

УДК 618.2/3+618.39-021.3+618.56-007.281:614.876

А. А. Живецька-Денисова✉, І. І. Воробйова, Н. Я. Скрипченко, Т. Д. Задорожна,  
В. Б. Ткаченко, Ю. М. Бондаренко, С. К. Стрижак

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН  
України», вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна

## МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНО-ГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОШКОДЖЕННЯ ПЛАЦЕНТИ ВНАСЛІДОК ІНКОРПОРУВАННЯ $^{137}\text{Cs}$

**Мета:** дослідити морфологічні та імуно-гістохімічні особливості ураження плаценти внаслідок інкорпорування  $^{137}\text{Cs}$  залежно від сценарію завершення вагітності.

**Матеріали та методи.** Матеріал дослідження – плаценти 60 жінок з репродуктивними втратами в анамнезі та ознаками переривання поточної вагітності (основна група) і плаценти 30 жінок з неускладненим перебігом вагітності та необтяженим анамнезом (контрольна група). Для детального аналізу зразки плаценти основної групи поділили на підгрупи. До підгрупи 1а увійшли 38 плацент від жінок, які народили в терміні 37–40 тижнів, незважаючи на ознаки переривання поточної вагітності. Підгрупа 1b – плаценти 13 жінок, які народили в терміні вагітності 28–36 тижнів + 6 днів. Підгрупа 1с – 9 зразків плаценти від жінок, які народили в терміні вагітності 22–27 тижнів + 6 днів. Об'ємну активність інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$  у плаценті визначали за допомогою  $\beta$ -спектрометрії. Гістологічне дослідження плаценти проводили за стандартом. У плаценті досліджували такі експресії: CD31/PECAM-1, CD45/T200/LCA, CD56/NCAM-1, CEA/CD66e Ab-2, Vimentin, використовуючи непрямий метод виявлення стрептавідинпероксидази.

**Результати.** Встановлено, що плаценти накопичують  $^{137}\text{Cs}$ . Різна об'ємна активність ізотопу корелює зі сценаріями вагітності. Внаслідок дії інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$  з питомою масою понад 1,1 Бк/кг розвивається плацентарна дисфункція. Наслідки плацентарної дисфункції залежать від об'ємної активності  $^{137}\text{Cs}$  і збереження адаптаційно-компенсаторних реакцій у плаценті. Залежно від сценарію перебігу вагітності встановлено морфологічні та імуногістохімічні особливості ураження плаценти інкорпорованим  $^{137}\text{Cs}$ . Маркером несприятливого завершення вагітності є експресія раково-ембріонального антигену (PEA, CEA) в плаценті.

**Висновки.** Невиношування вагітності (НВ) це мультифакторна патологія, пов'язана з патологічними змінами імунної та нейроендокринної регуляції, спадковими, інфекційними та екологічними факторами, які порушують адаптаційні механізми в системі «мати–плацента–плід». Інтраплацентарне опромінення  $^{137}\text{Cs}$  – один із чинників у багатфакторній природі репродуктивних втрат. Внаслідок внутрішньоплацентарного опромінення  $^{137}\text{Cs}$  порушується архітектура плаценти, підвищується активність прозапальних цитокінів CD45 й CD56, активується каскад коагуляції. Екстремальні ефекти залежать від об'ємної активності інкорпорованого в плаценті ізотопу та компенсаторної спроможності органу. Накопичення до 1,0 Бк/кг  $^{137}\text{Cs}$  не впливає на перебіг гестації. Внутрішнє опромінення з активністю 4,5–10,4 Бк/кг  $^{137}\text{Cs}$  виступає тригером пізніх передчасних пологів. Характер пошкоджень належить до категорії «Ураження материнської стромы». Об'ємна активність  $^{137}\text{Cs}$  понад 10,4 Бк/кг – ймовірна причина ранніх передчасних пологів та антенатальної загибелі плода. В цьому випадку, пошкодження зазнають материнські та плодові структури плаценти. Експресія віментину – маркер плацентарної деструкції внаслідок внутрішнього опромінення  $^{137}\text{Cs}$  питомою масою понад 4,5 Бк/кг. Експресія PEA в плацентах жінок з НВ – унікальна знахідка і маркер передчасних пологів та антенатальної загибелі плода при внутрішньоплацентарному опроміненні  $^{137}\text{Cs}$  питомою масою понад 4,5 Бк/кг.

**Ключові слова:** вагітність, плацента,  $^{137}\text{Cs}$ , репродуктивні втрати, експресія CD45/T200/LCA, CD56/NCAM-1, CD31/PECAM-1, Vimentin, CEA/CD66e Ab-2.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2022. Вип. 27. С. 474–494. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-474-494

✉ Живецька-Денисова Алла Антонівна, e-mail: [alla.zhivetskaya.denisova@gmail.com](mailto:alla.zhivetskaya.denisova@gmail.com)

A. A. Zhyvetska-Denysova✉, I. I. Vorobiova, N. Ya. Skrypchenko, T. D. Zadorozhna,  
V. B. Tkachenko, Yu. M. Bondarenko, S. K. Stryzhak

*State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician  
O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 8 Platona Mayborody St.,  
Kyiv, 04050, Ukraine*

## MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF PLACENTAL DAMAGE DUE TO THE INCORPORATION OF $^{137}\text{Cs}$

**Objective:** to investigate the morphological and immunohistochemical features of placental damage due to the incorporation of  $^{137}\text{Cs}$  depending on the scenario of pregnancy completion.

**Materials and methods.** The study material consisted of placentas from 60 women with reproductive losses in anamnesis and signs of termination of the current pregnancy (first group) and placental samples from 30 women with an uncomplicated gestation and an unencumbered anamnesis (control group). The detailed study required the distribution of placental samples from the first group into subgroups. Subgroup 1a included 38 placentas from women who gave birth at 37–40 weeks, despite signs of termination of the current pregnancy. Subgroup 1b – placentas of 13 women who gave birth at a gestation period of 28–36 weeks + 6 days. Subgroup 1c – 9 placental samples from women who gave birth at a gestation period of 22–27 weeks + 6 days. The volumetric activity of the  $^{137}\text{Cs}$  in the placentas was measured using  $\beta$ -spectrometer. The histology of the placenta was studied using a standard technique. The following expressions were studied in placenta: CD31 / PECAM-1, CD45 / T200 / LCA, CD56 / NCAM-1, CEA / CD66e Ab-2, Vimentin, using indirect streptavidin peroxidase detection method.

**Results.** Placentas accumulate  $^{137}\text{Cs}$ . The different volumetric activity of the isotope correlates with scenarios of pregnancy. Due to the action of incorporated  $^{137}\text{Cs}$  with a specific mass of more than 1.1 Bq/kg, placental dysfunction develops. The consequences of placental dysfunction depend on the volumetric activity of the  $^{137}\text{Cs}$  and the preservation of adaptive and compensatory reactions in the placenta. Morphological and immunohistochemical features of placental damage to incorporated  $^{137}\text{Cs}$  were established, depending on the scenario of completion of pregnancy. A marker of unfavorable completion of pregnancy is the expression of a carcinoembryonic antigen (CEA) in the placenta.

**Conclusions.** Premature termination of pregnancy (PTP) is a multifactorial pathology associated with pathological changes in immune and neuroendocrine regulation and hereditary, infectious, and environmental factors that disrupt the adaptation mechanisms in the mother-placenta-fetus system. Intraplacental irradiation of  $^{137}\text{Cs}$  is one of the factors in the multifactorial nature of reproductive losses. As a result of intraplacental irradiation of  $^{137}\text{Cs}$ , the architecture of the placenta is disturbed, the activity of pro-inflammatory cytokines CD45 and CD56 increases, and the coagulation cascade is activated. Extreme effects depend on the volumetric activity of the isotope incorporated in the placenta and the organ's compensatory capacity. Accumulation of up to 1.0 Bq/kg  $^{137}\text{Cs}$  does not affect the course of gestation. Internal irradiation with an activity of 4.5–10.4 Bq/kg  $^{137}\text{Cs}$  triggers late preterm labor. The nature of the damages corresponds to the category of «lesion of the maternal stroma» of the placenta. The volumetric activity of  $^{137}\text{Cs}$  over 10.4 Bq/kg is a probable cause of early preterm labor and antenatal fetal death. At the same time, the maternal and fetal structures of the placenta suffer damage. Expression of vimentin is a marker of placental destruction due to internal irradiation of  $^{137}\text{Cs}$  with a specific gravity of more than 4.5 Bq/kg. Expression of CEA in the structures of the placenta of women with PTP is a unique find and marker of premature birth and antenatal fetal death with intraplacental irradiation of  $^{137}\text{Cs}$  with an activity of more than 4.5 Bq/kg.

**Key words:** pregnancy, placenta, reproductive losses,  $^{137}\text{Cs}$ , CD45 / T200 / LCA, CD56 / NCAM-1, CD31 / PECAM-1, Vimentin, CEA / CD66e Ab-2.

*Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2022;27:474-494. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-474-494*

### ВСТУП

В реаліях сьогодення, коли смертність втричі перевищує народжуваність через COVID-19, війну та природні чинники, особливу увагу науковців прикуто до

### INTRODUCTION

In the realities of today, when mortality is three times higher than the birth rate due to COVID-19, war, and natural factors, special attention of sci-

✉ Alla A. Zhyvetska-Denysova, e-mail: [alla.zhyvetskaya.denisova@gmail.com](mailto:alla.zhyvetskaya.denisova@gmail.com)

проблеми подолання репродуктивних втрат (РВ). Прямі репродуктивні втрати від невиношування вагітності (НВ) щороку становлять 36–40 тис. не-народжених дітей [1–4]. Незважаючи на сучасну діагностику, профілактику і лікування цієї патології, проблема залишається актуальною [1–4]. Аналізуючи сценарії вагітності, клініцисти та науковці задаються питанням: «чому на фоні подібних екзогенних факторів або патологічних станів вагітність припиняє розвиток в одних жінок і прогресує в інших?» Вчені намагаються знайти відповідь, вивчаючи локальні процеси у плаценті, яка по праву вважається дзеркалом вагітності.

Експерти ВООЗ у 80-х роках ХХ століття визначили орієнтовне співвідношення різноманітних факторів забезпечення здоров'я сучасної людини, виділивши за основні чотири похідні: генетичний чинник – 15–20 %, стан навколишнього середовища – 20–25 %, якість медичного забезпечення – 10–15 %, умови та спосіб життя – 50–55 %. Найбільше на здоров'я людини впливає спосіб життя. Складовими способу життя є характер харчування, шкідливі звички, психологічний стан тощо. На другому місці за впливом – екологія. Бувають випадки, коли кілька факторів накладаються один на одного. Медицина практично безсила проти захворювань, пов'язаних із забрудненням довкілля. Оцінка впливу екологічних факторів на здоров'я людини враховує масштаби забруднення навколишнього середовища. Локальне забруднення становить небезпеку як для всього населення регіону, так і для окремих жителів.

Тридцять шість років поспіль Чорнобильська катастрофа нагадує про себе забрудненням екосистем, яке вважають джерелом опромінення людини. За різноманітням радіонуклідів, що потрапили у навколишнє середовище, площею ураження й тяжкістю біологічних наслідків аварія на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) не має аналогів [6–8]. З 200 радіонуклідів найбільшу небезпеку в довгостроковій перспективі становить  $^{137}\text{Cs}$  через забруднення ґрунту, питної води та продукції рослинного і тваринного походження. Площа забруднення  $^{137}\text{Cs}$  в Україні у 1986 році становила 53,5 тис. км<sup>2</sup>. Найбільш забрудненою  $^{137}\text{Cs}$  виявилася територія на відстані 200–300 км від Чорнобильської АЕС. За час, що минув після аварії, радіаційна ситуація в Україні покращилась через розпад  $^{137}\text{Cs}$ . Сьогодні майже 83,3 % території України мають забруднення з активністю  $^{137}\text{Cs}$  менше 37 кБк/м<sup>2</sup> [8].

entists are focused on the problem of overcoming reproductive losses (RL). Direct reproductive losses from premature termination of pregnancy (PTP) each year amount to 36–40 thousand unborn children [1–4]. Despite the modern diagnostics, prevention, and treatment of this pathology, the problem is considered relevant [1–4]. Analyzing pregnancy scenarios, clinicians and scientists wonder «why, against the background of similar exogenous factors or pathological conditions, pregnancy ceases to develop in some women and progresses in others?» Scientists are trying to find the answer by studying local processes in the placenta, which is rightly considered a mirror of pregnancy.

