

ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОКРИННОЇ ФУНКЦІЇ ПЛАЦЕНТИ САМИЦЬ РІЗНОГО ВІКУ З ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ* (огляд літератури та власні дослідження)

Селюкова Н. Ю.^{1,2}, Місюра К. В.¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
Харків, Україна;

² Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
seliukova_nat@ukr.net

На сьогодні демографічна ситуація в більшості країн європейського регіону, до якого належить і Україна, характеризується як досить складна: приріст населення є недостатнім, його середній вік суттєво збільшується. Крім соціальних причин цього явища важливе значення має і катастрофічне зниження репродуктивного потенціалу дорослого населення, зростання частоти ускладненої вагітності — і як слідство, погіршення здоров'я дитячого населення [1, 2, 3].

Основними визначальними факторами здоров'я кожної дитини, крім генетичних факторів, є і особливості внутрішньоутробного (ембріонального) її розвитку, яке обумовлюється доступністю поживних речовин

від матері та факторами навколишнього середовища в поєднанні зі здатністю плаценти адекватно переносити поживні речовини, кисень плоду та ендокринна модуляція цих взаємодій [4].

У більшості випадків затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода є результатом фетоплацентарної недостатності (ФПН) [5, 6]. У сучасній медицині термін ФПН використовується для опису зменшеного переносу кисню та поживних речовин до плода, що негативно впливає на його розвиток. Антецеденти ФПН можуть включати в себе недоїдання матері та гіпертонію, але у 60 % випадків ФПН є ідіопатичною, при якій спостерігаються зміни маткових та плацентарних спіраль-

* Роботу виконано в межах планової наукової тематики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Вивчення наслідків впливу «пасивного тютюнопаління» матерів під час вагітності на сомато-ендокринний фенотип нащадків (експериментальне дослідження)», (державний реєстраційний № 0117U007187).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 18.08.2019.

них артерій, що призводить до обмеженої внутрішньоплацентарної перфузії [7].

Порушення функції плаценти є основним клінічним показником того, що передача кисню та поживних речовин плоду є недостатньою, що призводить до гіпоксії плоду і перерозподілу у нього кровотоку до життєво важливих органів (головного мозку, міокарда та надниркових залоз), тоді як інші органи позбавляються достатнього живлення [8, 9]. Крім цього, розвиток ФПН характеризується і порушеннями ендокринної функції плаценти, яка має важливе значення щодо розвитку плода та стану його здоров'я впродовж усього подальшого життя.

Загальновідомо, що однією з головних функцій плаценти є здатність синтезувати важливі гормони та медіатори, оскільки ця ендокринна функція плаценти має вирішальне значення для успішної гестації. Насправді плацентарні гормони важливі протягом всієї гестації, тому що вони відіграють різну роль у встановленні та підтриманні вагітності, розвитку плода та пологах. Основним джерелом плацентарних гормонів є синцитіотрофобластний шар, який виражає ферментативний механізм та інші вимоги до біосинтезу кількох гормонів, які втручаються в численні події, пов'язані з вагітністю. Інші фенотипи трофобластів, однак, також можуть виробляти деякі плацентарні гормони і впливати на гестаційний перебіг. Наприклад, гормони, що виробляються екстравільозним трофобластом, сприяють реконструкції судинної та маткової тканин і регулюють міграцію та інвазію екстравільозного трофобласту [10].

Протягом вагітності плацента синтезує практично всі відомі гормони жіночого організму, використовуючи материнські і плодові попередники. За біологічними та імунологічними властивостями кожен з гормонів плаценти відповідає аналогічному гіпофізарному, гіпоталамічному або статевому гормону. Серед гормонів білкової природи, подібних гіпофізарним, плацента виробляє хоріонічний гормон (ХГЧ) плацентарний лактоген (ПЛ), хоріонічний ТТГ; хоріонічний АКТГ. Крім того, плацента продукує родинні АКТГ пептиди, включаючи β -ендорфіни і α -меланоцитостимулюючий гор-

мон. До гіпоталамоподібних гормонів плаценти відносяться кортиколіберин, гонадоліберин, тіроліберин, соматостатин. Зі стероїдних гормонів плацента синтезує прогестерон (ПГ) та естрогени (естрон, естріол, естрадіол) [65].

ХГЧ — один з найважливіших гормонів, пов'язаних із вагітністю. Це гетеродимерний білок, що синтезується переважно синцитіотрофобластом, хоча екстравільозний трофобласт також може виробляти цей білок [11]. мРНК ХГЧ виявляється на стадії ембріона від шести до восьми клітин, тому ембріон людини починає виробляти цей гормон ще перед імплантацією [12]. З 8 доби вагітності ХГЧ виявляється у сироватці матері, а його рівень досягає піку на 10-му тижні вагітності, повільно знижуючись до кінця вагітності. Більше того, секреція цього глікопротеїну є пульсуючою [13]. Виявлення β -субодиниць ХГЧ у крові та сечі зазвичай використовують як тест на вагітність [14], оскільки він майже виключно виробляється під час вагітності.

Показана модуляторна роль ХГЧ в ендометрії та ангіогенезі плаценти. Насправді, рецептор ЛГ-ХГЧ експресується в маткових артеріях людини, а саме в ендотеліальних клітинах та гладком'язових клітинах [15]. Різні дослідження *in vitro* також повідомляють, що ХГЧ важливий для імунотолерантності, оскільки він пригнічує материнську імунологічну систему [16]. Крім того, ХГЧ має релаксантну дію щодо тканини міометрія людини [17], тобто підтримує міометрій у спокої під час вагітності.

ХГЧ сприяє синтезу естрогенів в ФПК, а також бере участь в процесі ароматизації андрогенів плодового походження. Тим самим, він впливає на формування функціональної активності гонад і надниркових залоз плода. Наростання рівня ХГЧ, а також синтезованих жовтим тілом і плацентою стероїдних гормонів призводить до гальмування циклічної секреції гіпофізарних гонадотропних гормонів, що проявляється низьким вмістом останніх при вагітності [65].

