

## **ДИСБАЛАНС ГОРМОНІВ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ ЯК ФАКТОР РОЗВИТКУ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ**

**П.Ю. Токар, І.В. Каліновська**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Ключові слова:** передчасні пологи, вагітність, гормони.

Буковинський медичний вісник. 2023. Т. 27, № 3 (107). С. 10-14.

**DOI:** 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2

**E-mail:**  
tokar.petro@bsmu.edu.ua

**Резюме.** Попри достатню вивченість патогенетичних факторів розвитку передчасних пологів, на даний час відсутня єдина точка зору щодо особливостей патогенезу порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу при цьому ускладненні вагітності, не розроблені єдині методичні підходи до ранньої діагностики, відсутні стандарти обстеження і лікування вагітних з виявленими порушеннями.

**Мета роботи** - дослідити рівень гормонів ФПК у вагітних групи ризику розвитку передчасних пологів.

**Матеріал і методи.** До основної групи увійшли вагітні з проявами дисфункції плаценти та невиношуванням в анамнезі (50 жінок), до контрольної групи - 50 здорових вагітних.

Визначення гормонів (прогестерону, естрадіолу, плацентарного лактогену) здійснювалося методом твердофазного імуноферментного аналізу. Дослідження виконували на імуноферментному аналізаторі згідно з інструкціями до вказаних наборів реактивів.

**Результати.** Для вивчення змін гормональної функції плацентарної системи у вагітних із загрозою передчасних пологів визначали вміст гормонів естрадіолу, прогестерону та плацентарного лактогену під час вагітності. Характерно, що концентрація естрадіолу в сироватці крові вагітних основної групи нижче норми протягом усього періоду вагітності. Це призводить до зниження синтезу естрогенів і прогестерону жовтим тілом яєчника, а потім і плацентою. Зниження рівня цих гормонів, які беруть безпосередню участь у перебігу основних біохімічних і фізіологічних процесів у м'язах матки, призводить до підвищення скорочувальної активності міометрія, що, у свою чергу, проявляється явищами дисфункції плаценти та передчасними пологами.

**Висновок.** Дослідження рівнів гормонів фетоплацентарного комплексу у вагітних групи ризику дозволить прогнозувати розвиток передчасних пологів.

## **HORMONE IMBALANCE OF FETOPLACENTAL COMPLEX AS A FACTOR OF PREMATURE BIRTH**

**Tokar P., Kalinowska I.**

**Key words:** premature birth, pregnancy, hormones.

Bukovinian Medical Herald.

2023. V. 27, № 3 (107). P. 10-14.

**Resume.** Despite the sufficient study of the pathogenetic factors of preterm birth, there is currently no consensus on the peculiarities of the pathogenesis of disorders of the functional state of the fetoplacental complex in this complication of pregnancy, no unified methodological approaches to early diagnosis have been developed, and there are no standards for the examination and treatment of pregnant women with detected disorders.

**The purpose of the work.** To investigate the level of FPC hormones in pregnant women at risk of preterm birth.

**Materials and methods.** The main group consisted of pregnant women with signs of placental dysfunction and a history of miscarriage (50 women). The control group consisted of 50 healthy pregnant women. Determination of hormones (progesterone, estradiol, placental lactogen) was carried out by the method of solid-phase enzyme immunoassay. The research was performed on an enzyme-linked immunosorbent assay according to the instructions for the specified sets of reagents.

**Results.** The content of the hormones estradiol, progesterone and placental lactogen

during pregnancy was determined to study the changes in the placental system hormonal function of pregnant women with a threat of premature birth. The concentration of estradiol in the blood serum of pregnant women of the main group was below the norm during the entire pregnancy period. It leads to a decrease in estrogens and progesterone synthesis by the corpus luteum of the ovary, and then by the placenta. A reduction of these hormone levels, which take a direct part in the flow of basic biochemical and physiological processes in the muscles of the uterus, leads to an increase in the contractile activity of the myometrium, which is shown by the phenomena of placental dysfunction and premature birth.