WHO experts in the 80s of the XX century determined the ratio of various factors ensuring the health of a modern person, highlighting the four derivatives: genetic factor – 15–20 %, the state of the environment – 20–25 %, the quality of medical care – 10–15 %, the conditions and lifestyle – 50–55 %. Most of all, the way of life affects a person's health. The components of a lifestyle are the nature of food, bad habits, psychological state, etc. In second place in terms of impact is ecology. There are cases several factors overlap each other. Medicine is practically powerless against diseases associated with environmental pollution. Assessing the influence of environmental factors on human health takes into account the scale of environmental pollution. Local pollution is a danger both for the entire population of the region and for individual residents.

For 36 years in a row, the Chornobyl disaster reminds us of itself as pollution of ecosystems, which is considered a source of human radiation. The accident at the Chornobyl Nuclear Power Plant (ChNPP) has no analogs due to the variety of radionuclides entered into the environment, the area of pollution, and the severity of biological consequences [6–8]. Of the 200 radionuclides, the greatest danger in the long term is  $^{137}\text{Cs}$  due to contamination of the soil, drinking water, and products of plant and animal origin. The area of pollution to  $^{137}\text{Cs}$  in Ukraine in 1986 was 53.5 thousand km<sup>2</sup>. The most polluted  $^{137}\text{Cs}$  was the area at a distance of 200–300 km from the Chornobyl nuclear power plant. During the time that elapsed after the accident, the radiation situation in Ukraine improved due to the decay of  $^{137}\text{Cs}$ . Today, almost 83.3 % of the territory of Ukraine has pollution with an activity of  $^{137}\text{Cs}$  less than 37 kBq/m<sup>2</sup> [8].

Преморбідний фон відіграє вирішальну роль у НВ. У післяаварійний період не втрачає актуальності питання наявності цитогенетичних ефектів або спадкових мутацій у нащадків постраждалих від радіації батьків. Відсутність у вагітних еволюційної резистентності до радіоактивних речовин сприяє розвитку функціональних і органічних порушень у системі «мати—плацента—плід». Гістоархітектоніка плаценти визначає сценарії гестації та перспективи для плода. Репродуктивні втрати — це результат обмеженої компенсаторної здатності плаценти. Дотепер недостатньо досліджень щодо впливу іонізуючого випромінювання на перебіг гестації з акцентом на морфологічному субстраті.

У плаценті існує система цитокінового контролю гестації, фізіологічний перебіг якої забезпечується протизапальними (Th2) цитокінами. У разі НВ зростає кількість прозапальних (Th1) цитокінів, які стимулюють діяльність природніх кілерів (NK) та активують каскад коагуляції. Дослідження цитокінового профілю у плацентарних структурах в залежності від об'ємної активності інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$  розширить наше розуміння щодо механізму РВ. Тільки зі знанням патогенезу репродуктивних втрат лікування може бути ефективним.

## МЕТА

Дослідити морфологічні та імунно-гістохімічні особливості ураження плаценти внаслідок інкорпорування  $^{137}\text{Cs}$  залежно від сценарію завершення вагітності.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

### Пацієнти

Матеріалом дослідження були плаценти 60 жінок з репродуктивними втратами в анамнезі та ознаками переривання поточної вагітності (основна або перша група) і плаценти 30 жінок з неускладненим перебігом вагітності та необтяженим анамнезом (контрольна група). Для детального дослідження зразки плаценти з першої групи поділили на підгрупи: 1а — 38 плацент від жінок, які народили в терміні 37–40 тижнів, незважаючи на ознаки переривання поточної вагітності; 1в — плаценти 13 жінок, які народили в терміні вагітності 28–36 тижнів + 6 днів; 1с — 9 зразків від жінок, які народили в терміні вагітності 22–27 тижнів + 6 днів.

The premorbid background plays a decisive role in the occurrence of miscarriage and premature birth. In the post-accident period, the issue of the presence of cytogenetic effects or inherited mutations in the descendants of radiation-affected parents does not lose its relevance. The absence of evolutionary resistance to radiological substances contributes to the occurrence in pregnant women of functional and organic disorders in the «mother—placenta—fetus» system. Placental histomorphology determines the scenarios of gestation and prospects for the fetus. Reproductive losses are the result of the limited compensatory capacity of the placenta. Until now, there are not enough studies on the effects of ionizing radiation on the course of gestation with an emphasis on the morphological substrate.

In the placenta, there is a system of cytokine control of gestation, the physiological course of which is provided by anti-inflammatory (Th2) cytokines. If cases of miscarriage and premature birth, the number of pro-inflammatory (Th1) cytokines increases, stimulates the activity of natural killers (NK), and activates the coagulation cascade. NK is a marker of an unfavorable course of pregnancy. Studying the cytokines profile in placental structures depending on the volumetric activity of incorporated  $^{137}\text{Cs}$  will expand our understanding of the mechanism of reproductive losses. Only with knowledge of the pathogenesis of reproductive losses can treatment be effective.

## OBJECTIVE

Investigate the morphological and immunohistochemical features of placental damage due to the incorporation of  $^{137}\text{Cs}$  depending on the scenario of pregnancy completion.

## MATERIALS AND METHODS

### Patients

The study material consisted of placentas from 60 women with reproductive losses in anamnesis and signs of termination of the current pregnancy (main or first group) and placental samples from 30 women with an uncomplicated gestation and an unencumbered anamnesis (control group). The detailed study required the distribution of placental samples from the first group into subgroups. Subgroup 1a included 38 placentas from women who gave birth at 37–40 weeks, despite signs of termination of the current pregnancy. Subgroup 1b — placentas of 13 women who gave birth at a gestation period of 28–36 weeks + 6 days. Subgroup 1c — 9 placental samples from women who gave birth at a gestation period of 22–27 weeks + 6 days.



Вагітні, які брали участь у дослідженні — українські жінки без хронічної соматичної патології. Найбільше їх було з Києва та області (69,4 %). Із західних, східних та центральних областей України, відповідно, 8,5 %, 4,8 % та 17,3 % жінок. Середній вік жінок обох груп —  $(33,4 \pm 5,2)$  року. У 73,3 % вагітних першої групи спостерігався гормональний дисбаланс, у 30,2 % жінок — спадкова тромбофілія, у 53,5 % осіб — інфекції, що передаються статевим шляхом, у 33,7 % пацієнток — обтураційна неспроможність шийки матки.

У 37,2 % жінок першої групи в анамнезі було від 2 до 9 вагітностей, левова частка яких закінчувалася втратою плода. З них, у 76,7 % жінок вагітність переривалася в I триместрі. У минулому майже 20,9 % жінок перенесли передчасні пологи. Антенатальні втрати на 34, 36 і 38-му тижнях вагітності були у 5 (14,0 %) жінок. У 90 % жінок поєднувалось кілька ймовірних причин репродуктивних втрат. Корекцію порушень проводили за допомогою патогенетичного лікування. Однак терапія не завжди давала позитивний ефект і через численні невдалі репродуктивні спроби НВ у жінок набуло звичного характеру.

У вагітних першої групи найчастіше діагностували плацентарну недостатність (ПН), яка формується на етапах імплантації та ембріогенезу і пояснює майбутні репродуктивні втрати. В основі плацентарної недостатності лежить дерегуляція окисно-відновних процесів і мікроциркуляції, порушення архітектоніки плаценти, гормональний та імунний дисбаланс [2, 9–13]. З перших хвилин свого розвитку ембріон чутливий до впливу несприятливих факторів навколишнього середовища. Відповіддю на питання щодо різних сценаріїв вагітності на фоні схожих факторів або патологічних станів стало виявлення в плаценті  $^{137}\text{Cs}$  з різною об'ємною активністю. Дослідження присвячено визначенню морфологічної складової плацентарної дисфункції (ПД), яка утворюється в результаті опромінення інкорпорованими радіонуклідами.

#### Методи дослідження плаценти

Плаценту досліджували за протоколом № 013-1/0 [14]. Об'ємну активність радіонуклідів  $^{137}\text{Cs}$  у плацентах вимірювали за допомогою аналізатора ізотопних проб Scaler RC-101. Для проведення гістологічного дослідження брали серійні зрізи плаценти товщиною  $(5 \pm 1)$  мкм, які обробляли парафіном і фарбували гематоксиліном і еозином або пікрофуксином. Наявність патологічних змін у плаценті визначали за допомогою мікроскопів

The study involved pregnant Ukrainian women without chronic somatic pathology. Most of them were from Kyiv and the region (69.4 %). From the western, eastern, and central Ukraine regions, respectively, 8.5 %, 4.8 %, and 17.3 % of women. The mean age of women in both groups is  $(33.4 \pm 5.2)$  years. 73.3 % of pregnant women from the first group showed hormonal imbalance, 30.2 % of women were hereditary thrombophilia, 53.5 % of people with sexually transmitted infections, and 33.7 % of patients had obturation cervical insolvency.

37.2 % of women in the first group had 2 to 9 pregnancies in anamnesis, the lion's share of which ended in fetal loss. Among them, pregnancy in 76.7 % of women was interrupted in the first trimester. In the past, almost 20.9 % of women underwent premature birth. Antenatal losses at 34, 36, and 38 weeks of gestation were in 5 (14.0 %) women. 90 % of women had several probable causes for reproductive losses. Correction of disorders took place with pathogenetic treatment. However, therapy has not always had a positive effect. Due to numerous failed attempts, reproductive losses have become commonplace.

Pregnant women of the first group were most often diagnosed with placental insufficiency (PI), which forms at the implantation and embryogenesis stages, and explains future reproductive losses. The basis of placental insufficiency is the deregulation of redox processes and microcirculation, impaired placental architectonics, and hormonal and immune imbalance [2, 9–13]. From the first minutes of its development, the embryo is sensitive to the effects of adverse factors of the surrounding environment. The answer to the question regarding various pregnancy scenarios against the background of similar factors or pathological conditions was the identification of  $^{137}\text{Cs}$  in the placenta with different volumetric activity. The study is devoted to determining placental dysfunction's morphological component, forming due to internal irradiation by incorporated radionuclides.

#### Methods of placenta examination

The placenta was studied using the protocol (form No. 013-1/0) [14]. The volumetric activity of the  $^{137}\text{Cs}$  radionuclide in the placentas was measured using analyzer Scaler RC-101 isotope samples. The histology of the placenta was studied using a standard technique. Serial sections of the placenta with a thickness of  $(5 \pm 1)$  micron were treated with paraffin and stained with hematoxylin and eosin or picrofuchsin. The presence of involutonal-dystrophic or

Olympus BX51 та Axioskop 40. У плаценті досліджували такі експресії: CD31 / PECAM-1 (клон JC/70A, Thermo Scientific; № MS-353-S0), CD45 / T200 / LCA (клон PD7 / 26 / 16 + 2B11, Thermo Scientific; № MS-355-P0), CD56 / NCAM-1 (клон 56CO4, Thermo Scientific; № MS-1149-P0), CEA / CD66e Ab-2 (Thermo Scientific; № RB-368-A0), Віментин (клон SP20, Thermo Scientific; № RM-9120-SO), використовуючи метод непрямой стрептавідинпероксидазної детекції та систему візуалізації «UltraVision Quanto Detection System HRP DAB» (Thermo Scientific; № TL-015-QHD). Поширеність і вираженість імуногістохімічних реакцій (ІГХР) (у 100 клітинах в 10 полях проекції, при збільшенні – 400) оцінювали в балах. Поширеність ІГХР: 0 – відсутність кольору; 1 бал – менше 10 % позитивно забарвлених клітин; 2 бали – 10–50 % забарвлених клітин; 3 бали – більше 50 % забарвлених клітин. Виразність ІГХР: 0 балів – колір відсутній; 1 бал – слабкий колір; 2 бали – помірний колір; 3 бали – виразний колір.

### Статистичний аналіз даних

Статистичну обробку результатів дослідження проводили на ПК з використанням Microsoft Excel 2016 та кутового перетворення Фішера. Різниця між двома порівняльними значеннями вважалася вірогідною при  $p < 0,05$  (індекс вірогідності більше 95%).

### Етичні принципи медичних досліджень

Дозвіл щодо проведення наукових досліджень отримано від комітету з медичної етики ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. академіка О. М. Лук'янової Національної академії медичних наук України» (протокол № 3 від 07.06.2017 р.).

### РЕЗУЛЬТАТИ

Радіоізотопними вимірюваннями встановлено, що накопичення  $^{137}\text{Cs}$  у плацентах контрольної групи не перевищувало 1,0 Бк/кг. При цьому структурні зміни в плацентах відповідали терміну вагітності 39–40 тижнів. Середня маса плацент становила  $(550,0 \pm 35,5)$  г.

