2025 р. – лютий 2026 р.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету.

Протокол № 8 від «30» січня 2026 року.

7. Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри гістології,
цитології та ембріології Буковинського
державного медичного університету
д.мед.н., професор

 **Олександр ЦИГИКАЛО**

ДОДАТОК В4

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету
доцент  Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

“04” 03

2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: “Імуногістохімічні особливості бах-залежного апоптозу в трофобласті ворсинок хоріоїди плаценти при пологах через 40 тижнів”.

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Козар О.М.

3. Джерело інформації: Kozar O. Immunohistochemical features of BAX-dependent apoptosis in the trophoblast of placental choroidal villi at delivery after 40 weeks. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2025;13(1):285-92. doi: [10.21272/eumj.2025;13\(1\):285-292](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):285-292)

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету.

5. Форма впровадження: у навчальний процес кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету як матеріал для лекційних і практичних занять, для навчання студентів, наукової роботи.

6. Термін впровадження: березень 2025 р. – лютий 2026 р.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету.

Протокол № 15 від « 18 » листо 2026 року.

7. Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
патологічної анатомії
Буковинського державного
медичного університету
д.мед.н., доцент



Олена ТЮЛЕНЄВА

ДОДАТОК В5

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету
доцент  Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

“09” 03

2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: “Фактори ризику пролонгування вагітності більше 40 тижнів”.

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Козар О.М.

3. Джерело інформації: Козар ОМ, Каліновська ІВ. Фактори ризику пролонгування вагітності більше 40 тижнів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(4):47-50. doi: 10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.9

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра соціальної медицини та організації охорони здоров'я Буковинського державного медичного університету.

5. Форма впровадження: у навчальний процес кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я Буковинського державного медичного університету як матеріал для лекційних і практичних занять, для навчання студентів медичних факультетів, наукової роботи.

6. Термін впровадження: січень 2024 р. – лютий 2026 р.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я Буковинського державного медичного університету.

Протокол № 10 від «18» лютого 2026 року.

7. Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я Буковинського державного медичного університету
к.мед.н., доцент

Ігор НАВЧУК

ДОДАТОК В6

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Генеральний директор
КНП “Чернівецький обласний
перинатальний центр”
Вобов ГОДНЮК
2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Прогнозування, діагностика та патогенетично обґрунтовані методи корекції вагітності терміном понад 40 тижнів на основі ультразвукових, морфологічних, імуногістохімічних та генетичних досліджень.

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Козар О.М.

3. Джерело інформації:

1. Kozar OM. ACE gene polymorphism and its association with doppler, ultrasound, and clinical parameters in pregnancies beyond 40 weeks. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;11:2647-56. doi: [10.52058/2786-4952-2025-11\(57\)-2647-2656](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-11(57)-2647-2656)

2. Kozar OM. Predictive model for pregnancy prolongation based on ultrasound assessment of placental thickness. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;12:1929-39. doi: [10.52058/2786-4952-2025-12\(58\)-1929-1939](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12(58)-1929-1939)

3. Kozar OM. Comprehensive ultrasound assessment of changes in the mother-placenta-fetus system in pregnancies lasting more than 40 weeks. Проблеми екології та медицини. 2025;29(3):15-20. doi: [10.31718/med.2025.29.3.03](https://doi.org/10.31718/med.2025.29.3.03)

4. Kozar O. Immunohistochemical features of BAX-dependent apoptosis in the trophoblast of placental choroidal villi at delivery after 40 weeks. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2025;13(1):285-92. doi: [10.21272/eumj.2025.13\(1\):285-292](https://doi.org/10.21272/eumj.2025.13(1):285-292)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Чернівецький обласний перинатальний центр”.

5. Термін впровадження: березень 2025 р. – грудень 2025 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор



Василь РИНЖУК

ДОДАТОК В7

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Генеральний директор
КНП “Центральна міська клінічна
лікарня” Чернівецької міської ради
Катерина ГУМЕННА
_____ 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Прогнозування, діагностика та патогенетично обґрунтовані методи корекції вагітності терміном понад 40 тижнів на основі ультразвукових, морфологічних, імуногістохімічних та генетичних досліджень.

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Козар О.М.