**Conclusion.** Studying the levels of hormones of the fetoplacental complex in pregnant women at risk will allow predicting the development of premature birth.

**Вступ.** Основними завданнями сучасного акушерства є створення оптимальних умов для забезпечення повноцінної репродуктивної реалізованості жінки, збереження її здоров'я та допомога у народженні здорових дітей. Зменшення народжуваності та зростання смертності, які спостерігаються в Україні, значною мірою зумовлені соціально-економічними причинами (нестабільною економічною ситуацією, вираженим психоемоційним напруженням, зниженням рівня та якості життя) і повинні вирішуватись комплексно, а не лише медичними заходами. Проте в цих умовах першочерговим завданням є зниження перинатальної захворюваності та смертності. Попри низку блискучих досягнень в акушерстві, найважливішим з яких є зниження материнської та перинатальної захворюваності та смертності, спостерігається постійне поступове збільшення кількості передчасних пологів, що зумовлено анатомо-фізіологічними порушеннями фетоплацентарної системи, зокрема у жінок з обтяженим акушерсько-гінекологічним та соматичним анамнезом, а також ускладненим перебігом вагітності.

Попри певне зниження показника перинатальної смертності недоношених дітей в Україні за останніх кілька років, цифри все одно залишаються високими порівняно з іншими економічно розвиненими країнами і перевищує 12%. Не менш важливим із медико-соціальної точки зору є все ще досить високий рівень перинатальної захворюваності недоношених дітей. Попри достатню вивченість патогенетичних факторів розвитку передчасних пологів, на даний час відсутня єдина точка зору щодо особливостей патогенезу порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу при цьому ускладненні вагітності, не розроблені єдині методичні підходи до ранньої діагностики, відсутні стандарти обстеження і лікування вагітних із виявленими порушеннями.

**Мета роботи** - дослідити рівень гормонів ФПК у вагітних групи ризику розвитку передчасних пологів.

**Матеріал і методи.** До основної групи увійшли вагітні з проявами дисфункції плаценти та невиношуванням в анамнезі (50 жінок), до контрольної групи - 50 здорових вагітних.

Визначення гормонів (прогестерону, естрадіолу, плацентарного лактогену) здійснювалося методом твердофазного імуноферментного аналізу. Дослідження виконували на імуноферментному аналізаторі згідно з інструкціями до вказаних наборів реактивів.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Плацентарний комплекс має надзвичайно важливий вплив на нормальний перебіг вагітності, оскільки виробляє низку функціонально активних білків та гормонів. Формування фетоплацентарної недостатності, спричиненої порушенням фізіологічної взаємодії між материнським, плацентарним і плодовим складовими ФПК, зумовлює різні прояви невиношування вагітності, зокрема і передчасних пологів у вагітних цієї групи ризику. Одночасно розвиваються дистрофічні зміни в плаценті, що супроводжуються порушенням її ферментативної та гормональної функції. Для вивчення змін гормональної функції плацентарної системи у вагітних із загрозою передчасних пологів визначали вміст гормонів естрадіолу, прогестерону та плацентарного лактогену під час вагітності. Контрольну групу склали вагітні з неускладненим перебігом вагітності. Аналіз зміни показників естрадіолу у вагітних досліджуваних груп (основної та контрольної) показав вірогідну різницю.

