

DOI: 10.26693/jmbs05.03.432

УДК 611.018+611.665;615.256.54

Селюкова Н. Ю.<sup>1,2</sup>, Лар'яновська Ю. Б.<sup>2</sup>, Кустова С. П.<sup>1</sup>,  
Бойко М. О.<sup>1</sup>, Стороженко Г. В.<sup>2</sup>, Левашова В. М.<sup>3</sup>

## ДОСЛІДЖЕННЯ КОРИГУЮЧОГО ВПЛИВУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ГІСТОЛОГІЧНИЙ СТАН МАТКИ ВАГІТНИХ САМИЦЬ ЩУРІВ МОЛОДОГО ТА ЗРІЛОГО ВІКУ НА ТЛІ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

<sup>1</sup>ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,  
Харків, Україна

<sup>2</sup>Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

<sup>3</sup>Харківський національний медичний університет, Україна

seliukova\_nat@ukr.net

Фетоплацентарна недостатність – патологія вагітності у жінок репродуктивного віку, яка коливається від 30 % до майже 70 %. До групи високого ризику відносять жінок, які вперше народжують свою дитину у віці 35 років і старші. Значна частота фетоплацентарної недостатності серед патології вагітних диктує необхідність розробки і застосування на практиці ефективних і безпечних препаратів лікування. Тому пошук «ідеального» препарату, що мав би сприятливе співвідношення якості/ризик лікарського засобу та відповідав усім вимогам є актуальним.

*Мета дослідження* – встановити морфологічні особливості матки самок щурів різних вікових груп на тлі фетоплацентарної недостатності та порівняти з коригуючим впливом фармацевтичної композиції.

До дослідження залучали здорових статевозрілих самок щурів популяції Вістар, молодого і зрілого репродуктивного віку. Першою добою вагітності вважали день знаходження сперматозоїдів у ранкових вагінальних мазках. Було сформовано 8 груп по 7 вагітних самок: 1 та 2 – інтактні тварини молодого та зрілого віку; 3 та 4 – самки з експериментальною фетоплацентарною недостатністю відповідного віку; 5 та 6 – молоді та зрілі тварини з експериментальною фетоплацентарною недостатністю + фармацевтична композиція; 7 та 8 групи самки з фетоплацентарною недостатністю + дипіридамомол.

Хронічна експериментальна фетоплацентарна недостатність у самиць різного віку впливає на ендометрій матки, визиваючи вогнищеві реактивні структурно-дистрофічні зміни епітелію і строми. На тлі фетоплацентарної недостатності відбуваються зміни альтеративного характеру у губчастій тканині плацентарних площадок, зменшення васкуляризації. У міометричному сегменті плацентарної площадки кровonosні судини характеризуються малим

просвітом, певною звивистістю контурів, що може порушувати гестаційну трансформацію, призводячи до розвитку фетоплацентарної недостатності. Великої різниці у стані тканин матки вагітних самок щурів молодого і зрілого віку на тлі фетоплацентарної недостатності не помічено.

За виразністю коригуючої дії на стан матки вагітних самок щурів молодого та зрілого віку на тлі експериментальної фетоплацентарної недостатності фармкомпозиція та препарат порівняння дипіридамомол майже порівняні. Але у самиць з дипіридамомол були знайдені фрагменти тканини матки з так званим прирістом плаценти, залишки трофоспонгіуму фетальної частини плаценти, «вмонтовані» у губчасту тканину диску з розширеним просвітом судин та їх тонкою стінкою, що при пологах може призвести до великого крововиливу.

Лікувально-профілактичне введення досліджуваної ФК зменшує ознаки фетоплацентарної недостатності, покращує васкуляризацію ендометрію і тканин плацентарної площадки, збільшує наявність кровonosних судин у міометричному сегменті площадки з ознаками гестаційної трансформації – тобто зменшує «виразність» плацентарної недостатності.

**Ключові слова:** фетоплацентарна недостатність, матка, ранній та пізній репродуктивний вік, фармакологічна корекція, дипіридамомол.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Роботу виконано у рамках НДР «Вивчення наслідків впливу «пасивного тютюнопаління» матерів під час вагітності на сомато-ендокринний фенотип нащадків (експериментальне дослідження)», № державної реєстрації 0117U007187.

**Вступ.** Фетоплацентарна недостатність (ФПН) є дуже загрозливою патологією у жінок репродуктивного віку. Частота даного захворювання, за

різними літературними даними, коливається від 30 % до майже 70 % вагітних жінок [1, 2, 3]. Фетоплацентарний комплекс утворює єдину функціональну систему між організмом матері та плодом протягом усього гестаційного періоду. Він включає в себе сукупність двох самостійних організмів, об'єднаних спільною метою, завданням і кінцевим результатом – забезпечення нормального розвитку плоду. Дуже важливим в забезпеченні нормальної вагітності зі сторони матері є функціонування матки, зі сторони плоду – плаценти. При дисфункції цих двох органів можливий такий прояв як ФПН, яка в подальшому негативно віддзеркалюється на стані та функціонуванні плода [4].

