

DOI: 10.52705/2788-6190-2023-04-1
УДК 618.396:618.36-094-039

Особливості морфології плаценти жінок із передчасними пологами

Н. Ю. Леміш

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Мета дослідження: аналіз особливостей морфологічної структури плаценти жінок, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів, що клінічно проявлялися передчасними пологами.

Матеріали та методи. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної у роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок. Проведено вивчення особливостей морфологічної структури плаценти жінок. До основної групи (ОГ) увійшли 28 вагітних із спонтанними передчасними пологами (ПП) у терміні гестації 24–36 тиж 6 днів. До контрольної групи (КГ) включено 20 плацент практично здорових вагітних з благополучним репродуктивним анамнезом і неускладненим перебігом даної вагітності.

Статистичне оброблення результатів дослідження проводили з використанням стандартних програм Microsoft Excel 5.0 та Statistica 6.0.

Результати. Наявність у вагітних запальних захворювань нижніх відділів статевієї системи та сечовивідних шляхів сприяє розвитку в тканині плаценти мембраніту ($rs=0,42$ та $rs=0,31$ відповідно; $p<0,05$) та омфаловаскуліту ($rs=0,45$ та $rs=0,35$ відповідно; $p<0,05$). Синдром затримки розвитку плода пов'язаний з наявністю у посліді інволютивно-дистрофічних змін і дисоціацією ворсин ($rs=0,37$ та $rs=0,51$ відповідно; $p<0,05$). У плацентах відсутні компенсаторно-приспосувальні реакції і виражені інволютивно-дистрофічні зміни та ознаки порушення дозрівання ворсин. Збільшення тривалості безводного проміжку асоційовано із розвитком мембраніту, омфаловаскуліту та пневмонії у новонародженого ($rs=0,36$, $rs=0,41$, $rs=0,57$ відповідно; $p<0,05$).

Під час морфологічного дослідження плацент запальні зміни різного ступеня вираженості спостерігалися у всіх плацентах. Омфаловаскуліт, який у всіх випадках поєднувався з наявністю мембраніту, статистично значно частіше ($p=0,04$) фіксували у жінок з ПП. Наявність у плаценті мембраніту, омфаловаскуліту та інволютивно-дистрофічні зміни пов'язані з розвитком клінічних проявів хоріамніоніту та пневмонії у новонародженого ($rs=0,53$, $rs=0,52$, та $rs=0,40$ відповідно; $p<0,05$). У плацентах жінок з ПП статистично достовірно рідше зустрічаються компенсаторно-приспосувальні реакції ($p=0,00001$) і статистично достовірно частіше – інволютивно-дистрофічні зміни ($p=0,00001$), розлади кровообігу ($p=0,0009$) та дисоціації ворсин ($p=0,02$).

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Висновки. Особливістю морфологічної структури плаценти у жінок з передчасними пологами є достовірно часте виявлення запальних змін, ознак порушення дозрівання ворсин і інволютивно-дистрофічних змін та відсутність компенсаторно-приспосувальних реакцій.

Ключові слова: передчасні пологи, плацента, запалення, компенсаторно-приспосувальні реакції, порушення дозрівання ворсин, плацентарна недостатність.

Плацента – орган, що поєднує організм матері з плодом протягом вагітності. З одного боку, забезпечує потреби плоду, а з іншого – відіграє роль бар'єра. Ця унікальна інтегральність функцій спрямована на сприятливий розвиток нового організму. Проте до сьогодні структура та функції плацентарного комплексу є «білою плямою».