Отримані дані спостереження представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

**Рівень естрадіолу (нмоль/л) у сироватці крові вагітних дослідних груп**

Основна група	37,82±4,57
Контрольна група	66,45±5,43

Як видно з даних у таблиці, між вагітними основної та контрольної груп зафіксовані достовірні відмінності в концентрації естрадіолу. Типово, що рівень естрадіолу в сироватці крові вагітних основної групи був нижчим за нормальний протягом усієї вагітності. Гормональна регуляція обмінних процесів в організмі вагітної, росту та органогенезу плода і характерних змін, у репродуктивних органах, зокрема в матці, здійснюється ендокринною функцією системи мати-плацента-плід, де провідні ролі належать гормонам плаценти при активній участі гормонів плода. Розлади гормональної функції плаценти, про які можна судити на основі визначення рівня синтезованих нею гормонів, є патогенетичною основою багатьох акушерських патологій, зокрема і передчасних пологів. З вище сказаного можна дійти висновку, що діагностика ускладнень вагітності та пологів повинна бути основана в першу чергу на вимірюванні гормонів плаценти і фетоплацентарного комплексу (ФПК). На превеликий жаль, фізіологічна роль окремих гормонів плаценти в забезпеченні нормального перебігу вагітності ще не до кінця вивчена. Функції плаценти

## Оригінальні дослідження

характеризуються автономністю регуляції, тобто накопичення кінцевих продуктів інгібує ферменти, які перетворюють субстрати в системі. Однак є повідомлення також про роль плода в регуляції синтезу плацентарних гормонів. Мова йде зокрема про естрогени. Завдяки утворенню в плаценті з попередників, що

виникають в організмі плода, естрогени вагітних є продуктом однієї системи ФПК. Інтенсивність утворення і кількість естрогену, що продукується, регулюється станом надниркових залоз плода і прямо корелює з кількістю попередників андрогенів, котрі надходять у плаценту. Таким чином, рівень естрогенів характеризує функціональний стан не тільки самої плаценти, але й плода. У разі патологічного перебігу гестаційного процесу або загрозового для життя плода стану часто спостерігається зниження вироблення естрогенів, що може бути одним із ключових предикторів передчасних пологів. Одночасне виділення декількох гормонів слід вважати більш інформативним для оцінки функціонального стану плаценти і гомеостазу плода. У пізньому фетальному періоді у крові жінок основної групи спостереження рівень естрадіолу в середньому на 65% нижчий, ніж у контрольній групі. Тому за аналізом змін рівня естрадіолу в крові вагітних можна простежити виражене його зниження. Як наслідок, в основній групі вагітних з'являються клінічні ознаки дисфункції плаценти, такі, як загроза викидня, кровомазання та передчасні пологи. Нестача естрогенів пригнічує утворення і знижує активність ферментних систем, гальмує енергетичний обмін, накопичення глікогену і АТФ та підвищує скоротливість матки. Порушується перша хвиля інвазії трофобласта, що призводить до неповної і неповноцінної гестаційної перебудови спіральних артерій. Судинна стінка не повністю заміщується фібриноідом, а такі судини не здатні повноцінно забезпечувати безперервне артеріальне кровопостачання міжворсинчастого простору. У результаті матково-плацентарна ділянка і сформована плацента не готові до адекватного забезпечення потреб плода, що активно росте та розвивається. Ендокринна функція плаценти не реалізується повною мірою. Концентрація естрадіолу в крові вагітних у пізньому фетальному періоді становила  $37,82 \pm 4,57$  нмоль/л в основній групі, що в 1,8 раза менше, ніж у контрольній групі ( $66,55 \pm 7,23$  нмоль/л). Зниження концентрації естрадіолу в крові в цей період пов'язане з поступовим прогресуючим виснаженням компенсаторних можливостей плаценти і розвитком дисфункції плаценти. Вищевказане підтверджують і гістологічні зміни в плаценті, а саме: ущільнення строми мікроворсин, атрофія синцитіотрофобласта, що призводить до зниження гормональної та трофічної функції плаценти. Це призводить до зменшення вироблення естрогенів і прогестерону в жовтому тілі яєчників і, відповідно, у плаценті. Зниження показників цих гормонів, що регулюють перебіг основних біохімічних і фізіологічних процесів у міометрії, призводить до підвищення його скоротливої активності, що, у свою чергу, виражається розвитком плацентарної дисфункції та передчасних пологів. Вміст плацентарного лактогену в плазмі крові

вагітних групи ризику був нижчим, ніж у контрольній групі.

