

DOI: 10.52705/2788-6190-2024-02-01
УДК 618.3-008.6-06:618.36-039:576.31]-07-08

Морфологічні особливості посліду у жінок групи високого ризiku щодо розвитку великих акушерських синдромів після прегравідарної підготовки

Н. Ю. Леміш

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Мета дослідження: визначити морфологічні та гістологічні особливості послідів у жінок групи високого ризику щодо розвитку великих акушерських синдромів (ВАС), які отримували розроблений комплекс профілактичних заходів. **Матеріали та методи.** Проведено проспективний статистичний аналіз морфологічних особливостей посліду. Основна група (ОГ) дослідження – 30 послідів від жінок групи високого ризику щодо розвитку ВАС, які отримували профілактику та комплекс медико-соціальних заходів на всіх етапах спостереження згідно з розробленим нами алгоритмом, група порівняння (ГП) – 20 послідів жінок із високим ризиком щодо розвитку ВАС, у яких тактику ведення до і протягом вагітності проводили за загальноприйнятою методикою. Макроскопічне та мікроскопічне дослідження посліду проводили згідно зі стандартним протоколом опису та сучасних вимог до дослідження (наказ МОЗ України «Про удосконалення дитячої патологоанатомічної служби» від 19 серпня 2004 р. № 417). Статистичне оброблення результатів дослідження виконано з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 6.0». **Результати.** При гістологічному дослідженні плацент від жінок ОГ було виявлено певний спектр патоморфологічних змін: переважали прояви компенсаторних процесів і відмічалась значно менша вираженість патологічних змін. Патологічні зміни виражалися в потовщенні і розволокненні базальних мембран з відкладанням між ними аморфної і фібриноїдної речовини, в деяких судинах середнього калібру виявлялись тромби з наступним відкладенням кальцію та ущільненням навколишньої плацентарної тканини. Відзначали вогнищеву відносну незрілість плаценти, яка характеризувалась нерівномірним дозріванням котиледонів у вигляді варіантів гіповаскуляризованих ворсинок та затримки структурно-функціональної спеціалізації синцитіотрофбласту. Спостерігалась морфологічна картина, яка характерна для початкової форми хронічної плацентарної недостатності. Плацентарно-плодовий коефіцієнт (ППК) у жінок ОГ був вірогідно вищим, ніж у жінок ГП, і становив 0,17, проти 0,15.

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

Висновки. Морфологічні та гістологічні дослідження послідів у жінок групи високого ризику щодо розвитку ВАС, що отримували комплексну корекцію дезадаптаційних порушень у ФПК на всіх етапах спостереження, продемонстрували, що у них включаються всі структурні механізми адаптації плаценти, які дозволяють зберегти морфометричні та дифузійні показники ворсинчастого дерева на рівні стійкої компенсації. Це є найважливішим пристосувальним засобом, який дозволяє підтримувати життєздатність плода.

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

Ключові слова: вагітність, жінки, великі акушерські синдроми, фетоплацентарний комплекс, плацентарна недостатність, патоморфологія послідів.

Репродуктивне здоров'я є складовою частиною демографічної політики нашої держави, а заходи щодо його покращання – чинниками державотворення в умовах сучасної демографічної ситуації. Статистика демографічної ситуації в Україні не-вблаганно погіршується. Кількість пологів за час війни у 2021–2022 рр. зменшилась на 24,5% (В. Медвідь, 2023 р.), що на тлі негативного приросту населення може призвести до депопуляції населення України. Також відомо, що ООН у листопаді 2022 р. визнала Україну одним із лідерів з вимирання населення. Тому питання збереження репродуктивного здоров'я та фертильності – украй важливі на національному рівні.

Перед науковою спільнотою дедалі частіше постає все більше питань, пов'язаних з необхідністю розроблення новітніх технологій діагностики, профілактики та лікування акушерської та перинатальної патології, спрямованих на забезпечення та всебічне сприяння реалізації жіною функції материнства, починаючи з етапу запліднення до народження здорової дитини [1–5].

