

УДК: 618.39-021.3-084:615.322:618.36:614.876

А. А. Живецька-Денисова✉, І. І. Воробйова, Н. В. Рудакова, Л. А. Лозова, О. В. Шамаєва,  
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*

## ПРОФІЛАКТИКА РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ВНУТРІШНЬОПЛАЦЕНТАРНИМ НАКОПИЧЕННЯМ РАДІОНУКЛІДІВ

Матеріали статті базуються на результатах наших минулих досліджень морфологічних та імуногістохімічних особливостей пошкодження плаценти внаслідок інкорпорації  $^{137}\text{Cs}$ .

**Мета:** визначити ефективність радіопротекторної терапії для запобігання репродуктивним втратам і перинатальним наслідкам, пов'язаним з інкорпорацією радіонуклідів у плаценту.

**Матеріали та методи.** Згідно з дизайном основну групу склали 153 жінки з репродуктивними втратами (РВ) в анамнезі та ознаками переривання поточної вагітності, контрольну – 30 жінок з фізіологічною вагітністю і неускладненим анамнезом. Виходячи з того, що однією з причин передчасного переривання вагітності є вразливий вплив інкорпорованого в плаценті  $^{137}\text{Cs}$ , до заходів профілактики РВ і перинатальних наслідків включений «Яблупект антиоксидантний» («ЯПА») з високим сорбційним потенціалом. Ефективність терапії з «ЯПА» оцінювали за показниками фетоплацентарного комплексу та сценаріями вагітності. Результати порівнювали з ефективністю стандартного лікування звичного невиношування вагітності.

**Результати.** Встановлено, що руйнівна дія інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$  призводить до плацентарної дисфункції та дистресу плода. Терапія з «ЯПА» істотніше, ніж стандартна, покращує прогестерон-синтезуючу функцію плаценти, її мікроциркуляцію, адаптаційний потенціал та антиоксидантний захист клітин з ефективністю 7,5 %, 10,7 %, 17,7 % та 43,4 % відповідно. «ЯПА» позитивно впливає на сценарії вагітності. «ЯПА» у складі зберігаючої терапії сприяв зниженню частоти передчасних пологів на 11,4 % та подовженню їх терміну до 34 тижнів гестації. Збільшення терміну гестації при передчасних пологах сприяло зменшенню випадків тяжкої асфіксії на 18,7 %, гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС на 13,5 %, респіраторного дистресу на 17,3 %, внутрішньо-шлуночкових крововиливів II–III ступеня на 12,7 %. Усі діти народилися живими завдяки збереженню компенсаторної здатності плаценти.

**Висновки.** Переривання вагітності є універсальною реакцією матері та плода на негативний екзогенний та ендогенний вплив. Дисфункція плаценти – найчастіша причина репродуктивних втрат. Інкорпорований  $^{137}\text{Cs}$  є одним із факторів, що порушують архітектоніку плаценти. Екстремальні ефекти залежать від об'ємної активності  $^{137}\text{Cs}$  та компенсаторної здатності плаценти. Сьогодні можливість внутрішнього опромінення  $^{137}\text{Cs}$  пов'язана зі споживанням сільськогосподарської продукції. Дотепер забруднення харчових продуктів радіонуклідами залишається вище допустимого рівня. Проживання в зоні зі стандартним радіаційним фоном не гарантує людині радіаційної безпеки сільськогосподарської продукції. Це підтверджується накопиченням  $^{137}\text{Cs}$  у плацентах жінок з різних регіонів України. Висока ефективність терапії із «ЯПА» пов'язана з виведенням радіонуклідів і мінімізацією дії внутрішнього опромінення, що дозволило майже на 28,0 % знизити частоту переривання вагітності за рахунок зменшення випадків передчасних пологів (-11,4 %), спонтанних абортів (-11,0 %), завмирання вагітності (-5,5 %). «ЯПА» доцільно призначати з прегравідного етапу і впродовж вагітності усім жінкам, незалежно від регіону проживання.

**Ключові слова:** невиношування вагітності, репродуктивні втрати, плацентарна дисфункція,  $^{137}\text{Cs}$ , пектинотерапія.

*Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2023. Вип. 28. С. 468–485. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-468-485*

✉ 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. V. Rudakova, L. A. Lozova, O. V. Shamayeva, S. K. Stryzhak

State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», 8 Platona Mayborody Str., Kyiv, 04050, Ukraine

## PREVENTION OF REPRODUCTIVE LOSSES ASSOCIATED WITH INTRAPLANTAR ACCUMULATION OF RADIONUCLIDES

The materials of the article are based on the results of our past studies of morphological and immunohistochemical features of placental damage due to  $^{137}\text{Cs}$  incorporation.

**Objective:** to determine the effectiveness of radioprotective therapy in preventing reproductive losses and perinatal consequences associated with the incorporation of radionuclides in the placenta.

**Materials and methods.** According to the research design, the first group consisted of 153 women with reproductive losses in anamnesis and signs of termination of the current pregnancy. The control consisted of 30 women with a physiological pregnancy and an uncomplicated history. Based on the fact that one of the causes of premature termination of pregnancy is the vulnerable effect of  $^{137}\text{Cs}$  incorporated in the placenta, «Apple Pectin Antioxidant» (the «APA») with a high sorption potential was included in preventive measures regarding reproductive losses and perinatal consequences. The effectiveness of therapy with the inclusion of «Apple Pectin Antioxidant» was evaluated based on indicators of the fetoplacental complex and pregnancy scenarios. The results were compared with the effectiveness of standard treatment for habitual miscarriage of pregnancy.

**Results.** It was established that the destructive effect of incorporated  $^{137}\text{Cs}$  leads to placental dysfunction and fetal distress. Therapy with the inclusion of «APA» more significantly than standard treatment increases the progesterone-synthesizing function of the placenta, microcirculation, adaptation potential, and antioxidant protection of cells with the efficiency of 7.5 %, 10.7 %, 17.7 %, and 43.4 %, respectively. «APA» has a positive effect on the scenarios of pregnancy. «APA» in the composition of therapy to preserve pregnancy contributed to a decrease in the frequency of premature births by 11.4 % and an extension of their term to 34 weeks of gestation. Extending the gestational age of preterm birth reduced the frequency of severe asphyxia by 18.7 %, hypoxic-ischemic central nervous system injury by 13.5 %, respiratory distress by 17.3 %, and intraventricular hemorrhage 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> degrees by 12.7 %. All children were born alive due to the preservation of the compensatory ability of the placenta.

**Conclusions.** Termination of pregnancy is a universal reaction of the mother and the fetus to negative exogenous and endogenous influences. Placental dysfunction is the most frequent cause of reproductive losses. Incorporated  $^{137}\text{Cs}$  is one of the factors that disturb the architecture of the placenta. Extreme effects depend on the number of incorporated  $^{137}\text{Cs}$  and the compensatory capacity of the placenta. Today, the possibility of internal exposure to  $^{137}\text{Cs}$  is associated due to consumption of agricultural products. Unfortunately, the level of food contamination with radionuclides remains higher than permissible. Living in an area with a standard radiation background does not guarantee a person the radiation safety of agricultural products. The confirmation is the accumulation of  $^{137}\text{Cs}$  in the placentas of women from different regions of Ukraine. The high efficiency of therapy with «APA» is associated with the removal of radionuclides and the minimization of the effect of internal irradiation, which made it possible to reduce the frequency of termination of pregnancy by 28.0 % due to the reduction of cases of premature births (-11.4 %), spontaneous abortions (-11.0 %), termination of pregnancy (-5.5 %). The «APA» is advisable to prescribe from pregravid and during pregnancy to all women, regardless of the region of residence.

**Key words:** a habitual miscarriage of pregnancy, reproductive losses, placental dysfunction,  $^{137}\text{Cs}$ , and pectin therapy.

*Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2023;28:468-485. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-468-485*

### ВСТУП

Проблема репродуктивних втрат на сьогодні залишається актуальною, незважаючи на численні наукові досягнення щодо вирішення питання запобігання патології. Репродуктивні втрати внаслідок невиношування

### INTRODUCTION

The problem of reproductive losses remains relevant today, despite numerous scientific achievements in solving the issue of the prevention of pathology. Reproductive losses due to habitual

✉ Alla A. Zhyvetska-Denysova, e-mail: alla.zhivetskaya.denisova@gmail.com

вагітності (НВ) становлять 36–40 тис. ненароджених бажаних дітей щороку [2]. Сучасна діагностика, технології лікування, прегравідарна підготовка не завжди здатні запобігти репродуктивним втратам. Стабільно висока частота НВ змушує вчених шукати нові ланки патогенезу зазначеної патології, оскільки знання механізмів переривання вагітності є ключовим фактором успішного лікування.

Преморбідний фон відіграє вирішальну роль у розвитку акушерських і перинатальних ускладнень. На репродуктивне здоров'я впливає екологічний стан країни. Медицина безсила проти захворювань, пов'язаних із забрудненням довкілля. Екологія України погіршилася через найбільшу екологічну катастрофу ХХ століття – аварію на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) [3–6], яка не має аналогів у світі за кількістю радіонуклідів, що потрапили в навколишнє середовище, площею ураження і тяжкістю наслідків [3, 7–12]. Радіаційне забруднення екосистем є джерелом опромінення людини. У квітні 1986 р. площа ізотопного забруднення України досягла 53,5 тис. км<sup>2</sup> [3]. Сьогодні радіаційна ситуація в країні покращилася внаслідок розпаду, фіксації і перерозподілу ізотопів в довкіллі та завдяки діям, спрямованим на створення безпечних умов життя. Проте, не втрачає актуальності 37 років по тому питання віддалених цитогенетичних ефектів та успадкованих мутацій у нащадків, уражених радіацією батьків. Наразі відомо, що незначне, але тривале опромінення, призводить до більш виражених змін клітинних мембран, ніж потужне їх одноразове опромінення [5, 7, 13].