Таблиця 2

## Рівень плацентарного лактогену (мг/л) у вагітних (M±m)

Пізній фетальний період	
Основна група	$1,45 \pm 0,654$
Контрольна група	$8,236 \pm 0,887$

У ході проведеного дослідження встановлено, що вміст плацентарного лактогену в плазмі крові вагітних групи ризику значно знижений. У третьому триместрі вагітності низький рівень плацентарного лактогену спричиняє затримку розвитку плода і невідповідність його внутрішньоутробної маси гестаційному терміну. Крім того, найбільше відставання рівня ПЛ від нормальних значень для даного терміну гестації спостерігалось в пізньому фетальному періоді у жінок з явищами дистресу плода, що є показником зриву компенсаторних механізмів плаценти в третьому триместрі вагітності за наявності дисфункції плаценти.

Отримані зміни рівня прогестерону в сироватці крові вагітних наведені в таблиці 3

Таблиця 3

## Рівень прогестерону (нмоль/л) у сироватці крові вагітних (M±m)

Групи	Пізній фетальний період
Основна	$115,0 \pm 2,15$
Контрольна група	$327,2 \pm 62,5$

Аналіз показав, що рівень прогестерону в крові вагітних основної групи був нижчим, ніж у жінок контрольної групи. Прогестерон – це основний гормон, що підтримує вагітність та забезпечує її збереження і, як відомо, сприяє гіперполяризації мембран клітин міометрія та пригнічує його скоротливу активність. За умов функціональної неповноцінності трофобластів відбуваються розлади синтезу та секреції, що призводить до зниження утворення прогестерону в жовтому тілі яєчника, а також у плаценті. Це, у свою чергу, зумовлює передчасне переривання вагітності та передчасні пологи. У пізньому фетальному періоді на тлі дисфункції плаценти концентрація прогестерону в крові вагітних основної групи знижується порівняно з контролем (у середньому на 35,2%). Відбувається це внаслідок поступового зниження компенсаторних можливостей фетоплацентарного комплексу. Отже, зниження рівня прогестерону в сироватці крові вагітних зумовлює розлади матково-плацентарного кровообігу внаслідок посилення скоротливої активності міометрія. Це, у свою чергу, призводить до гіпоксії внутрішньоутробного плода. Також виражене зниження рівня прогестерону в крові вагітних і періодичне посилення скоротливої активності міометрія спричиняє ранній початок пологової діяльності та передчасні пологи. У свою чергу, це призводить до підвищення показників перинатальної захворюваності та смертності.

## Висновки

Таким чином, дослідження рівня гормонів ПФК у вагітних групи ризику щодо загрози виникнення передчасних пологів дозволяє прогнозувати передчасне завершення гестаційного процесу. Визначення патерну гормонопродукуючої функції плацентарного комплексу дозволить об'єктивно оцінити тяжкість цього стану та призначити адекватне і своєчасне лікування, що в

перспективі зменшить відсоток перинатальних втрат.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому планується дослідити імуногістохімію плацент від вагітних групи ризику передчасних пологів та вивчити їх взаємозв'язок зі зміною рівня гомонів ФПК.

#### Список літератури.

1. Лаба ОВ. Профілактика порушень фетоплацентарного комплексу у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів (огляд літератури). Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;2:32-36.

2. Сенчук АЯ, Чермак ВІ, Заболотна АВ, Андрійчук ТП. Результати ехографії фетоплацентарного комплексу у вагітних із ускладненим перебігом гестації. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології 2021;1:138-43.

3. Геряк СМ, Петренко НВ, Добрянська ВЮ. Плацентарні фактори розвитку передчасних пологів у вагітних з коморбідною патологією. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;8:6-10.

4. Гошовська АВ, Гошовський ВМ, Микуляк ХВ. Показники гормонального стану плацентарного комплексу у жінок при багатоплідній вагітності. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019;18(2):11-15.