Унікальним органом біологічного моніторингу, дзеркалом вагітності, предиктором здоров'я є плацента. Як відомо, розрізняють дві автономні, взаємно доповнюючі системи кровообігу: матково-плацентарну та фетоплацентарну. Якщо перебіг вагітності, особливо на ранніх її етапах, залежить насамперед від ступеня інвазії трофобласту спіральних артерій, то ріст і розвиток плода цілком залежить від ефективності функціонування фетоплацентарного кровообігу. Проблеми, які частіше за все виникають під час вагітності, часто пов'язані із патологічною плацентациєю. В основі патологічної плацентациї, або дисфункції плаценти, лежить порушення ремоделювання плацентарних судин та їхня нездатність забезпечити дитині необхідних умов для росту та розвитку. Успішна імплантація – запорука формування здорової плаценти та, отже, здорового майбутнього покоління [6–11].

Дисфункція плаценти – симптомокомплекс, обумовлений морфофункціональними змінами у плаценті і порушенням компенсаторно-пристосувальних механізмів, що забезпечують функціональну повноцінність органу. Порушення плацентациї певним чином відіграють важливу роль у патогенезі великих акушерських синдромів (ВАС) та може призводити у майбутньому до розвитку одного або кількох представників ВАС [12–17].

Незважаючи на багатофакторну природу плацентарної дисфункції (ПД), у патогенезі цього синдрому є певні закономірності. Так, у розвитку ПД виділяють кілька взаємозалежних патогенетичних механізмів:

- патологічна зміна матково-плацентарного кровообігу;
- порушення фетоплацентарного кровообігу;

- зміна метаболізму, синтетичної функції та стану проникності плазматичних мембран;
- незрілість ворсинчастого дерева;
- зниження компенсаторно-приспосувальних реакцій у системі мати–плацента–плід [12, 15, 17, 18].

Успіх імплантації визначає взаємодія зародка з епітелієм матки та готовність ендометрія до імплантації, яка включає в себе високий ступінь розвитку спіральних артерій та високу проліферативну активність. Високий рівень проліферації та клітинної диференціації, низький рівень апоптозу клітин децидуалізованого ендометрія під час імплантації зародка визначають формування повноцінного матково-плацентарного кровообігу.

Порушення процесів апоптозу, проліферації у цитотрофобласті, синцитіотрофобласті, стромальних і ендотеліальних клітинах ворсинчастого хоріона, децидуальній та плодовій оболонках, позаворсинчастому трофобласті призводять до змін плацентарно-плодових взаємовідносин, а в подальшому – до формування патології. Ембріо-ендометріальні взаємовідносини є суворо регульованим процесом за участю багатьох систем на аутокринному та паракринному рівнях [12, 17, 18].

При плацентації відбувається два взаємокоординованих процеси: інвазія трофобласту та ремоделювання спіральних артерій. Порушення процесу плацентації призводить до розвитку різних гестаційних ускладнень залежно від ступеня вираженості і терміну вагітності, на якому почалися порушення. Недостатнє проникнення трофобласту в товщу ендометрія під час першої хвилі інвазії є критичним для подальшого перебігу вагітності і зумовлює її переривання.

Порушення другої хвилі інвазії при вже закладеному матково-плацентарному кровоотоку призводить до того, що плід не тільки не отримує належного об'єму поживних речовин, але їх надходження обмежується перепадами тиску материнського організму. При неадекватному ремоделюванні спіральних артерій їхня чутливість до впливу вазоактивних речовин зберігається, вони перебувають у стані перманентного спазму.

Порушення, які виникають на етапі плацентації, зумовлюють численні акушерські ускладнення, що характеризують групу ВАС. Ця патогенетично та клінічно різнорідна патологія розвивається переважно на тлі дисфункції плаценти з маніфестним системним запаленням, дисфункцією ендотелію, переважанням антиангіогенних факторів і характеризується тривалою доклінічною стадією, адаптивним характером клінічних проявів – до 24 тиж, високою частотою ускладнень з боку плода.

Отже, основа структурних, а в майбутньому і функціональних порушень плаценти закладається протягом першої та другої хвиль інвазії трофобласта, ремоделювання спіралеподібних артерій – з 3–4 тиж до 20–24 тиж гестації, а також залежить від якості гамет подружжя та якості ендометрія (сприйнятливність, рецептивність). Отже, стають зрозумілими основні компоненти. Саме тому прегравідарна підготовка та підтримка вагітності ранніх термінів є запорукою мінімізації чи уникнення можливих ускладнень вагітності, а не запізнілі спроби виправляти неякісні «фактори», які існували на мить зачаття, імплантації та плацентації [11–22].