Літературні дані часто суперечать один одному. Так показано, що у жінок в першому триместрі вагітності, які народжують ді-

тей із ЗВУР, рівень ХГЧ низький [18] або не змінюється [19]. У другому триместрі концентрація ХГЧ у сироватці крові підвищується [20]. Таким чином, здатність рівнів ХГЧ в сироватці саме передбачити ЗВУР неефективна. Але, в ранні терміни вагітності найбільш інформативним показником перебігу вагітності все ж таки є концентрація ХГЧ в крові матері [21]. При загрозі переривання вагітності відмічається зниження рівня ХГЧ та ПГ, що обумовлено порушенням гормональної активності жовтого тіла вагітності [22].

Плацентарний лактоген, також відомий як хоріонічний соматомаотропін людини. Цей гормон в основному біосинтезується синцитіотрофобластом, і виявляється в сироватці крові та сечі при нормальній вагітності, а також при міхуровому заносі [23]. Він грає важливу роль в дозріванні і розвитку молочних залоз під час вагітності та в їх підготовці до лактації.

З другого тижня гестації в плаценті виявляється ПЛ; після третього-шостого тижня він в основному вивільняється в материнський кровообіг, хоча він також присутній у внутрішньоутробному кровообігу. До кінця вагітності рівень ПЛ у сироватці крові сильно зростає, зникаючи після пологів. Фактично, виробництво ПЛ, здається, відображає збільшення маси плаценти, зокрема маси синцитіотрофобластів. Багатоплідна вагітність призводить до збільшення концентрації гормону пропорційно маси та кількості плацент. Також ПЛ може сприяти ранньому ембріональному росту і вважається, що він чинить свій вплив на плід, стимулюючи вироблення інших гормонів, таких як інсуліноподібний фактор росту 1 (ІФР-1) та інсулін [24]. З іншого боку, ПЛ сприяє накопиченню жиру і збільшенню вмісту в плазмі вільних жирних кислот, створюючи необхідний енергетичний резерв. Дія ПЛ визначає метаболічну і біосинтетичну функції синцитіотрофобласту. Близько 90 % ПЛ надходить в кров вагітної, а решта — 10 % потрапляють в навколоплідні води і до плоду.

Зниження концентрації рівня ПЛ в сироватці крові свідчить про порушення функції плаценти, що призводить до ФПН

і як наслідок в подальшому відображається, як ЗВУР. У другій половині вагітності прогностичне значення має тільки низький рівень ПЛ. Виражена ФПН, як правило, супроводжується зниженням концентрації цього гормону більше ніж на 50 %. Якщо рівень ПЛ знижується до 80 %, це може свідчити про антенатальну загибель плода. При загрозі переривання вагітності зниження його рівня є одним з ранніх діагностичних ознак [65].

Прогестерон — це стероїдний гормон, який має вирішальне значення для підтримання гестації, тому його ще називають «гормоном вагітності». Жовте тіло є основним продуцентом ПГ в перші тижні вагітності, завдяки стимуляції ХГЧ. Через 6–8 тижнів гестації до кінця вагітності, коли концентрація ХГЧ знижується, плацента поступово стає основним джерелом ПГ внаслідок утворення синцитіального шару [25]. При цьому гормон здатен накопичуватися в різних тканинах, створюючи своєрідні депо для підтримки його концентрації в належному рівні. Цей стероїдний гормон синтезується в основному з материнського холестерину через двоступеневу реакцію, що виникає в мітохондріях синцитіотрофобластів. На відміну від інших стероїдогенних органів, плацента не експресує гострий регулятивний стероїдний білок, білок, який транспортує холестерин на внутрішню мембрану мітохондрій, що є критичним та обмежуючим етапом для синтезу ПГ [26].

ПГ діє протягом усього гестаційного періоду. Основні його функції здійснюються в матці. Фактично, це стимулює *in vitro* децидуалізацію клітин ендометрію людини за рахунок підвищення рівня цАМФ та активації сигнального шляху [27]. На тваринних моделях було показано, що цей стероїд також сприяє імплантації ембріона, блокуючи проліферативний ефект естрогенів в епітеліальних клітинах матки та індукуючи гени, що сприяють імплантації. Тобто ці геномні дії ПГ посилюють прикріплення та імплантацію ембріонів [28]. З етичних причин дослідження імплантації на людських моделях обмежені, тому роль ПГ в імплантації людини все ще потребує подальшого з'ясування.

ПГ також пригнічує скоротливість міометрію і сприяє «розслабленню» матки протягом всієї вагітності, оскільки гальмує функцію всієї системи окситоцинових рецепторів в матці [29]. Більше того, дослідження *in vitro* виявили, що ПГ пригнічує ендокринну функцію плаценти людини, зменшуючи рівні ХГЧ, лептину [30] та резистину [31].

Окрім плацентації, ПГ також готує молочну залозу до лактації, посилюючи проліферацію молочного епітелію, але діє як антагоніст пролактину до пологів, запобігає лактації [32]. Цей стероїдний гормон бере участь у метаболічних змінах під час вагітності, сприяючи гіперфагії, накопиченню жиру та резистентності до інсуліну [33].

Синтез ПГ стимулюють: естрадіол [34], інсулін та ІФР-1 [35], кальцитріол [36], тоді як лептин [37] і кортикотропін [38] гальмують вироблення ПГ синцитіотрофобластом.

Протягом всієї вагітності концентрація ПГ в крові постійно зростає відповідно до збільшення функціонуючої тканини плаценти, досягаючи свого піку у кінці вагітності. Стан плаценти під час другої половини вагітності найбільше характеризує рівень ПГ в крові, рівень останнього суттєво знижується при ФПН, що виникає на фоні порушення дозрівання плаценти [39]. Так, відзначається істотне зниження гормону при загрозі переривання вагітності і гестозі. При ФПН рівень ПГ може зменшуватися на 30–80 %. У той же час у вагітних з резус-сенсibiliзацією і важкою формою цукрового діабету нерідко відбувається патологічне збільшення маси плаценти, що призводить до підвищення продукції ПГ і є несприятливою діагностичною ознакою. Високий рівень ПГ в крові може бути також обумовлений нирковою недостатністю, внаслідок порушення екскреції гормону з організму [65].