До групи високого ризику відносять жінок які перше народжують свою дитину у віці 35 років і старші. Першою причиною є фізіологічне зниження статевих гормонів з віком, другою – стан матки, тому що з віком у жінок виявляється багато хвороб патології матки (ендометріоз, гіоплазія міометрію, вади розвитку матки) [5, 6].

Значна частота ФПН серед патології вагітних диктує необхідність розробки і застосування на практиці ефективних і безпечних препаратів. Так, є базова терапія, яка враховує призначення препаратів з додаванням конкретного засобу, що направлений на усунення чинника, який сприяє розвитку цього захворювання або його супутніх патологічних станів. Деякі препарати для лікування вагітних жінок можуть бути небезпечні, але їх користь перевищує можливий ризик для здоров'я майбутньої дитини.

Основною ланкою в нормалізації функції плаценти є поліпшення матково-плацентарного кровоплину, що досягається застосуванням комплексу судинорозширювальних засобів або препаратів, які зменшують тонус матки, в поєднанні із заходами, спрямованими на нормалізацію мікроциркуляції і реологічних властивостей крові. До найбільш розповсюджених діючих речовин цієї фармакотерапевтичної групи належать дипіридабол, пентоксифілін, актовегін та гепарин [7, 8].

Комплексна терапія ФПН передбачає використання засобів, що поліпшують газообмін і метаболізм плаценти, у першу чергу це препарати амінокислот – аргініну, карнітину, фосфоліпідів - есенціале, комплекс вітамінів та мінералів (α-токоферолу ацетат, фолієва кислота, магній), антиоксидантів – тіотриазолін, кислота янтарна та інші [9, 10].

Як експериментальні дослідження, так і практичне використання препаратів у клініці свідчать про те, що їх призначають окремо один від одного у рамках комплексного лікування на різних етапах вагітності або до неї.

Однотимчасний прийом великої кількості лікарських препаратів навіть і у терапевтичних дозах має

низку недоліків різного характеру. Із позицій економії – покупка монопрепаратів може серйозно «вдарити по кишені», з точки зору зручності – необхідним є дотримання постійного графіку прийому різних препаратів.

Тому для лікування ФПН обґрунтованим є використання одного-єдиного препарату, що об'єднує в одній лікарській формі всі необхідні активні фармацевтичні інгредієнти в збалансованій кількості, які можуть впливати на декілька ланок патогенезу та мають мінімальну кількість побічних ефектів.

Однак, асортимент на фармацевтичному ринку гравідопротекторів, які б поєднували всі вищепераховані властивості обмежені. Тому пошук «ідеального» препарату, що мав би сприятливе співвідношення якості/ризик лікарського засобу та відповідав усім вимогам, є актуальним.

**Мета дослідження** – встановити морфологічні особливості матки самок шурів різних вікових груп на тлі фетоплацентарної недостатності та порівняти з коригуючим впливом фармацевтичної композиції.

**Матеріал та методи дослідження.** Експериментальні тварини утримувалися у стандартних умовах виварію ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» при природному освітленні та раціоні, рекомендованому для даного виду тварин, і питному режимі *ad libitum*.

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) [11], та «Положення про Комітет з питань етики (біоетики)», 2012 [12].

До дослідження залучали здорових статевозрілих самок шурів популяції Вістар, молодого (3-4 місяця) і зрілого (8-10 місяців) репродуктивного віку, з нормальним чотирьох-п'яти денним 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 яким додавали до їжі фармацевтичну композицію, яка містить нефетотоксичні активні фармацевтичні інгредієнти із груп базової терапії ФПН, а саме аміно- та дикарбонові кислоти, вітаміни та дипіридабол.

- Групи 7 та 8 сформували самки відповідного віку з ФПН, яким додавали до їжі препарат порівняння – дипіридабол.

Запропонована нами фармкомпозиція складається з чотирьох препаратів. Перший – дипіридабол – має м'яку судинорозширювальну дію завдяки чому покращує мікроциркуляцію. Другий препарат – янтарна кислота – є універсальним проміжним метаболітом та учасником енергетичного і пластичного обміну клітини. Третя складова фармкомпозиції – амінокислота аргініну гідрохлорид, є попередником оксиду азоту та сприяє також розширенню судин і підсилює їх кровонаповнення. Четверта складова – фолієва кислота, має антитератогенну дію, сприяє нормальному дозріванню і функціонуванню плаценти.