Усі описані вище висновки спонукали нас оцінити морфологічні зміни в послідах від жінок групи високого ризику щодо розвитку ВАС після прегравідарної підготовки.

Мета дослідження: визначити морфологічні та гістологічні особливості послідів у жінок групи високого ризику щодо розвитку ВАС, які отримували комплекс профілактичних заходів, щодо їх розвитку, на всіх етапах спостереження згідно з розробленим нами алгоритмом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою оцінки стану фетоплацентарного комплексу (ФПК) матеріалом для морфологічного дослідження стали посліди, що включали пуповину, плодові оболонки і плаценту. До основної групи (ОГ) дослідження увійшли 30 послідів від жінок групи високого ризику щодо розвитку ВАС, які отримували профілактику та комплекс медико-соціальних заходів на всіх етапах спостереження згідно з розробленим нами алгоритмом.

До групи порівняння (ГП) включено 20 послідів жінок із високим ризиком щодо розвитку ВАС, у яких тактика ведення до і протягом вагітності проводилась за загальноприйнятою методикою.

Загальноприйняті діагностичні та лікувально-профілактичні заходи отримували вагітні ГП (згідно з наказами МОЗ України), удосконалений алгоритм отримували вагітні ОГ, що включав прегравідарну підготовку та профілактику і комплекс медико-соціальних заходів на всіх етапах спостереження.

Морфологічне дослідження послідів проведено на підставі протоколу патолого-анатомічного дослідження посліду ф. №013-1/о, затвердженого наказом МОЗ України № 417 від 19.08.2004 р. «Про удосконалення дитячої патолого-анатомічної служби». Вивчення посліду проводилось одразу після його народження. Проводили органометрію посліду з визначенням маси та лінійних розмірів плаценти – вимірювали максимальний та мінімальний діаметр, товщину плаценти. Виконували забір матеріалу для гістологічного дослідження плаценти після її відділення та видалення посліду. Біоптати поміщали в 40% розчин формаліну. Проводили фіксацію, парафінізацію блоків, на мікромомі робилося 4 зрізи (плодова, материнська поверхні, середня частина та оболонки), зразки фарбувалися гематоксиліном та еозином. Мікроскопічне дослідження зразків проводили при збільшенні 50 і 100. У мікропрепаратах оцінювали ступінь вираженості запальних змін (вілузит, базальний децидуїт, парієтальний хоріодецидуїт, плацентарний хоріодецидуїт, мембраніт, омфаловаскуліт), наявність компенсаторно-приспосувальних реакцій, інволютивно-дистрофічних змін (петрифікати, надлишкове відкладання навколо ворсинчастого фібриноїду, фіброз стромы ворсин), ознак розладів кровотоку (тромбози, інтервілезні тромби, крововиливи в строму ворсин і в міжворсинчастий простір, інфаркти, відкладання фібриноїду в міжворсинчастий простір) та порушення дозрівання ворсин. Розраховували 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.

При мікроскопічному дослідженні оцінювали стан ворсинкового хоріону (стовбурові, середнього калібру та термінальні ворсини, міжворсинчастий простір) та базального шару децидуальної оболонки з фіксацією гістологічних параметрів структури незмінної та патологічно зміненої тканини плацент. При морфометричному дослідженні вимірювали в термінальних ворсинах хоріона розміром до 80 мкм: діаметр термінальних ворсин; діаметр капілярів термінальних ворсин; товщину синцитіотрофобласта (СТФ); відносний об'єм основних компонентів плаценти: стовбурових ворсин, ворсин середнього калібру, термінальних ворсин, міжворсинчастого простору.

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 $p < 0,05$ [23].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Патоморфологічне дослідження послідів від жінок ГП, продемонструвало наявність суттєвих порушень компенсаторно-приспосувальних механізмів у плаценті, що проявлялись значним відставанням у формуванні ворсинчастого дерева, зменшенням площі міжворсинчастого простору за рахунок збільшення об'єму міжворсинчастого фібриноїду, псевдоінфарктів і склеєних ворсин, морфологічними ознаками гіпоксії.