У довгостроковій перспективі найбільшу загрозу представляє <sup>137</sup>Cs через забруднення ґрунту, води, продукції рослинного і тваринного походження. Джерелами надходження <sup>137</sup>Cs в організм людини за біологічним ланцюжком «сільськогосподарські рослини – травний тракт тварин – продукти харчування» є молоко, м'ясо, яйця, лісові ягоди та гриби [14, 15]. Україна – найбільша сільськогосподарська країна світу за ґрунтово-кліматичним потенціалом. Аграрний сектор України представлений тисячами великих, середніх і малих підприємств, орієнтованих на сировину і споживача. Завдяки розвиненому логістичному ланцюжку споживач не відчуває зональної спеціалізації харчової промисловості. Рівень забруднення харчових продуктів <sup>137</sup>Cs залишається вище допустимих значень. В результаті обміну продуктами нівелюється різниця між «чистими» та радіаційно забрудненими територіями. Екологічне благополуччя регіону не гарантує, що продукти харчу-

miscarriage (HM) every year amount to 36–40 thousand unborn children [2]. Modern diagnostics, treatment technologies, and preparation for pregnancy are not always able to prevent fetal losses. The high frequency of HM forces scientists to look for new pathogenesis links since knowledge of the mechanisms of termination of pregnancy is the factor for successful treatment.

The premorbid background is decisive in obstetric and perinatal complications. Reproductive health is affected by the country's environmental condition. Medicine is powerless against diseases associated with environmental pollution. The ecology of Ukraine has deteriorated due to the accident at the Chornobyl nuclear power plant (ChNPP), which was the great environmental disaster of the 20<sup>th</sup> century [3–6]. The accident has no analogs of the number of radionuclides that have entered the environment, the area of damage, and the severity of biological consequences [3, 7–12]. Radiation pollution of ecosystems is a source of human exposure. Ukraine's isotopic contamination in April 1986 reached 53.5 thousand km<sup>2</sup> [3]. Today, the radiation situation in Ukraine has improved due to natural processes – physical decay of isotopes, fixation, and redistribution in the environment, and due to actions aimed at radiation-safe living conditions. However, after 37 years, the issue of remote cytogenetic effects and inherited mutations in the offspring affected by the radiation of parents does not lose its relevance. It is known that long-term minor irradiation leads to more pronounced changes in cell membranes than their powerful one-time irradiation [5, 7, 13].

In the long term, the biggest threat is <sup>137</sup>Cs due to the contamination of soil, water, and plant and animal products. The sources of <sup>137</sup>Cs entering the human body according to the biological chain «agricultural plants – digestive tract of animals – food products» are milk, meat, eggs, forest berries, and mushrooms [14, 15]. Ukraine is the largest agricultural country in the world in terms of soil and climate potential. The agriculture of Ukraine is represented by thousands of large, medium, and small enterprises focused on raw materials and the consumer. Thanks to the developed logistics chain, the consumer does not feel the zonal specialization of the food industry. The level of contamination of food products with <sup>137</sup>Cs remains above the permissible. As a result of the exchange of products, the difference between clean and radioactively contaminated territories is leveled. The ecological well-

вання не містять радіоізоотопів. Ефекти надходження  $^{137}\text{Cs}$  в організм аліментарним шляхом пов'язані із всмоктуванням у кров та накопиченням в органах і системах з підвищеною радіочутливістю. Високу чутливість до іонізуючого випромінювання мають стовбурові клітини, здатні до поділу. Фетоплацентарна та імунна системи виступають донорами стовбурових клітин. Вони потужно реагують на іонізуюче випромінювання.

Внутрішнє опромінення є одним із чинників багатofакторності репродуктивних втрат [1, 6]. Патологічні зміни внаслідок іонізуючого пошкодження статевих залоз пояснюються прямим впливом на органи-мішені і залози внутрішньої секреції, в результаті чого виникає загальний гормональний дисбаланс. Дія радіонуклідів на ембріональний розвиток залежить від стадії ембріогенезу. Внутрішнє опромінення в передімплантаційному періоді, під час імплантації та плацентації, підвищує ризик антенатальної загибелі ембріона/плода внаслідок пригнічення поділу клітин і диференціювання тканин. В експериментальних умовах доведена можливість проникнення радіонуклідів крізь плаценту. Внутрішнє опромінення у другій половині гестації може спричинити тератогенний ефект через пошкодження окремих клітинних структур плода [6, 13].

Матеріали статті ґрунтуються на результатах минулих досліджень морфологічних та імуногістохімічних особливостей пошкодження плаценти внаслідок інкорпорації  $^{137}\text{Cs}$  [1].

Матеріалом попередніх досліджень були плаценти жінок з репродуктивними втратами в минулому та ознаками переривання поточної вагітності (перша група) і плаценти жінок з необтяженим перебігом вагітності та анамнезом (контрольна група). Плаценти першої групи були розподілені на підгрупи: 1a – від жінок, які народили в строк, незважаючи на ознаки переривання поточної вагітності; 1b – від пізніх передчасних пологів (термін вагітності – 28–36 тижнів + 6 днів); 1c – від ранніх передчасних пологів (термін вагітності – 22–27 тижнів + 6 днів). За допомогою ізотопного аналізатора у досліджуваних плацентах виявлено накопичення  $^{137}\text{Cs}$  з різною об'ємною активністю. Накопичення  $^{137}\text{Cs}$  у плацентах контрольної групи не перевищувало 1,0 Бк/кг. Плаценти контрольної групи містили не більше 1,0 Бк/кг  $^{137}\text{Cs}$ . За даними радіоізоотопних вимірювань, у плацентах підгрупи 1a накопичено близько 1,1–4,4 Бк/кг  $^{137}\text{Cs}$ . Об'ємна активність  $^{137}\text{Cs}$  у плацентах підгрупи 1b становила 4,5–10,4 Бк/кг, а підгрупи 1c – 10,5–38,0 Бк/кг.

being of the region does not guarantee food products are free from radioisotopes. The effects of  $^{137}\text{Cs}$  entering the body through the alimentary route are associated with absorption into the blood and accumulation in organs and systems with increased radiosensitivity. Stem cells capable of division have a high sensitivity to ionizing radiation. The fetoplacental and immune systems act as stem cell donors. They strongly react to ionizing radiation.

Internal radiation is one of the factors in the multifactorial nature of reproductive losses [1, 6]. Pathological changes due to ionizing damage to the gonads are explained by the direct effect on target organs and endocrine glands, resulting in a general hormonal imbalance. The radionuclides on embryo development depend on the stage of embryogenesis. Internal radiation in the pre-implantation period, during implantation and placentation, increases the risk of antenatal death of the embryo/fetus due to suppression of cell division and tissue differentiation. The possibility of accumulation and penetration of radionuclides through the placenta has been proven in experimental conditions. Internal irradiation in the second half of pregnancy can cause a teratogenic effect due to damage to individual cell structures of the fetus [6, 13].

The materials of the article are based on the results of our past studies of morphological and immunohistochemical features of placental damage due to  $^{137}\text{Cs}$  incorporation [1].

The materials of previous studies were placentas of women with reproductive losses in the past and signs of termination of the current pregnancy (first group) and placentas of women with a physiological pregnancy and an unencumbered anamnesis (control group). The placentas of the first group were divided into subgroups: 1a – from women who gave birth on time, despite signs of termination of the current pregnancy; 1b – from late premature birth (gestational age – 28–36 weeks + 6 days); 1c – from early premature birth (gestational age – 22–27 weeks + 6 days). Accumulation of  $^{137}\text{Cs}$  with different volumetric activity was detected in the examined placentas using the isotope analyzer. Placentas of the control group incorporated no more than 1.0 Bq/kg of  $^{137}\text{Cs}$ . According to radioisotope measurements, about 1.1–4.4 Bq/kg of  $^{137}\text{Cs}$  accumulated in the placentas of subgroup 1a. The volumetric activity of  $^{137}\text{Cs}$  in the placentas of subgroup 1b was 4.5–10.4 Bq/kg and subgroup 1c – 10.5–38.0 Bq/kg.

У результаті попереднього дослідження встановлено, що через внутрішнє опромінення  $^{137}\text{Cs}$  порушується архітектоніка плаценти, підвищується активність прозапальних цитокінів CD45 і CD56, активується коагуляційний каскад. Екстремальні ефекти залежать від об'ємної активності  $^{137}\text{Cs}$  та компенсаторної здатності плаценти. Плацентарне накопичення  $^{137}\text{Cs}$  до 1,0 Бк/кг не впливає на перебіг гестації. Активність 1,1–4,4 Бк/кг  $^{137}\text{Cs}$  порушує мікроциркуляцію і призводить до дистрофічних змін у плаценті. Своєчасне лікування допомагає пролонгувати вагітність до 37–40 тижнів. Внутрішнє опромінення  $^{137}\text{Cs}$  з активністю 4,5–10,4 Бк/кг внаслідок пошкодження материнської строми плаценти виступає тригером пізніх передчасних пологів. Внутрішнє опромінення  $^{137}\text{Cs}$  з активністю понад 10,4 Бк/кг через пошкодження материнської та плодової структур плаценти є найбільш імовірною причиною ранніх передчасних пологів і антенатальної загибелі плода.

Внутрішнє опромінення накопиченим у плаценті  $^{137}\text{Cs}$  представляє собою радіаційний стрес. Загальним патерном будь-якого стресу є пристосувальна реакція організму, пов'язана з напруженням стрес-реалізуючої симпатoadреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Внаслідок плацентарної дисфункції під впливом  $^{137}\text{Cs}$ , порушуються синтез гормонів, окисні процеси, матково-плацентарний і плацентарно-фетальний кровообіг [16]. Дисфункція плаценти – найчастіша причина репродуктивних втрат [16–19]. Плацента реагує на радіацію, що потребує радіозахисної підтримки для упередження репродуктивних утрат. У цьому аспекті пектиноterapia привернула нашу увагу [13, 20].

## МЕТА

Визначити ефективність радіопротекторної терапії у запобіганні репродуктивним втратам та перинатальним наслідкам, пов'язаним з інкорпорацією радіонуклідів у плаценту.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до дизайну дослідження вагітних поділено на групи. До першої групи увійшли 153 жінки з репродуктивними втратами в минулому та ознаками переривання поточної вагітності. Другу групу склали 30 жінок з неускладненим перебігом вагітності та анамнезом (контроль). Середній вік обстежених –  $(33,4 \pm 5,2)$  років. Найбільша кількість жінок – мешканки Києва та області (69,4 %); із західних, східних та центральних

As a result of a previous study, it was established that due to internal 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 volume activity of  $^{137}\text{Cs}$  and the compensatory capacity of the placenta. Placental accumulation of  $^{137}\text{Cs}$  up to 1.0 Bq/kg does not affect the course of gestation. The activity 1.1–4.4 Bq/kg of  $^{137}\text{Cs}$  disrupts microcirculation and leads to dystrophic changes in the placenta. Timely treatment helps prolong pregnancy up to 37–40 weeks. Internal irradiation with 4.5–10.4 Bq/kg of  $^{137}\text{Cs}$  due to damage to the maternal stroma of the placenta acts as a trigger for late premature birth. Internal exposure to  $^{137}\text{Cs}$  with an activity of more than 10.4 Bq/kg as a result of damage to the maternal and fetal structures of the placenta is the most likely cause of early premature birth and antenatal fetal death.