Дипіридабол – препарат порівняння, який найчастіше використовується при ФПН. Відноситься до групи антитромботичних засобів завдяки тому, що він має антиагрегантну, ангіопротекторну, а також помірну судинорозширювальну дію.

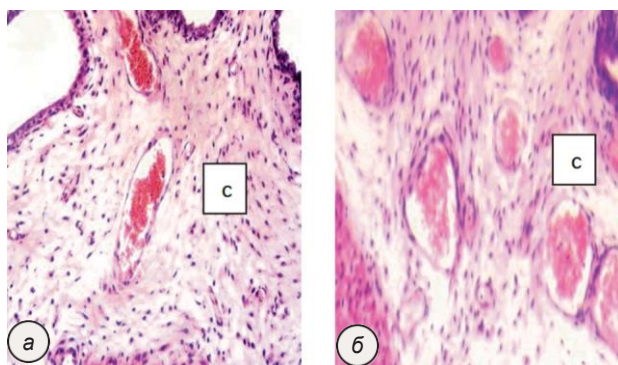
Моделювання ФПН проводили шляхом щоденного підшкірного введення самкам з 12 по 18 день вагітності 50 % олійного розчину тетрахлорметану в дозі 2 мл/кг маси тіла. Аналогічні фрагменти стінки рогу матки молодих і зрілих вагітних самок щурів, яким за день до, на тлі, та наступний день після введення тетрахлорметану (11–19 день гестації) вводили «фармкомпозицію» або препарат порівняння дипіридабол. Забір матеріалу на гістологічне дослідження у всіх контрольних і дослідних тварин проводили на 20 день від дня реєстрації вагітності. Зразки фіксували у 10 % розчину формаліну, проводили по спиртах зростаючої міцності, заливали у парафін. Блоки зі зразками різали на санному мікротомі, зрізи товщиною 5-6 мкм монтували на предметне скло, фарбували гематоксиліном та еозином [13]. Перегляд мікропрепаратів проводили під світловим мікроскопом Granum, мікрофотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum DCM 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

У молодих та репродуктивно зрілих самок на всіх досліджених мікропрепаратах матки з фізіологічним перебігом вагітності розрізнялися зони розташування плодів (плацентарні площадки) та міжплодові зони. У міжплодовій зоні чітко різнилися 3 оболонки: ендометрій, міометрій та серозна оболонка.

Слизова оболонка була представлена одношаровим кубічним епітелієм і власною слизовою пластинкою. Строма (власна пластинка) подана пухкою волокнистою тканиною з різними за виразністю ознаками набряку і лімфостазу, апікальний край

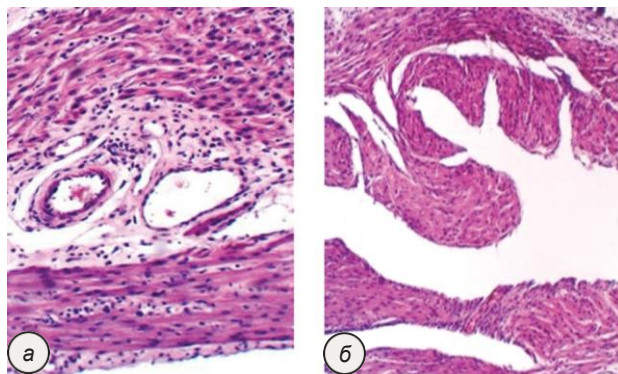
клітин часто розпушений. Стан судинної стінки без помітних змін (рис. 1).



**Рис. 1.** Фрагмент ендометрію міжплодової зони матки самки щура з фізіологічним перебігом вагітності молодого (а) і зрілого (б) віку на 20 день гестації. Строма (с) з ознаками набряку, лімфостазу, містить багато клітин фібробластичного ряду та достатньо повнокровних тонкостінних кровеносних судин. Забарвл. гематоксилін-еозин. х250

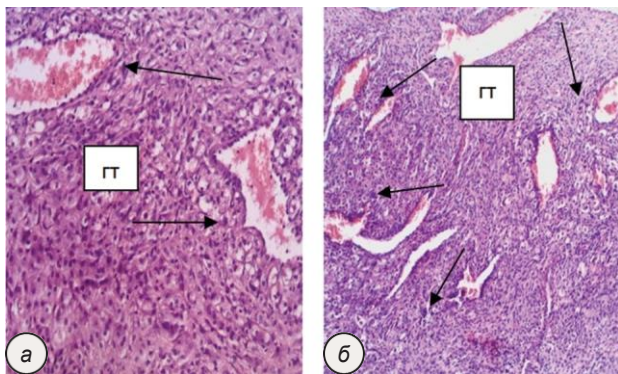
Міометрій міжплодових зон подано жмутками гладеньких м'язових волокон, що мали різну спрямованість, розподілених тонкими сполучнотканинними прошарками. Добре розрізнялися шари міометрію. Гладком'язові клітини у жмутках гіпертрофовані, межа між ними достатньо чітка, ядра мали овально-видовжену форму. У вагітних самок зрілого віку м'язові шари міометрію візуально більші за об'ємом. У судинному шарі видно різні за величиною повнокровні кровеносні судини. Судинна стінка та ендотеліальна вистілка, стан еритроцитів у просвіті судин на погляд були не змінені (рис. 2).