При недостатній вираженості компенсаторно-приспосувальних реакцій (ангіматозу, збільшення кількості термінальних ворсин) активувалися інволютивно-дистрофічні процеси – утворення кальцифікатів, що переконливо свідчило про стан загального морфофункціонального напруження плаценти та подальше виникнення її недостатності.

Патоморфологічні дослідження послідів жінок ОГ продемонстрували наступне: органометрично у 15 (50,0%) плацентах зафіксовано зменшення товщини, маси плаценти та її розмірів. Маса в середньому становила $440 \pm 12,8$ г, товщина – від 1,5 до 2,0 см. У 50% випадках органометричні показники не відрізнялися від ГП. Макроскопічно тканина плаценти темно-червоного кольору, борозни переважно глибокі, відзначалося повнокров'я. На материнський поверхні плацент спостерігаються дрібні згортки крові та ішемічні інфаркти. У плодових оболонках зафіксовано виражені прояви склеротичних та дистрофічних змін на тлі порушень ліпідного обміну, що проявляються інтрацелюлярним набряком та утворенням глибок хроматину ядерного компоненту.

Такі зміни вказують на пошкодження ендотелію, при якому відбувається накопичення в інтимі білків плазми і кислих глікозаміногліканів, починається проникнення в стінку судини ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності, холестерину.

При гістологічному дослідженні плацент від жінок ОГ, було виявлено певний спектр патоморфологічних змін, провідне місце серед яких посідали гострі та хронічні порушення матково-плацентарного кровообігу. В них переважали прояви компенсаторних процесів і відзначалась значно менша вираженість патологічних змін. Загалом компенсаторно-приспосувальні реакції плаценти можна уявити як складний динамічний процес адаптації елементів плацентарного бар'єра, що включає зміни на субклітинному, клітинному і тканинному рівні, та спрямований на підтримку гомеостазу фетоплацентарної системи відповідно до потреб плода, який росте.

Морфологічний субстрат компенсаторно-приспосувальних реакцій в нормі і при патології – подібний. При хронічній ПН рівень цих реакцій у плаценті знижується, хоча в периферичних відділах плаценти деякі показники її функціональної активності виявляються іноді навіть більш високими, ніж у нормі. Вочевидь, периферична частина плаценти є своєрідною резервною зоною для здійснення компенсаторних реакцій.

Плацентарно-плодовий коефіцієнт (ППК) у жінок ОГ був вірогідно вищим, ніж у жінок ГП, і становив 0,17 проти 0,15. Особливості морфологічного вивчення плацент у жінок досліджуваних груп наведено у таблиці.

Так, при гістологічному дослідженні плацент від жінок ОГ спостерігалась переважно морфологічна картина, яка характерна для початкової форми хронічної плацентарної недостатності. Патологічні зміни виражалися в потовщенні і розволокненні базальних мембран з відкладанням між ними аморфної і фібриноїдної речовини. У деяких судинах середнього калібру виявлялись тромби з наступним відкладенням кальцію та ущільненням навколишньої плацентарної тканини, відзна-

Морфологічна оцінка структурних компонентів плаценти (М±m, бали)

Показник	ГП, n=20	ОГ, n=30
Міжворсинчатий фібриноід	3,0±0,01	1,2±0,02*
Псевдоінфаркти	4,2±0,02	2,1±0,01*
Афункціональні зони	3,2±0,02	1,4±0,02*
Міжворсинчасті крововиливи	2,6±0,02	0,8±0,02*
Ангіоматоз	2,2±0,01	1,2±0,01*
Синцитіальні бруньки	2,6±0,01	0,8±0,03*
Морфофункціональна активність синцитіотрофобласту	2,8±0,01	0,4±0,02*
Активність периферичного цитотрофобласту	2,6±0,01	0,6±0,03*
Судини опорних ворсин	2,4±0,02	0,8±0,02*
Термінальні спеціалізовані ворсини	3,2±0,02	1,2±0,02*
Кальцифікати	4,2±0,03	1,6±0,03*

Примітка. * – Достовірність відносно ГП; $p < 0,01$.