Internal exposure to  $^{137}\text{Cs}$  accumulated in the placenta represents radiation stress. The general pattern of any stress is an adaptive body reaction associated with the tension of the stress-realizing sympathoadrenal and hypothalamic-pituitary-adrenal systems. Due to placental dysfunction under the influence of  $^{137}\text{Cs}$ , hormone synthesis, oxidative processes, uteroplacental, and placental-fetal blood circulation are disturbed [16]. Dysfunction of the placenta is the most common cause of reproductive losses [16–19]. Placenta reacts to radiation, which requires the appointment of radioprotective support to prevent reproductive losses. In this aspect, pectin therapy attracted our attention [13, 20].

## OBJECTIVE

Determinate the effectiveness of radioprotective therapy in preventing reproductive losses and perinatal consequences associated with the incorporation of radionuclides in the placenta.

## MATERIALS AND METHODS

According to the research design, pregnant women were divided into groups. The first group included 80 women without somatic pathology with reproductive losses in anamnesis and signs of termination of the current pregnancy. The second (control) group consisted of 30 women with a physiological course of pregnancy and an uncomplicated medical history. The average age of the examined was  $(33.4 \pm 5.2)$  years. Most women were from Kyiv and the region (69.4 %); from the west-

регіонів України було відповідно 8,2 %, 5,5 % та 16,9 % вагітних.

З анамнезу: у 37,25 % жінок першої групи було від 2 до 9 вагітностей, які переривались переривно в I триместрі; 20,9 % жінок народили передчасно; у 7 (4,6 %) жінок відбулись пологи мертвим плодом на 34, 36 та 38-му тижнях вагітності. Причинами НВ були: гормональний дисбаланс – у 73,3 % випадків, спадкова тромбофілія – у 30,1 % жінок, інфекція – у 53,0 % осіб, obturaційна неспроможність шийки матки – у 33,3 % пацієнток. У більшості жінок було кілька причини переривання вагітності. Виявлені фактори коригували за допомогою патогенетичної терапії. Проте, переривання вагітності у цієї когорти жінок набуло звичного характеру. Чому так відбувається? Відповідь ми надали в попередньому дослідженні, за результатами якого встановили, що НВ це універсальна реакція організму матері та плода на негативні екзогенні та ендогенні впливи. Більшість ускладнень вагітності супроводжується дисфункцією плаценти (ПД), частота якої при НВ досягає 24 % [17]. Первинна плацентарна дисфункція формується з раннього ембріогенезу на тлі генетичних, ендокринних, інфекційних та інших факторів [16–19]. Після 16 тижнів розвивається вторинний плацентарний дисбаланс під впливом екзогенних чинників. За попередніми дослідженнями встановлено накопичення  $^{137}\text{Cs}$  в усіх без винятку плацентах першої та контрольної груп. Сценарії вагітності залежні від обсягу накопиченого  $^{137}\text{Cs}$  і компенсаторної здатності плаценти [1].

Тяжкість променевого ураження пропорційна швидкості виведення радіонуклідів з організму. Швидке виведення може зменшити або припинити подальше опромінення. Із засобів індивідуального радіозахисту важливу роль відіграють пектини, які завдяки утворенню комплексних сполук здатні виводити з організму радіонукліди, токсини, солі важких металів [13, 20, 21]. Виходячи з цього, до терапії НВ був включений «Яблучний пектин антиоксидантний» («ЯПА»), який містить натуральний яблучний пектин, екстракти шипшини, кропиви, м'яти, ехінацеї та стевії. «ЯПА» призначали всім жінкам до зачаття. Рекомендували приймати по три таблетки на день протягом чотирьох тижнів. З настанням вагітності лікування проводили в I, II і III триместрах. Для оцінювання ефективності «ЯПА» у межах першої групи сформували підгрупи: 1a – з «ЯПА» (рекомендо-

ern, eastern, and central of Ukraine – 8.2 %, 5.5 %, and 16.9 % of pregnant women, respectively.

In the anamnesis, 37.25 % of women of the first group from 2 to 9 pregnancies, the lion's share of which were interrupted mainly in the 1st trimester; 20.9 % of women gave birth prematurely; in 7 (4.6 %) women, children were stillborn at 34, 36 and 38 weeks of pregnancy. Frequent reasons for reproductive losses were: hormonal imbalance – in 73.3 % of cases, hereditary thrombophilia – in 30.1 % of women, infectious agents – in 53.0 % of people, obturation failure of the cervix – in 33.3 % of patients. Most women were several reasons for termination of pregnancy. Identified factors were corrected by pathogenetic therapy. However, premature termination of pregnancy in this cohort of women become commonplace. Why did this happen? We provided answers in previous studies, according to the results established that premature termination of pregnancy is a universal and complex reaction of the female body and fetus to negative exogenous or endogenous influence. Almost all pregnancy complications are accompanied by placental dysfunction. The frequency of placental dysfunction in habitual miscarriage is 24 % [17]. Primary placental dysfunction is formed from early embryogenesis due to genetic, endocrine, infectious, and other factors [16–19]. After 16 weeks, a secondary placental imbalance develops under exogenous factors. According to the previous study, an accumulation of  $^{137}\text{Cs}$  was detected in placental samples of both the first group and control without exception. Pregnancy scenarios differed depending volume of  $^{137}\text{Cs}$  and the compensatory capacity of the placenta [1].

The severity of radiation damage depends on the rate of elimination of the radionuclides from the body. Rapid elimination can reduce or stop further ionizing radiation. Among the means of individual radioprotection, an important role is assigned to pectins, which remove radionuclides, toxins, and salts of heavy metals from the body, thanks to their ability to form complex compounds [13, 20, 21]. Based on this, «Apple Pectin Antioxidant» («APA»), which contains natural apple pectin, extracts of rose hip, nettle, mint, echinacea, and stevia, was included in the pathogenetic therapy of HM. «APA» was prescribed to all women before conception. It was recommended to take three pills a day for four weeks. With the onset of pregnancy, treatment was carried out in the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, and 3<sup>rd</sup> trimesters. To evaluate the effectiveness of «APA» within the first group, subgroups were formed:

вана терапія); 1б – без «ЯПА» (стандартне лікування).

Сценарії перебігу вагітності та пологів, розвиток плода і перспективи новонародженого визначаються функціональною здатністю фето-плацентарного комплексу. Тому, ефективність різних методів лікування та профілактики репродуктивних втрат і перинатальних наслідків оцінювали за показниками фетоплацентарного комплексу. Гормональну активність плаценти визначали за рівнем естрадіолу, прогестерону та плацентарного лактогену (ПЛ) у сироватці крові. Стан плода оцінювали шляхом визначення екскреції естріолу після 20 тижнів гестації методом Ittrich [22]. Компенсаторну спроможність фетоплацентарного комплексу та механізми адаптації вивчали за активністю глутатіонтрансферази (GST) та кортизолу в крові. Активність GST визначали за швидкістю утворення кон'югату між відновленим глутатіоном і 1-хлор-1,4-динітробензолом (ChDNB). Гормональні та біохімічні дослідження проводили із залученням аналізатора «MSR-1000» (США) і спектрофотометра «Specol-11» (Німеччина). Ультразвукове дослідження плаценти і плода проводили на апараті «Acuson X-300» (Siemens, Німеччина). Швидкість кровотоку в артеріях матки (МА), пуповини (АП) та середньої мозкової артерії (СМА) плода оцінювали за допомогою доплерометрії. Для кожної судини визначали індекси пульсації (ІП) та резистентності (ІР), систоло-діастолічний коефіцієнт (С/Д).

#### Статистичний аналіз даних

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою Microsoft Excel (2016) та кутового перетворення Фішера. Достовірною вважали різницю між порівняльними значеннями 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. акад. О. М. Лук'янової НАМН України» (протокол № 3 від 07.06.2017 р.).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Багато факторів забезпечують фізіологічний перебіг вагітності. Серед них провідну роль відіграє прогестерон, який покращує ультраструктурну організацію міометрія, блокує  $\alpha$ -адренергічну стимуляцію, знижує кількість окситоцинових рецеп-

1а – with «АРА» (recommended therapy); 1б – without «АРА» (standard treatment).

Pregnancy and childbirth scenarios, fetus development, and prospects for the newborn are determined by the functional capacity of the fetoplacental complex. In this regard, the effectiveness of various treatments and prevention of reproductive losses and perinatal consequences was evaluated by indicators of the fetoplacental complex. The hormonal activity of the placenta was determined by the level of serum estradiol, progesterone, and placental lactogen (PL). The state of the fetus was assessed by determining the excretion of estriol after 20 weeks of gestation by the Ittrich method [22]. The compensatory capacity of the fetoplacental complex and adaptation mechanisms were studied by the activity of glutathione transferase (GST) and cortisol in the blood. GST activity was determined by the rate of conjugate formation reduced glutathione and 1-chloro-1,4-dinitrobenzene (ChDNB). Hormonal and biochemical studies were performed, respectively, on the analyzer «MSR-1000» (USA) and the spectrophotometer «Specol-11» (Germany). Ultrasound of the placenta and fetus was performed by «Acuson X-300» (Siemens, Germany). Blood flow velocity in the uterine arteries (UA), umbilical (UCA), and middle cerebral artery (MCA) of the fetus was assessed by conducting Doppler. The pulsatility index (PI), resistance index (IR), and systolic-diastolic ratio (S/D) were determined for each vessel.

#### Statistical analysis

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

#### 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. Lukyanova of the NAMS of Ukraine» (protocol No 3 of 07.06.2017).

#### RESULTS AND DISCUSSION

Many factors ensure the physiological course of gestation. Progesterone leads among them, which improves the ultrastructural organization of the myometrium, blocks  $\alpha$ -adrenergic stimulation, reduces the number of oxytocin receptors, the intra-

торів, внутрішньоклітинного кальцію та простагландину  $F_{2\alpha}$ , підсилюючи  $\beta$ -адренергічний і токолітичний ефект. Дефіцит прогестерону виступає діагностичним критерієм плацентарної дисфункції (ПД) [19, 23].