У зоні плацентарної площадки було видно, що на внутрішній поверхні розташовані децидуальні клітини під нею розташована тканина, яка за структурою нагадувала губчасту тканину материнської



**Рис. 2.** Фрагмент міометрію міжплодової зони матки самки щура з фізіологічним перебігом вагітності молодого (а) і зрілого (б) віку на 20 день гестації. Чітко розрізняються шари міометрію, кровеносні судини судинного шару нормального кровонаповнення. Забарвл. гематоксилін-еозин. а - х250, б-в – х100

частини плаценти. Кровоносні судини достатньо повнокровні, з широким просвітом. По краях і в зоні дна губчастої тканини видно невеликі жмутки гладеньких м'язових волокон (рис. 3). На межі м'язового шару і губчастої тканини спостерігали судини з тонкою стінкою, вистелені одним шаром ендотеліальних клітин, з широким просвітом, в деяких з них видно еритроцити. У вагітних самок щурів зрілого віку об'єм губчастої тканини і ширина міометрального сегмента плацентарної площадки візуально здавалися більшими ніж у молодих вагітних самок того ж строку гестації.

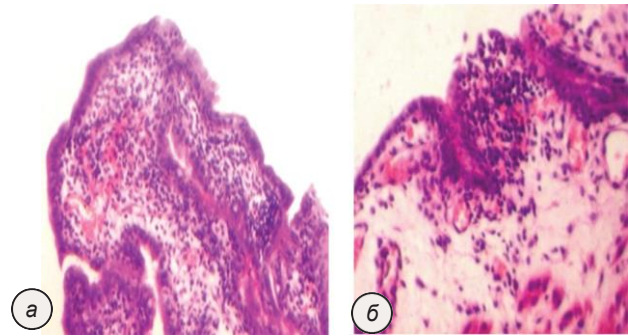


**Рис. 3.** Фрагмент плацентарної площадки матки самки щура з фізіологічним перебігом вагітності молодого (а) і зрілого (б) віку на 20 день гестації. Видно: ряди децидуальних клітин на поверхні (чорна стрілка) в губчастій тканині (гт). Забарвл. гематоксилін-еозин. а – х250, б – х100

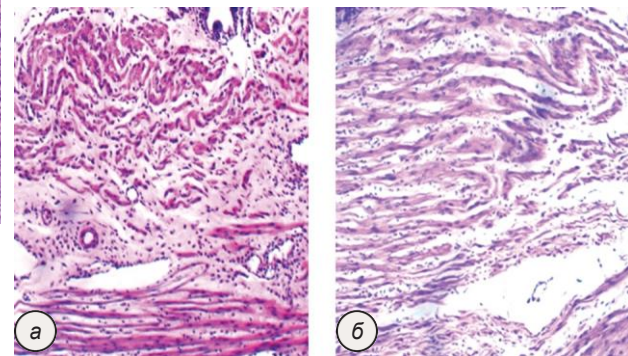
Моделювання ФПН призводило до реактивних структурно-дистрофічних змін. У більшості фрагментів матки молодих (75%) та зрілих (66,7%) вагітних самок у ендометрію міжплодових зон у поверхневому епітелії чітко видні ознаки подразнення – ядра клітин посунуті з базальних відділів у напрямку центру, апікальні відділи клітин розмиті, цитоплазма просвітлена, межа з підлеглою стромою не чітка. Місцями простежена многорядність розташування клітин. Строма локально густо інфільтрована круглоклітинними елементами, серед яких багато лімфоцитів, еозинофілів, плазматичних клітин. Відмічені порушення у термінальному судинному руслі (рис. 4).

У міометрії м'язові волокна потоншені, прошарки сполучнотканинні розширені і більш «насичені» клітинним вмістом; простежено вакуолізацію гладеньком'язових клітин. Судини міометрію часто розширені, повнокровні, в деяких видно стаз еритроцитів, крововиливи (рис. 5).