чалась вогнищева відносна незрілість плаценти, яка характеризувалась нерівномірним дозріванням котиледонів у вигляді варіантів гіповаскуляризованих ворсинок та затримки структурно-функціональної спеціалізації синцитіотрофобласту.

Спостерігалось зменшення розгалуження кровоносних судин, у результаті чого капіляри займали переважно центральне та парацентрально-не положення. Дистрофічні та некротичні процеси із заміною хоріального епітелію фібриноїдними масами виявлялись у невеликій кількості кінцевих ворсин, що, ймовірно, було проявом імунного захисту і відносилося до пристосувальних механізмів. На материнській частині плаценти виявлялись невеликі петрифікати.

Компенсаторні зміни морфологічно були представлені субепітеліальним розташуванням капілярів дрібних ворсин; ангіоматозом середніх та дрібних ворсинок; розширенням отворів центрально розташованих капілярів; достовірним збільшенням відсоткового вмісту спеціалізованих термінальних ворсинок; синусоїдальним розширенням отворів капілярів дрібних ворсинок; достовірним зменшенням об'єму строми.

У плацентах від жінок ОГ переважали компенсаторно-пристосувальні процеси у вигляді помірного розширення та повнокрів'я судин і набряку строми окремих ворсин, разом з ознаками їх функціональної гіперплазії, новоутворенням великої кількості термінальних ворсин малого діаметра, деякі з них виявлялись недостатньо васкуляризованими. Більшість ворсин малого діаметра були вкриті синцитіотрофобластом, разом з підвищенням кількості синцитіальних вузлів в термінальних хоріальних ворсинах. Строма ворсин містила помірну кількість фібробластичних елементів, вогнища фіброзу та пучки сполучнотканинних і колагенових волокон.

При збереженні плацентарної архітекτονіки інколи зустрічались відкладання фібриноїду на поверхні трофобласту і в міжворсинчастому просторі, що, на нашу думку, носило адаптаційно-пристосувальний характер і забезпечувало захист елементів плодового походження від материнської імунної агресії. Суттєве зменшення

міжворсинчастого простору в усіх випадках було відсутнє, що разом з наявністю повноцінної розгалуженої хоріальної структури зумовлювало достатню площу ефективної поверхні для адекватного метаболічного обміну між матір'ю та плодом. Ознаки дистрофії децидуальних клітин та амніотичного епітелію не носили генералізованого характеру та супроводжувались збільшенням кількості периферичних трофобластичних елементів в децидуальній оболонці внаслідок другої хвилі їх міграції в спіральні артерії.

Морфологічні зміни у плацентах пацієнток ОГ були максимально наближені до компенсаторно-приспосувальних при компенсованій формі хронічної плацентарної недостатності. Вони характеризувались збільшенням строми ворсинок, розширенням міжворсинчастого простору, збільшенням кількості котиледонів та приближенням їх до субепітеліальної поверхні ворсинок, збільшенням кількості синцитіальних вузликів та бруньок.

ВИСНОВКИ

Отже, на підставі отриманих даних можна вважати, що при використанні розробленої нами методики комплексної корекції дисадаптаційних порушень у ФПК на всіх етапах спостереження у жінок групи високого ризику щодо розвитку ВАС включаються всі структурні механізми адаптації плаценти, які дозволяють зберегти морфометричні та дифузійні показники ворсинчастого дерева на рівні стійкої компенсації, що є найважливішим пристосувальним засобом, який дозволяє підтримувати життєздатність плода.

Morphological characteristics of the influence in women of the high-risk group for the development of major obstetrical syndromes after pregraduate preparation N. Yu. Lemish

The objective: to determine the morphological and histological features of litters in women from the high-risk group for the development of major obstetric syndromes (MOS), who received a developed set of preventive measures.