У плаценті існує цитокиновий контроль репродуктивного процесу [11–13]. У табл. 1 наведено особливості імуно-гістохімічних реакцій у плацентах обох досліджуваних груп.

Загальний лейкоцитарний антиген CD45 / T200 / LCA контролює імунологічну адаптацію плода,

inflammatory changes in the placenta was determined using microscopes Olympus BX51 and Axioskop 40. The following expressions were studied in placenta: CD31 / PECAM-1 (clone JC/70A, Thermo Scientific; № MS-353-S0), CD45 / T200 / LCA (clone PD7 / 26 / 16 + 2B11, Thermo Scientific; № MS-355-P0), CD56 / NCAM-1 (clone 56CO4, Thermo Scientific; № MS-1149-P0), CEA / CD66e Ab-2 (Thermo Scientific; № RB-368-A0), Vimentin (clone SP20, Thermo Scientific; № RM-9120-SO), using indirect streptavidin peroxidase detection method and imaging system «UltraVision Quanto Detection System HRP DAB» (Thermo Scientific; № TL-015-QHD). The prevalence and severity of immunohistochemical reactions (IHC) (in 100 cells in 10 fields view, at magnification – 400) evaluate by points. Prevalence of IHC: 0 – no color; 1 point – less 10 % positively stained cells; 2 points – 10–50 %; 3 points – more 50 % stained cells. The expressiveness of IHC: 0 points – no color; 1 point is weak color; 2 points is moderate color; 3 points is expressive color.

### Statistical analysis

Statistical processing of the study results was performed on a PC using Microsoft Excel 2016 and Fisher's angular transformation. The difference between the two comparative values was considered plausible at  $p < 0.05$  (probability index greater than 95 %).

### Ethics

Permission to conduct research was obtained from the Medical Ethics Committee of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (protocol № 3 of 07.06.2017).

### RESULTS

The radioisotope measurement established the accumulation of  $^{137}\text{Cs}$  in the placentas of the control group did not exceed 1.0 Bq/kg. At the same time, structural changes in the placentas corresponded to a gestational period of 39–40 weeks. The average mass of the placentas was  $(550.0 \pm 35.5)$  g.

In the placenta, there is a system of cytokine control of the reproductive process [11–13]. Table 1 demonstrates the features of immunohistochemical reactions in the placentas of both study groups.

Total leukocyte antigen CD45 / T200 / LCA controls the immunological adaptation of the fetus, as well as

**Таблиця 1**  
**Особливості ІГХР в плацентарних структурах обстежених жінок, бали**

**Table 1**  
**Features of IHC in the placental structures of the examined women, score**

Групи з підгрупами Groups with subgroups		Показники Indicators			
		CD45	CD56	CD31	Vimentin
Контрольна Control group	30	1 – ДО, ВХ	1 – ДО	3 – ендотелій СВ, ПВ, ТВ	3 – строма СВ, ПВ, ТВ; мембрана фетальних судин
	30	1 – DM, VC	1 – DM	3 – endothelium of SV, IV, TV	3 – stroma of SV, IV, TV, the stroma of fetal vessels
Основна Main group	1a	38	1 – ДО, ВХ, АО	1 – 2 – ДО	3 – строма СВ, ПВ, ТВ; мембрана фетальних судин
	1a	38	1 – DM, VC, AM	1 – 2 – DM	3 – stroma of SV, IV, TV, the stroma of fetal vessels
	1b	13	2 – ДО, АО, МВП	2 – ДО	2 – строма СВ, ПВ, ТВ
	1b	13	2 – DM, AM, IVS	2 – DM	2 – stroma of SV, IV, TV
	1c	9	3 – ДО, АО; 2 – ВХ, МВП, ЕУТ	2 – ДО, АО; 1 – ЕУТ	3 – ДО, ХО, синцитій ворсин, ендотелій фетальних судин
	1c	9	3 – DM, AM; 2 – VC, IVS, ЕУТ	2 – DM, AM; 1 – ЕУТ	3 – DM, ChM, syncytium of villi, endothelium of fetal vessels

Примітки. АО – амніотична оболонка; ВХ – ворсини хоріона; ДО – децидуальна оболонка; МВП – міжворсинковий простір; ПВ – проміжні ворсини; СВ – стовбурові ворсини; ХО – хоріональна оболонка;  
ЕУТ – екстраворсинковий цитотрофобласт.

Notes. AM – amniotic membrane; ChM – chorionic membrane; DM – decidual membrane; EVT – extravillous cytotrophoblast; IV – intermediate villi; IVS – intervillous space; SV – stem villi; TV – terminal villi; VC – chorionic villi.

мітоз, диференціювання і проліферацію клітин. Експресія CD45 є маркером запалення. Лише в поодиноких зразках контрольної групи спостерігали невиразну запальну інфільтрацію децидуальної оболонки (ДО) і ворсинок хоріона (ВХ) на тлі слабкої (1 бал) експресії CD45. Інформацію щодо поширеності дозозалежної експресії CD45 у плацентах обох груп дослідження представлено в таблиці 2.

Майже 80 % імунних клітин ендометрію представляють великі зернисті лімфоцити CD56. Вони контролюють глибину занурення трофобласта під час інвазії, синтез прогестерон-індукованого блокуючого фактора, факторів росту і активацію Th2 [13]. Мембранна молекула CD56 є ексклюзивним маркером токсичності НК-клітин. Природні кілери (NK) контролюють ранню фазу інфекції, а також вроджений і адаптивний імунітет. При передчасному перериванні вагітності в ДО збільшується кількість активованих лейкоцитів. Лише окремі зразки ДО контрольної групи показали ледь виразну експресію CD56. Інформацію щодо поширеності дозозалежної експресії CD56 у плацентах обох груп дослідження наведено в табл. 3.

mitosis, differentiation, and cell proliferation. CD45 expression is a marker of inflammation. Only a few samples from the control group showed minor inflammatory infiltration of the decidual membrane (DM) and chorionic villi (VC) on the background of weak (1 point) expression of CD45. Table 2 provides information on the prevalence of dose-dependent CD45 expression in the placentas of both study groups.

Almost 80 % of endometrial immune cells are large granular CD56 lymphocytes. They control the depth of trophoblast immersion during the invasion, synthesis of progesterone-induced blocking factor, growth factors, and Th2 activation [13]. The membrane molecule CD56 is the exclusive marker of NK cell toxicity. Natural killers (NK) control the early stage of infection and innate and adaptive immunity. During premature termination of pregnancy, the number of activated leukocytes in the decidual membrane increases. Only single samples of the decidual membrane of the control group showed slight expression of CD56. Table 3 provides information on the prevalence of dose-dependent CD56 expression in the placentas of both study groups.

## Таблиця 2

Поширеність CD45 в структурах плаценти залежно від питомої маси інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$ , % клітин

Table 2

Prevalence of CD45 expression in placental structures depending on the accumulated dose of  $^{137}\text{Cs}$ , % of cells

Групи з підгрупами Groups with subgroups		n	Група / Groups					
			ДО / DM	ПО / AM	ХО / ChM	ВХ / VC	МВП / IVS	EVT
Контрольна / Control group		30	5	0–1	0–1	2–3–5	0–1	0–1
Основна / Main group	1a	38	5–10	2–5	1–2	2–3–5	2–3	2–3
	1b	13	10–20	5–10	1–2	2–3–5	5–10	1–2–3
	1c	9	20–40–50	20–40–50	0–1–2	5–10	10–20	20–30

Примітки. ВХ – ворсини хоріона; ДО – децидуальна оболонка; МВП – міжворсинковий простір; ПО – плодова оболонка; ХО – хоріональна оболонка; EVT – екстраворсинковий цитотрофобласт.

Notes. AM – amniotic membrane; ChM – chorionic membrane; DM – decidual membrane; EVT – extravillous cytotrophoblast; IVS – intervillous space; VC – chorionic villi.

## Таблиця 3

Поширеність CD56 в структурах плаценти залежно від питомої маси інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$ , % клітин

Table 3

Prevalence of CD56 expression in placental structures depending on the accumulated dose of  $^{137}\text{Cs}$

Групи з підгрупами Groups with subgroups		n	Структури плаценти / Placental structures, % of cells					
			ДО / DM	ПО / AM	ХО / ChM	ВХ / VC	МВП / IVS	EVT
Контрольна / Control group		30	5	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1
Основна / Main group	1a	38	5–10–15	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1
	1b	13	10–20	0–1	0–1	1–5	0–1–2	0–1
	1c	9	20–30	10–20	0–1–2	1–5	0–1–2	0–1–2–5

Примітки. ВХ – ворсини хоріона; ДО – децидуальна оболонка; МВП – міжворсинковий простір; ПО – плодова оболонка; ХО – хоріональна оболонка; EVT – екстраворсинковий цитотрофобласт.

Notes. AM – amniotic membrane; ChM – chorionic membrane; DM – decidual membrane; EVT – extravillous cytotrophoblast; IVS – intervillous space; VC – chorionic villi.



Ендотеліальний маркер CD31/PECAM-1 діє як тригер ендovasкулярної інвазії в ендометрії. Експресія CD31/PECAM-1 вказує на якісну трансформацію спіральних артерій [13]. У контрольних зразках плаценти спостерігається чітка (3 бали) експресія CD31/PECAM-1 у стовбурових (СВ), проміжних (ПВ) і кінцевих (ТВ) ворсинках.

Пошкодження структури білка загрожує життєдіяльності клітин. Віментин — це білок мезенхімального походження, що контролює форму, гнучкість, цілісність, взаємодію клітин в умовах механічного стресу, а також транспорт ліпопротеїнів низької щільності. У відповідь на клітинний стрес віментин сприяє утворенню агресом, які виконують цитопротекторну дію. В плацентах контрольної групи спостерігається висока експресія віментину.

Раково-ембріональний антиген (РЕА) утворюється в травній системі плода і відповідає за поділ клітин. Синтез антигену припиняється з народженням дитини. З наукової літератури відомо, що експресія РЕА в плаценті не відбувається. Результати дослідження контрольних зразків плаценти підтверджують це твердження.

У плацентах підгрупи 1a, за даними радіоізотопного вимірювання, накопичено близько 1,1–4,4 Бк/кг <sup>137</sup>Cs. Плаценти овальної форми, вагою 450,0–610,0 г. Плодова поверхня плацент гладка, блискуча. Амніотичні оболонки сірувато-блакитні, витончені. Пуповину потовщено через набряк. При цьому ширина пуповини не перевищує 1,5–1,7 см<sup>2</sup>. Мікроциркуляція на материнській поверхні плацент рівномірна. Незважаючи на це, материнська поверхня 30 % плацент з ділянками ішемічного інфаркту. Половина зразків децидуальної оболонки (ДО) з набряком, запаленням, крововиливом та «дисфункціональними зонами». Ворсинчастий хоріон (ВХ) пропорційно розгалужений; щільність ворсинок рівномірна. Міжворсинчастий простір (МВП) містить дрібні крововиливи та багато фібрину. При цьому ворсинки ніби «замуровані» фібрином, що значно зменшує площу синцитіальної вистілки ворсинок. В результаті цього, частково знижується перфузія в материнських судинах. Такий стан загрожує інфарктом ВХ та, насамкінець, НВ.

У ДО та ВХ підгрупи 1a виявлено незначні запальні зміни із слабкою (1 бал) експресією CD45 та нерівномірною (1–2 бали) реакцією CD56 (рис. 1) (табл. 2, 3). Нерівномірну (2–3 бали) активність CD31 спостерігали в ендотелії судин ПВ

The endothelial marker CD31 / PECAM-1 acts as a trigger for endovascular invasion in the endometrium. Expression CD31 / PECAM-1 indicates a qualitative transformation of the spiral arteries [13]. In the control samples of the placenta, there is a clear (3 points) expression of CD31 / PECAM-1 observed in stem (SV), intermediate (IV), and terminal (TV) villi.

Damage to the structure of protein threatens the vital functions of cells. Vimentin is an intermediate filament of mesenchymal origin, the main protein that controls shape, flexibility, integrity, cell interaction under mechanical stress, and the transport of low-density lipoproteins. In response to cellular stress, Vimentin promotes the formation of aggregates that perform a cytoprotective function. The placentas of the control group have high expressiveness Vimentin.