Плацентарні естрогени — це група, яка складається із 4 різних стероїдних гормонів: естрону (E_1), 17 β -естрадіолу (E_2), естріолу (E_3), естетролу (E_4). Протягом перших тижнів гестації естрогени виробляються жовтим тілом, але потім плацента здійснює синтез цих стероїдів. Рівень усіх естрогенів у крові підвищується протягом всієї вагітності.

Синтез плацентарних естрогенів відбувається взаємозалежність матері, плоду та плаценти. Порівняно з іншими стероїдопродукуючими органами, плацента позбавлена 17 β -гідроксилази/17,20-ліази, тому вона не в змозі перетворити прегненолон та ПГ в андрогени. Таким чином, плацента використовує циркулюючий андрогендегідроепіандростеронсульфат, що синтезується наднирниками плоду та матері, перетворюючи його в андростендіон та тестостерон. У синцитіотрофобласті фермент ароматаза CYP450 перетворює їх у E_1 та E_2 відповідно, використовуючи НАДФН як кофактор. Більше того, фермент 17 β -гідроксистероїддегідрогеназа взаємодіє з E_2 та E_1 , а також андростендіоном та тестостероном. Таким чином, велика частина E_3 (90 %) циркулюючого в крові вагітних, утворюється з андрогенних попередників плодового походження, а 10 % його синтезується в надниркових залозах матері.

Естрогени відіграють декілька ролей під час гестації, і їх вплив класично опосередковується активацією ядерних естрогенових рецепторів (ER), ER α та ER β . Подібно до рецепторів ПГ, ці рецептори димеризуються після зв'язування ліганду та модулюють експресію кількох генів. Однак естрогени можуть також активувати пов'язані з мембраною ER, здійснюючи негеномні дії, що включають внутрішньоклітинну мобілізацію Ca²⁺, активацію аденілілциклази і, як наслідок, підвищення рівня цАМФ [40]. У плаценті експресія ER β в основному обмежується цитотрофобластом, тоді як ER α більше виражений у синцитіотрофобласті [41]. Естрогени також викликають проліферативні зміни в молочних залозах і в синергізмі з ПГ беруть участь в підготовці їх до лактації.

E_3 — слабкий естроген і найпоширеніший естроген в сечі. Мають, його основна функція полягає у збільшенні внутрішньоплацентарного кровотоку. Однак E_3 може також викликати скорочення ізольованих клітин міометрію людини за рахунок збільшення експресії коннексину-43, що вказує на те, що цей стероїд посилює зв'язок між розривами у міометрії та бере участь у ініціації пологів [42].

E_4 — це унікальний стероїд при вагітності людини, який виробляється виключно печінкою плода. Він виявляється з дев'ятого тижня вагітності, але його біологічну функцію залишається ще визначити [43].

E_2 є найпоширенішим естрогеном протягом всієї вагітності. Дійсно, цей естроген сприяє імплантації ембріонів, оскільки стимулює ріст та диференціювання ендометрію [44]. E_2 модулює експресію кількох генів, які беруть участь у дозріванні та диференціації ендометрія [45]. Він також сприяє ангиогенезу та вазодилатації, що вказує на роль у регуляції внутрішньоплацентарного кровотоку людини. Дійсно, цей стероїд здатен викликати розширення судин маткових та плацентарних артерій [46].

Однак роль E_2 в трофобластах залишається незрозумілою, він посилює синцитіалізацію первинних цитотрофобластів людини за допомогою ER β [47]. Він також індукуює експресію лептину в клітинах BeWo, ініціюючи геномні та негеномні дії [48]. Крім цих місцевих функцій, E_2 також стимулює розростання епітелію молочної залози, готуючи її до грудного вигодовування [49]. Естроген також бере участь у метаболічних змінах в період вагітності, пригнічуючи ліполіз і сприяючи гіперліпідемії та накопиченню жиру [50].

Біосинтез естрогенів регулюється різними механізмами, включаючи доступність субстрату та експресію або активність ферментів, що беруть участь у їх синтезі. Насправді ароматаза посилюється за допомогою цАМФ, кортизолу, ХГЧ [51] та E_2 [52]. Більше того, синтез E_2 стимулюється кальцитріолом і зменшується інсуліном та лептином [53]. Мало даних, які дозволяють припустити пряму роль естрогенів і прогестерону в регуляції росту плода людини; однак деякі дослідження продемонстрували кореляцію між концентрацією цих гормонів та вагою при народженні або вагою плаценти [54, 55].

З огляду на те, що секреція E_3 переважає під час вагітності над іншими фракціями естрогенів і залежить від попередників, синтезованих залозами і печінкою плода, рівень цього гормону в крові вагітних і екскреція його з сечею в більшій мірі

відображають стан плода, ніж плаценти. Найбільш часто низькі значення E_3 в крові вагітних мають місце при затримці розвитку плода, гіпоплазії його наднирників, аненцефалії, синдромі Дауна, внутрішньоутробній інфекції і смерті плода. Наявність великого плода, а також багатоплідної вагітності нерідко тягне за собою підвищення рівня E_3 [65].

Щодо рівнів PAPP-A (асоційований із вагітністю протеїн-A плазми), то багато досліджень повідомляють, що найбільш низькі концентрації цього гормону у першому триместрі в жінок пов'язані з більш високою поширеністю ЗВУР [56]. Крім того, низький рівень PAPP-A пов'язаний з аномальною морфометрією плаценти при пологах [57].