Materials and methods. A prospective statistical analysis of the morpho-histometric features of the litter was conducted. The main group (MG) of the study – 30 litters from women from the high-risk group for the development of MOS, who received prevention and a complex of medical and social measures at all stages of observation according to the algorithm developed by us, the comparison group (CG) – 20 litters from women at high risk for development of MOS, in which management tactics before and during pregnancy were carried out according to generally accepted methods. Macroscopic and microscopic examination of the droppings was carried out in accordance with the standard description protocol and modern research requirements (order of the Ministry of Health of Ukraine «On the improvement of the children's patho-anatomical service» dated August 19, 2004, No. 417). Statistical processing of research results was carried out using standard Microsoft Excel 5.0 and Statistica 6.0 programs.

Results. During the histological examination of placentas from OG women, a certain spectrum of pathomorphological changes was revealed: manifestations of compensatory processes prevailed and a significantly lower severity of pathological changes was noted. Pathological changes were expressed in the thickening and defibrillation of the basal membranes with the deposition of amorphous and fibrinoid substance between them, in some medium-sized vessels thrombi were detected with the subsequent deposition of calcium and compaction of the surrounding placental tissue. Focal relative immaturity of the placenta was noted, which was characterized by uneven

maturation of cotyledons in the form of variants of hypovascularized villi and delayed structural and functional specialization of the syncytiotrophoblast. there was mainly a morphological picture characteristic of the initial form of chronic placental insufficiency. Placental-fetal coefficient (PPC) in OG women was probably higher than in GP women and was 0.17, against 0.15.

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 author is stating no conflict of interests is declared.

Conclusions. Morphological and histological studies of the litters of women from the high-risk group for the development of MOS, who received complex correction of maladaptive disorders in the fetoplacental complex, at all stages of observation, demonstrated that they include all the structural mechanisms of placenta adaptation, which allow preserving the morphometric and diffusion indicators of the villous trees at the level of sustainable compensation, which is the most important adaptive means that allows maintaining the viability of the fetus.

Keywords: pregnancy, women, major obstetric syndromes, fetoplacental complex, placental insufficiency, litter pathomorphology.

Відомості про автора

Леміш Наталія Юрївна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології, медичний факультет ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

ORCID: 0000-0003-0893-8565

Information about the authors

Lemish Nataliya Yu. – Ph.D., docent, Department of obstetrics and gynecology, medical faculty, SHEI «Uzhgorod national university»

ORCID: 0000-0003-0893-8565

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Моїсєєнко Р.О., Жилка Н.Я., Гойда Н.Г., Дудіна О.О., Голубчиков М.Б., & Оксисюк Ж.С. (2023). Стан репродуктивного здоров'я жінок України. Україна. Здоров'я нації, (1), 51-59.
2. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. Family Planning and the 2030 Agenda for Sustainable Development. New York: United Nations. URL: https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/familyPlanning_DataBooklet_2019.pdf.
3. Організація Об'єднаних Націй. Резолюція Генеральної Асамблеї ООН A/RES/70/1. Порядок денний у сфері сталого розвитку на період до 2030 р. [Інтернет]. Нью-Йорк : ООН; 2015. 44 ст. URL: https://unctad.org/system/files/official-document/ares70d1_ru.pdf.
4. Дорослий погляд на світ. Народжуваність в Україні знизилася на 40% за 10 років [Інтернет]. Київ : Видавництво Дорослий погляд на світ LB.ua; 2021. URL: https://lb.ua/society/2021/03/09/479412_narodzhuvanist_ukra_ini_zniz_ilasya.htm.
5. Жилка Н.Я., О.С. Щербінська, and І.П. Нецкар. «Ситуаційний аналіз проблеми материнської смертності в Україні та шляхи її вирішення.» Репродуктивне здоров'я жінки 4 (2023): 7-12.
6. Abbas Y, Turco MY, Burton GJ, Moffett A. (2020). Investigation of human trophoblast invasion in vitro. Hum. Reprod. Update. 26: 501-513. doi: 10.1093/humupd/dmaa017.
7. Andrichuk TP. (2020, Nov). Patomorfologichni markery platsentarnoi nedostatnosti u vahitnykh iz obtiazenym hinekologichnym anamnezom. In The 3rd International scientific and practical conference "World science: problems, prospects and innovations" (November 25-27, 2020) Perfect Publishing, Toronto, Canada: 1082. (p. 240).
8. Bai K, Li X, Zhong J, Ng EHY, Yeung WSB, Lee CL, Chiu PCN. (2021). Placenta-derived exosomes as a modulator in maternal immune tolerance during pregnancy. Front. Immunol. 12: 671093. doi: 10.3389/fimmu.2021.671093.
9. Carter AM. (2021, Jul 28). Unique Aspects of Human Placentation. Int J Mol Sci. 22(15): 8099. doi: 10.3390/ijms22158099. PMID: 34360862; PMCID: PMC8347521.
10. Carter AM. (2022, May 25). Evolution of Placental Hormones: Implications for Animal Models. Front Endocrinol (Lausanne). 13: 891927. doi: 10.3389/fendo.2022.891927. PMID: 35692413; PMCID: PMC9176407.
11. Cattini PA, Jin Y, Jarmasz JS, Noorjahan N, Bock ME. (2020, Nov). Obesity and regulation of human placental lactogen production in pregnancy. J Neuroendocrinol. 32(11): e12859. Epub 2020 Jun 5. doi: 10.1111/jne.12859. PMID: 32500948.