Невиношування вагітності є вкрай важливою проблемою в акушерській практиці, визначає показники перинатальної смертності та захворюваності [1–4]. Детальне морфологічне та функціональне дослідження плаценти, що є основним місцем розвитку патологічних процесів при передчасному перериванні вагітності, допоможе розкрити суть змін у функціонуванні фетоплацентарного комплексу та дозволить вжити профілактичних заходів [5, 6]. У плацентах при передчасних пологах найчастіше виявляються ознаки, що вказують на патогенетичний механізм переривання вагітності. Відзначаються запальні зміни як загального типу, так і характерні для певного виду збудника порушення кровообігу та дозрівання ворсин. [4, 7–9]. Частіше виявляється інфекційне ураження плаценти. Незалежно від джерела проникнення збудника до плода внутрішньоутробна інфекція розвивається у плаценті, що проявляється морфологічно запальними змінами в амніотичній, хоріальній оболонках та в пуповині [7].

Фізіологічний перебіг вагітності забезпечується тісною взаємодією елементів функціональної системи «мати–плацента–плід». Порушення у будь-якій з ланок цієї системи супроводжуються розвитком хронічної внутрішньоутробної гіпоксії та затримкою росту плода, які є наслідком плацентарної недостатності (ПН) [1, 2].

ПН має певну патоморфологічну основу, що проявляється звуженням спіральних артерій у плацентарній ділянці, їхньою звивистістю та неоднорідністю калібрів, зменшенням щільності артеріальної мережі, звуженням капілярів, в яких і виникають ділянки стазу, агрегації та адгезії формених елементів [8–11]. У тканині плаценти виявляли масивні міжворсинчасті відкладення фібрину, набряк та фіброз ворсин хоріона, дистрофічні зміни, спричинені первинними судинними порушеннями.

Проте Hustin J. et al. (2012) довели можливість вторинних змін у судинах плаценти (у формі зменшення товщини стінки великих судин) внаслідок порушення об'єму та поверхні термінальних ворсин при формуванні й розвитку плаценти. При ПД виявлено також зменшення об'єму і площі середніх та термінальних ворсин хоріона, товщини стінок великих судин при нормальній їхній кількості, що призводить до гальмування течії крові в пуповинній артерії. Наслідком ПН для плода може бути:

- обмеження можливості народження здорової дитини;
- затримка росту;
- дистрес плода;
- антенатальна загибель [4].

ПН може проявитися або порушенням фіксації плода у матці (викидні, передчасні пологи), або різноманітними морфофункціональними розладами у плода, серед яких можуть бути не лише явні (затримка росту плода, дистрес плода), але і приховані, що проявляють себе тільки за певних умов. Це власне і є головні результативні критерії ПН [11–13].

Як у ранні терміни гестації, так і протягом всієї вагітності в оцінюванні морфологічного стану плаценти важливим є відповідність терміну гестації у будові матково-плацентарної ділянки. Тут слід оцінити глибину інвазії цитотрофобласту, гестаційну перебудову кровоносних судин, насамперед спіральних артерій, стан децидуоцитів, ситуацію з імунним наглядом на території матково-плацентарної ділянки. Інфектогенні запальні процеси, можуть суттєво вплинути на стан матково-плацентарної ділянки і термін закінчення вагітності [14–16].

Для виконання плацентою своїх функцій принциповою умовою є достатня її маса. Крім відносності достатності маси (її надлишкового резерву), слід враховувати, що йдеться насамперед про масу функціонуючих клітин, адже органна маса (як і об'єм) є величиною інтегральною (а значить орієнтовною), яка включає в плаценті також екстрацелюлярний матрикс, фібриноїд, плодову кров та залишки материнської крові, кальцифікати, можливі некротичні ділянки, кісти тощо [17–20]. Значущість цих структурних компонентів у функціональному аспекті нерівнозначна.

Для морфологічної діагностики ПН принципове значення окрім оцінки альтеративних та склеротичних процесів мають компенсаторно-приспосувальні реакції, що виникають у відповідь на внутрішньоутробну гіпоксію, порушення матково-плацентарного кровообігу та інші впливи з боку організму матері і плода. Плацента частково компенсує несприятливі впливи приростом маси в цілому, але компенсаторна гіперплазія плаценти визначається після гістологічного дослідження і констатації нормальної будови ворсин згідно з терміном гестації.