Натепер в сучасній літературі повідомлень про дослідження рівнів плацентарних гормонів при даному патологічному стані мало та їх результати не однозначні. Так, у першому триместрі вагітності зі ЗВУР рівень плацентарного білка 13 в материнській крові був низьким [58] або залишався без змін [59]. Щодо адипокінів, у дослідженні було повідомлено, що низький рівень адипонектину та високий вміст лептину рееструються на різних термінах гестації з діагнозом ЗВУР [60]. В іншому дослідженні було показано, що рівень лептину збільшується у другому триместрі на ранніх стадіях ЗВУР, але жодних змін не було зафіксовано у рівнях адипонектину у жінок, які згодом народжували дітей зі ЗВУР [61]. Тим не менш, іншими авторами було показано, що рівні адипонектину не були змінені в третьому триместрі у жінок з діагнозом ЗВУР, тоді як рівень вісфатину був збільшений [62]. Тому дані, що пов'язують адипокін та ЗВУР потребують подальших досліджень.

Під час вагітності людини та тварин плацента є важливим ендокринним органом. Деякі з цих гормонів відіграють певну роль у регуляції росту плода. Як наднирники плода, так і плацента бере участь в синтезі кортизолу. Тому концентрація кортизолу в крові матері відображає стан, як плода, так і плаценти. Також плацента здатна синтезувати тестостерон, T_4 , T_3 , паратиреоїдний гормон, кальцитонін, се-

ротонін та інші. Ендокринна функція плаценти, ріст, розвиток та зростання плода регулюються за допомогою паракринної і аутокринної дії асоційованих з вагітністю білків. На сьогодні відомо близько 40 різних білків, що синтезуються плацентою. Крім білкових гормонів плацента продукує велику кількість факторів росту: ІФР-1, епідермальний, тромбоцитарний, фактор росту фібробластів, що трансформує фактор Р, а також інгібін і активін. ІФР-1 та ІФР-2 відіграють центральну роль у нормальному зростанні плода, стимулюючи проліферацію клітин плода, диференціацію, синтез білка та глікогену, ці дії опосередковуються через їх рецептори та білки, що зв'язують ІФР. Обидва ІФР виявляються у внутрішньоутробному кровообігу в ранньому терміні гестації, зокрема, зазначається, що зниження ІФР-1 у сироватці крові корелює зі зниженим ростом плода [63]. ІФР-1 також відіграє центральну роль у зростанні мозку, розвитку білої речовини плода [64].

У плаценті також відбувається синтез цитокінів: інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6. Ці речовини необхідні для росту і розвитку плода та імунних взаємовідносин між матір'ю та плодом, що забезпечують збереження вагітності.

Одна з відмінностей плаценти від інших ендокринних органів полягає в тому, що вона продукує одночасно різні за своєю структурою гормони білкової і стероїдної природи. Слід також підкреслити, що плацента, в певній мірі, є автономним саморегульованим органом, незалежним від гіпоталамо-гіпофізарних регуляторних впливів. Секреція плацентарних гормонів не керується механізмами, що контролюють синтез гормонів ендокринними залозами. Існує повна внутрішньоплацентарна регуляторна система [65].

Таким чином, в клінічній практиці використовують показники рівня плацентарних гормонів для діагностики того чи іншого захворювання у плода. Існує відома класифікація порушень гормональної функції ФПК [66]:

1) початкова ФПН — супроводжується зниженням рівня лише плацентарних гормонів (ХГЧ, ПЛ, ПГ);

2) хронічна ФПН з внутрішньоутробною гіпоксією плода — супроводжується зниженням як плацентарних, так і фетальних (естрогени) показників на 30–50 % нижче норми;

3) тяжка ФПН — зниження гормональних показників на 80–90 % нижче норми і підвищення рівня α -фетопротеїна (АФП);

4) дисфункція ФПК — підвищення концентрації в крові плацентарних гормонів при одночасному зниженні фетальних.

Синтез естрогенів відбувається як в плаценті, так і в організмі плода, а їх рівень достовірно свідчить про стан ФПК. Функцію ФПК характеризує концентрація E_3 , так як при стражданні плода, обумовленого ФПН, знижується продукція цього гормону його печінкою [67]. Стан плаценти під час другої половини вагітності найбільше характеризує рівень ПГ в крові, рівень останнього суттєво знижується при ФПН, що виникає на фоні порушення дозрівання плаценти. При прогресуванні ФПН значно знижується рівень ПЛ. Критично низькі значення його концентрації виявляються напередодні загибелі плода та за 1–3 дні до самовільного викидня [68, 69].

Але на сьогодні не визначеним залишається питання особливостей змін ендокринної функції плаценти у вагітних різних вікових категорій. А, як відомо, на тепер у світі зростає кількість жінок, які народжують першу дитину у пізньому репродуктивному віці (35–45 років). Натепер доведено, що народження дитини у такому віковому діапазоні, досить часто призводить до ускладнень вагітності: її переривання, прееклампсії, скорочення кількості нормальних пологів, мертвонароджуваності, вроджених вад розвитку. Значна кількість вагітностей у жінок цієї вікової категорії, за даними літератури, ускладнюється ФПН [70]. Неоднозначними є і дані щодо особливостей ендокринної функції плаценти у вагітних раннього репродуктивного віку при наявності ФПН. Тому метою одного з етапів комплексного дослідження, проведеного у ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського

НАМН України» (ДУ ШЕП) щодо різних аспектів профілактики ускладнень ФПН, стало визначення особливостей гормональної функції плаценти у вагітних різних вікових категорій із ФПН та оцінка ефективності застосування розробленої в ДУ ШЕП нової фармацевтичної композиції, яка містить нефетотоксичні активні фармацевтичні інгредієнти із груп базової терапії ФПН, а саме аміно- та дикарбонові кислоти, вітаміни та судинорозширювальні засоби. Вивчення властивостей цієї композиції стосовно безпосередньо перинатального періоду та впливу на подальший соматостатевий розвиток народжених після її застосування може бути патогенетичним підґрунтям для розробки нового класу гравідопротекторів комплексної природи, які будуть сприяти не тільки корекції ФПН, але й мати профілактичне значення щодо збереження репродуктивного статусу у дорослому віці.