3. Джерело інформації:

1. Kozar OM. ACE gene polymorphism and its association with doppler, ultrasound, and clinical parameters in pregnancies beyond 40 weeks. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;11:2647-56. doi: [10.52058/2786-4952-2025-11\(57\)-2647-2656](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-11(57)-2647-2656)

2. Kozar OM. Predictive model for pregnancy prolongation based on ultrasound assessment of placental thickness. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;12:1929-39. doi: [10.52058/2786-4952-2025-12\(58\)-1929-1939](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12(58)-1929-1939)

3. Kozar OM. Comprehensive ultrasound assessment of changes in the mother-placenta-fetus system in pregnancies lasting more than 40 weeks. Проблеми екології та медицини. 2025;29(3):15-20. doi: [10.31718/mer.2025.29.3.03](https://doi.org/10.31718/mer.2025.29.3.03)

4. Kozar O. Immunohistochemical features of BAX-dependent apoptosis in the trophoblast of placental choroidal villi at delivery after 40 weeks. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2025;13(1):285-92. doi: [10.21272/eumj.2025;13\(1\):285-292](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):285-292)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Центральна міська клінічна лікарня”.

5. Термін впровадження: березень 2025 р. – лютий 2026 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор



Володимир КІРШЕНБЛАТ

ДОДАТОК В8

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор

ОКНП “Чернівецький обласний медичний
діагностично-реабілітаційний центр”

Борис ГУШИЛИК



2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Прогнозування, діагностика та патогенетично обґрунтовані методи корекції вагітності терміном понад 40 тижнів на основі ультразвукових, морфологічних, імуногістохімічних та генетичних досліджень.

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Козар О.М.

3. Джерело інформації:

1. Kozar OM. ACE gene polymorphism and its association with doppler, ultrasound, and clinical parameters in pregnancies beyond 40 weeks. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;11:2647-56. doi: [10.52058/2786-4952-2025-11\(57\)-2647-2656](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-11(57)-2647-2656)

2. Kozar OM. Predictive model for pregnancy prolongation based on ultrasound assessment of placental thickness. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;12:1929-39. doi: [10.52058/2786-4952-2025-12\(58\)-1929-1939](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12(58)-1929-1939)

3. Kozar OM. Comprehensive ultrasound assessment of changes in the mother-placenta-fetus system in pregnancies lasting more than 40 weeks. Проблеми екології та медицини. 2025;29(3):15-20. doi: [10.31718/mer.2025.29.3.03](https://doi.org/10.31718/mer.2025.29.3.03)

4. Kozar O. Immunohistochemical features of BAX-dependent apoptosis in the trophoblast of placental choroidal villi at delivery after 40 weeks. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2025;13(1):285-92. doi: [10.21272/eumj.2025;13\(1\):285-292](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):285-292)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: ОКНП “Чернівецький обласний медичний діагностично-реабілітаційний центр”.

5. Термін впровадження: березень 2025 р. – лютий 2026 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

В. о. медичного директора

Яна МАРФІНА

ДОДАТОК В9

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Генеральний директор
“Вижницька міська лікарня”
Дмитро ПАЛАМАРІЮК
_____ 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Прогнозування, діагностика та патогенетично обґрунтовані методи корекції вагітності терміном понад 40 тижнів на основі ультразвукових, морфологічних, імуногістохімічних та генетичних досліджень.

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Козар О.М.

3. Джерело інформації:

1. Kozar OM. ACE gene polymorphism and its association with doppler, ultrasound, and clinical parameters in pregnancies beyond 40 weeks. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;11:2647-56. doi: [10.52058/2786-4952-2025-11\(57\)-2647-2656](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-11(57)-2647-2656)

2. Kozar OM. Predictive model for pregnancy prolongation based on ultrasound assessment of placental thickness. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;12:1929-39. doi: [10.52058/2786-4952-2025-12\(58\)-1929-1939](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12(58)-1929-1939)

3. Kozar OM. Comprehensive ultrasound assessment of changes in the mother-placenta-fetus system in pregnancies lasting more than 40 weeks. Проблеми екології та медицини. 2025;29(3):15-20. doi: [10.31718/iner.2025.29.3.03](https://doi.org/10.31718/iner.2025.29.3.03)

4. Kozar O. Immunohistochemical features of BAX-dependent apoptosis in the trophoblast of placental choroidal villi at delivery after 40 weeks. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2025;13(1):285-92. doi: [10.21272/eumj.2025;13\(1\):285-292](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):285-292)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Вижницька міська лікарня”.