Іншою органною компенсаторною реакцією є переключення пристосувальної перебудови ворсин по зонах, тобто з урахуванням горизонтального і вертикального гетероморфізму. За результатами багатьох досліджень, на сьогодні визначено спектр патогенетичних механізмів ПН у вигляді оксидативного стресу у тканинах плаценти, ішемії плаценти з порушенням мікроциркуляції та ангіогенезу, дисбалансу запрограмованої клітинної загибелі та проліферації клітин, а також неефективного енергетичного плацентарного обміну [14–16, 20].

Мета дослідження: вивчення особливостей морфологічної структури плаценти від жінок, які мали ускладнення з групи великих акушерських синдромів, що клінічно проявлялися ПП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До основної групи (ОГ) дослідження увійшли 28 жінок із передчасними ПП у терміні вагітності від 24 до 36 тиж 6 днів, що почалися з розвитку регулярної пологової діяльності або передчасного вливу амніотичної рідини. До контрольної групи (КГ) включено 20 жінок із терміновими пологами із самостійною регулярною пологовою діяльністю.

Критерії виключення з дослідження:

- важкі екстрагенітальні захворювання, що спричиняють невиношування вагітності,
- реус-сенсibiлізація,
- аномалії розвитку статевих органів,
- міома матки великих розмірів,
- багатоплідна вагітність,
- вагітність після екстракорпорального запліднення,
- підтверджений антифосфоліпідний синдром.

Не враховували також випадки дострокового розродження з приводу тяжкої преeklampsії, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти та

передлежання плаценти з кровотечею. Проводили забір матеріалу для гістологічного дослідження плаценти після її відділення та видалення посліду. Біоптати поміщали в 40% розчин формаліну. Проводили фіксацію, парафінізацію блоків, на мікромомі робили 4 зрізи (плодова, материнська поверхні, середня частина та обolonки), зразки фарбувалися гематоксиліном та еозином. Мікроскопічне дослідження зразків проводили при збільшенні $\times 50$ і $\times 100$. Оцінювали ступінь вираженості запальних змін (вілузит, базальний децидуїт, парієтальний хоріодецидуїт, плацентарний хоріодецидуїт, мембраніт, омфаловаскулїт), наявність компенсаторно-приспосувальних реакцій, інволютивно-дистрофічних змін (петрифікати, надлишкове відкладання навколоросинчастого фібриноїду, фіброз строми ворсин), ознак розладів кровотоку (тромбози, інтервілезні тромби, крововиливи в строми ворсин і в міжворсинчастий простір, інфаркти, відкладання фібриноїду в міжворсинчастий простір) та порушення дозрівання ворсин.

Було розраховано плацентарно-плодовий коефіцієнт (ППК) як співвідношення маси плаценти до маси новонародженого. У нормі цей показник становить 0,11–0,18, зниження його менше 0,11 свідчить про гіпоплазію плаценти, підвищення більше 0,18 – про гіперплазію плаценти.

Статистичне оброблення даних проводили за допомогою аналізу часток (p%), стандартної похибки частки (sp%), одностороннього критерію Фішера (p). При порівнянні двох груп застосовували U-критерій Манна-Уїтні з поправкою Йетса (Z), використовували коефіцієнт кількісних рангових кореляцій Спірмена (RS). Статистично достовірними вважалися результати при значенні $p < 0,05$ [21].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За віком і паритетом вагітності та пологів групи суттєво не відрізнялися. Протягом вагітності у жінок з ОГ частіше спостерігаються неспецифічні запальні захворювання статевого тракту ($p = 0,004$): у 24 (85,7 $\pm$ 6,6%) жінок ОГ проти 9 (45 $\pm$ 11,1%) пацієнток КГ. Наявність у вагітних запальних захворювань нижніх відділів статевієї системи та сечовивідних шляхів (пієлонефрит, цистит, безсимптомна бактеріурія) викликає розвиток у тканині плаценти мембраніту ($rs = 0,42$ та $rs = 0,31$ відповідно; $p < 0,05$) та омфаловаскуліту ($rs = 0,45$ і $rs = 0,35$ відповідно; $p < 0,05$). Кольпіти також асоційовані з розвитком у посліді інволютивно-дистрофічних змін ($rs = 0,59$; $p < 0,05$), що може свідчити про безпосередній агресивний вплив на плаценту збудників, що потрапляють у порожнину матки висхідним шляхом.