5. Lemish NY. Фетоплацентарний комплекс і «великі акушерські синдроми». Ukrainian Journal «Health of Woman». 2022;6:26-31.

6. da Fonseca EB, Damião R, Moreira DA. Preterm birth prevention. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020 Nov;69:40-49. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.003.

7. Jansen CHJR, van Dijk CE, Kleinrouweler CE, Holzschcher JJ, Smits AC, Limpens JCEJM, et al. Risk of preterm birth for placenta previa or low-lying placenta and possible preventive interventions: A systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Sep 2;13:921220. DOI: 10.3389/fendo.2022.921220.

8. McLindon LA, James G, Beckmann MM, Bertolone J, Mahomed K, Vane M, et al. Progesterone for women with threatened miscarriage (STOP trial): a placebo-controlled randomized clinical trial. Hum Reprod. 2023 Apr 3;38(4):560-68. DOI: 10.1093/humrep/dead029.

9. Faye-Petersen OM. The placenta in preterm birth. J Clin Pathol. 2008 Dec;61(12):1261-75. DOI: 10.1136/jcp.2008.055244.

10. Schoenmakers S, Aagaard K, Borenstein-Levin L, Kawaza K, van der Meeren LE, Mol BW, et al. Editorial: Preterm birth and placental pathology. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Apr 3;14:1168185. DOI: 10.3389/fendo.2023.1168185.

11. Mazor M, Hershkovitz R, Chaim W, Levy J, Sharony Y, Leiberman JR, et al. Human preterm birth is associated with systemic and local changes in progesterone/17 beta-estradiol ratios. Am J Obstet Gynecol. 1994 Jul;171(1):231-6. DOI: 10.1016/0002-9378(94)90474-x.

12. Montemor MS, Demarque GF, Rodrigues AS, Francisco RPV, de Carvalho MHB. Association between preterm births and socioeconomic development: analysis of national data. BMC Public Health. 2022 Nov 3;22(1):2014. DOI: 10.1186/s12889-022-14376-2.

13. Pisacreta E, Mannella P. Molecular and endocrine mechanisms involved in preterm birth. Gynecol Endocrinol. 2022 May;38(5):368-78. DOI: 10.1080/09513590.2022.2053519.

14. Danieli-Gruber S, Greenberg G, Shechter S, Romano A, Shmueli A, Barbash-Hazan S, et al. Association between progesterone treatment and neonatal outcome in preterm births: a retrospective analysis. J Obstet Gynaecol. 2022 Oct;42(7):2826-32. DOI: 10.1080/01443615.2022.2109950.

15. Couceiro J, Matos I, Mendes JJ, Baptista PV, Fernandes

AR, Quintas A. Inflammatory factors, genetic variants, and predisposition for preterm birth. Clin Genet. 2021 Oct;100(4):357-67. DOI: 10.1111/cge.14001.

#### References

Laba OV. Profilaktyka porushen' fetoplatsentarnoho kompleksu u zhinok iz ryzykom i zahrozoiu peredchasnykh polohiv (ohliad literatury) [Prevention of disorders of the fetoplacental complex in women with risk and threat of premature birth (literature review)]. Reproduktyvne zdorov'ia zhinky. 2021;2:32-6. (in Ukrainian).

2. Senchuk AIa, Chermak VI, Zabolotna AV, Andriichuk TP. Rezul'taty ekhohrafiї fetoplatsentarnoho kompleksu u vahitnykh iz uskladnenym perebihom hestatsii [Results of ultrasound of the fetoplacental complex in pregnant women with complicated course of gestation]. Aktual'ni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii. 2021;1:138-43. (in Ukrainian).

3. Heriak SM, Petrenko NV, Dobrians'ka VIu. Platsentarni faktory rozvytku peredchasnykh polohiv u vahitnykh z komorbidnoiu patolohiieiu [Placental factors in the development of premature birth in pregnant women with comorbid pathology]. Reproduktyvne zdorov'ia zhinky. 2022;8:6-10. (in Ukrainian).