Carcinoembryonic antigen (CEA) is formed in the digestive system of the fetus and is responsible for cell division. Antigen synthesis stops after the birth of a child. As the scientific literature shows, the expression of CEA does not occur in the placenta. The results of the study of control samples of the placenta confirm this statement.

In the placentas of subgroup 1a, according to radioisotope measurement, about 1.1–4.4 Bq/kg <sup>137</sup>Cs were accumulated. The placentas were oval. The weight of the placenta ranged from 450.0 to 610.0 g. The fetal surface of the placenta is smooth and shiny. The amniotic shells are grayish–blue and graceful. The umbilical cord thickened due to swelling. At the same time, the width of the umbilical cord was no more than 1.5–1.7 cm<sup>2</sup>. Microcirculation on the maternal surface of the placenta is uniform. Despite this, the maternal surface of 30 % of the placentas was with areas of ischemic infarction. Half of the decidual membrane (DM) samples show swelling, inflammation, hemorrhages, and «dysfunctional areas». The villous chorion (VC) is branched proportionally; villi density is uniform. In the intervillous space (IVS), there are minor hemorrhages and a lot of fibrin. At the same time, the villi seem to be «walled up» with fibrin, which significantly reduces the area of the syncytial lining of the villi. As a result, there is a partial decrease in perfusion in the maternal vessels. This condition threatens villous chorion infarction and, ultimately, premature termination of pregnancy.

In samples of DM and VC of 1a subgroup, minor inflammatory changes were found, which were accompanied by weak (1 point) CD45 expression and uneven (1–2 points) CD56 reaction (Fig. 1, Tables 2, 3). Uneven (2–3 points) CD31 activity was observed in

і ТВ. Плаценти 1а підгрупи містять високу кількість віментину (рис. 1). У плацентах 1а підгрупи РЕА не було.

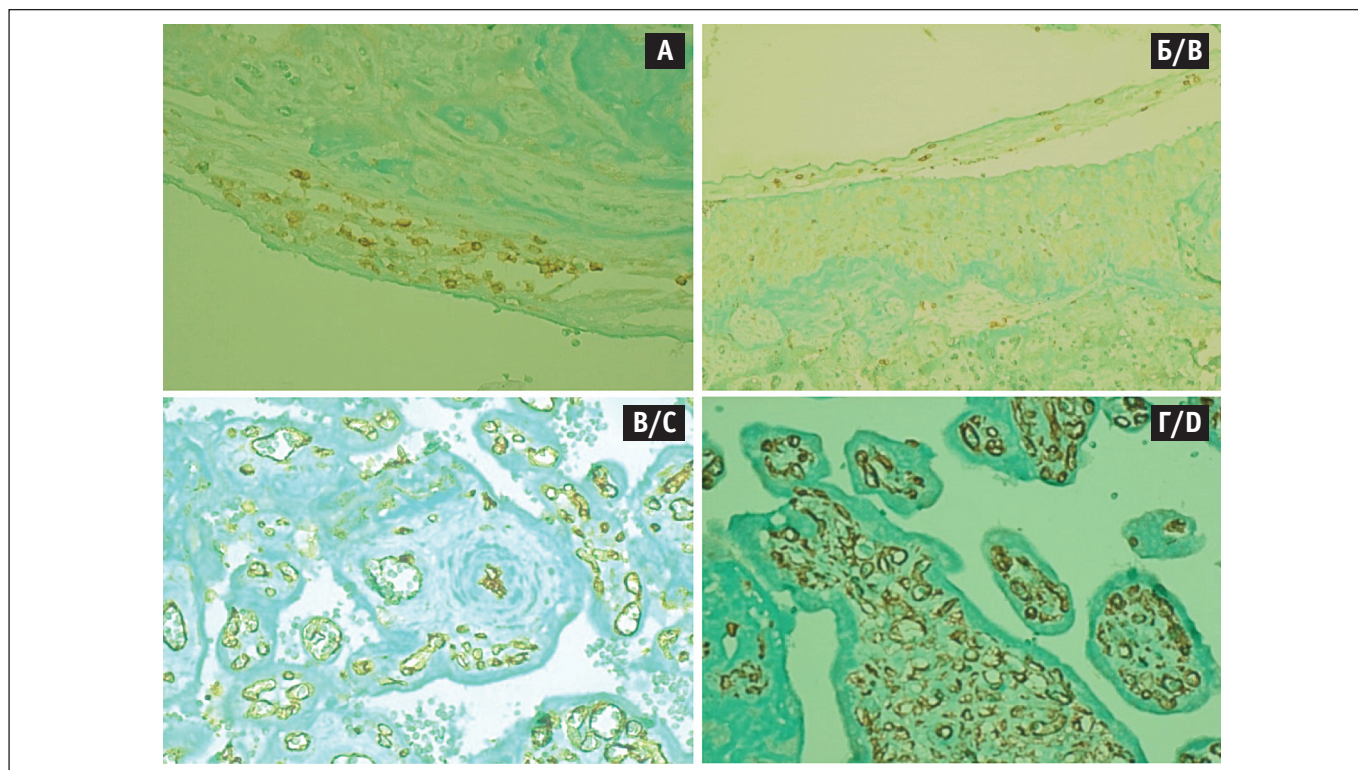
Підгрупа 1в включала плаценти жінок, які народили живих дітей у терміні вагітності 28–36 тижнів + 6 днів. Плаценти мали значні структурні зміни внаслідок накопичення 4,5–10,4 Бк/кг  $^{137}\text{Cs}$ . Плаценти, зазвичай, овальні, середньою масою 480,0 г; пуповини з варикозним розширенням вен. На материнській поверхні плацент виявлено ішемію, відшарування ДО, крововиливи, повнокрів'я, кальцифікати, а також так звані «дисфункціональні зони» — ділянки зближених проміжних (ПВ) і термінальних (ТВ) ворсинок з фіброзом строми (рис. 2). Амніотичні оболонки у 80 % випадків витончені, з крововиливами і ознаками запалення. Ці порушення отримали назву ушкоджень «материнської строми» плаценти [15–18].

У децидуальній оболонці, амніоні та МВП виявлено помірну (2 бали) експресію CD45 (рис. 3, табл. 1, 2). Водночас, у стромі ворсинок спостерігали помірну (2 бали) активність віментину, а в ендотелії СВ, ПВ і ТВ — нерівномірну (2–3 бали) реакцію CD31.

the vascular endothelium of IV and TV. The placentas of the 1a subgroup have high expressiveness Vimentin (Fig. 1). There was no CEA in the placentas of subgroup 1a.

Subgroup 1b included the placentas of women who gave birth to live babies in pregnancy of 28–36 weeks + 6 days. Placentas had significant structural changes due to the accumulation of 4.5–10.4 Bq/kg  $^{137}\text{Cs}$ . The placentas are usually oval with an average weight of 480.0 g; the umbilical cord with varicose veins. The ischemia, decidual membrane detachment, hemorrhages, plethora, calcifications, and «dysfunctional zones» was found on the maternal surface of the placentas. «Dysfunctional zones» are areas of convergent intermediate (PV) and terminal (TV) villi with stroma fibrosis (Fig. 2). Amniotic membranes in 80 % of samples are thin, with hemorrhage and inflammatory infiltration. These disorders are named injuries «maternal stromal» of the placenta [15–18].

In the decidua and amnion, as well as in the IVS, a moderate (2 points) expression CD45 was detected (Fig. 3, Tables 1, 2). At the same time, the stroma of the villi had moderate (2 points) Vimentin activity. The endothelium of SV, IV and TV had an uneven (2–3 points) expression of CD31.



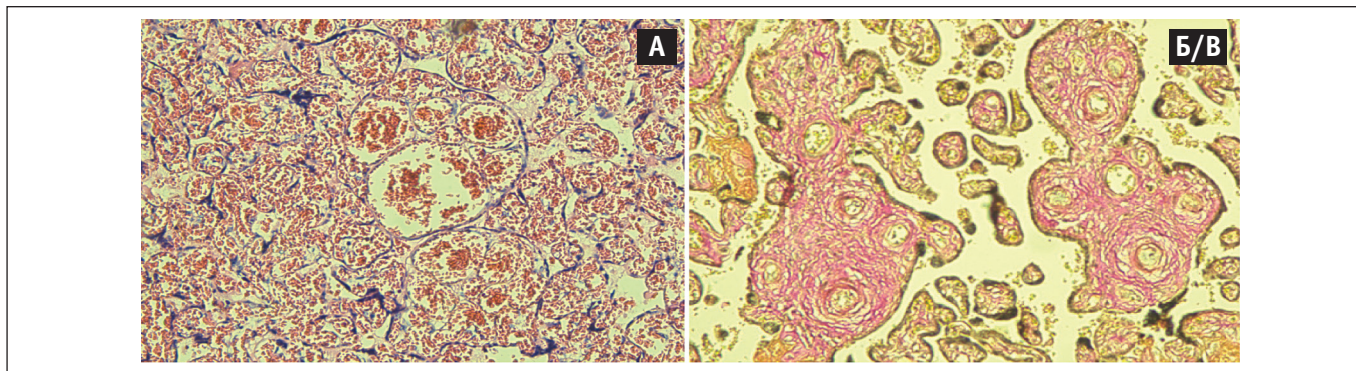
**Рисунок 1.** Імуно-гістохімічні зміни в плацентах підгрупи 1а з активністю 1,1–4,4 Бк/кг  $^{137}\text{Cs}$

А: CD45/T200/LCA в ДО; Б: CD56/NCAM-1 в ДО; В: CD31/PECAM-1 в судинах ВХ; Г: Віментин у стромі ВХ. 36. × 200.

**Figure 1.** Immunohistochemical changes in the placentas of subgroup 1a with an activity of 1.1–4.4 Bq/kg  $^{137}\text{Cs}$

А: expression of CD45 / T200 / LCA in DM; Б: expression of CD56 / NCAM-1 in DM; С: expression of CD31 / PECAM-1 in vessels of VC; D: expression of Vimentin in stroma VC. Zoom × 200.



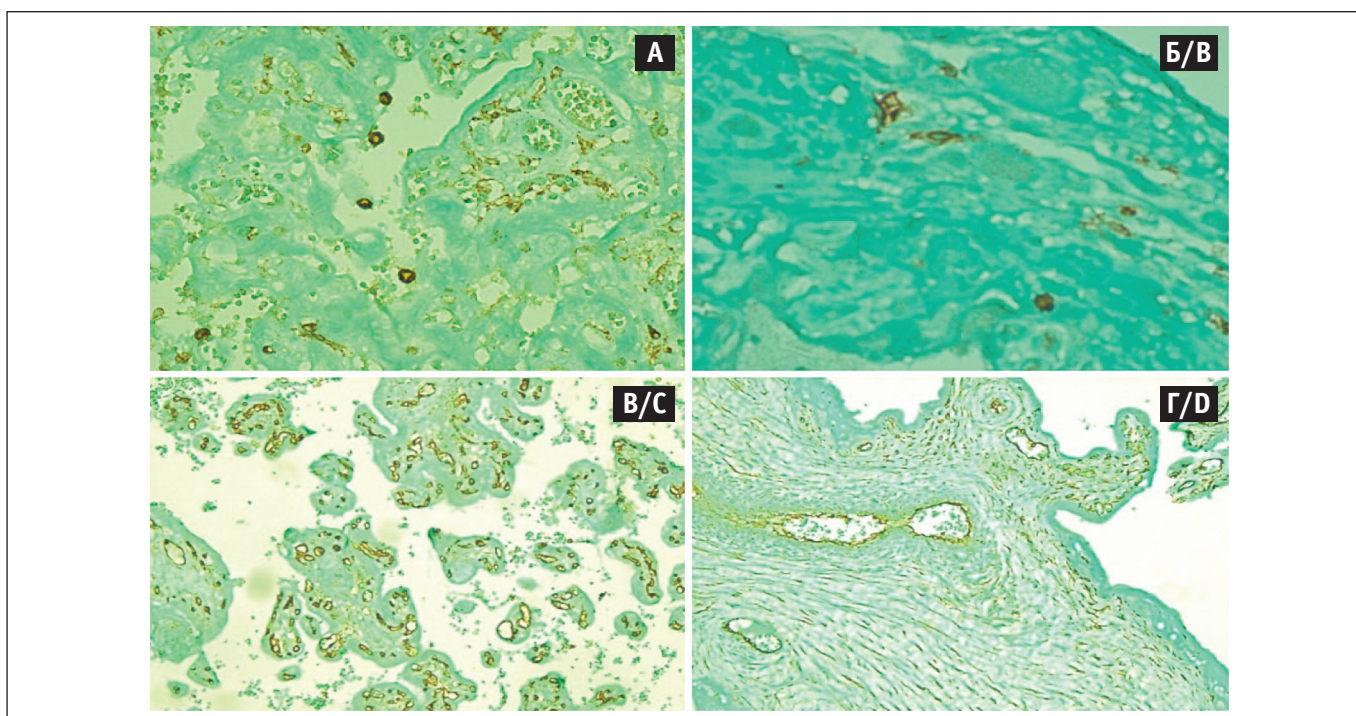


**Рисунок 2. Мікроскопічні зміни в плацентах підгрупи 1в з активністю 4,5–10,4 Бк/кг  $^{137}\text{Cs}$**

А: «афункціональні зони»; Б: фіброз строми ворсин. Забарвлення: А – гематоксином і еозином; Б – за ван Гізоном. 36. × 100.