Клініко-лабораторні дані, що свідчать про розвиток хоріоамніоніту, відзначали у 7 (25,0 $\pm$ 8,2%) випадках в ОГ та в 1 (5 $\pm$ 4,8%) випадку в КГ ($p = 0,07$). Також у ході дослідження було виявлено взаємозв'язок між наявністю бактеріального вагінозу у вагітної та розвитком клінічних проявів хоріоамніоніту під час пологів ($rs = 0,42$; $p < 0,05$). Синдром затримки росту плода (СЗРП) фіксували лише у 6 (21,4 $\pm$ 7,8%) жінок ОГ ($p = 0,03$). СЗРП пов'язаний з наявністю в посліді інволютивно-дистрофічних змін і порушень дозрівання ворсин ($rs = 0,37$ і $rs = 0,51$ відповідно; $p < 0,05$).

Безводний проміжок тривалості понад 6 год було зареєстровано у 18 (64,3 $\pm$ 9,1%) випадках в ОГ та в 1 (5 $\pm$ 4,8%) випадку в КГ. Збільшення тривалості безводного проміжку було асоційовано з розвитком запальних змін у плаценті, таких як мембраніт ($rs = 0,36$; $p < 0,05$) і омфаловаскуліт ($rs = 0,41$; $p < 0,05$), та розвитком пневмонії у новонародженого ($rs = 0,57$; $p < 0,05$).

Низький показник, що свідчить про гіпоплазію плаценти, статистично значно частіше відзначали у недоношених дітей – 0,11 (0,1; 0,12) порівняно з дітьми, на-

Таблиця 1

Запальні зміни в плаценті у обстежених жінок (M±m, %)

Клінічні ознаки	ОГ, n=28	КГ, n=20	p
Омфаловаскуліт	10 (35,7±9,1%)	2 (10±6,7%)	p=0,04
Мембраніт	10 (35,7±9,1%)	3 (15±7,9%)	p=0,48
Вілузіт	21 (75±8,2%)	15 (75±9,7%)	p=0,04

родженими в терміни доношеної вагітності – 0,15 (0,14; 0,16) ($Z = -5,66$; $p=0,0001$). Гіпоплазія плаценти свідчить про виснаження її пристосувального потенціалу за присутності інфекції та на тлі наявного несприятливого преморбідного фону.

Під час проведення морфологічного дослідження запальні зміни різного ступеня вираженості зафіксовано у всіх зразках (табл. 1).

Вілузіт був виявлений у 21 (75±8,2%) випадку в ОГ та в 15 (75±9,7%) випадках у КГ. Омфаловаскуліт статистично значно частіше спостерігався у жінок ОГ ($p=0,04$): його ознаки відзначалися в 10 (35,7±9,1%) зразках плацент ОГ та в 2 (10±6,7%) випадках в КГ. Ознаки мембраніту були виявлені у 10 (35,7±9,1%) випадках в ОГ та у 3 (15±7,9%) випадках в КГ, але відмінність статистично не достовірна. У всіх випадках омфаловаскуліт поєднувався з мембранітом, що, можливо, підтверджує висхідний шлях інфікування плаценти та плода. Наявність у плаценті мембраніту, омфаловаскуліту та наявність інволютивно-дистрофічних змін ($rs=0,53$, $rs=0,52$ та $rs=0,40$ відповідно; $p<0,05$) була пов'язана з розвитком клінічних проявів хorioамніоніту під час пологів.