На деяких плацентарних площадках зовнішньої частини губчастої тканини було виявлено некроз. Васкуляризація та об'єм тканин плацентарної площадки були менші за такі у самок зі фізіологічним



**Рис. 4.** Фрагмент ендометрію міжплодової зони матки вагітної самки щура 20 дня гестації молодого (а) і зрілого (б) віку на тлі ФПН. Реактивні зміни епітелію, густа клітинна інфільтрація строми ендометрію (а); стаз/тромбоз у артеріолах, прекапілярах, капілярах, венах; дрібнокрапкові крововиливи (б). Забарвл. гематоксилін-еозин. а-в - х200, г – х250

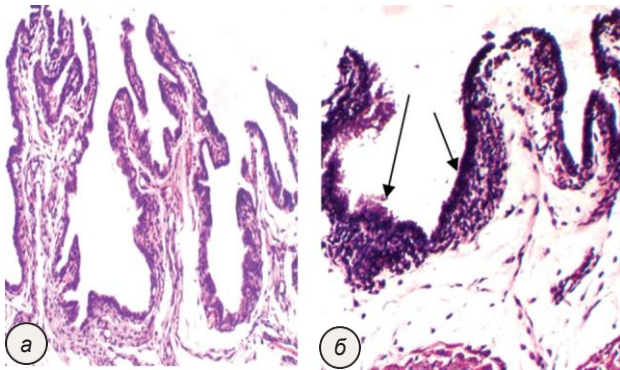


**Рис. 5.** Фрагмент міометрію міжплодової зони матки вагітної самки щура 20 дня гестації молодого (а) і зрілого (б) віку на тлі ФПН. Гіпотрофія м'язових волокон міометрію, збільшення сполучнотканинних прошарків. Забарвл. гематоксилін-еозин. х200

перебігом вагітності. У всіх самок щурів у міометральному сегменті плацентарних площадок більшість кровоносних судин мали вузький просвіт, деякі з них мали звивисту форму. Можна припустити, що ці судини не зазнали або зазнали неповну гестаційну перебудову, що є однією з причин розвитку ФПН [14].

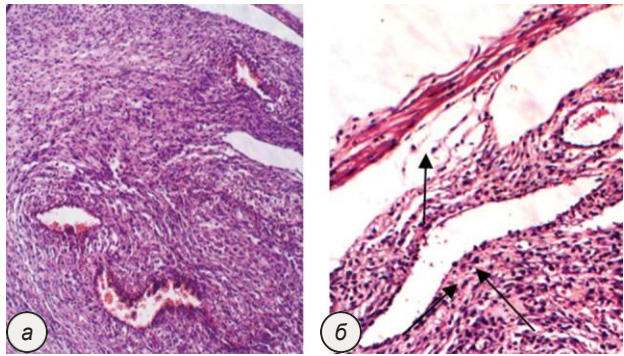
Після профілактично-лікувального (11-19 день вагітності) введення досліджуваної «фармкомпозиції» самкам щурів молодого віку з ФПН, в ендометрії міжплодових зон на всіх проаналізованих мікропрепаратах виразно знижені ознаки реактивно-деструктивних змін епітеліальної вистілки і строми, порушення у термінальному судинному руслі порівняно з контрольною патологією. Лише в окремих зразках дрібновогнищево спостерігали малі клітинні скупчення підепітеліально (рис. 6).

Не виявлено візуальних змін у міометрії міжплодової зони та плацентарної площадки матки. М'язові шари достатньо широкі, судини судинного шару на погляд не змінені (рис. 7 а). Не спостерігали на



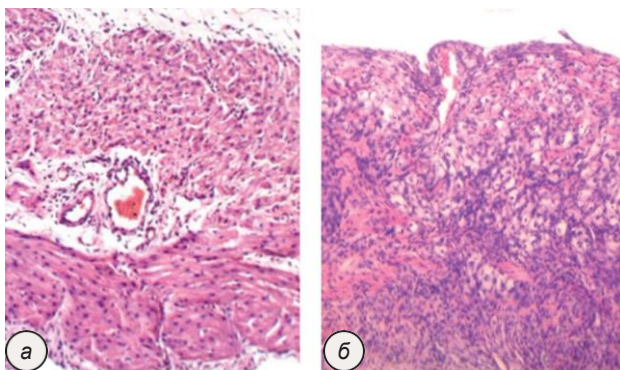
**Рис. 6.** Фрагмент ендометрію міжплодової зони матки самки щура молодого віку 20 дня гестації, яка на тлі ФПН отримувала ФК:

а – виразне зменшення реактивно-деструктивних змін, порушень у стані термінального судинного русла;  
б – дрібні клітинні скупчення підепітеліально. Забарвл. гематоксилін-еозин. х200