4. Hoshovs'ka AV, Hoshovs'kyi VM, Mykuliak KhV. Pokaznyky hormonal'noho stanu platsentarnoho kompleksu u zhinok pry bahatoplidnii vahitnosti [Indicators of the hormonal state of the placental complex in women with multiple pregnancies]. Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurhiia. 2019;18(1):11-5. (in Ukrainian).

5. Lemish NY. Fetoplatsentarnyi kompleks i «velyki akusherski syndromy» [Fetoplacental complex and "major obstetric syndromes"]. Ukrainian Journal «Health of Woman». 2022;6:26-31. (in Ukrainian).

6. da Fonseca EB, Damião R, Moreira DA. Preterm birth prevention. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020 Nov;69:40-9. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.003.

7. Jansen CHJR, van Dijk CE, Kleinrouweler CE, Holzschcher JJ, Smits AC, Limpens JCEJM, et al. Risk of preterm birth for placenta previa or low-lying placenta and possible preventive interventions: A systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Sep 2;13:921220. DOI: 10.3389/fendo.2022.921220.

8. McLindon LA, James G, Beckmann MM, Bertolone J, Mahomed K, Vane M, et al. Progesterone for women with threatened miscarriage (STOP trial): a placebo-controlled randomized clinical trial. Hum Reprod. 2023 Apr 3;38(4):560-68. DOI: 10.1093/humrep/dead029.

9. Faye-Petersen OM. The placenta in preterm birth. J Clin Pathol. 2008 Dec;61(12):1261-75. DOI: 10.1136/jcp.2008.055244.

10. Schoenmakers S, Aagaard K, Borenstein-Levin L, Kawaza K, van der Meeren LE, Mol BW, et al. Editorial: Preterm birth and placental pathology. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Apr 3;14:1168185. DOI: 10.3389/fendo.2023.1168185.

11. Mazor M, Hershkovitz R, Chaim W, Levy J, Sharony Y, Leiberman JR, et al. Human preterm birth is associated with systemic and local changes in progesterone/17 beta-estradiol ratios. Am J Obstet Gynecol. 1994 Jul;171(1):231-6. DOI: 10.1016/0002-9378(94)90474-x.

12. Montemor MS, Demarque GF, Rodrigues AS, Francisco RPV, de Carvalho MHB. Association between preterm births and socioeconomic development: analysis of national data. BMC Public Health. 2022 Nov 3;22(1):2014. DOI: 10.1186/s12889-022-14376-2.

13. Pisacreta E, Mannella P. Molecular and endocrine mechanisms involved in preterm birth. Gynecol Endocrinol. 2022 May;38(5):368-78. DOI: 10.1080/09513590.2022.2053519.

14. Danieli-Gruber S, Greenberg G, Shechter S, Romano A,

**Оригінальні дослідження**

---

Shmueli A, Barbash-Hazan S, et al. Association between progesterone treatment and neonatal outcome in preterm births: a retrospective analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2022 Oct;42(7):2826-32. DOI: 10.1080/01443615.2022.2109950.

15. Couceiro J, Matos I, Mendes JJ, Baptista PV, Fernandes

AR, Quintas A. Inflammatory factors, genetic variants, and predisposition for preterm birth. *Clin Genet.* 2021 Oct;100(4):357-67. DOI: 10.1111/cge.14001.

**Відомості про авторів**

**Токар Петро Юрійович** – аспірант кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5862-4532>

**Каліновська Ірина Валентинівна** – д-р мед.наук, професор кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці, Україна. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4787-527X>

**Information about the authors**

**Tokar Petro Yuriyovych** – postgraduate student of the Department Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5862-4532>

**Kalinovska Iryna Valentynivna** – PhD in Medicine, Professor at the Department Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4787-527X>

*Надійшла до редакції 25.08.23  
Рецензент – доц. С.М. Ясніковська  
© П.Ю.Токар, І.В.Каліновська, 2023*