За результатами попередніх досліджень, в крові вагітних з невиношуванням виявлено значну нестачу прогестерону порівняно з контролем (в I і II триместрах на 32,8 %, в III триместрі на 44,5 %,  $p < 0,01$ ) [1]. Одночасно визначався естрогенний тип вагінального мазка. Гормональний дисбаланс – найпоширена причина переривання вагітності. До вагітності через дисбаланс в системі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники 73,3 % жінок лікувались з приводу порушень менструального циклу, лейоміоми, кісти яєчників, гіперплазії ендометрія. Збільшення вмісту  $E_2$  у крові вагітних I групи в I триместрі на 43,4 % порівняно з контрольною групою ( $p < 0,01$ ) пояснюється дефіцитом прогестерону. Після 16 тижнів гестації рівень  $E_2$  характеризує якість матково-плацентарного кровообігу. У вагітних першої групи в II і III триместрах рівень естрадіолу був нижчим відповідно на 22,2 % та 37,4 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з контролем [1], що підтверджує наявність у них плацентарної дисфункції.

Маркером плацентарної дисфункції є плацентарний лактоген (ПЛ), який регулює обмін речовин між організмом матері і плода. Динаміка концентрації ПЛ у крові вагітних зі звичним невиношуванням показує, що його рівень майже на 25,5 % нижчий за гестаційну норму ( $p < 0,05$ ) [1]. Зниження ПЛ у обстежених свідчить про виснаження компенсаторних можливостей плаценти під впливом внутрішнього опромінення  $^{137}\text{Cs}$ , затримку розвитку плода та ризик передчасних пологів.

Морфофункціональність клітинних мембран пов'язана з перекисним гомеостазом [19]. Радіація впливає на обмін речовин, ферментативні процеси, проникність клітинних мембран. У крові вагітних зі звичним невиношуванням виявляється високий рівень дієнових кон'югатів, гідропероксидів ліпідів, малонового діальдегіду та аніон-радикального кисню, починаючи з I триместру [1]. Виснаження антиоксидантного захисту (АОЗ) призводить до накопичення  $\text{CO}_2$ , активації арахідонового каскаду і синтезу простагландинів. Надекспресія токсичних сполук сприяє утворенню денатурованих або мутантних білків, що загрожує руйнуванням тканин та внутрішньоутробною загибеллю плода [1, 24, 25].

Підвищення концентрації кортизолу в крові та його екскреції у вагітних першої групи свідчить про

cellular of calcium and prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , enhancing the  $\beta$ -adrenergic and tocolytic effect. Progesterone deficiency is a diagnostic criterion of placental dysfunction (PD) [19, 23].

According to previous studies, a significant lack of progesterone was found in the blood of pregnant women with HM compared to control (in 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> trimesters by 32.8 %, in the 3<sup>rd</sup> trimester by 44.5 %,  $p < 0.01$ ) [1]. At the same time, the estrogen type of the vaginal smear was determined. Hormonal imbalance is the most common reason for premature termination of pregnancy. Before pregnancy, due to an imbalance in the hypothalamus-pituitary-ovary system, 73.3 % of women were treated for menstrual cycle disorders, leiomyoma, ovarian cysts, and endometrial hyperplasia. The increase in the content of  $E_2$  in the blood of pregnant women of the first group in the 1st trimester by 43.4 % compared to the control ( $p < 0.01$ ) is explained by progesterone deficiency. After 16 weeks, the level of  $E_2$  characterizes the uteroplacental circulation. In pregnant women of the first group in the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters, the level of estradiol was lower than that of the control group by 22.2 % and 37.4 % ( $p < 0.01$ ), respectively [1]. This indicates that they have placental dysfunction.

A marker of placental dysfunction is placental lactogen (PL), which regulates the exchange of substances between mother and fetus. The dynamics PL in pregnant with HM shows that the level of the hormone is almost 25.5 % below the gestational norm ( $p < 0.05$ ) [1]. A decrease in PL in the examinees indicates depletion of the compensatory capacity of the placenta under the influence of internal  $^{137}\text{Cs}$  irradiation, fetal growth retardation, and the risk of premature birth.

The morpho-functionality of cell membranes is related to peroxide hemostasis [19]. Radiation affects the metabolism, enzymatic processes, and permeability of cell membranes. A high of diene conjugates, lipid hydroperoxides, malondialdehyde, and anion-radical oxygen is detected in the blood of pregnant women with HM starting the 1st trimester. Depletion of the antioxidant defense (AOD) accumulates  $\text{CO}_2$ , activation of the arachidonic cascade, and synthesis of prostaglandins. Excessive expression of toxic compounds leads formation of denatured or mutant proteins, which threatens the destruction of tissues and intrauterine death of the fetus [1, 24, 25].

An increase in cortisol concentration in the blood and its excretion in pregnant women of the first



напруженість нейроендокринних механізмів адаптації під впливом внутрішнього опромінення <sup>137</sup>Cs [1].

Згідно з попередніми дослідженнями, <sup>137</sup>Cs порушує гістологічну структуру плаценти та її функціональну здатність. Зниження рівня ПЛ і прогестерону в крові на початку вагітності свідчить про наявність первинної плацентарної дисфункції. При компенсованому порушенні функції плаценти із затримкою внутрішньоутробного розвитку плода рівні гормонів плаценти та плода знижуються на 30–50 %. Зниження концентрації плацентарних і фетальних гормонів на 80–90 % – ознака плацентарної декомпенсації [1, 16, 17, 19].

Ентеросорбція є ефективним і водночас простим методом виведення радіонуклідів з організму. Завдяки своїм адсорбційним властивостям, пектини здатні зменшити навантаження внутрішнього випромінювання, не завдаючи шкоди організму [13, 20, 25]. З огляду на це «ЯПА» було включено до комплексної терапії НВ.

Ефективність різних методів лікування НВ у жінок першої групи оцінювалася шляхом порівняння показників фетоплацентарного комплексу, антиоксидантного захисту, сценаріїв гестації. В ході дослідження встановлено, що концентрація прогестерону в обстежених жінок першої групи в динаміці вагітності відповідає гестаційній нормі. Проте, у вагітних 1б підгрупи з I триместру встановлено зниження рівня прогестерону на 14,4 % відносно контрольного показника (1б підгрупа –  $72,4 \pm 2,0$  нмоль/л, контрольна група –  $84,6 \pm 8,9$  нмоль/л;  $p < 0,01$ ) (табл. 1). Подальший дефіцит прогестерону у жінок 1б підгрупи обумовлений прогресуванням плацентарної дисфункції. Терапія з включенням «ЯПА» позитивно вплинула на прогестерон-синтезуючу функцію плаценти. Ефективність понад 7,5 % ( $p < 0,01$ ).

Середня концентрація E<sub>2</sub> в крові вагітних першої групи в I триместрі відповідає нормі. Проте,

group indicates the tension of the neuroendocrine mechanisms of adaptation under the influence of internal <sup>137</sup>Cs irradiation [1].

According to previous studies, <sup>137</sup>Cs disrupt the histological structure of the placenta and functional capacity. A decrease in the level of PL and progesterone in the blood at the beginning of pregnancy indicates primary placental dysfunction. In the case of compensated placental dysfunction with delayed fetal development, the placental and fetal hormones decrease by 30–50 %. A decrease in placental and fetal hormones by 80–90 % is placental decompensation [1, 16, 17, 19].

Enterosorption is an effective and, at the same time, simple method of removing radionuclides from the body. Due to their adsorption properties, pectins can reduce the burden of internal radiation without harming the body [13, 20, 25]. Considering this, «APA» was included in the complex therapy of HM.

The effectiveness of various methods of treatment of miscarriage in women of the first group was evaluated by comparing indicators of the fetoplacental complex, the antioxidant defense, and gestation scenarios. During the study, it was established that the concentration of progesterone in the examined women of the first group in the dynamics of pregnancy corresponds to the gestational norm. However, in pregnant women of the 1b subgroup from the 1<sup>st</sup> trimester, a decrease in progesterone concentration by 14.4 % was determined against the control indicator (1b subgroup –  $72.4 \pm 2.0$  nmol/l, control group –  $84.6 \pm 8.9$  nmol/l;  $p < 0.01$ ) (Table 1). Further progesterone deficiency in women of the 1b subgroup is due to the progression of placental dysfunction. Therapy with the inclusion of «APA» had a positive effect on the progesterone-synthesizing function of the placenta. Efficiency over 7.5 % ( $p < 0.01$ ).

The average concentration of E<sub>2</sub> in pregnant women in the 1<sup>st</sup> trimester corresponds to the norm. However,

### Таблиця 1

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

**Table 1**

**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 тижнів / weeks	25–36 тижнів / weeks
Основна & підгрупи Main group & subgroups	1a 30	78,5 ± 0,9	128,6 ± 0,9	267,5 ± 5,7
	1b/b 30	72,4 ± 2,0 <sup>1,2</sup>	119,0 ± 5,3 <sup>1,2</sup>	247,4 ± 8,3 <sup>1,2</sup>
Контрольна / Control group	30	84,6 ± 8,9	139,1 ± 5,7	283,8 ± 9,3

Примітки: <sup>1</sup>Вірогідність різниці щодо показника контролю,  $p < 0,01$ ; <sup>2</sup>вірогідність різниці щодо показника 1а підгрупи,  $p < 0,01$ .

Notes: <sup>1</sup>The probability of difference with control,  $p < 0.01$ ; <sup>2</sup>the probability of difference with subgroup 1a,  $p < 0.01$ .

концентрація  $E_2$  у вагітних 1б підгрупи на 13,3 % перевищувала контрольний показник (1б підгрупа –  $(10,5 \pm 0,08)$  нмоль/л, контрольна група –  $(9,1 \pm 0,1)$  нмоль/л;  $p < 0,01$ ) (табл. 2). У II і III триместрах інтенсивність синтезу  $E_2$  була недостатньою, що свідчить про напруженість компенсаторної здатності плаценти. Дефіцит  $E_2$  вказує на порушення плодово-плацентарної мікроциркуляції та ймовірність загибелі плода. Динаміка  $E_2$  у жінок першої групи демонструє перевагу рекомендованої терапії (табл. 2) з ефективністю понад 10,7 % ( $p < 0,01$ ).