**Figure 2. Microscopic changes in the placentas of subgroup 1b with an activity of 4.5–10.4 Bq/kg  $^{137}\text{Cs}$**

А: «dysfunctional zones»; В: fibrosis of the stroma of the villi. Staining: А – hematoxylin and eosin; В – for Van Gizon. Zoom: А, В × 100.

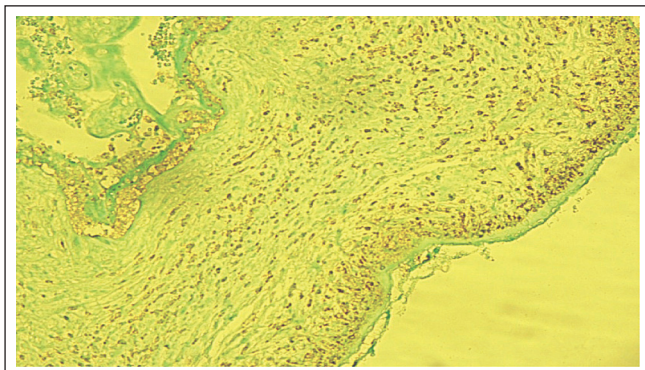


**Рисунок 3. Імуно-гістохімічні зміни в плацентах підгрупи 1в з активністю 4,5–10,4 Бк/кг  $^{137}\text{Cs}$**

А: експресія CD45/T200/LCA у МВП; Б: CD56/NCAM-1 в ДО; В: CD31/PECAM-1 в судинах ВХ; Г: Vimentin у строми ВХ. 36. × 200.

**Figure 3. Immunohistochemical changes in the placentas of subgroup 1b with an activity of 4.5–10.4 Bq/kg  $^{137}\text{Cs}$**

А: expression of CD45 / T200 / LCA in IVS; В: expression of CD56 / NCAM-1 in DM; С: expression of CD31 / PECAM-1 in vessels of VC; D: expression of Vimentin in stroma VC. Zoom × 200.



**Рисунок 4. Імуно-гістохімічні зміни в плацентах підгрупи 1в з активністю 4,5–10,4 Бк/кг  $^{137}\text{Cs}$**

Експресія PEA в ХО. 36. × 100.

**Figure 4. Immunohistochemical changes in the placentas of subgroup 1b with an activity of 4.5–10.4 Bq/kg  $^{137}\text{Cs}$**

Expression of CEA in ChM. Zoom × 100.



Висока експресія РЕА – унікальна знахідка в ДО та хоріальній мембрані (ХМ) підгрупи 1в (рис. 4). Синцитій ворсинок та ендотелій судин плода мав поодинокую експресію РЕА.

До підгрупи 1с увійшли плаценти жінок, які народили мертвих дітей в 22–27 тижнів + 6 днів гестації. Плаценти підгрупи 1с накопичили 10,5–38,0 Бк/кг  $^{137}\text{Cs}$ . При морфологічному дослідженні плацентарних проб підгрупи 1с встановлено гостре запалення ДО, виснаження компенсаторних реакцій внаслідок незрілості проміжних і термінальних ворсинок, а також глобальне зниження перфузії на тлі тотального відшарування ДО (рис. 5). Таким чином, внутрішній вплив  $^{137}\text{Cs}$  з активністю понад 10,4 Бк/кг є смертельним для плода.

У ДО та плодовій оболонці (ПО) спостерігали виразну (3 бали) експресію CD45 і CD56. У ВХ, МВП та позаворсинковому цитотрофобласті (EVT) виявили помірну реакцію CD45 (рис. 6, табл. 2, 3). В ендотелії судин ПВ та ТВ визначали помірну (2 бали) активність CD31.

Помірна (2 бали) експресія віментину спостерігається в стромі ворсинок та ендотелії плодових судин зразків підгрупи 1с (рис. 6). Висока активність РЕА виявлена в децидуальній та хоріальній оболонках, синцитії ворсинок та ендотелії плодових судин підгрупи 1с (рис. 7).

Таким чином, внутрішнє опромінення інкорпорованим  $^{137}\text{Cs}$  порушує архітектуру плаценти, що ускладнює перебіг вагітності. Ступінь ураження плаценти залежить від дози інкорпорованих радіонуклідів. Накопичення в плаценті понад 10,4 Бк/кг  $^{137}\text{Cs}$  є ймовірним чинником внутрішньоутробної загибелі плода та передчасного переривання вагітності.

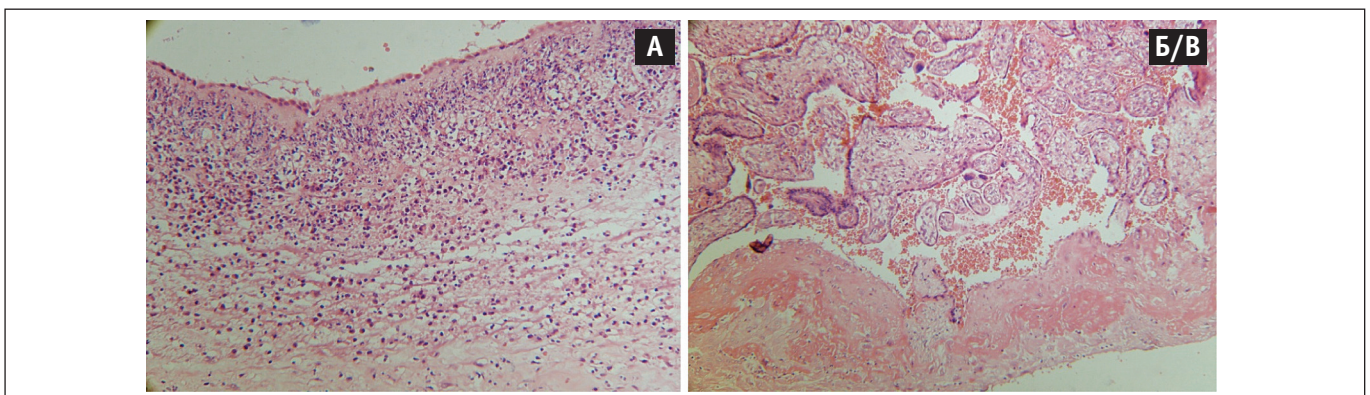
High expression of CEA is a unique finding in the decidua and chorionic membrane (CM) of subgroup 1b (Fig. 4). The syncytium of the villi and endothelium of the fetal vessels was with single CEA activity.

Subgroup 1c included placentas of women who gave birth to stillbirths at 22–27 weeks + 6 days of gestation. The placentas subgroup 1c accumulated 10.5–38.0 Bq/kg  $^{137}\text{Cs}$ . With the help of morphological examination of placental samples of subgroup 1c, acute inflammation of the DM, depletion of compensatory reactions due to the immaturity of intermediate and terminal villi, as well as a global decrease in perfusion against the background of the total detachment of the decidua membrane (Fig. 5). Hence, internal exposure to  $^{137}\text{Cs}$  with an activity of more than 10.4 Bq/kg is fatal to the fetus.

The decidua and amnion had distinct (3 points) expressions of CD45 and CD56. The villous chorion, the intervillous space, and the extravillous cytotrophoblast (EVT) had a moderate CD45 reaction. Vascular endothelium of both IV and TV had moderate (2 points) CD31 activity (Fig. 6, Tables 2, 3).

A moderate (2 points) expression of Vimentin has been in the stroma of villi and endothelium fetus vessels of the subgroup 1c (Fig. 6). The high activity of CEA has been in decidua and chorionic membranes, syncytia of villi, and endothelium fetus vessels of the subgroup 1c (Fig. 7).

Thus, internal exposure to incorporated  $^{137}\text{Cs}$  disrupts the architecture of the placenta, which complicates the course of gestation. The severity of placental damage depends on the dose of incorporated radionuclides. Accumulation in the placenta of more than 10.4 Bq/kg  $^{137}\text{Cs}$  is a probable factor in antenatal fetal death and premature termination of pregnancy.



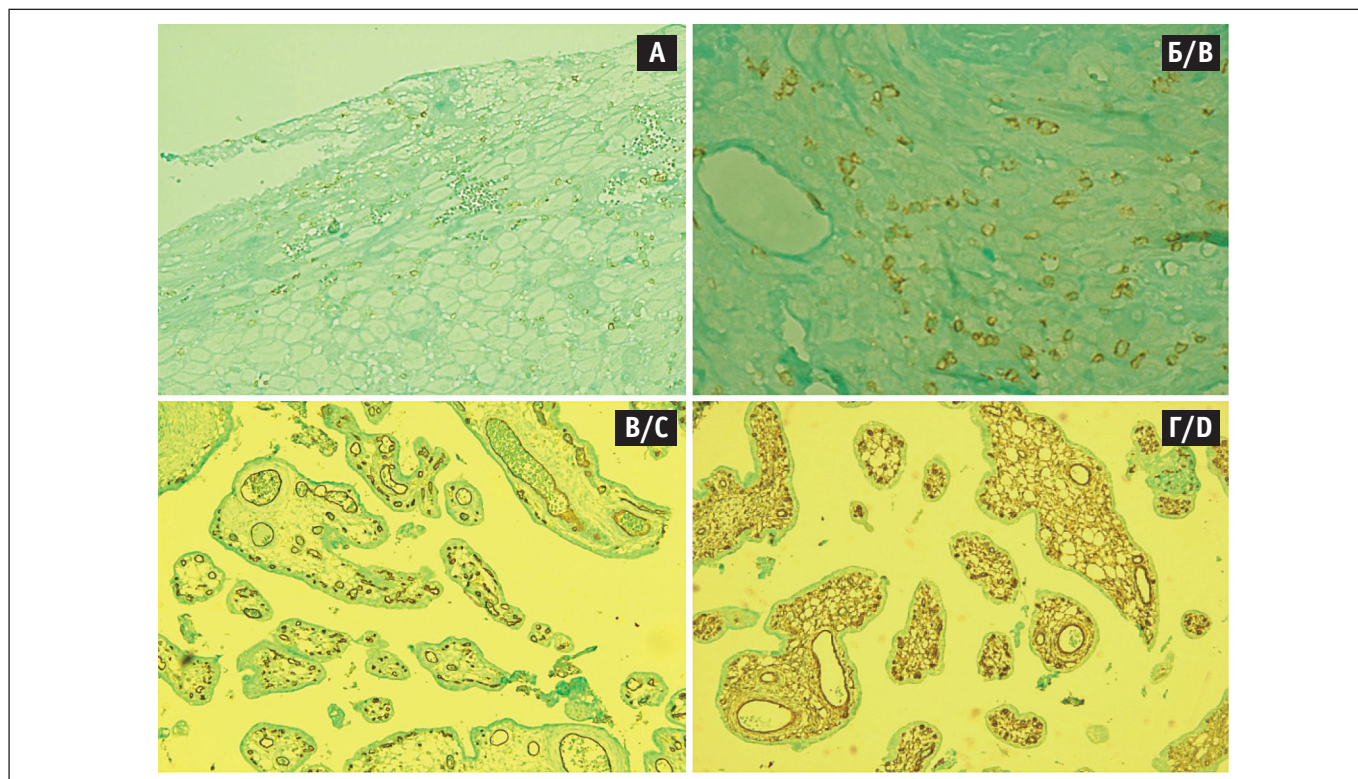
**Рисунок 5. Мікроскопічні зміни в плацентах підгрупи 1с з активністю 10,5–38,0 Бк/кг  $^{137}\text{Cs}$**

А: гострий децидуїт; Б: тотальне відшарування материнської частини плаценти. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб.: А –  $\times 100$ , Б –  $\times 50$ .