Дослідження проведено відповідно до Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з Положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), та «Положення про Комітет з питань етики (біоетики)», 2012. Експериментальні тварини утримувалися у стандартних умовах віварію ДУ «ШЕП» при природному освітленні та раціоні, рекомендованому для даного виду тварин, і питному режимі *ad libitum*.

До дослідження залучали здорових статевозрілих самок щурів популяції Вістар, молодого (3–4 місяці) і зрілого (8–10 місяців) репродуктивного віку, з нормальним чотирьох-п'яти добовим естральним циклом. Першою добою вагітності вважали день знаходження сперматозоїдів у ранкових вагінальних мазках.

Було сформовано 8 груп по 7 вагітних самок:

- Групи 1 та 2 — інтактні тварини молодого та зрілого репродуктивного віку;
- Групи 3 та 4 — самки з експериментальною ФПН відповідно молодого та зрілого репродуктивного віку;

- Групи 5 та 6 — молоді та зрілі тварини з експериментальною ФПН та додаванням до їжі в залежності від ваги самок фармацевтичної композиції, яка містить нефетотоксичні активні фармацевтичні інгредієнти із груп базової терапії ФПН, а саме аміно- та дикарбонові кислоти, вітаміни та судинорозширювальні засоби.
- Групи 7 та 8 сформували самок відповідного вікового віку з ФПН, яким додавали до їжі препарат порівняння — дипіридамо́л.

Моделювання ФПН проводили шляхом щоденного підшкірного введення самцям з 12 по 18 добу вагітності 50 % олійний розчин тетрахлорметану в дозі 2 мл/кг маси тіла [71].

Тварини знеживлювались на 20 добу вагітності шляхом швидкої декапітації без використання наркозу для запобігання впливу на рівень статевих гормонів. Брالی зразки сироватки крові для визначення концентрації гормонів (ПГ та E_3), які зберігалися до аналізу при мінус 18°C. Рівень статевих гормонів визначали за допомогою тест-наборів «свЕСТРІОЛ-ІФА» та «ПРОГЕСТЕРОН-ІФА» (ООО «ХЕМА», Київ).

Нормальність розподілу змінних визначали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Для порівняння показників застосовували критерій Крускала–Уолліса. Отримані результати представлено в таблицях як середнє арифметичне (\bar{X}) та його похибка ($\pm S_{\bar{X}}$). Перевірку статистичної гіпотези проводили на рівні значущості ($p < 0,05$).

При порівнянні результатів вагітних інтактних тварин груп 1 та 2 у сироватці крові самок молодого віку (1 група) спостерігалось зниження рівня ПГ на 56 %, та E_3 — на 47 % порівняно із тваринами зрілого віку (2 група) (табл.). Це може свідчити про зниження фертильності самок, наявність порушення гормонального балансу у жіночому організмі зрілого репродуктивного віку. Такі результати підтверджуються і даними літератури стосовно жіночого населення: у жінок після 32 років спостерігається поступове зниження репродуктивного потенціалу, який у віці 44–46 років у більшості жінок вже відсутній [72].

**Рівень плацентарних гормонів
у циркуляції вагітних самиць щурів**

Група, n	Прогестерон, пмоль/л	Естріол, нг/мл
Група 1, n=7	74,9±4,7	0,76±0,08
Група 2, n=7	32,6±6,1*	0,39±0,01*
Група 3, n=7	55,4±6,5**	0,48±0,09**
Група 4, n=7	28,7±6,0*	0,43±0,02
Група 5, n=7	73,6±3,9	1,39±0,27**
Група 6, n=7	41,5±3,9*	0,47±0,04*
Група 7, n=7	69,4±4,2	1,11±0,17
Група 8, n=7	93,8±6,0***	0,43±0,10*

Примітки:

* статистично вірогідні відмінності між даними інтактних тварин молодого та зрілого віку ($p < 0,05$);

** статистично вірогідні відмінності від даних інтактних тварин молодого віку ($p < 0,05$);

*** статистично вірогідні відмінності від даних інтактних тварин зрілого віку ($p < 0,05$).

Виявлено, що у вагітних самиць 3 групи, молодого репродуктивного віку, з ФПН спостерігалось зниження рівня E_3 на 37 % у порівнянні із самицями 1 групи, ($p < 0,05$), показники ПГ також були нижчими на 27 % у порівнянні з показниками інтактної групи, ($p < 0,05$). При лікуванні фармацевтичною композицією (група 5) та дипіридамом (група 7) вагітних самиць щурів молодого віку з ФПН спостерігалась нормалізація показників ПГ до рівня інтактної групи відповідного віку (1 група). Рівень E_3 дещо перевищував показники інтактної групи на 87 % після лікування фармкомпозицією, та на 48 % — дипіридамом. Але за даними літератури, високі рівні E_3 не пов'язані з негативними наслідками вагітності, такими як ризик виникнення ЗВУР та народження дітей з малою вагою тіла [73].

При дослідженні впливу ФПН на самиць щурів зрілого репродуктивного віку ми не знайшли відмінності між інтактною (група 2) та досліджуваними групами (група 4, 6) за рівнями ПГ та E_3 . Після корекції ФПН дипіридамом (група 8) рівень ПГ значно перевищував показники інтактної групи самиць $32,6 \pm 6,1$ нмоль/л проти $93,8 \pm 6,0$ ($p < 0,05$). Такі високі рівні ПГ можуть свідчити про наявність плода з великою масою тіла. Також, як показано іншими авторами, це може свідчити про гіперплазію кори наднирників у плода. Високий рівень ПГ призводить до патологічного збільшення плаценти, може бути пов'язаний з ризиком тромботичних захворювань у вагітних, що також погано відзеркалюється на стані плода [74].

ВИСНОВКИ

1. Аналіз літератури свідчить, що характеристика рівнів плацентарних гормонів у вагітних — достатньо інформативний маркер ступеня ризику ускладнень з боку плода.
2. Патологічні зміни рівнів плацентарних гормонів при ФПН у самок різних вікових груп мають суттєві розбіжності.
3. Експериментально доведено, що у вагітних самок молодого репродуктивного віку

при наявності ФПН спостерігається суттєве зниження рівнів прогестерону та естріолу.