Визначення екскреції естріолу дозволяє виявити дистрес плода на доклінічному етапі. Інформація про динаміку екскреції  $E_3$  у обстежених наведена в таблиці 3. Слід зазначити, що показник у вагітних обох груп був в межах гестаційної норми. Однак у вагітних 1б підгрупи після 28 тижнів гестації виявлено зниження екскреції  $E_3$  більш ніж на 22,9 % в порівнянні з показником контролю ( $p < 0,05$ ), що свідчить про функціональну неспроможність плаценти та дистрес плода. Аналізуючи динаміку екскреції  $E_3$ , ми дійшли висновку, що рекомендована терапія перевершує базову з ефективністю понад 11,7 % ( $p < 0,05$ ).

Визначення ПЛ в зв'язку з його суто плацентарним походженням заслуговує особливої уваги. Зниження рівня ПЛ на 50 % свідчить про наявність плацентарної дисфункції. Маркером внутрішньоутробної загибелі плода є відставання ПЛ на 75 %. Інформація про динаміку ПЛ в обстежених наведена в таблиці 4. Під час дослідження встановлено, що середня концентрація ПЛ у вагітних 1б підгрупи відповідає нижній межі гестаційної норми. Незважаючи на те, що базисна терапія сприяє нормалізації ПЛ, гормоносинтезуюча функція плаценти у вагітних 1б підгрупи залишається в напруженому стані, що вважається проявом хронічної плацентарної дисфункції. Порівнюючи динаміку ПЛ, встановили, що рекомендована терапія ефективніша за базову у II та III триместрах гестації майже на 10,1 % ( $p < 0,05$ ).

В організмі вагітних внаслідок внутрішнього опромінення  $^{137}\text{Cs}$  утворюється велика кількість активних форм кисню (АФК) [1]. Інтенсифікація продукції АФК призводить до окисного стресу і загибелі клітин. Антиоксидантна система захисту нейтралізує їхню руйнівну дію за допомогою глутатіону (GSH). Гідрофільна молекула GSH приєднується до гідрофобних токсичних речовин для ви-

the concentration of  $E_2$  in pregnant women of the 1b subgroup was 13.3 % higher than the control indicator (1b subgroup –  $(10.5 \pm 0.08)$  nmol/l, control group –  $(9.1 \pm 0.1)$  nmol/l;  $p < 0.01$ ) (Table 2). The intensity synthesis of  $E_2$  in the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters was insufficient, indicating the tension of the compensatory capabilities of the placenta.  $E_2$  deficiency indicates fetal-placental microcirculation disorders and the likelihood of fetal death. The dynamics of  $E_2$  in women of the first group demonstrates the superiority of the recommended therapy (Table 2) with an efficiency of more than 10.7 % ( $p < 0.01$ ).

Determining estriol excretion allows the detection of fetal distress at the preclinical stage. Information on the  $E_3$  excretion in the examined subjects is given in Table 3. It should be noted that the indicator in pregnant women of both groups corresponds to the gestational norm. However, in pregnant women of the 1b subgroup after 28 weeks, a decrease in  $E_3$  secretion was found by more than 20.1 % compared to the indicator of the control group ( $p < 0.05$ ), which indicates failure of the placenta and fetal distress. Analyzing  $E_3$  excretion, we concluded that the recommended therapy is superior to the basic with an efficiency of more than 11.7 % ( $p < 0.05$ ).

Determining PL in connection with its purely placental origin deserves special attention. A decrease in PL by 50 % indicates the presence of placental dysfunction. A marker of intrauterine death of the fetus is a lag of PL by 75 %. Information on the dynamics PL in examinees is in Table 4. During the study, it was established that the average concentration of PL in pregnant of the 1b subgroup in the dynamics of pregnancy corresponds to the lower limit of the gestational norm. Even though the basis therapy contributes to the normalization of PL in the blood, the hormone-synthesizing function of the placenta in pregnant women of the 1b subgroup remains in tension, which can be considered a manifestation of chronic placental dysfunction. Comparing the dynamics of PL, it was established that in the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters of gestation, the recommended therapy was more effective than basic by almost 10.1 % ( $p < 0.05$ ).

A large amount of reactive oxygen species (ROS) is generated in the body of pregnant women under the influence of internal  $^{137}\text{Cs}$  irradiation [1]. Intensification of ROS production leads to oxidative stress and cell death. The antioxidant system of cell protection neutralizes their destructive effect by glutathione (GSH). Hydrophilic molecule GSH is attached to hydrophobic toxic substances for removal with bile.

**Таблиця 2**

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

**Table 2**

**The concentration of E<sub>2</sub> in the serum of the subjects in the dynamics of pregnancy, (M ± m)**

Група Groups	n	Естрадіол, нмоль/л // E <sub>2</sub> , nmol/l		
		до 12 тижнів / before 12 weeks	13–24 тижнів / weeks	25–36 тижнів / weeks
Основна & підгрупи Main group & subgroups	1a 30	9,3 ± 0,08	35,4 ± 1,2	50,7 ± 1,9
	1b/b 30	10,5 ± 0,08 <sup>1,2</sup>	31,6 ± 0,4 <sup>1,2</sup>	45,1 ± 1,5 <sup>1,2</sup>
Контрольна / Control group	30	9,1 ± 0,1	36,9 ± 1,8	56,9 ± 4,4

Примітки: <sup>1</sup>Вірогідність різниці щодо показника контролю,  $p < 0,01$ ; <sup>2</sup> вірогідність різниці щодо показника 1a підгрупи,  $p < 0,01$ .  
Notes: <sup>1</sup>The probability of difference with control,  $p < 0.01$ ; <sup>2</sup> the probability of difference with subgroup 1a,  $p < 0.01$ .

**Таблиця 3**

**Концентрація естріолу (E<sub>3</sub>) в сечі обстежених у динаміці вагітності, (M ± m)**

**Table 3**

**The concentration of estriol in the urine of the subjects in the dynamics of pregnancy, (M ± m)**

Група Groups	n	Естріол, мкмоль/д + E <sub>3</sub> , μmol/d			
		20–28 тижнів 20–28 weeks	29–32 тижнів 29–32 weeks	33–36 тижнів 33–36 weeks	37–40 тижнів 37–40 weeks
Основна & підгрупи Main group & subgroups	1a 30	26,1 ± 2,1	36,9 ± 3,8	48,1 ± 3,6	67,4 ± 2,9
	1b/b 20	23,8 ± 2,7	30,2 ± 1,7 <sup>1,2</sup>	42,0 ± 1,8 <sup>1,2</sup>	59,5 ± 2,6 <sup>1,2</sup>
Контрольна / Control group	30	27,0 ± 2,9	39,2 ± 5,2	56,4 ± 6,7	79,6 ± 8,7

Примітки: <sup>1</sup>Вірогідність різниці щодо показника контролю,  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> вірогідність різниці щодо показника 1a підгрупи,  $p < 0,05$ .  
Notes: <sup>1</sup>The probability of difference with control,  $p < 0.05$ ; <sup>2</sup> the probability of difference with subgroup 1a,  $p < 0.05$ .

**Таблиця 4**

**Концентрація ПЛ в сироватці крові обстежених у динаміці вагітності, (M ± m)**

**Table 4**

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

Група Groups	n	Плацентарний лактоген, нмоль/л // PL, nmol/l		
		20–24 тижнів / weeks	25–36 тижнів / weeks	37–40 тижнів / weeks
Основна & підгрупи Main group & subgroups	1a 30	102,6 ± 2,4	196,0 ± 7,8	272,9 ± 5,1
	1b/b 30	92,2 ± 5,9 <sup>1</sup>	175,9 ± 9,8 <sup>1</sup>	255,2 ± 8,2 <sup>1</sup>
Контрольна / Control group	30	109,7 ± 11,9	204,5 ± 45,2	279,0 ± 28,6

Примітки: <sup>1</sup>Вірогідність різниці щодо показника 1a підгрупи,  $p < 0,05$ .  
Notes: <sup>1</sup>The probability of difference with subgroup 1a,  $p < 0.05$ .

ведення з жовчю. Глутатіон-S-трансфераза (GST) є каталізатором реакцій кон'югації та відновлення глутатіону. Враховуючи важливість системи детоксикації у збереженні вагітності, була визначена активність GST, яка сприяє дезактивації та виведенню з організму радіонуклідів. Активність GST в еритроцитах вагітних 1a підгрупи перевищувала показник 1b підгрупи в 1,8 разу: (3,32 ± 0,18) ХДНБ-SG мкмоль/мг білка/хв проти (1,88 ± 0,16) ХДНБ-SG мкмоль/мг білка/хв;  $p < 0,05$ ). Отже, «ЯПА» підвищує активність GST. Ефективність застосування «ЯПА» становить 43,4 %.

Glutathione-S-transferase (GST) is the catalyst for glutathione conjugation and reduction reactions. Given the importance of the detoxification system in maintaining pregnancy, the activity of GST, which promotes the deactivation and removal of radionuclides from the body, was determined. GST activity in erythrocytes of pregnant of the 1a subgroup exceeded the indicator of the 1b subgroup by 1.8 times: (3.32 ± 0.18) ChDNB-SG μmol/mg protein/min vs. (1.88 ± 0.16) ChDNB-SG μmol/mg protein/min;  $p < 0.05$ . Hence, «APA» increases the activity of GST. The effectiveness of «APA» is 43.4 %.

Концентрація стрес-асоційованого кортизолу в крові вагітних 1a підгрупи становила ( $317,7 \pm 13,8$ ) нмоль/л, 1b підгрупи – ( $373,9 \pm 6,2$ ) нмоль/л, контрольної групи – ( $284,43 \pm 14,3$ ) нмоль/л. Підвищення рівня кортизолу в крові вагітних 1b підгрупи свідчить про напруженість механізмів адаптації, що може бути причиною НВ. Застосування «ЯПА» сприяє збереженню вагітності за рахунок розширення адаптаційного потенціалу плаценти на 17,7 %.