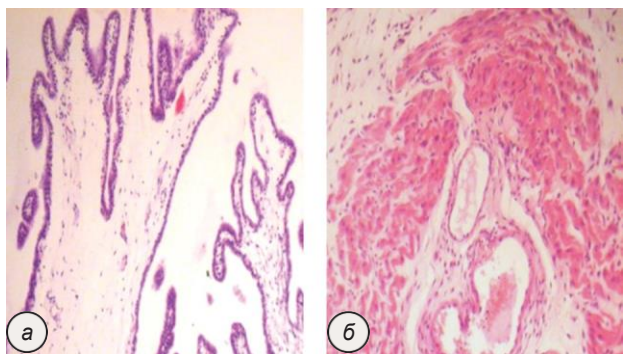
**Рис. 8.** Фрагмент губчастої тканини (а) та міометрального сегмента (б) плацентарної площадки матки самки щура молодого віку 20 дня гестації, яка на тлі ФПН отримувала ФК:

а – збільшення кровопостачання (х200), кровonosні судини з широким просвітом, тонкою стінкою, вистелені одним шаром ендотеліальних клітин (х250). Забарвл. гематоксилін-еозин



**Рис. 7.** Фрагмент міометрію міжплодової зони (а) та плацентарної площадки матки самки щура молодого віку 20 дня гестації, яка на тлі ФПН отримувала ФК:

а – нормальний стан м'язових та судинного шарів;  
б – відсутність некрозу губчастої тканини. Забарвл. гематоксилін-еозин. х200



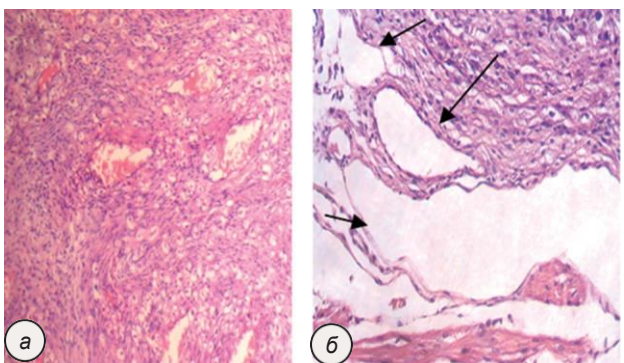
**Рис. 9.** Фрагмент ендометрію (а) і міометрію (б) міжплодової зони матки самки щура зрілого віку 20 дня гестації, яка на тлі ФПН отримувала ФК. Стан оболонок відповідає стану фізіологічного перебігу вагітності. Забарвл. гематоксилін-еозин. х200

поданих мікропрепаратах ознак альтерації губчастої тканини плацентарних площадок (рис. 7 б).

Кровопостачання тканин у плацентарних площадках візуально збільшено відносно контрольної патології. У фрагментах міометрального сегмента площадок більша кількість судин з широким просвітом, тонкою стінкою, чітко вистелених одним шаром ендотеліальних клітин (рис. 8).

У вагітних самок щурів зрілого віку 20-го дня гестації стан ендометрію і міометрію міжплодових зон матки практично відповідав такому у тварин з фізіологічним перебігом вагітності. Кровonosні судини всіх оболонок нормального вигляду (рис. 9).

Щодо плацентарних площадок – кровопостачання губчастої тканини, стан кровonosних судин візуально збільшено проти контрольної патології відповідного віку. У фрагментах міометрального сегмента площадок збільшено кровonosних судин з поширеним просвітом, з тонкою стінкою (рис. 10).



**Рис. 10.** Фрагмент губчастої тканини (а) і міометрального сегмента (б) плацентарної площадки матки самки щура зрілого віку 20 дня гестації, яка на тлі ФПН отримувала ФК:

а – нормальне кровопостачання тканини (х100); б – судини з завершеною гестаційною трансформацією. (х200). Забарвл. гематоксилін-еозин

Після аналогічного за схемою профілактично-лікувального введення дипіридамолу самкам щурів молодого віку, на тлі ФПН, у 25% проаналізованих мікропрепаратах стінки матки виявлені реактивно-деструктивні зміни епітеліальної вистілки і строми ендометрію міжплодових зон, аналогічні контрольній патології. У 75 % тварин стан ендометрію та термінального судинного русла подібних зон матки візуально відповідали таким у самок з фізіологічним перебігом вагітності. Міометрій цих зон у всіх досліджених самок даної вікової категорії практично не змінений. На даних мікропрепаратах не виявлено альтерації зовнішньої частини губчастої тканини плацентарних площадок. Кровопостачання губчастої тканини плацентарної площадки візуально відповідало такому у самок зі фізіологічним перебігом вагітності. У міометральному сегменті на всіх мікропрепаратах і проаналізованих плацентарних площадках збільшено (проти контрольної групи) кількість судин з розширеним просвітом, тонкою стінкою. В одному мікропрепараті на поверхні однієї плацентарної площадки спостерігали конгломерат «зрощених» губчастих тканин диску і материнської частини плаценти, обривків трофоспонгіуму фетальної частини плаценти, аналогічні контрольній групі.