**Figure 5. Microscopic changes in the placentas of subgroup 1c with an activity of 10.5–38.0 Bq/kg  $^{137}\text{Cs}$**

А: acute inflammation of the DM; Б: total detachment of the placenta. Hematoxylin and eosin staining. Zoom: А –  $\times 100$ , Б –  $\times 50$ .



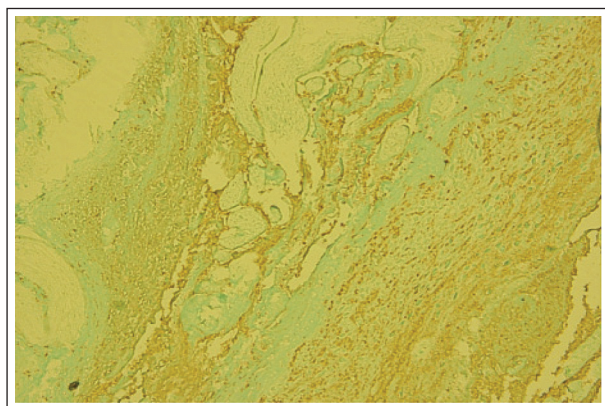


**Рисунок 6. Імуно-гістохімічні зміни в плацентах підгрупи 1с з активністю 10,5–38,0 Бк/кг  $^{137}\text{Cs}$**

А: експресія CD45/T200/LCA в ДО; Б: CD56/NCAM-1 в ДО; В: CD31/PECAM-1 в судинах ВХ; Г: Vimentin у стромі ВХ. Зб.: А –  $\times 100$ , Б –  $\times 200$ , В, Г –  $\times 50$ .

**Figure 6. Immunohistochemical changes in the placentas of subgroup 1c with activity 10.5–38.0 Bq/kg  $^{137}\text{Cs}$**

А: expression of CD45 / T200 / LCA in DM; Б: expression of CD56 / NCAM-1 in DM; В: expression of CD31 / PECAM-1 in vessels of VC; Д: expression of Vimentin in stroma VC. Zoom: А –  $\times 100$ , Б –  $\times 200$ , В, Д –  $\times 50$ .



**Рисунок 7. Імуно-гістохімічні зміни в плацентах підгрупи 1с з активністю 10,5–38,0 Бк/кг  $^{137}\text{Cs}$**

Експресія CEA в ПО. Зб.  $\times 50$ .

**Figure 7. Immunohistochemical changes in the placentas of subgroup 1c with activity 10.5–38.0 Bq/kg  $^{137}\text{Cs}$**

Expression of CEA in FM. Zoom  $\times 50$ .

Функціональна спроможність клітинних мембран пов'язана з перекисним окисненням ліпідів (ПОЛ). Перекисний гемостаз, а саме баланс прооксидантного та антиоксидантного компонентів – необхідна умова життя [19]. Високий вміст у крові вагітних основної групи в I триместрі дієнових кон'югатів (ДК), гідропероксидів ліпідів, малонового діальдегіду (МДА), аніонно-радикального кисню свідчить про дисбаланс системи антиоксидантного захисту (АОЗ) (табл. 4, 5). Виснаження АОЗ призводить до формування плацентарної недостатності (ПН) і передчасного переривання вагітності.

The functionality of cell membranes is directly related to lipid peroxidation (LPO). Peroxide hemostasis, namely the balance of concentrations of prooxidant and antioxidant components, is an essential condition for life [19]. High levels in the blood of pregnant of the first group in the 1st trimester of diene conjugates (DC), lipid hydroperoxides, malondialdehyde (MDA), and anionic–radical oxygen indicate an imbalance system of antioxidant protection (AP) (Tables 4, 5). Depletion of AP leads to the formation of placental insufficiency (PI) and premature termination of pregnancy.

Таблиця 4

Показники ПОЛ крові обстежених у динаміці вагітності, ( $M \pm m$ )

Table 4

Indicators of lipid peroxidation in the blood of surveyed women in the dynamics of pregnancy, ( $M \pm m$ )

Групи	n	Триместр	Дієнові кон'югати ум.од./мл	Гідроперекиси ліпідів мкмоль/мл	Малоновий діальдегід мкмоль/мл	O, OH, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Groups		Trimester of pregnancy	Diene conjugates U/ml	Lipid hydroperoxides μmol/ml	Malonic dialdehyde μmol/ml	
Основна Main group	20	I	62,8 ± 4,1 <sup>1</sup>	2,13 ± 0,06 <sup>1</sup>	149,6 ± 3,8	63,8 ± 3,6 <sup>1</sup>
		II	34,8 ± 3,2	2,12 ± 0,07	144,4 ± 2,6 <sup>1</sup>	54,3 ± 4,3 <sup>1</sup>
		III	46,8 ± 2,1 <sup>1</sup>	3,34 ± 1,1 <sup>1</sup>	152,2 ± 3,1	58,6 ± 2,5 <sup>1</sup>
Контрольна Control group	30	I	27,9 ± 1,2	1,67 ± 0,04	128,4 ± 3,7	35,3 ± 2,8
		II	29,5 ± 1,2	1,77 ± 0,06	136,4 ± 2,9	36,4 ± 1,7
		III	31,1 ± 2,9	1,99 ± 0,14	142,6 ± 3,6	38,7 ± 1,9

Примітка. <sup>1</sup>Вірогідність різниці щодо показника контролю,  $p < 0,01$ Note. <sup>1</sup>The probability of difference with control,  $p < 0.01$ 

Таблиця 5

Показники АОСЗ в обстежених у динаміці вагітності, ( $M \pm m$ )

Table 5

Indicators of antioxidant protection in the blood of surveyed women in the dynamics of pregnancy, ( $M \pm m$ )

Групи	n	Триместр	Каталаза мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мл	СОД ум.од./мл/хв	АОА ум.од./мл/хв	ГП мкмоль/мл	ВГ мкмоль/мл
Groups		Trimester of pregnancy	Catalase μmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /ml	SOD U/ml/min	AOA U/ml/min	GP μmol/ml	RG μmol/ml
Основна Main group	20	I	25,7 ± 1,5 <sup>1</sup>	47,8 ± 2,7	1,37 ± 0,03 <sup>1</sup>	2,16 ± 0,04 <sup>1</sup>	2,78 ± 0,02 <sup>1</sup>
		II	38,6 ± 2,4	52,3 ± 2,8	1,34 ± 0,05 <sup>1</sup>	3,02 ± 0,06 <sup>1</sup>	3,34 ± 0,06 <sup>1</sup>
		III	32,5 ± 2,1 <sup>1</sup>	49,8 ± 2,3 <sup>1</sup>	1,28 ± 0,03 <sup>1</sup>	2,26 ± 0,04 <sup>1</sup>	3,02 ± 0,04 <sup>1</sup>
Контрольна Control group	30	I	38,5 ± 2,2	54,8 ± 3,6	1,77 ± 0,03	2,59 ± 0,02	3,58 ± 0,03
		II	40,6 ± 1,8	61,2 ± 1,4	1,67 ± 0,02	2,53 ± 0,04	3,62 ± 0,02
		III	44,8 ± 1,9	62,4 ± 2,6	1,62 ± 0,03	2,58 ± 0,02	3,74 ± 0,03

Примітки. СОД – супероксиддисмутаза, АОА – антиоксидантна активність, ГП – глутатіонпероксидаза, ВГ – відновлений глутатіон. <sup>1</sup>Вірогідність різниці щодо показника контролю,  $p < 0,01$ .Notes. SOD – superoxide dismutase, AOA – antioxidant activity. GP – glutathione peroxidase, RG – reduced glutathione. <sup>1</sup>The probability of difference with control,  $p < 0.01$ .

У патогенезі репродуктивних втрат вирішальну роль відіграє метаболізм стероїдних гормонів [3, 20]. Дефіцит прогестерону пригнічує трансформацію ендометрію, ріст і васкуляризацію міометрія. При нестачі прогестерону активується синтез прозапальних цитокінів. Дефіцит прогестерону на початку вагітності вказує на функціональну недостатність жовтого тіла. Дефіцит прогестерону після 16 тижнів гестації свідчить про плацентарну дисфункцію (ПД). Високий рівень естрадіолу в сироватці крові в I триместрі – маркер викидня. Рівень естрадіолу в сироватці крові в II триместрі характеризує матково-плацентарний кровообіг. Матеріалізація ПД та НВ у жінок першої групи відбувається внаслідок дисбалансу статевих гормонів (табл. 6, 7).

In the pathogenesis of reproductive losses, the metabolism of steroid hormones plays a decisive role [3, 20]. Progesterone deficiency inhibits endometrial transformation, growth, and of myometrium vascularization. Lack of progesterone activates the synthesis of pro-inflammatory cytokines. Progesterone deficiency at the beginning of pregnancy indicates functional failure of the corpus luteum. Progesterone deficiency after 16 weeks of gestation indicates placental dysfunction (PD). High serum estradiol levels in the first trimester are a marker of miscarriage. The level of estradiol serum in the second trimester characterizes uterine-placental circulation. Materialization of placental dysfunction and pregnancy losses in women of the first group occurs due to an imbalance of sex hormones (Tables 6, 7).

**Таблиця 6**

**Концентрація прогестерону в сироватці крові обстежених у динаміці вагітності, (М ± m)**

**Table 6**

**The concentration of progesterone in the serum of the subjects in the dynamics of pregnancy, (M ± m)**

Група / Groups	n	Прогестерон, нмоль/л + Progesterone, nmol/l		
		до 12 тижнів / before 12 weeks	13–24 тижні / weeks	25–36 тижнів / weeks
Основна / Main group	30	57,5 ± 5,03 <sup>1</sup>	93,4 ± 4,9 <sup>1</sup>	157,5 ± 11,7 <sup>1</sup>
Контрольна / Control group	30	84,6 ± 8,9	139,1 ± 5,7	283,8 ± 9,3

Примітка. <sup>1</sup>Вірогідність різниці щодо показника контролю, p < 0,01.

Note. <sup>1</sup>The probability of difference with control, p < 0.01.

**Таблиця 7**

**Концентрація естрадіолу в сироватці крові обстежених у динаміці вагітності, (М ± m)**

**Table 7**

**The concentration of estradiol in the serum of the subjects in the dynamics of pregnancy, (M ± m)**

Група / Groups	n	Естрадіол, нмоль/л + Estradiol, nmol/l		
		до 12 тижнів / before 12 weeks	13–24 тижні / weeks	25–36 тижнів / weeks
Основна / Main group	30	39,2 ± 2,04 <sup>1</sup>	28,7 ± 2,1 <sup>1</sup>	35,6 ± 3,9 <sup>1</sup>
Контрольна / Control group	30	22,2 ± 1,9	36,9 ± 3,8	56,9 ± 9,4

Примітка. <sup>1</sup>Вірогідність різниці щодо показника контролю, p < 0,01.

Note. <sup>1</sup>The probability of difference with control, p < 0.01.

## ОБГОВОРЕННЯ

Невиношування вагітності — це універсальна та складна реакція жіночого організму і плода на негативний екзогенний або ендогенний вплив. Фактори ризику НВ у жінок першої групи — це гормональна дисфункція у 73,3 % випадків, вроджена тромбофілія — у 30,2 % осіб, інфекції, що передаються статевим шляхом — в 53,5 % спостережень. У 26,3 % жінок підгрупи 1a, 69,2 % обстежених підгрупи 1b та 77,8 % осіб підгрупи 1c вагітність ускладнилася дисфункцією плаценти. Відомо, що первинна плацентарна недостатність (ПН) формується з періоду раннього ембріогенезу під впливом генетичних, ендокринних, інфекційних та інших факторів. Вторинна ПН формується після 16 тижнів вагітності. Ознаками вторинної ПН в зразках першої групи, сформованої під впливом екзогенних факторів, були порушення мікроциркуляції та дистрофічно-запальні зміни. Дисфункція плаценти має різноманітні наслідки, виразність яких залежить від тривалості дії екзогенного фактора та збереження компенсаторних можливостей плаценти. При збереженні компенсаторно-приспосувальних реакцій в плаценті своєчасне лікування сприяє пролонгуванню вагітності. За інших обставин, вагітність переривається або закінчується загибеллю плода [2, 9].