У плацентах пацієнток з ОГ статистично достовірно рідше зустрічаються компенсаторно-пристосувальні реакції – у 3 (10,7±5,8%) випадках в ОГ порівняно з 18 (90,0±6,7%) випадками в КГ ($p=0,00001$), статистично достовірно частіше – інволютивно-дистрофічні зміни у 22 (78,6±7,8%) випадках в ОГ та в 1 (5±4,8%) випадку в КГ ($p=0,00001$), розлади кровообігу у 16 (57,1±9,4%) випадках в ОГ порівняно з 2 (10,0±6,7%) випадками у КГ ($p=0,0009$) та дисоціації ворсин у 9 (32,1±8,8%) випадках в ОГ проти 1 (5±4,8%) випадку в КГ ($p=0,02$). Частоту виявлення різних змін у плаценті наведено у табл. 2.

Ще однією особливістю морфології плацент жінок із ПП, діти яких народилися з низькою для терміну гестації масою тіла, є відсутність компенсаторно-пристосувальних реакцій та наявність інволютивно-дистрофічних змін та ознак порушення дозрівання ворсин.

Отже, наявність у вагітних запальних захворювань нижніх відділів статевієї системи та сечовивідних шляхів спричинює розвиток у тканині плаценти мембраніту

Таблиця 2

Морфологічні зміни в плаценті в обстежених жінок (M±m, %)

Клінічні ознаки	ОГ, n=28	КГ, n=20	P
Порушення дозрівання ворсин	9 (32,1±8,8%)	1 (5±4,8%)	p=0,02
Порушення кровообігу	16 (57,1±9,4%)	2 (10,0±6,7%)	p=0,0009
Інволюційно-дистрофічні порушення	22 (78,6±7,8%)	1 (5±4,8%)	p=0,00001
Компенсаторно-пристосувальні реакції	3 (10,7±5,8%)	18 (90,0±6,7%)	p=0,00001

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

($r_s=0,42$ та $r_s=0,31$ відповідно; $p<0,05$) та омфаловаскуліту ($r_s=0,45$ та $r_s=0,35$ відповідно; $p<0,05$). Синдром ЗРП пов'язаний з наявністю у посліді інволютивно-дистрофічних змін і дисоціацією ворсин ($r_s=0,37$ та $r_s=0,51$ відповідно; $p<0,05$). Водночас у плацентах відсутні компенсаторно-приспосувальні реакції і виражені інволютивно-дистрофічні зміни та ознаки порушення дозрівання ворсин. Збільшення тривалості безводного проміжку асоційовано з розвитком мембраніту, омфаловаскуліту та пневмонії у новонародженого ($r_s=0,36$, $r_s=0,41$, $r_s=0,57$ відповідно; $p<0,05$).

Під час морфологічного дослідження плацент запальні зміни різного ступеня вираженості спостерігалися у всіх плацентах. Омфаловаскуліт статистично значно частіше ($p=0,04$) фіксували у жінок з ПП і у всіх випадках він поєднувався з наявністю мембраніту. Наявність у плаценті мембраніту, омфаловаскуліту та наявність інволютивно-дистрофічних змін пов'язана з розвитком клінічних проявів хоріамніоніту та пневмонії у новонародженого ($r_s=0,53$, $r_s=0,52$, та $r_s=0,40$ відповідно; $p<0,05$). У плацентах жінок із ПП статистично достовірно рідше зустрічаються компенсаторно-приспосувальні реакції ($p=0,00001$) і статистично достовірно частіше – інволютивно-дистрофічні зміни ($p=0,00001$), розлади кровообігу ($p=0,0009$) та дисоціації ворсин ($p=0,02$).

ВИСНОВКИ

Особливістю морфологічної будови послідів у жінок з передчасними пологами є більш часте виявлення запальних змін, ознак порушення дозрівання ворсин і інволютивно-дистрофічних змін, а також відсутність компенсаторно-приспосувальних реакцій.

Peculiarities of the morphology of the placenta of women with premature birth N. Y. Lemish

The objective: analysis of the features of the morphological structure of the placenta of a woman who had complications from the group of main obstetric syndromes, which clinically constantly occur with previous defects.