У вагітних самок зрілого віку, які у тому ж режимі на тлі ФПН отримували дипіридадол, змін у стані ендометрію та м'язових шарів міометрію міжплодових зон рогу матки не спостерігали. У судинному шарі кровоносні судини звичайного виду. Більшість проаналізованих плацентарних площадок була без помітних змін, стан губчастої тканини, кровопостачання її нормальні. У одній плацентарній площадці виявлено залишки трофоспонгіуму фетальної частини плаценти, «вмонтовані» у губчасту тканину диску. У міометральному сегменті плацентарних площадок, порівняно з контрольною патологією, збільшено кількість судин з розширеним просвітом, тонкою стінкою. Такі зміни у тканині матки можуть свідчити про так званий приріст плаценти, що в момент пологів призводить до великого крововиливу в третьому періоді пологів, коли плацента повинна відшаруватися від матки, але цього не відбувається.

Таким чином, хронічна ФПН у самок різного віку впливає на ендометрій матки, визиваючи локальні реактивні структурно-дистрофічні зміни епітелію і строми. На тлі ФПН відбуваються зміни альтеративного характеру у губчастій тканині плацентарних площадок, зменшення васкуляризації. У

міометричному сегменті плацентарної площадки кровоносні судини характеризуються малим просвітом, певною звивистістю контурів, що призводить до відсутності або недостатньої гестаційної трансформації їх, призводячи до розвитку ФПН. Вірогідної різниці у стані тканин матки вагітних самок щурів молодого і зрілого віку на тлі ФПН не помічено.

У самок щурів молодого та зрілого віку на тлі експериментальної ФПН з корекцією дипіридамолу, були знайдені фрагменти тканини матки з так званим приростом плаценти, залишки трофоспонгіуму фетальної частини плаценти, «вмонтовані» у губчасту тканину диску з розширеним просвітом судин та їх тонкою стінкою, що при пологах може призвести до великого крововиливу [4, 5, 14].

Лікувально-профілактичне введення досліджуваної ФК зменшує ознаки ФПН, покращує васкуляризацію ендометрію і тканин плацентарної площадки, збільшує наявність кровоносних судин у міометральному сегменті площадки з ознаками гестаційної трансформації – тобто зменшує «визрастність» ФПН.

**Висновки.** Розвиток фетоплацентарної недостатності у самок щурів характеризується порушенням матково-плацентарного кровообігу незалежно від віку самки. Спостерігали виразні гострі запальні порушення у структурі міометрію та ендометрію. При застосуванні коригуючого засобу – дипіридамолу були знайдені фрагменти тканини матки з так званим приростом плаценти. Це відображалось у залишках трофоспонгіуму фетальної частини плаценти, які були «вмонтовані» у губчасту тканину диску з розширеним просвітом судин та їх тонкою стінкою. Такий стан фетоплацентарного комплексу може призвести до ускладнень при пологах.

Фармкомпозиція зменшує ознаки фетоплацентарної недостатності, покращує васкуляризацію ендометрію і тканин плацентарної площадки, збільшує наявність кровоносних судин у міометральному сегменті площадки з ознаками гестаційної трансформації. Крім того, не були знайдені фрагменти зрощення тканин та встановлено більш ефективний вплив на фетальну частину плаценти та матки у порівнянні з використанням дипіридамолу.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальших дослідженнях планується вивчення впливу фетоплацентарної недостатності на репродуктивну функцію нащадків обох статей від матерів різного віку.

## References

1. Audette MC, Kingdom JC Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018 Apr; 23(2): 119-25. DOI: 10.1016/j.siny.2017.11.004