4. У зрілих тварин, вагітність яких ускладнена ФПН, у сироватці крові самок спостерігаються майже невідмінні від інтактної групи тварин рівні прогестерону та естріолу, що може свідчити про запуск компенсаторно пристосувальних реакцій організму.

5. Розроблена в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» фармацевтична компо-

зиція нормалізує рівні прогестерону та естріолу у самок щурів молодого репродуктивного віку на тлі ФПН.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Demografichna sytuacija v Ukraїni u sichni-travni 2019 roku, available at: http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2019/dem_0519.pdf.
- Koval'chuk AJu. *Ukr Med Chasopys* 2014; 1(99): 29-33.
- Ustinov OV. Sluhannja z problem reproduktyvnogo zdorov'ja, available at: <http://rada.gov.ua/>, 2015.
- Owens JA. *Reprod Fertil Dev* 1991; 3(5): 501-517.
- Burton GJ, Jauniaux E. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218(2S): S745-S761. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577.
- Sankaran S, Kyle PM. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 765-777. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2009.05.003.
- Ghidini A. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51(6): 376-382.
- Figueras F, Gratacos E. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 38: 48-58. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.006.
- Giussani DA. *J Physiol* 2016; 594: 1215-1230. doi: 10.1113/JP271099.
- Ji L, Brkic J, Liu M, et al. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 981-1023. doi: 10.1016/j.mam.2012.12.008.
- Handschuh K, Guibourdenche J, Tsatsaris V, et al. *Placenta* 2007; 28: 175-184. doi: 10.1016/j.placenta.2006.01.019.
- Bonduelle ML, Dodd R, Liebaers I, et al. *Hum Reprod* 1988; 3: 909-914.
- Barnea ER, Kaplan M. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 215-217.
- Cole LA. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 10: 24. doi: 10.1186/1477-7827-10-24.
- Toth P, Li X, Rao CV, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 307-315.
- Schumacher A, Brachwitz N, Sohr S, et al. *J Immunol* 2009; 182: 5488-5497. doi: 10.4049/jimmunol.0803177.
- Slattery MM, Brennan C, O'Leary MJ, Morrison JJ. *BJOG* 2001; 108: 704-708. doi: 10.1095/biolreprod.116.139345.
- Abdel Moety GA, Almohamady M, Sherif NA, et al. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 1-5. doi: 10.3109/14767058.2014.1002763.
- Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, et al. *Prenat Diagn* 2005; 25: 949-953. doi: 10.1002/pd.1251.
- Androutopoulos G, Gkogkos P, Decavalas G. *Int J Endocrinol Metab* 2013; 11: 102-106. doi: 10.5812/ijem.5014.
- Shabalov NP, Cveleva JuV. *Osnovy perinatologii, Moskva*, 2004.
- Costa MA. *Reprod Biomed Online* 2016; 32(1): 14-43. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.10.005.
- Tarrade A, Lai Kuen R, Malassine A, et al. *Lab Invest* 2001; 81: 1199-1211.
- Michael Freemark. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(5): 2054-2057. doi: 10.1210/jc.2010-0517.
- Tuckey RC. *Placenta* 2005; 26: 273-281. doi: 10.1016/j.placenta.2004.06.012.
- Sugawara T, Holt JA, Driscoll D, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4778-4782.
- Brar AK, Frank GR, Kessler CA, et al. *Endocrine* 1997; 6: 301-307.
- Halasz M, Szekeres-Bartho J. *J Reprod Immunol* 2013; 97: 43-50. doi: 10.1016/j.jri.2012.10.011.
- Ruddock NK, Shi SQ, Jain S, et al. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: e391-e397. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.085.
- Coya R, Martul P, Algorta J, et al. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21: 27-32. doi: 10.1080/09513590500099305.
- Lappas M, Yee K, Permezel M, Rice GE. *J Endocrinol* 2005; 186: 457-465. doi: 10.1677/joe.1.06227.
- Pang WW, Hartmann PE. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2007; 12: 211-221. doi: 10.1007/s10911-007-9054-4.
- Butte NF. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1256S-1261S. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1256s.
- Shanker YG, Rao AJ. *Biochem Mol Biol Int* 1997; 43: 591-599.
- Nestler JE. *Endocrinology* 1989; 125: 2127-2133.
- Barrera D, Avila E, Hernandez G, et al. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 529-532. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.097.
- Cameo P, Bischof P, Calvo JC. *Biol Reprod* 2003; 68: 472-477. doi: 10.1095/biolreprod.102.006122.
- Gao L, Tao Y, Hu T, et al. *Endocrinology* 2012; 153: 4918-4928. doi: 10.1152/physrev.00043.2017.
- Goshovs'ka AV, Byrchak IV, Goshovs'kyj VM. *Bukovyn Med Vistn* 2016; 20(3): 49-52.
- Bjornstrom L, Sjoberg M. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 833-842. doi: 10.1210/me.2004-0486.
- Bechi N, Ietta F, Romagnoli R, et al. *Toxicol Sci* 2006; 93: 75-81. doi: 10.1093/toxsci/kf043.
- Di WL, Lachelin GC, McGarrigle HH, et al. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 671-679.
- Holinka CF, Diczfalusy E, Coelingh Bennink HJ. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 110: 138-143. doi: 10.1016/j.jsbmb.2008.03.027.