Патогенетичною основою затримки внутрішньоутробного розвитку і дистресу плода є плацентарна дисфункція. Хронічний дистрес плода призводить до асфіксії, мертвонародження та ранньої неонатальної смертності [13]. Допплерівське дослідження дозволяє виявити його страждання раніше, ніж традиційними методами [26]. Плацентарний кровообіг у вагітних 1a підгрупи в II і III триместрах вагітності за даними доплерографії судин системи «мати–плацента–плід» задовольняє потреби плода. Кінцеві відділи артерій пуповини є первинною ланкою порушення мікроциркуляції плода. Під час доплерографії підвищення пульсації (PI) та резистентності (RI) в артеріях матки (AM) та пуповини (ПК), а також середньої мозкової артерії (СМА) плода спостерігалось у 1b підгрупі ( $p < 0,01$ ) (табл. 5). S/D співвідношення у них не відрізнялося від контрольних значень ( $p > 0,05$ ). Висока резистентність маткових артерій сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції, утворенню тромбів і зменшенню матково-плацентарної перфузії. Високий опір артерій пуповини свідчить про дистрес плода. Таке відбувається при порушенні матково-плацентарного та фетоплацентарного кровообігу.

Мінімізація впливу внутрішнього опромінення пов'язана з обмеженням надходження радіонук-

The concentration of stress-associated cortisol in the blood of pregnant of subgroup 1a was ( $317.7 \pm 13.8$ ) nmol/l, subgroup 1b – ( $373.9 \pm 6.2$ ) nmol/l, control group – ( $284.43 \pm 14.3$ ) nmol/l. An increase in cortisol in pregnant of the 1b subgroup indicates the stress of adaptation mechanisms, which may cause abortion. The «APA» contributes to the preservation of pregnancy due to the expansion of the adaptation potential of the placenta by 17.7 %.

Dysfunction of the placenta is the pathogenetic basis of intrauterine development delay and fetal distress. Chronic fetus distress results in asphyxia, stillbirth, and early neonatal mortality [13]. Doppler examination of the fetus allows detection of its suffering earlier than traditional methods [26]. The placental blood circulation in pregnant women of the 1a subgroup in the II and III trimesters of pregnancy to the data of dopplerography of the vessels of the «mother–placenta–fetus» system meets the needs of the fetus. The terminal sections of arteries of the umbilical cord are the primary link in fetal microcirculation disorders. During dopplerography, an increase in pulsation (PI) and resistance (RI) was observed in the arteries of the uterus (AM), umbilical cord (AP), and fetus middle cerebral artery (MCA) in 1b subgroup ( $p < 0.01$ ) (Table 5). The S/D ratio in them did not differ from the control ( $p > 0.05$ ). High resistance of uterine arteries contributes to endothelial dysfunction, thrombus formation, and reduction of uteroplacental perfusion. High resistance of the umbilical cord arteries indicates fetal distress. This happens of disruption of uteroplacental and fetoplacental circulation.

Minimizing internal exposure is related to limiting the entry of radionuclides into the human body,

## Таблиця 5

Середньостатистичні показники судинного опору в досліджуваних групах, ( $M \pm m$ )

Table 5

Average statistical indices of vascular resistance in the study groups, ( $M \pm m$ )

Артерії / Arteries		1a підгрупа/subgroup	1b/1b підгрупа/subgroup	Контроль/Control
Маткові / Uterine	PI/PI	$0,82 \pm 0,02$	$0,92 \pm 0,02^{1,2}$	$0,80 \pm 0,02$
	IP/RI	$0,68 \pm 0,02$	$0,82 \pm 0,02^{1,2}$	$0,66 \pm 0,02$
	S/D // S/D	$1,75 \pm 0,03$	$1,85 \pm 0,03$	$1,76 \pm 0,03$
Пуповини / Umbilical cord	PI/PI	$0,96 \pm 0,03$	$1,09 \pm 0,03^{1,2}$	$0,96 \pm 0,03$
	IP/RI	$0,60 \pm 0,02$	$0,72 \pm 0,02^{1,2}$	$0,58 \pm 0,02$
	S/D // S/D	$3,49 \pm 0,03$	$3,46 \pm 0,03$	$3,57 \pm 0,09$
СМА/МСА	PI/PI	$1,92 \pm 0,03$	$2,08 \pm 0,03^{1,2}$	$1,88 \pm 0,03$
	IP/RI	$0,78 \pm 0,02$	$0,88 \pm 0,02^{1,2}$	$0,76 \pm 0,02$
	S/D // S/D	$3,79 \pm 0,03$	$3,76 \pm 0,04$	$3,86 \pm 0,04$

Примітки: <sup>1</sup>Вірогідність різниці щодо показника контролю,  $p < 0,01$ ; <sup>2</sup>Вірогідність різниці щодо показника 1a підгрупи,  $p < 0,01$ .

Notes: <sup>1</sup>The probability of difference with control,  $p < 0.01$ ; <sup>2</sup>the probability of difference with subgroup 1a,  $p < 0.01$ .

лідів в організм людини, блокуванням всмоктування в шлунково-кишковому тракті, прискоренням виведення інкорпорованих радіонуклідів. Виявлення шляхів зменшення впливу радіонуклідів на організм людини на етапах міграції трофічними ланцюгами – це актуальна проблема радіобіології та радіоекології. Завданням медичної науки є визначення механізмів прискореного природного виведення радіонуклідів з організму. Сорбція є ефективним засобом видалення радіонуклідів. Високий сорбційний потенціал мають пектини. Вони адсорбують до 30–40 % <sup>137</sup>Cs, знижуючи біологічну дію радіонуклідів. Цілющі властивості пектинів визначає їх комплексоутворювальна здатність, яка залежна від наявності карбоксильних груп [20, 21].

Запропонований для профілактики репродуктивних втрат «ЯПА» покращує окисно-відновну та фагоцитарну активність клітин, опірність інфекціям, детоксикаційну функцію печінки, а завдяки комплексоутворювальним і адсорбційним властивостям сприяє видаленню радіонуклідів з організму. «ЯПА» позитивно впливає на сценарії вагітності. Інформація про результати вагітності залежно від обраної терапії представлена в таблиці 6.

Включення «ЯПА» до складу терапії для збереження вагітності сприяло зниженню частоти передчасних пологів на 11,4 %. При цьому в підгрупі 1a в разі передчасних пологів термін вагітності становив не менше 34 тижнів. Термін вагітності при передчасних пологах визначає перспективи малюків. Чим довше гестаційний термін, тим більше у новонароджених шансів на життя. Чим він довший, тим більше шансів на життя у новонароджених.

Якісні показники стану новонароджених в залежності від обраної терапії представлені в таблиці 7. Збільшення гестаційного терміну при передчасних

blocking absorption in the gastrointestinal tract, and accelerating the excretion of incorporated radionuclides. Identifying ways to reduce the impact of radionuclides on the human body at the stages of migration through trophic chains is an urgent problem of radiobiology and radioecology. The task of medical science is to determine the mechanisms of accelerated natural removal of radionuclides from the body. Sorption is an effective means of removing radionuclides. Pectins have a high sorption potential. They adsorb up to 30–40 % of <sup>137</sup>Cs, reducing the biological effects of radionuclides. The healing properties of pectins are determined by their complex-forming ability, which depends on the presence of carboxyl groups [20, 21].

The proposed «APA» for preventing measures of reproductive losses improves redox and phagocytic activity of cells, resistance to infections, and detoxification function of the liver, and thanks to complexing and adsorption properties, it promotes the removal of radionuclides from the body. «APA» has a positive effect on the scenarios of pregnancy. Information on pregnancy outcomes depending on the selected therapy is presented in Table 6.

«APA» in the composition of therapy-preserving pregnancy contributed to a decrease in the frequency of premature births by 11.4 %. At the same time, in subgroup 1a, in the case of premature birth, the gestational age was at least 34 weeks. Gestational age during premature birth determines the prospects for babies. The longer it is, the more chances newborns have for life.

Qualitative indicators of the condition of newborns depending on the selected therapy are presented in Table 7. Extending the gestational age of preterm birth reduced the frequency of severe

**Таблиця 6**

**Показники ефективності терапії за результатами вагітності, абс.ч., (%)**

**Table 6**

**Indicators of the effectiveness of therapy according to pregnancy outcomes, abs., (%)**

Сценарії вагітності / Pregnancy scenarios	Підгрупа / Subgroup		Ефективність, % Efficiency, %
	1a (n = 80)	1b/1b (n = 73)	
Вчасні пологи / Timely childbirth	75 (93,7)	48 (65,7)	+28,0
Передчасні пологи / Premature birth	4 (5,0)	12 (16,4)	-11,4
Мимовільний викидень / Spontaneous miscarriage:			
а) в I триместрі / in the I trimester	1 (1,3)	4 (5,5)	-4,2
б) у II триместрі / in the II trimester	–	5 (6,8)	-6,8
Припинення розвитку ембріона / Termination of embryo development	–	4 (5,5)	-5,5
Аntenатальна загибель плода / Antenatal death of the fetus	–	3 (4,1)	-4,1

**Таблиця 7****Показники ефективності терапії за станом новонароджених, абс.ч., (%)****Table 7****Indicators of effectiveness therapy according to the condition of newborns, abs., (%)**

Патологічні стани / Pathological conditions	Підгрупа / Subgroup		Ефективність, % Efficiency, %
	1a (n = 79)	1b/1b (n = 57)	
Важка асфіксія Severe asphyxia	6 (7,6)	15 (26,3)	-18,7
Помірна асфіксія Moderate asphyxia	5 (6,3)	10 (17,5)	-11,2
Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС Hypoxic-ischemic damage of the central nervous system	6 (7,6)	12 (21,1)	-13,5
Синдром пригнічення Syndrome of oppression	6 (7,6)	13 (22,8)	-15,2
Синдром збудження Arousal syndrome	–	2 (3,5)	- 3,5
Вроджена пневмонія Congenital pneumonia	19 (24,1)	17 (29,8)	-5,7
Внутрішньшлуночковий крововилив I ступеня Intraventricular hemorrhage of the 1st degree	3 (3,8)	4 (7,0)	-3,2
Внутрішньшлуночковий крововилив II-III ступеня Intraventricular hemorrhage of the 2nd and 3rd degrees	1 (1,3)	8 (14,0)	- 12,7
Субependимальний крововилив Subependymal hemorrhage	3 (3,8)	9 (15,8)	-12,0
Респіраторний дистрес-синдром Respiratory distress syndrome	3 (3,8)	12 (21,1)	-17,3
Затримка внутрішньоутробного розвитку плода Intrauterine fetal growth retardation	6 (7,6)	13 (22,8)	-15,2

пологах знизило частоту важкої асфіксії на 18,7 %, гіпоксично-ішемічного ураження цнс (ГІУ ЦНС) на 13,5 %, респіраторного дистресу (РДС) на 17,3 %, внутрішньо-шлуночкового крововиливу (ВШК) II–III ступеня на 12,7 %. Радіаційний стрес, спричинений  $^{137}\text{Cs}$ , порушує архітектуру плаценти. Дисфункція плаценти має різні наслідки, виразність яких залежить від терміну впливу екзогенного фактора і компенсаторних можливостей органу. Недостатня інтраплацентарна оксигенація й активація медіаторів запалення призводять до структурної перебудови шийки матки, розриву амніону та розвитку передчасної пологової діяльності. Декомпенсація плацентарної ємності призводить до антенатальних втрат. «ЯПА» знижує уразливу дію  $^{137}\text{Cs}$  шляхом декорпорації радіонукліду. Завдяки збереженню компенсаторної здатності плаценти діти матерів 1a підгрупи народилися живими.