Materials and methods. The research was conducted according to principles of Declaration of Helsinki. Protocol of research was proved by local ethical committee, mentioned in institution's work. A informed consent was collected in order to carry out the research.

The study of the features of the morphological structure of the placenta of women was carried out - the main group (OG) of $n=28$ pregnant women with spontaneous preterm birth (PB) at a gestation period of 24-36 weeks and 6 days. The control group (CG) consisted of 20 placentas of practically healthy pregnant women with a healthy reproductive history and an uncomplicated course of this pregnancy.

Statistical processing of research results was carried out using standard Microsoft Excel 5.0 and Statistica 6.0 programs.

Results. The presence of inflammatory diseases of the lower parts of the reproductive system and urinary tract in pregnant women contributes to the development of membranitis ($r_s=0.42$ and $r_s=0.31$ respectively; $p<0.05$) and omphalovasculitis ($r_s=0.45$ and $r_s=0.35$ respectively; $p<0.05$). Fetal development delay syndrome is associated with the presence of involutive-dystrophic changes in the litter and dissociation of villi ($r_s=0.37$ and $r_s=0.51$ respectively; $p<0.05$). At the same time, there are no compensatory-adaptive reactions and pronounced involutional-dystrophic changes and signs of villous maturation disorder in the placentas. An increase in the duration of the waterless interval is associated with the development of membranitis, omphalovasculitis and pneumonia in the newborn ($r_s=0.36$, $r_s=0.41$, $r_s=0.57$ respectively; $p<0.05$).

During the morphological examination of the placentas, inflammatory changes of varying severity were observed in all placentas. Omphalovasculitis was statistically significantly more frequent ($p=0.04$) in women with PB and in all cases was combined with the presence of membranitis. The presence in the placenta of membranitis, omphalovasculitis and the presence of involutional-dystrophic changes is associated with the development of clinical manifestations of choriamnionitis and pneumonia in a newborn ($rs=0.53$, $rs=0.52$, and $rs=0.40$, respectively; $p<0.05$). In the placentas of women with PB, compensatory and adaptive reactions are statistically significantly less frequent ($p=0.00001$) and involutive-dystrophic changes ($p=0.00001$), blood circulation disorders ($p=0.0009$) and villi dissociation are statistically significantly more frequent; $p=0.02$).

Conclusions. Feature of the morphological structure of the placenta in women with premature birth is the frequent detection of inflammatory changes, signs of villous maturation disorders and involutional-dystrophic changes, and the absence of compensatory and adaptive reactions.

Keywords: *premature birth, placenta, inflammation, adaptive reactions, impaired maturation of the villi, placental insufficiency.*

Відомості про автора

Леміш Наталія Юріївна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології медичного факультету, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (050) 560-05-17. E-mail: lemishny@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0893-8565

Information about the author

Natalia Lemish Yu. – Ph.D., docent, Department of obstetric and gynecology perinatology, Uzhhorod National University; tel.: (050) 560-05-17. E-mail: lemishny@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0893-8565