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

12. Damhuis SE, Ganzevoort W, Gordijn SJ. (2021, Jun). Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 48 (2): 267-279. doi: 10.1016/j.ogc.2021.02.002. PMID: 33972065.
13. Davenport BN, Wilson RL, Jones HN. (2022, Jul). Interventions for placental insufficiency and fetal growth restriction. *Placenta.* 125: 4-9. Epub 2022 Apr 4. doi: 10.1016/j.placenta.2022.03.127. PMID: 35414477.
14. Docheva N, Romero R, Chaemsaitong P, Tarca AL, Bhatti G, Pacora P et al. (2019). The profiles of soluble adhesion molecules in the "great obstetrical syndromes". *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 32 (13): 2113-2136.
15. Jaiman S, Romero R, Pacora P, Jung EJ, Kacerovsky M, Bhatti G et al. (2020, Jun 25). Placental delayed villous maturation is associated with evidence of chronic fetal hypoxia. *J Perinat Med.* 48(5): 516-518. doi: 10.1515/jpm-2020-0014. PMID: 32396141; PMCID: PMC7351034.
16. Kelly AC, Powell TL, Jansson T. (2020, Apr 30). Placental function in maternal obesity. *Clin Sci (Lond).* 134(8): 961-984. doi: 10.1042/CS20190266. PMID: 32313958; PMCID: PMC8820171.
17. Sheridan MA, Fernando RC, Gardner L, Hollinshead MS, Burton GJ, Moffett A, Turco MY. (2020, Oct). Establishment and differentiation of long-term trophoblast organoid cultures from the human placenta. *Nat Protoc.* 15(10): 3441-3463. Epub 2020 Sep 9. doi: 10.1038/s41596-020-0381-x. PMID: 32908314.
18. Cha J., Sun X., Dey S.K. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med.* 2012 Dec; 18 (12): 1754–67. DOI: 10.1038/nm.3012. PMID: 23223073; PMCID: PMC6322836.7.
19. Gardella B., Dominoni M., Scatigno A.L., Cesari S., Fiandrino G., Orcesi S., Spinillo A. What is known about neuroplacentology in fetal growth restriction and in preterm infants : A narrative review of literature. *Front Endocrinol.* 2022. 19; 13: 936171. DOI: 10.3389/fendo.2022.936171.9.
20. Leon R.L., Mir I.N., Herrera C.L., Sharma K., Spong C.Y., Twickler D.M., Chalak L.F. Neuroplacentology in congenital heart disease: placental connections to neurodevelopmental outcomes. *Pediatr Res.* 2022 Mar; 91 (4): 787–794. DOI: 10.1038/s41390-021-01521-7.2021
21. Teresa Harper M.D. et al. Optimizing preconception care and interventions for improved population health. 2022. 11. DOI: /10.1016/j.fertnstert.2022.12.014.14.
22. Atrash H., Jack B. Preconception Care to Improve Pregnancy Outcomes: The Science *J. Hum. Growth. Dev.*, 2020; 30 (3): 355–362. DOI: 10.7322/jhgd.v30.11064
23. Mintser AP. (2018). Statisticheskie metody i issledovaniya v klinicheskoy meditsine. *Prakticheskaya meditsina.* 3: 41-45.