Таким чином, інтраплацентарне опромінення інкорпорованими радіонуклідами це тривалий променевий стрес, в основі якого лежить активація вільнорадикального окиснення, антиоксидантна недостатність, нейроендокринна та імунна дерегуляція. Внаслідок тривалого опромінення низької інтенсивності порушується гістологічна будова плаценти. Зміни, що при

asphyxia by 18.7 %, hypoxic-ischemic central nervous system injury (HII CNS) by 13.5 %, respiratory distress (RDS) by 17.3 %, and intraventricular hemorrhage (IVH) 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> degrees by 12.7 %. Radiation stress caused  $^{137}\text{Cs}$  disrupts placental architecture. Placental dysfunction has various consequences, the expressiveness of which depends on the term of exposure exogenous factor and compensatory capacity organ. Insufficient placental oxygenation and activation of inflammatory mediators lead to changes cervix, amnion rupture, and premature labor. Decompensation of the placental capacity leads to antenatal losses. «APA» reduces the harmful of  $^{137}\text{Cs}$  by decorporation radionuclide. Thanks to the compensatory ability placenta, all children from mothers of the 1a subgroup were born alive.

Thus, intraplacental irradiation with incorporated radionuclides is long-term radiation stress based on activation of free radical oxidation, antioxidant deficiency, neuroendocrine, and immune deregulation. Due to long-term low-intensity irradiation, the architecture of the placenta is disturbed. The changes that occur consti-

цьому відбуваються, складають морфологічний субстрат хронічної плацентарної дисфункції. Комплексна терапія ПД із використанням «ЯПА» спрямована на декорпорацію радіонуклідів, зменшення патологічних змін і активацію адаптаційно-компенсаторних процесів у плаценті та пролонгування вагітності. На жаль, наслідки Чорнобильської катастрофи нагадують про себе. Профілактика дисфункції плаценти, що утворюється під впливом внутрішнього опромінення інкорпорованими радіонуклідами, є важливим завданням для збереження здоров'я майбутніх поколінь.

## ВИСНОВКИ

Переривання вагітності це універсальна реакція матері та плода на негативний екзогенний та ендогенний вплив. Плацентарна дисфункція – найчастіша з причин репродуктивних втрат. Інкорпорований  $^{137}\text{Cs}$  – один із факторів, що порушують архітектоніку плаценти. Екстремальні ефекти залежать від об'ємної активності  $^{137}\text{Cs}$  і компенсаторної здатності плаценти. Сьогодні можливість внутрішнього опромінення  $^{137}\text{Cs}$  пов'язана із споживанням сільськогосподарської продукції. Дотепер забруднення харчових продуктів радіонуклідами залишається вище допустимого рівня. Проживання в зоні зі стандартним радіаційним фоном не гарантує людині радіаційної безпеки сільськогосподарської продукції. Це підтверджується накопиченням  $^{137}\text{Cs}$  у плацентах жінок з різних регіонів України. Висока ефективність терапії з «ЯПА» пов'язана з виведенням радіонуклідів і мінімізацією ефекту внутрішнього опромінення, що дозволило знизити частоту переривання вагітності на 28,0 % за рахунок зменшення випадків передчасних пологів (-11,4 %), спонтанних абортів (-11,0 %), завмирання вагітності (-5,5 %). «ЯПА» доцільно призначати з прегравідного етапу та впродовж вагітності усім жінкам, незалежно від регіону проживання.

## Фінансування

Дослідження виконувалось за державні кошти як науковий проект ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О. М. Лук'янової Національної академії медичних наук України» (реєстраційний номер 0118U000039).

## Конфлікт інтересів

Відсутній.

tute the morphological substrate of chronic placental dysfunction. Complex therapy of placental dysfunction with «APA» is aimed at the decorporation of radionuclides, reduction of the intensity of pathological changes and activation of adaptive and compensatory processes in the placenta, and, finally, prolongation of pregnancy. Unfortunately, the consequences of the Chernobyl disaster still remind us of themselves. Prevention of placental dysfunction, formed under the influence of internal irradiation with incorporated radionuclides, is an important task for preserving the health of future generations.

## CONCLUSIONS

Termination of pregnancy is a universal reaction of the mother and fetus to negative exogenous and endogenous influences. Placental dysfunction is the most frequent cause of reproductive losses. Incorporated  $^{137}\text{Cs}$  is one of the factors that disturb the architecture of the placenta. Extreme effects depend on the volumetric activity of  $^{137}\text{Cs}$  and the compensatory capacity of the placenta. Nowadays, the possibility of internal exposure to  $^{137}\text{Cs}$  is associated due to consumption of agricultural products. Until now, the contamination of food products with radionuclides remains above the permissible level. Living in an area with a standard radiation background does not guarantee a person the radiation safety of agricultural products. This is confirmed by the accumulation of  $^{137}\text{Cs}$  in the placentas of women from different regions of Ukraine. The high efficiency of therapy with «APA» is associated with the removal of radionuclides and the minimization of the effect of internal irradiation, which made it possible to reduce the frequency of termination of pregnancy by 28.0 % due to the reduction of cases of premature births (-11.4 %), spontaneous abortions (-11.0 %), termination of pregnancy (-5.5 %). The «APA» is advisable to prescribe from pregravid and during pregnancy to all women, regardless of the region of residence.

## Funding

The research was financed with state funds as a scientific project of the State University «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (registration number 0118U000039).

## Conflicts of interest

Authors have no conflict of interest to declare.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Морфологічні та імуно-гістохімічні особливості пошкодження плаценти внаслідок інкорпорування  $^{137}\text{Cs}$  / А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, Н. Я. Скрипченко та ін. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2022. Вип. 27. С. 452-472. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-474-494.
2. Сучасний погляд на проблему передчасних пологів (Огляд літератури) / І. І. Воробйова, Т. С. Наквасюк, В. Б. Ткаченко, С. М. Толкач та ін. *Слово про здоров'я. Акушерство*. 2019. Вип. 22, № 4. С. 38-41.
3. Омелянець М. І., Хоменко М. І. Оцінка стану нормативно-правового регулювання питань протирадіаційного захисту населення у зв'язку з Чорнобильською катастрофою. *Медичні перспективи*. 2011. Т. XVI, № 1. С. 104-108.
4. A new era of low-dose radiation epidemiology / С. М. Kitahara, M. S. Linet, P. Rajaraman et al. *Current Environmental Health Reports*. 2015. Vol. 2, iss. 3. P. 236-249. doi: 10.1007/s40572-015-0055-y.
5. Long-term effects of radiation exposure on health / K. Kamiya, K. Ozasa, S. Akiba et al. *Lancet*. 2015. Vol. 386, no. 9992. P. 469-478. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61167-9.
6. Chernobyl: prenatal loss of four hundred male fetuses in the Czech Republic / M. Peterka, R. Peterkova, Z. Likovsky. *Reproductive Toxicology*. 2004. Vol. 18, no. 1. P. 75-79. doi: 10.1016/j.reprotox.2003.10.010.
7. Darby S. C., Inskip P. D. Ionizing radiation: future etiologic research and preventive strategies. *Environmental Health Perspectives*. 1995. Vol. 103, suppl. 8. P. 245-249. doi: 10.1289/ehp.95103s8245.
8. Бази́ка Д. А., Присяжнюк А. Є. Онкологічні ефекти Чорнобильської катастрофи у віддаленому 35-річному після аварійному періоді. *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2021. Т. 27, № 2. С. 133-139. doi: 10.37621/JNAMSU-2021-2-7.
9. Хоменко І. М. Дози опромінення та оцінка заходів радіологічного захисту населення найбільш радіоактивно забруднених територій України. *Медичні перспективи*. 2014. Т. XIX, № 3. С. 92-96. doi: 10.26641/2307-0404.2014.3.30410.
10. Тридцять п'ять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки, стратегії захисту та відродження: Національна доповідь України. Київ, 2021. 283 с. ISBN 978-966-7656-10-2.
11. Радіаційно забруднені території Чернігівської області України: радіаційно-екологічне та медико-демографічне минуле та сучасне / Н. В. Гунько, О. М. Іванова, Н. В. Короткова та ін. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2022. Вип. 27. С. 167-187. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-167-187.
12. Комплексний радіаційно-гігієнічний моніторинг мешканців радіоактивно забруднених територій Житомирської області у 2021 році / В. В. Василенко, М. С. Курята, В. В. Морозов та ін. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2022. Вип. 27. С. 150-166. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-150-166.
13. Основи радіаційної медицини: Навчальний посібник / О. П. Овчаренко, А. П. Лазар, Р. П. Матюшко. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002. 208 с. ISBN 966-7733-27-0.