5. Термін впровадження: березень 2025 р. – лютий 2026 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор



Igor BOBK

ДОДАТОК В10

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор КНП “Глибоцька
багатопрофільна лікарня”
Іван КОВРИК
2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Прогнозування, діагностика та патогенетично обґрунтовані методи корекції вагітності терміном понад 40 тижнів на основі ультразвукових, морфологічних, імуногістохімічних та генетичних досліджень.

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Козар О.М.

3. Джерело інформації:

1. Kozar OM. ACE gene polymorphism and its association with doppler, ultrasound, and clinical parameters in pregnancies beyond 40 weeks. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;11:2647-56. doi: [10.52058/2786-4952-2025-11\(57\)-2647-2656](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-11(57)-2647-2656)

2. Kozar OM. Predictive model for pregnancy prolongation based on ultrasound assessment of placental thickness. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;12:1929-39. doi: [10.52058/2786-4952-2025-12\(58\)-1929-1939](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12(58)-1929-1939)

3. Kozar OM. Comprehensive ultrasound assessment of changes in the mother-placenta-fetus system in pregnancies lasting more than 40 weeks. Проблеми екології та медицини. 2025;29(3):15-20. doi: [10.31718/mep.2025.29.3.03](https://doi.org/10.31718/mep.2025.29.3.03)

4. Kozar O. Immunohistochemical features of BAX-dependent apoptosis in the trophoblast of placental choroidal villi at delivery after 40 weeks. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2025;13(1):285-92. doi: [10.21272/eumj.2025;13\(1\);285-292](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1);285-292)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Глибоцька багатопрофільна лікарня”.

5. Термін впровадження: березень 2025 р. – лютий 2026 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор



Іван КОВРИК

ДОДАТОК В11



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Прогнозування, діагностика та патогенетично обґрунтовані методи корекції вагітності терміном понад 40 тижнів на основі ультразвукових, морфологічних, імуногістохімічних та генетичних досліджень.

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Козар О.М.

3. Джерело інформації:

1. Kozar OM. ACE gene polymorphism and its association with doppler, ultrasound, and clinical parameters in pregnancies beyond 40 weeks. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;11:2647-56. doi: [10.52058/2786-4952-2025-11\(57\)-2647-2656](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-11(57)-2647-2656)

2. Kozar OM. Predictive model for pregnancy prolongation based on ultrasound assessment of placental thickness. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;12:1929-39. doi: [10.52058/2786-4952-2025-12\(58\)-1929-1939](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12(58)-1929-1939)

3. Kozar OM. Comprehensive ultrasound assessment of changes in the mother-placenta-fetus system in pregnancies lasting more than 40 weeks. Проблеми екології та медицини. 2025;29(3):15-20. doi: [10.31718/mep.2025.29.3.03](https://doi.org/10.31718/mep.2025.29.3.03)

4. Kozar O. Immunohistochemical features of BAX-dependent apoptosis in the trophoblast of placental choroidal villi at delivery after 40 weeks. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2025;13(1):285-92. doi: [10.21272/eumj.2025.13\(1\):285-292](https://doi.org/10.21272/eumj.2025.13(1):285-292)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Терцаївська міська лікарня”.

5. Термін впровадження: березень 2025 р. – лютий 2026 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

Наталія БІРКОВИЧ

ДОДАТОК В12



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Прогнозування, діагностика та патогенетично обґрунтовані методи корекції вагітності терміном понад 40 тижнів на основі ультразвукових, морфологічних, імуногістохімічних та генетичних досліджень.

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Козар О.М.