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Соловей В. М. «Діагностика плацентарної дисфункції та прогнозування перинатальних ускладнень у жінок із невиношуванням у ранні терміни гестації (огляд літератури).» Клінічна та експериментальна патологія (2020). <http://dspace.bsmu.edu.ua:8080/xmlui/handle/123456789/17446>
2. Walani S. R. Global burden of preterm birth. Int J Gynecol Obstet. 2020. № 150. P. 31-33.
3. Mosendz O. V. Causes and clinic of very early preterm birth. Reproductive Health of Women. 2021. №6. P. 44-49.
4. Гичка Н. М. «Особливості вагітності, пологів, стану плода та новонародженого у жінок з невиношуванням в анамнезі (ретроспективний аналіз).» Здоров'я жінчини 3 (2019): 44-48.
5. Yougbaré I., Tai W. S., Zdravic D., Oswald B. E., Lang S., Zhu G., ... & Ni H. (2017). Activated NK cells cause placental dysfunction and miscarriages in fetal alloimmune thrombocytopenia. Nature communications, 8(1), 224.
6. Zhang Y., Tang Y., Liu Y., Wang J., Shen Y., Sun X., ... & Chen Q. (2022). The Autocrine Role of Placental Extracellular Vesicles from Missed Miscarriage in Causing Senescence: Possible Pathogenesis of Missed Miscarriage. Cells, 11(23), 3873.
7. Byrchkal I. V. (2022). Search for new approaches to the treatment of primary placental dysfunction in pregnant women with a history of habitual miscarriage (Doctoral dissertation, БДМУ). <http://dspace.bsmu.edu.ua:8080/xmlui/handle/123456789/19731>
8. Lisova K. M., Kalinowska I. V., Prymak S. H., Tokar P. Y., & Varlas V. N. (2021). Changes in the level of fetoplacental complex hormones in pregnant women with miscarriage. Journal of Medicine and Life, 14(4), 487.
9. Rymarchuk M. I., Cheredarchuk A. R., & Okoloch O. G. (2019). On the issue of pathogenesis of placental dysfunction in women with miscarriage. Здоров'я жінчини, (2), 46-48.
10. Kravchenko O. (2021). Algorithm for the diagnosis and treatment of primary placental dysfunction in pregnant women of risk groups. REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY, (61), 33–38. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.61.33-38>
11. Borzenko I. B. "Prognosis and early diagnosis of placental dysfunction (literature review)." Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports 5.2.24 (2020): 7–17.
12. Brosens, Ivo, Patrick Puttemans, and Giuseppe Benagiano. "Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes." American journal of obstetrics and gynecology 221.5 (2019): 437-456.

13. Brosens, Ivo, et al. "The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation." *American journal of obstetrics and gynecology* 204.3 (2011): 193-201.
14. Weckman AM, Ngai M, Wright J, McDonald CR, Kain KC. The Impact of Infection in Pregnancy on Placental Vascular Development and Adverse Birth Outcomes. *Front Microbiol.* 2019 Aug 22;10:1924. doi: 10.3389/fmicb.2019.01924. PMID: 31507551; PMCID: PMC6713994.
15. Loegl J, Nussbaumer E, Cvitic S, Huppertz B, Desoye G, Hiden U. GDM alters paracrine regulation of feto-placental angiogenesis via the trophoblast. *Lab Invest.* 2017 Apr;97(4):409-418. doi: 10.1038/labinvest.2016.149. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28112754.
16. Cai W. Y., Luo X., Lv H. Y., Fu K. Y., & Xu J. (2022). Insulin resistance in women with recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth*, 22(1), 916.
17. Manna C., Lacconi V., Rizzo G., De Lorenzo A., & Massimiani M. (2022). Placental dysfunction in assisted reproductive pregnancies: perinatal, neonatal and adult life outcomes. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 659.
18. Lazurenko V., Borzenko I., Lyashchenko O., Ovcharenko O., & Tertyshnyk D. (2021). Modern diagnosis of placental dysfunction and its complications. *Inter Collegas*, 8(3), 182-187.
19. Makarchuk O. M., Zhurakivska O. Y., Ostrovska O. M., Rymarchuk M. I., Henyk N. I., & Ostafiychuk S. O. (2023). Angiogenic imbalance as a starting point for the development of placental dysfunction and pregnancy complications in patients with pathology of the fetal environment. *Reproductive Health of Woman*, 64(1).
20. Ashoor G., Syngelaki A., Papastefanou I., Nicolaides K. H., & Akolekar R. (2022). Development and validation of model for prediction of placental dysfunction related stillbirth from maternal factors, fetal weight and uterine artery Doppler at mid-gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 59(1), 61-68.
21. Mintser AP. (2018). Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine. *Prakticheskaya meditsina*.3:41-45.