Структурні та функціональні зміни, виявлені в плацентах першої групи, складають морфологіч-

## DISCUSSION

Premature termination of pregnancy is a universal and complex reaction of the female body and fetus to a negative exogenous or endogenous effect. Risk factors for miscarriage in women of the first group were: hormonal dysfunction — in 73.3 % of cases, congenital thrombophilia — in 30.2 % of people, and sexually transmitted infections — in 53.5 % of observations. In 26.3 % of women of subgroup 1a, 69.2 % of the surveyed subgroup 1b, and 77.8 % of people in subgroup 1c, gestation was complicated with placental dysfunction. It is known that primary placental insufficiency formed from the period of early embryogenesis under the influence of genetic, endocrine, infectious, and other factors. Secondary placental insufficiency forms after 16 weeks of gestation. Signs of secondary placental insufficiency in the placentas of the first group, formed under the influence of exogenous factors, were microcirculation disorders and dystrophic and inflammatory changes. Dysfunction of the placenta has various consequences. The severity of the effects depends on the duration of exposure to the exogenous factor and the preservation of the compensatory capacity of the placenta. If compensatory and adaptive reactions in the placenta are maintained, timely treatment helps to prolong pregnancy. In other circumstances, pregnancy is terminated or ends in fetal death [2, 9].

The structural and functional changes found in the placentas of the first group constitute the morpholog-



ний субстрат хронічної плацентарної дисфункції (ХПД). До них відносяться звуження і звивистість спіральних артерій, агрегація та адгезія клітин крові, зменшення артеріальної мережі, збільшення фібрину в МВП, а також наявність кальцифікатів, набряку та фіброзу строми ворсинок. Внаслідок первинної ендотеліальної дисфункції утворюються «афункціональні зони» за рахунок конвергенції ПВ і ТВ. Дистрофічні зміни в плаценті значно погіршують внутрішньоплацентарну оксигенацію, що призводить до дистресу плода.

У плаценті відбувається цитокіновий контроль репродуктивного процесу. В плацентах основної групи спостерігали високу активність прозапальних цитокінів, які контролюють мікроциркуляцію, синтез простагландинів і пологову діяльність. Ендогенний прогестерон зміщує баланс Th1/Th2 у бік протизапального Th2, створюючи супресивну домінанту до 32 тижнів вагітності. Дефіцит прогестерону активує продукцію прозапальних цитокінів. ПД у вагітних першої групи виникає через нестачу стероїдних гормонів, починаючи з I триместру.

Радіаційний стрес, спричинений інкорпорованим  $^{137}\text{Cs}$ , порушує архітектуру плаценти. Екстремальні ефекти залежні від об'ємної активності ізотопу. У плацентах контрольної групи накопичується до 1,0 Бк/кг  $^{137}\text{Cs}$ , що не впливає на перебіг гестації.

Активність інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$  у плацентах підгрупи 1a становила 1,1–4,4 Бк/кг. При цьому, компенсаторна здатність плацент була збережена, незважаючи на наявність порушень мікроциркуляції та дистрофічних змін. Своєчасне лікування допомагає продовжити вагітність до 37–40 тижнів.

Плаценти підгрупи 1b містять 4,5–10,4 Бк/кг  $^{137}\text{Cs}$ . Характер ушкоджень відповідає категорії «ураження материнської строми». Недостатня внутрішньоплацентарна оксигенація, активація медіаторів запалення та фагоцитозу сприяли структурній перебудові шийки матки, розриву амніону та передчасній пологовій діяльності. Завдяки збереженню компенсаторних реакцій у плаценті, діти в жінок підгрупи 1b народилися живими у 28–36 тижнів + 6 днів гестації. РЕА зазвичай не експресується в плаценті. Проте децидуальна та хоріальна мембрани зразків підгрупи 1b мають позитивну експресію РЕА.

Хронічний радіаційний стрес внаслідок накопичення в плаценті 10,4 Бк/кг  $^{137}\text{Cs}$  (1c підгрупа) сприяв розвитку системної ендотеліальної дисфункції, про-запальної відповіді та формуванню

ical substrate of chronic placental dysfunction (CPD). These include narrowing and tortuousness of the spiral arteries, aggregation and adhesion of blood cells, a decrease in the arterial network, an increase in fibrin in the intervillous space, and the presence of calcifications, edema, and fibrosis of the villi stroma. As a result of primary endothelial dysfunction, «dysfunctional zones» are formed due to the convergence of intermediate and terminal villi. Dystrophic changes in the placenta significantly worsened intraplacental oxygenation, which led to fetal distress.

In the placenta, there is a cytokine control of the reproductive process. In the placentas of the first group, a high activity of pro-inflammatory cytokines was found, which control microcirculation, synthesis of prostaglandins, and labor activity. Endogenous progesterone shifts the balance of Th1/Th2 towards anti-inflammatory Th2, thereby creating a suppressive dominant up to 32 weeks of gestation. The deficiency of progesterone activates the production of pro-inflammatory cytokines. Placental dysfunction in pregnant of the first group materializes as a result of a lack of steroid hormones from the first trimester.

Radiation stress caused by incorporating  $^{137}\text{Cs}$  disrupts placental architecture. Extreme effects depend on the volumetric activity of the isotope. In the placentas of the control group, up to 1.0 Bq/kg of  $^{137}\text{Cs}$  is accumulated, which does not affect the course of gestation.

The activity of incorporated  $^{137}\text{Cs}$  in the placentas of subgroup 1a was 1.1–4.4 Bq/kg. At the same time, the compensatory capacity of the placentas was preserved, despite the presence of microcirculation disorders and dystrophic changes. Timely treatment helps to prolong pregnancy up to 37–40 weeks.

The placentas of subgroup 1b contain 4.5–10.4 Bq/kg  $^{137}\text{Cs}$ . The nature of the damages corresponds to the category of «lesion of the maternal stroma» of the placenta. Insufficient intraplacental oxygenation, activation of the inflammatory mediators, and phagocytosis caused a structural restructuring of the cervix, rupture of the fetal membranes, and premature labor. Due to the preservation of compensatory reactions in the placenta, children in women of subgroup 1b at 28–36 weeks + 6 days of gestation were born alive. CEA usually does not express in the placenta. However, decidual and chorionic membranes of subgroup 1b samples have positive CEA expression.

Chronic radiation stress due to accumulation in the placenta of 10.4 Bq/kg  $^{137}\text{Cs}$  (1c subgroup) contributed to the development of systemic endothelial dysfunction, activation of the pro-inflammatory



прокоагуляційного потенціалу. Пошкодження торкнулися як материнської, так і плацентарної структури плаценти. Виснаження компенсаторних механізмів у плацентах підгрупи 1c відбувалося на фоні гострого запалення ДО, незрілості ПВ і ТВ, глобального зниження перфузії внаслідок тотального відшарування плаценти. Причиною антенатальної втрати плода у жінок підгрупи 1c була плацентарна неспроможність. Маркером антенатальної втрати плода є чітка експресія РЕА в ДО і ХО, синцитії ворсинок та ендотелії судин плода.

Морфофункціональний стан клітинних мембран безпосередньо пов'язаний з процесами ПОЛ. Автори довели, що іонізуюче випромінювання впливає на обмін речовин, ферментативні процеси та проникність клітинних мембран [6]. У вагітних першої групи вже в I триместрі визначається високий рівень дієнових кон'югатів, гідропероксидів ліпідів, малонового діальдегіду, аніон-радикального кисню. Дефекти ПОЛ і АП, виявлені у жінок першої групи, призводять до накопичення гіперактивних продуктів  $\text{CO}_2$ , що загрожує життєдіяльності клітин, а також до активації арахідонового каскаду, синтезу простагландинів і передчасних пологів. Внаслідок надмірної експресії токсичних агрегатів, великої кількості нерозчинних, частково денатурованих або мутантних білків існує ризик руйнування тканин. Кульмінацією процесу є загибель плода. Виправити ситуацію допомагає віментин — основний структурний білок клітин, який контролює утворення агресом, що виконують цитопротекторну дію. Проте, активність віментину в плацентарних структурах підгруп 1b і 1c була незначною.

Таким чином, інтраплацентарне опромінення інкорпорованими радіонуклідами це тривалий променевий стрес, в основі якого лежить активація вільнорадикального окиснення, антиоксидантна недостатність, нейроендокринна та імунна дисрегуляція. У плаценті внаслідок тривалого впливу опромінення низької інтенсивності виникають різні зміни: гіпоплазія, запалення, незрілість ворсинок, порушення мікроциркуляції, які складають морфологічний субстрат хронічної плацентарної дисфункції. Декомпенсація плацентарної ємності призводить до передчасного переривання вагітності та антенатальних втрат. Експресія РЕА є унікальним маркером репродуктивних втрат внаслідок внутрішньоплацентарного опромінення. На жаль, наслідки Чорнобильської катастрофи досі нагадують про себе. Сукупність лабораторних ознак дозволяє передбачити майбутні репродуктивні втрати. Запобігти

response, and the formation of pro-coagulation potential. The damages affected both the maternal and fetal structures of the placenta. Depletion of compensatory mechanisms in the placentas of subgroup 1c occurred against the background of acute inflammation of the decidual membrane, immaturity of intermediate and terminal villi, and global decrease in perfusion as a result of total placental abruption. The cause of antenatal fetal death in women of subgroup 1c was placental insufficiency. The marker of antenatal fetal loss is the distinct expression of CEA in the decidual and chorionic membranes, the syncytia of the villi, and the endothelium of the fetal vessels.

The morpho-functional state of cell membranes is directly related to LPO processes. The authors proved that ionizing radiation affects metabolism, enzymatic processes, and the permeability of cell membranes [6]. In pregnant of the first group, already in the first trimester, a high level of diene conjugates, lipid hydroperoxides, malondialdehyde, and anion-radical oxygen is determined. Defects in POL and AP, found in women of the first group, lead to the accumulation of hyperactive  $\text{CO}_2$  products, which threatens the vital activity of cells, as well as activation of the arachidonic cascade, synthesis of prostaglandins, and premature birth. As a result of the excessive expression of toxic aggregates, there is a risk of tissue destruction. The culmination of the process is the death of the fetus. Vimentin, the main structural protein of cells that controls the formation of aggresomes, which perform a cytoprotective effect, helps to correct the situation. However, Vimentin activity in placental structures of subgroups 1b and 1c was negligible.

Thus, intraplacental irradiation with incorporated radionuclides is long-term radiation stress based on activation of free radical oxidation, antioxidant deficiency, neuroendocrine, and immune deregulation. In the placenta, due to the long-term action of low-intensity radiation, distinct changes occur hypoplasia, inflammation, immaturity of villi, and microcirculation disorders. Such changes are a morphological substrate of chronic placental dysfunction. Decompensation of placental capacity leads to premature termination of pregnancy and antenatal losses. CEA expression is a unique marker of reproductive losses due to intraplacental radiation. Unfortunately, the consequences of the Chernobyl accident still remind them of themselves. The combination of laboratory signs allows us to predict future reproductive losses. Preventing reproductive losses

репродуктивним втратам можна лише знаючи патогенез патології. Дослідження тривають...

## ВИСНОВКИ

1. НВ це мультифакторна патологія, пов'язана з патологічними змінами імунної та нейроендокринної регуляції, спадковими, інфекційними та зовнішніми факторами, які порушують адаптаційні механізми в системі «мати-плацента-плід». Інтраплацентарне опромінення  $^{137}\text{Cs}$  є одним із чинників багатофакторності репродуктивних втрат.
2. Внаслідок інтраплацентарного опромінення  $^{137}\text{Cs}$  порушується архітектура плаценти, підвищується активність прозапальних цитокінів CD45 і CD56, активується каскад коагуляції.
3. Екстремальні ефекти залежать від об'ємної активності інкорпорованого в плаценті ізотопу та компенсаторної спроможності органу. Накопичення до 1,0 Бк/кг  $^{137}\text{Cs}$  не впливає на перебіг гестації. Внутрішнє опромінення з активністю 4,5–0,4 Бк/кг  $^{137}\text{Cs}$  виступає тригером пізніх передчасних пологів. Характер ушкоджень відноситься до категорії «ураження материнської стромы» плаценти. Об'ємна активність  $^{137}\text{Cs}$  понад 10,4 Бк/кг є ймовірною причиною ранніх передчасних пологів і утробної загибелі плода. При цьому, пошкоджень зазнають материнські і плодові структури плаценти.
4. Експресія віментину — маркер плацентарної деструкції внаслідок внутрішнього опромінення  $^{137}\text{Cs}$  питомою масою понад 4,5 Бк/кг.
5. Експресія РЕА в плаценті жінок з НВ — унікальна знахідка, яка є маркером передчасних пологів і антенатальної загибелі плода при інтраплацентарному опроміненні  $^{137}\text{Cs}$  питомою масою понад 4,5 Бк/кг.

## Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у попередженні репродуктивних втрат та патологічних станів.