44. Groothuis PG, Dassen HH, Romano A, Punyadeera C. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 405-417. doi: 10.1093/humupd/dmm009.
45. Punyadeera C, Dassen H, Klomp J, et al. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 239-250.
46. Corcoran JJ, Nicholson C, Sweeney M, et al. *Mol Hum Reprod* 2014; 20: 433-441. doi: 10.1093/molehr/gat095.
47. Bukovsky A, Cekanova M, Caudle MR, et al. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 13.
48. Gambino YP, Maymo JL, Perez-Perez A, et al. *Biol Reprod* 2010; 83: 42-51. doi: 10.1095/biolreprod.110.083535.
49. Pang WW, Hartmann PE. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2007; 12: 211-221. doi: 10.1007/s10911-007-9054-4.
50. Butte NF. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1256S-1261S. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1256s.
51. Wang WS, Liu C, Li WJ, et al. *Placenta* 2014; 35: 30-36. doi: 10.1016/j.placenta.2013.10.018.
52. Kumar P, Kamat A, Mendelson CR. *Mol Endocrinol* 2009; 23: 784-793. doi: 10.1210/me.2008-0371.
53. Coia R, Martul P, Algorta J, et al. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 620-626. doi: 10.1080/09513590601012587.
54. Mucci LA, Lagiou P, Tamimi RM, et al. *Cancer Causes Control* 14: 311-318.
55. Mucci LA, Lagiou P, Hsieh CC, et al. *BJOG* 2004; 111:989-995. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00232.x.
56. Kirkegaard I, Henriksen TB, Uldbjerg N. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 341-347.
57. Odibo AO, Zhong Y, Longtine M, et al. *Placenta* 2011; 32: 333-338. doi: 10.1016/j.placenta.2011.01.016.
58. Chafetz I, Kuhnreich I, Sammar M, et al. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: e31-e37. doi: 10.1016/j.ajog.2007.02.025.
59. Than NG, Balogh A, Romero R, et al. *Front Immunol* 2014; 5: 348. doi: 10.3389/fimmu.2014.00348.
60. Kyriakakou M, Malamitsi-Puchner A, Militsi H, et al. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 343-348. doi: 10.1530/EJE-07-0692.
61. Savvidou MD, Sotiriadis A, Kaihura C, et al. *Clin Sci (Lond.)* 2008; 115: 219-224. doi: 10.1042/CS20070409.
62. Fasshauer M, Bluher M, Stumvoll M, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 434-439. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02751.x.
63. Agrogiannis GD, Sifakis S, Patsouris ES, Konstantinidou AE. *Mol Med Reports* 2014; 10: 579-584. doi: 10.3892/mmr.2014.2258.
64. Netchine I, Azzi S, Le Bouc Y, Savage MO. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 181-190. doi: 10.1016/j.beem.2010.08.005.
65. Gorbach TV, Denisenko SA, Martynova SN, Gopkalo VG. Funkcional'naja biohimija sistemy mat'-placenta-plod: metod. ukaz. dlja studentov II kursa med. fakul'teta, *Har'kov*, 2013: 64 p.
66. Krasnopol'skij VI, Logutova LS, Petruhin VA. *Ros Vestn akush-ginek* 2008; 2: 87-95.
67. Murashko LE. Placentarnaja nedostatochnost'. Aktual'nye voprosy patologyy rodov, ploda, novorozhdenного: Posobye dlja vrachej, *Moskva*, 2003: 38-45.
68. Abramchenko VV, Shabalov NP. Klynicheskaja perynatologija, *Petrozavodsk*, 2004.
69. Lihachov VK, Petrenko JuV. Problemy, dostizhenija i perspektivy mediko-biologicheskikh nauk i prakticheskogo zdavoohranenija, *Simferopol'*, 2009; 145(3): 151-155.
70. Patel R, Moffatt JD, Mourmoura E, et al. *J Physiol* 2017; 595(6): 2065-2084. doi: 10.1113/JP273350.
71. Jakovleva LV, Zajchenko GV, Cipkun AG, et al. Doklinichne vivchennja likars'kih zasobiv, priznachenih dlja likuvannja placentarnoi disfunkcii: metod. Rekomendacii, *Kiiv*, 2009.
72. Kocabin NV, Makarchuk OM. *Zdorov'e Zhenshhiny* 2015; 5(101): 150-153.
73. Settiyanan T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, et al. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(13): 2093-2097. doi: 10.3109/14767058.2015.1075503.
74. Bagot CN, Leishman E, Onyiaodike CC, et al. *Thromb Res* 2019; 178: 47-53. doi: 10.1016/j.thromres.2019.03.015.

**ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОКРИННОЇ ФУНКЦІЇ
ПЛАЦЕНТИ САМИЦЬ РІЗНОГО ВІКУ
З ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ
(огляд літератури та власні дослідження)**

Селюкова Н. Ю.^{1,2}, Місюра К. В.¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;

² Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
seliukova_nat@ukr.net

Огляд літератури присвячено гормональній регуляції одного з провізорних органів — плаценти. Плацента — це багатофункціональний орган, що забезпечує оптимальне зростання плоду та його функціонування. При дисфункції фетоплацентарного комплексу (ФПК) може розвиватися так звана фетоплацентарна недостатність (ФПН), яка призводить до порушень гемодинамічної, транспортної, дихальної, метаболічної та ендокринної функцій плаценти.

Основною функцією плаценти є здатність синтезувати важливі гормони та медіатори. В клініці використовують показники рівня плацентарних гормонів для діагностики того чи іншого захворювання у плода. Функцію ФПК характеризує концентрація естріолу, так як при стражданні плода, обумовленого ФПН, знижується продукція цього гормону його печінкою. Стан плаценти під час другої половини вагітності найбільше характеризує рівень прогестерону в крові, його рівень знижується на фоні порушення дозрівання плаценти. Високий ризик виникнення ФПН є у жінок дуже молодого та зрілого репродуктивного віку. Саме тому в наших дослідженнях ми вирішили дослідити та порівняти прогестерон та естріол в залежності від віку матері. Нами в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» проведено комплексне експериментальне дослідження стосовно цього питання. Для вирішення цієї проблеми у нашому інституті розроблена і пропонується нова фармацевтична композиція яка повинна сприяти не тільки корекції ФПН, але й мати профілактичне значення щодо збереження репродуктивного потенціалу у дорослому віці. Для цього використовували щурів популяції Вістар, двох вікових груп. Моделювали експериментальну ФПН, після, проводили корекцію фармкомпозицією.