3. Джерело інформації:

1. Kozar OM. ACE gene polymorphism and its association with doppler, ultrasound, and clinical parameters in pregnancies beyond 40 weeks. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;11:2647-56. doi: [10.52058/2786-4952-2025-11\(57\)-2647-2656](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-11(57)-2647-2656)

2. Kozar OM. Predictive model for pregnancy prolongation based on ultrasound assessment of placental thickness. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;12:1929-39. doi: [10.52058/2786-4952-2025-12\(58\)-1929-1939](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12(58)-1929-1939)

3. Kozar OM. Comprehensive ultrasound assessment of changes in the mother-placenta-fetus system in pregnancies lasting more than 40 weeks. Проблеми екології та медицини. 2025;29(3):15-20. doi: [10.31718/mep.2025.29.3.03](https://doi.org/10.31718/mep.2025.29.3.03)

4. Kozar O. Immunohistochemical features of BAX-dependent apoptosis in the trophoblast of placental choroidal villi at delivery after 40 weeks. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2025;13(1):285-92. doi: [10.21272/eumj.2025;13\(1\):285-292](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):285-292)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Кішманська багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування”.

5. Термін впровадження: березень 2025 р. – лютий 2026 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозицій: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

 Дмиро ФІВЧУК

ДОДАТОК В13

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор

КНП “Сокирянська лікарня”

Олександр АНДРІЙЧУК

“ 21 ” березня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Прогнозування, діагностика та патогенетично обґрунтовані методи корекції вагітності терміном понад 40 тижнів на основі ультразвукових, морфологічних, імуногістохімічних та генетичних досліджень.

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Козар О.М.

3. Джерело інформації:

1. Kozar OM. ACE gene polymorphism and its association with doppler, ultrasound, and clinical parameters in pregnancies beyond 40 weeks. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;11:2647-56. doi: [10.52058/2786-4952-2025-11\(57\)-2647-2656](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-11(57)-2647-2656)

2. Kozar OM. Predictive model for pregnancy prolongation based on ultrasound assessment of placental thickness. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;12:1929-39. doi: [10.52058/2786-4952-2025-12\(58\)-1929-1939](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12(58)-1929-1939)

3. Kozar OM. Comprehensive ultrasound assessment of changes in the mother-placenta-fetus system in pregnancies lasting more than 40 weeks. Проблеми екології та медицини. 2025;29(3):15-20. doi: [10.31718/med.2025.29.3.03](https://doi.org/10.31718/med.2025.29.3.03)

4. Kozar O. Immunohistochemical features of BAX-dependent apoptosis in the trophoblast of placental choroidal villi at delivery after 40 weeks. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2025;13(1):285-92. doi: [10.21272/eumj.2025;13\(1\):285-292](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):285-292)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Сокирянська лікарня”.

5. Термін впровадження: березень 2025 р. – лютий 2026 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор



Василь ЧИЖО

ДОДАТОК В15

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Генеральний директор
КНП “Хотинська багатопрофільна
лікарня”
Світлана ЗРИНЬ
“ 23 ” березня 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Прогнозування, діагностика та патогенетично обгрунтовані методи корекції вагітності терміном понад 40 тижнів на основі ультразвукових, морфологічних, імуногістохімічних та генетичних досліджень.

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Козар О.М.

3. Джерело інформації:

1. Kozar OM. ACE gene polymorphism and its association with doppler, ultrasound, and clinical parameters in pregnancies beyond 40 weeks. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;11:2647-56. doi: [10.52058/2786-4952-2025-11\(57\)-2647-2656](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-11(57)-2647-2656)

2. Kozar OM. Predictive model for pregnancy prolongation based on ultrasound assessment of placental thickness. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;12:1929-39. doi: [10.52058/2786-4952-2025-12\(58\)-1929-1939](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12(58)-1929-1939)

3. Kozar OM. Comprehensive ultrasound assessment of changes in the mother-placenta-fetus system in pregnancies lasting more than 40 weeks. Проблеми екології та медицини. 2025;29(3):15-20. doi: [10.31718/mep.2025.29.3.03](https://doi.org/10.31718/mep.2025.29.3.03)

4. Kozar O. Immunohistochemical features of BAX-dependent apoptosis in the trophoblast of placental choroidal villi at delivery after 40 weeks. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2025;13(1):285-92. doi: [10.21272/eumj.2025;13\(1\):285-292](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):285-292)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Хотинська багатопрофільна лікарня”.

5. Термін впровадження: березень 2025 р. – лютий 2026 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор



Алла ЯКОВЕНКО