## Фінансування

Дослідження виконане за кошти державного бюджету в рамках планової науково-дослідної роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», № державної реєстрації 0118U000039.

## Конфлікт інтересів

Відсутній.

can be known by knowing the pathogenesis of pathology. Research continues...

## CONCLUSIONS

1. Premature termination of pregnancy (PTP) is a multifactorial pathology associated with pathological changes in immune and neuroendocrine regulation and hereditary, infectious, and environmental factors that disrupt the adaptation mechanisms in the mother–placenta–fetus system. Intraplacental irradiation of  $^{137}\text{Cs}$  is one of the factors in the multifactorial nature of reproductive losses.
2. As a result of intraplacental irradiation of  $^{137}\text{Cs}$ , the architecture of the placenta is disturbed, the activity of pro-inflammatory cytokines CD45 and CD56 increases, and the coagulation cascade is activated.
3. Extreme effects depend on the volumetric activity of the isotope incorporated in the placenta and the organ's compensatory capacity. Accumulation of up to 1.0 Bq/kg  $^{137}\text{Cs}$  does not affect the course of gestation. Internal irradiation with an activity of 4.5–10.4 Bq/kg  $^{137}\text{Cs}$  triggers late preterm labor. The nature of the damages corresponds to the category of «lesion of the maternal stroma» of the placenta. The volumetric activity of  $^{137}\text{Cs}$  over 10.4 Bq/kg is a probable cause of early preterm labor and antenatal fetal death. At the same time, the maternal and fetal structures of the placenta suffer damage.
4. Expression of Vimentin is a marker of placental destruction due to internal irradiation of  $^{137}\text{Cs}$  with a specific gravity of more than 4.5 Bq/kg.
5. Expression of CEA in the structures of the placenta of women with PTP is a unique find and marker of premature birth and antenatal fetal death with intraplacental irradiation of  $^{137}\text{Cs}$  with an activity of more than 4.5 Bq/kg.

## Prospects for further research

Prospects for further research are in the prevention of reproductive losses and pathological conditions.

## Funding

The study was carried out at the expense of the state budget as part of the planned research work of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», state registration no. 0118U000039.

## Conflicts of interest

Authors have no conflict of interest to declare.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Преждевременные роды – нерешенная проблема XXI века / В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадов, И. В. Савенкова и др. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020. № 27. С. 27–37. doi: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37.
2. Плацента як дзеркало вагітності (огляд літератури) / А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, В. Б. Ткаченко та ін. *Здоров'я жінки*. 2019. № 3. С. 101–106.
3. Тетруашвили Н. К. Привычный выкидыш. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2017. № 4 (18). С. 70–87. doi: 10.24411/2303-9698-2017-00010.
4. Romero R., Dey S. K., Fisher S. J. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014. № 345 (6198). P. 760–765. doi: 10.1126/science.1251816.
5. Імуногенетичні підходи до діагностики невиношування вагітності як мультифакторіального захворювання (методичні рекомендації) / І. І. Воробйова та ін. Київ, 2016. 36 с.
6. Радіаційна медицина / під ред. Д. А. Базики, Г. В. Кулініч, М. І. Пилипенка. Київ: Медицина, 2013. 232 с.
7. Омелянець М. І., Хоменко І. М. Оцінка стану нормативно-правового регулювання питань протирадіаційного захисту населення у зв'язку з Чорнобильською катастрофою. *Медичні перспективи*. 2011. Т. XVI, № 1. С. 104–108.
8. Радиоэкологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС: биологические эффекты, миграция, реабилитация загрязненных территорий / под ред. Н. И. Санжаровой, С. В. Фесенко. Москва: РАН, 2018. 278 с.
9. Король Т. М. Морфогенетичні особливості фетоплацентарної недостатності (ФПН) при деяких захворюваннях у вагітних жінок. *Вісник Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова*. 2013. № 1. С. 241–244.
10. Epigenetic regulation and related diseases during placental development / L. Fulin, Z. Jin, Z. Wei, W. Hui. *Chuan*. 2017. Vol. 39, no. 4. P. 263–275. doi: 10.16288/j.yczz.16-380.
11. Особливості цитокінового профілю в структурах хоріону та плаценти при передчасному перериванні вагітності / А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, Н. Я. Скрипченко, В. Б. Ткаченко. *Патологія*. 2020. Т. 17, № 2. С. 191–201. doi: 10.14739/2310-1237.2020.2.212790.
12. Особливості розвитку запальних реакцій у плаценті при пологах на різних термінах гестації / І. І. Воробйова, Н. Я. Скрипченко, В. Б. Ткаченко та ін. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020. № 2. С. 44–48.
13. Плацентарні маркери невиношування вагітності / А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, Н. Я. Скрипченко та ін. *Патологія*. 2021. Т. 18, № 3 (53). С. 328–339. doi: 10.14739/2310-1237.2021.3.232302.
14. Патология плаценты (современные аспекты) / под ред. Ю. Г. Антипкина, Т. Д. Задорожной, О. И. Парницкой. Киев: Атопол, 2016. 127 с.

## REFERENCES

1. Radzinsky VE, Orazmuradov AA, Savenkova IV, Damirova KF, Haddad H. [Preterm labor: an open problem in XXI century]. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(4):27-37. doi: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37. Russian.
2. Zhivetskaya-Denisova AA, Vorobyova II, Tkachenko VB, Podolskyi WV, Tykha V G. [Placenta – mirror of pregnancy (literature review)]. *Health of woman*. 2019;(3):101-106.
3. Tetruashvili NK. Privychnyy vykidys [Habitual miscarriage]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenye*. 2017;4(18):70-87. [in Russian]. doi: 10.24411/2303-9698-2017-00010
4. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014;345(6198):760-765. doi: 10.1126/science.1251816
5. Vorobiova II, Skrypchenko NYa, Livshyts LA, Zhyvetska-Denysova AA, Pysarieva SP, Tkachenko VB et al. [Immuno-genetic approaches to the diagnosis of miscarriage as a multifactorial illness]. Kyiv. 2016. 36 p. Ukrainian.
6. Bazyka DA, Kulinich GV, Pylypenko MI. (Eds.). *Radiation Medicine*. Kyiv: Meditsina. 2013. 232 p. Ukrainian.
7. Omelyanets MI, Khomenko IM. [Assessment of the state of regulatory regulation of issues of anti-radiation protection of the population in connection with the Chornobyl disaster]. *Medychni perspektivy*. 2011;(1):104-108. Ukrainian.
8. Sanzharova, N. I., & Fesenko S. V. (Eds.). (2018). *Radioecological consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant: biological effects, migration, rehabilitation of contaminated areas*. Moscow: RAS. 2018. 278 p. Russian.
9. Korol TM. [Morphogenetic features of fetoplacental insufficiency (FPN) in some diseases in pregnant women]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu imeni M. I. Pyroghova*. 2013; (1):241-244. Ukrainian.
10. Fulin L, Jin Z, Wei Z, Hui W. Epigenetic regulation and related diseases during placental development. *Chuan*. 2017;39(4):263-275. doi: 10.16288/j.yczz.16-380
11. Zhyvetska-Denysova AA, Vorobiova II, Skrypchenko NYa, Tkachenko VB. [Features of the cytokine profile in the structures of chorion and placenta in premature termination of pregnancy]. *Pathologiya*. 2020;17(2):191-201. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1237.2020.2.212790
12. Vorobyova II, Skrypchenko NYa, Tkachenko VB, Tolkach SM, Razdaybyedin SM. [Peculiarities of the inflammatory reaction development in placenta at delivery in different gestational terms]. *Reproduktyvna endokrynolohiya*. 2020;(2):44-48. Ukrainian.
13. Zhyvetska-Denysova AA, Vorobiova II, Skrypchenko NYa, Tolkach SM, Razdaibiedin SM, Bondarenko YuM. [Placental markers of miscarriage]. *Pathologiya*. 2021;18(3):328-339. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1237.2021.3.232302
14. Antipkin YuG, Zadorozhnaya TD, Parnitskaya OI. (Eds.). *Patologiya placenty (sovremennye aspekty)* [Pathology of placenta: modern aspects]. Kyiv: Atopol. 2016. 127 p. Russian.

15. Redline R. W. Classification of placental lesions. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2015. Vol. 213, suppl. 4. P. 21–28. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.056.
16. Морфологическая классификация повреждений плаценты / Н. П. Веропотвелян, П. Н. Веропотвелян, И. С. Цехмистренко и др. *Здоровье женщины*. 2016. № 8. С. 63–71. doi: 10.15574/hw.2016.114.63.
17. Щеголев А. И. Современная морфологическая классификация повреждений плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2016. № 4. С. 16–23. doi: 10.18565/aig.2016.4.16-23.
18. Pathology of the placenta: a practical guide / ed. by T. Y. Khong, E. E. Mooney, P. G. J. Nikkels et al. Switzerland : Springer Nature, 2019. 395 p. doi: 10.1007/978-3-319-97214-5.
19. Биохимия / под ред. Е. С. Северина. Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2004. 784 с.
20. Полушкина Е. С., Шмаков Р. Г. Роль дидрогестерона в привычном невынашивании беременности. *Медицинский Совет*. 2020. № 3. С. 74-77. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-74-77.
15. Redline RW. Classification of placental lesions. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2015;213(4):21-28. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.056
16. Veropotvelyan NP, Veropotvelyan PN, Tsekhmystrenko IS, Bondarenko A A, Usenko TV. [Morphological classification of lesions of the placenta]. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2016;(8):63-71. Russian. doi: 10.15574/hw.2016.114.63
17. Shegolev AI. [Current morphological classification of damages to the placenta]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016;(4):16-23. Russian. doi: 10.18565/aig.2016.4.16-23
18. Khong TY, Mooney EE, Nikkels PGJ, Morgan TK, Gordijn SJ. (Eds.). Pathology of the Placenta: A Practical Guide. Switzerland: Springer Nature. 2019. 395 p. doi: 10.1007/978-3-319-97214-5
19. Severin, E. S. (Eds.). (2004). Biokhimiia [Biochemistry]. Moscow: GEOTAR-MED [in Russian].
20. Polushkina ES, Shmakov RG. [The role of dydrogesterone in habitual miscarriage]. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(3):74-77. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-74-77. in Russian.

## ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Живецька-Денисова Алла Антонівна** – канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділення наукових проблем невиношування вагітності, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна, ORCID: 0000-0001-8418-5740

**Воробйова Ірина Іванівна** – д-р мед. наук, керівник відділення наукових проблем невиношування вагітності, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна, ORCID: 0000-0002-6836-5845

**Скрипченко Наталія Яківна** – д-р мед. наук, керівник відділення впровадження та вивчення ефективності сучасних медичних технологій в акушерстві та перинатології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна, ORCID: 0000-0003-2849-8499

**Задорожна Тамара Данилівна** – д-р мед. наук, професор, член-кореспондент НАМН України, керівник лабораторії патоморфологічних досліджень ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна, ORCID: 0000-0001-8819-8901

**Ткаченко Вікторія Борисівна** – канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділення наукових проблем невиношування вагітності, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна, ORCID: 0000-0001-6622-9324

**Бондаренко Юрій Михайлович** – молодший науковий співробітник, лабораторія патоморфології, ДУ «Інститут

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Alla A. Zhyvetska-Denysova** – MD, Ph.D., Leading Researcher of the Department of Scientific Problems of Miscarriage, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0001-8418-5740

**Iryna I. Vorobiova** – MD, DSc, Head of the Department of Scientific Problems of Miscarriage SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0002-6836-5845

**Natalia Ya. Skrypchenko** – MD, DSc, Head of the Department of introduction and research of modern medical technologies effectiveness in obstetrics and perinatology, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0003-2849-8499

**Tamara D. Zadorozhna** – MD, DSc, professor, corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Laboratory of Pathomorphology, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0001-8819-8901

**Victoria B. Tkachenko** – MD, Ph.D., Leading Researcher of the Department of Scientific Problems of Miscarriage, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0001-6622-9324

**Yurii M. Bondarenko** – Junior Researcher, Laboratory of Pathomorphology, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and



педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна, ORCID: 0000-0003-0635-3969

**Стрижак Світлана Костянтинівна** – науковий співробітник, лабораторія ендокринології та біохімії, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна, ORCID: 0000-0002-8331-4050

Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0003-0635-3969

**Svitlana K. Stryzhak** – Researcher, Laboratory of Endocrinology and Biochemistry, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0002-8331-4050

*Стаття надійшла до редакції 30.06.2022*

*Received: 30.06.2022*