Проведене нами дослідження дозволило встановити, що ФПН по різному впливає на самок різних вікових груп. Експериментально доведено, що у вагітних самок молодого репродуктивного віку при наявності ФПН спостерігається суттєве зниження рівнів прогестерону та естріолу. У зрілих тварин, вагітність яких ускладнена ФПН, спостерігаються майже невідмінні від інтактної групи тварин рівні прогестерону та естріолу, що може свідчити про запуск компенсаторно пристосувальних реакцій організму. Розроблена фармацевтична композиція нормалізує рівні прогестерону та естріолу у самок щурів молодого репродуктивного віку на тлі ФПН.

Ключові слова: фетоплацентарна недостатність, плацента, фармакологічна корекція перебігу вагітності, прогестерон, естріол.

**PECULIARITIES OF THE ENDOCRINAL FUNCTION
OF PLACENTA OF MALES OF DIFFERENT AGE
WITH FETOPLACENTAL FAILURE
(literature review and own research)**

N. Yu. Seliukova^{1,2}, K. V. Misiura¹

¹ SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine»,
Kharkiv, Ukraine;

² National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine
seliukova_nat@ukr.net

The review of the literature is devoted to the hormonal regulation of one of the transitional organs — the placenta. The placenta is a multifunctional organ that ensures optimal growth of the fetus and its functioning. In dysfunction of the fetoplacental complex (FPC), so-called fetoplacental insufficiency (FPI) can develop, which lead to disorders of hemodynamic, transport, respiratory, metabolic and endocrine function of the placenta.

The main function of the placenta is the ability to synthesize important hormones and mediators. The clinic uses indicators of the level of placental hormones to diagnose a particular disease in the fetus. The function of FPC is characterized by the concentration of estriol, since the suffering of the fetus due to FPI, the production of this hormone by his liver decreases. The state of the placenta during the second half of pregnancy is most characterized by the level of progesterone in the blood, the level of the latter is also significantly reduced, which occurs against the background of impaired maturation of the placenta.

It is known that women with a very young and mature reproductive age are at high risk of developing ESRD. The use of medications during pregnancy is progressively increasing, with more and more pregnant women requiring pharmacotherapy. That is why in our research we decided to study and compare progester-

rone and estriol depending on the mother's age. At the State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine» we conducted a comprehensive experimental study on this issue.

To solve this problem, a new pharmaceutical composition has been developed and offered at our institute, which should contribute not only to the correction of FPI but also to preventive value in preserving the reproductive potential in adulthood. Wistar rats of two age groups were used for this purpose. The experimental FPI was simulated, afterwards, the correction by the pharmaceutical composition was performed.

Our research has allowed us to establish that FPI has different effects on females of different age groups. It has been experimentally demonstrated that in pregnant women of young reproductive age there is a significant decrease in progesterone and estriol levels in the presence of FPI. In mature animals whose pregnancy is complicated by FPI, progesterone and estriol levels, which are almost indistinguishable from the intact group of animals, are observed, which may indicate the initiation of compensatory adaptive reactions of the organism. Developed at the State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine» pharmaceutical composition normalizes progesterone and estriol levels in rats of young reproductive age against FPI.

Key words: fetoplacental insufficiency, placenta, pharmacological correction of pregnant, progesterone, estriol.

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПЛАЦЕНТЫ САМОК РАЗНОГО ВОЗРАСТА С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (обзор литературы и собственные исследования)

Селюкова Н. Ю.^{1,2}, Мисюра К. В.¹

¹ ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков, Украина;

² Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина
seliukova_nat@ukr.net

Обзор литературы посвящен гормональной регуляции одного из провизорных органов — плаценты. Плацента — это многофункциональный орган, обеспечивающий оптимальный рост плода и его функционирование. При дисфункции фетоплацентарного комплекса (ФПК) может развиваться так называемая фетоплацентарная недостаточность (ФПН), которая приводит к нарушениям гемодинамической, транспортной, дыхательной, метаболической и эндокринной функций плаценты.

Основной функцией плаценты является способность синтезировать важные гормоны и медиаторы. В клинике используют показатели уровня плацентарных гормонов для диагностики того или иного заболевания у плода. Функцию ФПК характеризует концентрация эстриола, так как при страдании плода, обусловленного ФПН, снижается продукция этого гормона его печенью. Состояние плаценты во время второй половины беременности характеризует уровень прогестерона в крови, на фоне нарушения созревания плаценты уровень этого гормона существенно снижается. Известно, что высокий риск возникновения ФПН возможен у женщин очень молодого и зрелого репродуктивного возраста. Именно поэтому в наших исследованиях мы решили исследовать и сравнить прогестерон и эстриол в зависимости от возраста матери. Нами в ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины» проведено комплексное экспериментальное исследование. Для решения этой проблемы разработана и предлагается новая фармацевтическая композиция которая должна способствовать не только коррекции ФПН, но и иметь профилактическое значение для сохранения репродуктивного потенциала во взрослом возрасте. Для этого использовали крыс популяции Вистар, двух возрастных групп. Моделировали экспериментальную ФПН, после, проводили коррекцию фармкомпозицией.

Проведенные нами исследование позволили установить, что ФПН по-разному влияет на самок разных возрастных групп. Экспериментально доказано, что у беременных самок молодого репродуктивного возраста при наличии ФПН наблюдается существенное снижение уровней прогестерона и эстриола. У зрелых животных, беременность которых осложнена ФПН, наблюдаются почти неотличимые от интактной группы животных уровни прогестерона и эстриола, что может свидетельствовать о запуске компенсаторных реакций организма. Разработанная фармацевтическая композиция нормализует уровни прогестерона и эстриола у самок крыс молодого репродуктивного возраста на фоне ФПН.

Ключевые слова: фетоплацентарная недостаточность, плацента, фармакологическая коррекция беременностей, прогестерон, эстриол.