## REFERENCES

1. Zhyvetska-Denysova AA, Vorobiova II, Skrypchenko NYa, Zadorozhna TD, Tkachenko VB, Bondarenko YuM, Stryzhak SK. Morphological and immunohistochemical features of placental damage due to the incorporation of  $^{137}\text{Cs}$ . *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2022;27:452-472. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-474-494.
2. Vorobiova II, Nakvasyuk TS, Tkachenko VB, Tolkach SM, Zhyvetska-Denysova AA, Rudakova NV. [A modern view on the problem of pre-mated treatment (literature review)]. *Word about Health*. 2019;4(22):38-41. Ukrainian.
3. Omel'yanets' MI, Khomenko IM. [Assessment of the state of norm-legal regulation of issues concerning anti-radiation protection of population due to Chornobyl accident]. *Medychni Perspektyvy*. 2011;(1):104-108. Ukrainian.
4. Kitahara CM, Linet MS, Rajaraman P, Ntowe E., Berrington de Gonzalez A. A new era of low-dose radiation epidemiology. *Current Environmental Health Reports*. 2015;2(3):236-249. doi: 10.1007/s40572-015-0055-y.
5. Kamiya K, Ozasa K, Akiba S, Niwa O, Kodama K, Takamura N, et al. Long-term effects of radiation exposure on health. *Lancet*. 2015; 386(9992):469-478. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61167-9.
6. Peterka M, Peterkova R, Likovsky Z. Chernobyl: prenatal loss of four hundred male fetuses in the Czech Republic. *Reproductive Toxicology*. 2004;18(1):75-79. doi: 10.1016/j.reprotox.2003.10.010.
7. Darby SC, Inskip PD. Ionizing radiation: future etiologic research and preventive strategies. *Environmental Health Perspectives*. 1995; 103(8):245-249. doi: 10.1289/ehp.95103s8245.
8. Bazyka DA, Prysyzhnyuk AYе. [Oncological effects of the Chornobyl disaster in the late 35-years post-accident period]. *The Journal of National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2021;27(2):133-139. doi: 10.37621/JNAMSU-2021-2-7. Ukrainian.
9. Khomenko IM. [Irradiation doses and evaluation of measures of radiological protection of population dwelling in the most radioactively contaminated territories of Ukraine]. *Medychni perspektyvy*. 2014;(3):92-96. doi: 10.26641/2307-0404.2014.3.30410. Ukrainian.
10. [Thirty-five years after the Chornobyl disaster: radiological and health consequences, strategies of protection and revival]: National Report of Ukraine. Kyiv, 2021. 283 p. ISBN 978-966-7656-10-2. Ukrainian.
11. Gunko NV, Ivanova OM, Korotkova NV, Buderatska VB, Boiko ZN, Masiuk SV, Melekestseva AA. Radioactively contaminated territories of Chernihivska oblast of Ukraine: the radiation-ecological and medical-demographic past and present. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2022;(27):167-187. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-167-187.
12. Vasylenko W, Kuriata MS, Morozov W, Lytyvynets LO, Kramarenko MS, Mischenko LP, Bilonyk AB, Man ZS, Schwartzman VSh. Complex radiation and hygienic monitoring of population on radiologically contaminated territories of Zhytomyr oblast in 2021. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2022;(27):150-166. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-150-166.
13. Ovcharenko OP, Lazar AP, Matyushko RP [Basics of radiation medicine: guide]. Odessa: Odessa State Medical University; 2002. 208 p. ISBN 966-7733-27-0. Ukrainian.



14. Допустимі рівні вмісту радіонуклідів  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{90}\text{Sr}$  у продуктах харчування: Гігієнічний норматив ГН 6.6.1.1-130-2006. Київ : МОЗ України, 2006. 22 с.
15. Пилипенко М. І. Радіаційна медицина: навчальний посібник. Київ: Медицина, 2013. 224 с. <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/2847>.
16. Особливості формування функціональної системи «мати-плацента-плід» під впливом малих доз радіації / А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, Н. Я. Скрипченко та ін. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2022. Т. XII, № 4 (46). С. 21-30. doi: 10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.4.
17. Плацента як дзеркало вагітності / А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, В. Б. Ткаченко та ін. *Здоров'я жінки*. 2019. № 3. С. 101-106. doi: 10.15574/HW.2019.139.101.
18. Плацентарні маркери невиношування вагітності / А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, Н. Я. Скрипченко, С. М. Толкач, С. М. Раздайбедін, Ю. М. Бондаренко. *Патологія*. 2021. Т. 18. № 3 (53). С. 328-339. doi: 10.14739/2310-1237.2021.3.232302.
19. Гормонально-метаболическі особливості фетоплацентарного комплексу у вагітних-переміщених осіб / І. А. Жабченко, Н. Г. Корнієць, С. В. Тертична-Телюк. *Запорізький медичний журнал*. 2020. № 1. С. 79-85. doi: 10.14739/2310-1210.2020.1.194541.
20. Засоби захисту організму від дії іонізуючого випромінювання: навчальний посібник / Л. М. Васько, В. Ф. Почерняєва, П. Баштан. Київ : Медицина, 2019. 112 с.
21. Саидова (Мирзоева) Р. С. Сорбционная активность пектиновых полисахаридов к ионам двухвалентных металлов : дис. ... канд. техн. наук: 02.00.04 / ГНУ «Институт химии имени В. И. Никитина» НАН Таджикистана. Душанбе, 2021. 124 с.
22. Ittrich G. Eine methode zur chemischen bestimmung von oestrogenen hormonen in blut, milch und colostrums. *Ztschr. Physiol. Chem.* 1960. Bd. 320, no 1. P. 103-110. doi: 10.1515/bchm2.1960.320.1.103.
23. Мікронізований прогестерон у профілактиці і лікуванні невиношування вагітності / І. І. Воробйова, С. М. Толкач, В. Б. Ткаченко та ін. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2019. Т. 9. № 3. С. 3-11.
24. Козак Ю. С. Механізми дії антиоксидантів у модуляції терапевтичного ефекту протипухлинних препаратів на моделях експериментальних пухлин у миші : дис. ... канд. біол. наук: 03.00.04 / Львівський національний університет імені Івана Франка. Львів, 2019. 216 с.
25. Paul P., Unnikrishnan M., Nagappa A. Phytochemicals as radioprotective agents – a review. *Indian Journal of Natural Products and Resources*. 2011. Vol. 2, no. 2. P. 137-150.
26. Значення оцінки імпульсної доплерометрії судин матково-фетоплацентарного комплексу при плацентарній дисфункції / Ю. П. Вдовиченко, Т. М. Бабкіна, Н. К. Волик, А. М. Марченко. *Здоров'я жінки*. 2013. № 9. С. 87-90.
14. [Permissible levels of  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{90}\text{Sr}$  radionuclide content in food: Hygienic standard HS 6.6.1.1-130-2006]. Kyiv: MH of Ukraine; 2006. 22 p. Ukrainian.
15. Pilypenko MI [Radiation Medicine]. Kyiv: Medicine Publishing; 2013. 224 p. <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/2847>. Ukrainian.
16. Zhyvetska-Denysova AA, Vorobiova II, Skrypchenko NYa, Tolkach SM, Rudakova NV, Bondarenko YuM, Stryzhak SK. [Peculiarities of the formation of the functional system «mother-placenta-fetus» by the influence of small doses of radiation]. *Neonatology, surgery, and perinatal medicine*. 2022;4(46):21-30. doi: 10.24061/2413-4260.xii.4.46.2022.4. Ukrainian.
17. Zhivetskaya-Denisova AA, Vorobyova II, Tkachenko VB, Podolskyi W, Tykha VG. [Placenta – mirror of pregnancy (literature review)]. *Health of woman*. 2019;(3):101-106. doi: 10.15574/HW.2019.139.101. Ukrainian.
18. Zhyvetska-Denysova AA, Vorobiova II, Skrypchenko NYa, Tolkach SM, Razdaibiedin SM, Bondarenko YuM. [Placental markers of miscarriage]. *Pathologiya*. 2021;18(3):328-339. doi: 10.14739/2310-1237.2021.3.232302. Ukrainian.
19. Zhabchenko IA, Korniiets NH, Tertychna-Teliuk SV. [Hormonal and metabolic features of the placental complex in pregnant women-displaced persons]. *Zaporozhye medical journal*. 2020;22 (1):79-85. doi: 10.14739/2310-1210.2020.1.194541. Ukrainian.
20. Zhukova TO, Pocherniyeva VF, Bashtan VP [Means of protecting the body from the effects of ionizing radiation: study guide]. Kyiv: Medicine; 2019. 112 p. Ukrainian.
21. Saidova (Mirzoeva) RS [Sorption activity of pectin polysaccharides to divalent metal ions] [dissertation abstract]. Dushanbe: State Scientific Institution «Institute of Chemistry named after V.I. Nikitin» of the National Academy of Sciences of Tajikistan; 2021. 124 p. Russian.
22. Ittrich G. [Eine methode zur chemischen bestimmung von oestrogenen hormonen in blut, milch und colostrums]. *Ztschr Physiol Chem*. 1960;320(1):103-110. doi: 10.1515/bchm2.1960.320.1.103.
23. Vorobyova II, Tolkach SM, Tkachenko VB, Zhivetska-Denisova AA, Rudakova NV. [Micronized progesterone in the prevention and treatment of miscarriage]. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2019;9(3):3-11. Ukrainian.
24. Kozak YuS. [Mechanisms of antioxidants action in the modulation of the therapeutic effect of antitumor drugs on experimental tumor models in the mice] [dissertation abstract]. Lviv: Ivan Franko National University of Lviv; 2019. 216 p. Ukrainian.
25. Paul P, Unnikrishnan M, Nagappa A. Phytochemicals as radioprotective agents – a review. *Indian Journal of Natural Products and Resources*. 2011;2(2):137-150.
26. Vdovichenko Yu, Babkina TM, Volyk N, Marchenko AN. [The assessment of the pulsed Doppler study of uterine and fetoplacental blood vessels in placental dysfunction]. *Health of woman*. 2013;(9):87-90. Ukrainian.

**ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ**

**Живецька-Денисова Алла Антонівна** – кандидат медичних 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 ID: 0000-0001-8418-5740

**Воробйова Ірина Іванівна** – доктор медичних 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 ID: 0000-0002-6836-5845

**Рудакова Надія Валеріївна** – кандидат медичних наук, старший 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 ID: 0000-0001-7605-8792

**Лозова Лілія Анатоліївна** – молодший науковий співробітник 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 ID: 0000-0002-7118-6899

**Шамаєва Олена Володимирівна** – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник 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

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

**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. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 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. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-6836-5845

**Nadiya V. Rudakova** – MD, Ph.D., Leading Researcher of the Department of Scientific Problems of Miscarriage, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0001-7605-8792

**Liliia A. Lozova** – Junior Researcher 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. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-7118-6899

**Olena V. Shamayeva** – MD, Ph.D., Leading Researcher 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. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

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

*Стаття надійшла до редакції 26.05.2023*

*Received: 26.05.2023*