2. Borovkova LV, Voronyna YD. Abdomynalnaya dekompressyya v lechenyy y profylak tyke fetoplatsentarnoy ned ostatochnosty. *Medytsynskyy almanakh*. 2010; 2, 165-9. [Russian]
3. Shcherbakov AYU, Tykhaya YA, Shcherbakov VYu, Novykova EA. Platsentarnaya dysfunktsyya na fone endokrynnoy patologyy. *Mezhdunarodnyy medytsynskyy zhurnal*. 2012; 3: 50-3. [Russian]
4. Arabin B, Baschat AA. Pregnancy: an underutilized window of opportunity to improve long-term maternal and infant health-an appeal for continuous family care and interdisciplinary communication. *Front Pediatr*. 2017; 5: 69. DOI: 10.3389/fped.2017.00069
5. Patel R, James DM, Mourmoura E, Demaison L, Seed PT, Poston L, et. al. Effect of reproductive ageing on pregnant mouse uterus and cervix *J Physiol*. 2017; 595(6): 2065–84.
6. Seliukova NYu, Misyura KV. Osoblyvosti endokrynnoyi funktsiyi platsenty samyts riznogo viku z fetoplatsentarnoyu nedostatnistyu. *Problemy endokrynnoyi patologiyi*. 2019; 4: 130-42. [Ukrainian]
7. Yakovleva EA, Demyna OV, Babadzhanyan EN, Yakovenko EA. Platsentarnaya dysfunktsyya. *Mizhnar med zhurn*. 2017; 2. 47-51. [Ukrainian]
8. Stryzhakov AN, Tymokhyna TF, Baev OR. Fetoplatsentarnaya nedostatochnost: patogenez, dyagnostyka y lechenye. *Voprosy gynecology, akusherstva y perynatology*. 2010; 2: 53-64. [Russian]
9. Gao K, Jiang Z, Lin Y, Zheng C, Zhou G, Chen F, et al. Dietary L-arginine supplementation enhances placental growth and reproductive performance in sows. *Amino Acids*. 2012; 42(6): 2207-14. PMID: 21691753. DOI: 10.1007/s00726-011-0960-9
10. Labenska IB. Burshtynova kyslota – potentsiynny farmakofor pry modelyuvanni novykh bioregulyatoriv na osnovi azotovmisnykh geterotsykliv. *Farmakologiya ta likarska toksykologiya*. 2016; 48(2): 3-14. [Ukrainian]
11. Verhovna Rada Ukrainy. Jevropejs'ka konvencija pro zahyst hrebetnyh tvaryn, shho vykorystovujut'sja dlja doslidny-c'kyh abo inshyh naukovykh cilej vid 18.03.1986. Available from: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/main?find=1&sp=i&user=c393&text=%F2%E2%E0>. [Ukrainian]
12. Nakaz № 1287 vid 19.11.2012. Polozhennja pro Komitet z pytan etyky (bioetyky). Available from: <http://www.mon.gov.ua/ua/activity/63/64/normativno-pravova-baza/> [Ukrainian]
13. Merkulov GA. *Kurs patologogistologicheskoy tehniki*. M; 1969. 424 p. [Russian]
14. Kuznetsov RA, Peretyatko LP. Osnovnye mekhanyzmy profylaktyky y korrektsyy platsentarnoy nedostatochnosty gumynovymy soedynenyamy v eksperymente. *Vestnyk novykh medytsynskyykh tekhnology*. 2007; 3, 19-23. [Russian]

УДК 611.018+611.665;615.256.54

**ИССЛЕДОВАНИЕ КОРРЕКТИРУЮЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ  
МАТКИ БЕРЕМЕННЫХ САМОК КРЫС МОЛОДОГО И ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА  
НА ФОНЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

**Селюкова Н. Ю., Ларьяновская Ю. Б., Кустова С. П.,  
Бойко М. А, Стороженко Г. В., Левашова В. Н.**

**Резюме.** Фетоплацентарная недостаточность патология беременности у женщин репродуктивного возраста которая колеблется от 30% до почти 70%. К группе высокого риска относят женщины, которые рожают своего первого ребенка в возрасте 35 лет и старше. Значительная частота фетоплацентарной недостаточности среди патологии беременных диктует необходимость разработки и применения на практике эффективных и безопасных препаратов лечения. Поэтому поиск «идеального» препарата, который должен обладать хорошим соотношением качество/риск лекарственного средства и отвечал всем требованиям является актуальным.

**Цель исследования** – установить морфологические особенности матки самок крыс разных возрастных групп на фоне фетоплацентарной недостаточности и сравнить с корректирующим влиянием фармацевтической композиции.

В исследовании использовали здоровых половозрелых самок крыс популяции Вистар, молодого и зрелого репродуктивного возраста. Первым днем беременности считали день нахождения сперматозоидов в утренних вагинальных мазках. Было сформировано 8 групп по 7 беременных самок: 1 и 2 – интактные животные молодого и зрелого возраста; 3 и 4 – самки с экспериментальной фетоплацентарной недостаточностью соответствующего возраста; 5 и 6 – молодые и зрелые животные с экспериментальной фетоплацентарной недостаточностью + фармацевтическая композиция; 7 и 8 группы самки с фетоплацентарной недостаточностью + дипиридамолом.

Хроническая фетоплацентарная недостаточность у самок разного возраста влияет на эндометрий матки, вызывая очаговые реактивные структурно-дистрофические изменения эпителия и стромы. На

фоне фетоплацентарной недостаточности происходят изменения альтеративного характера в губчатой ткани плацентарных площадок, уменьшение васкуляризации. В миометрическом сегменте плацентарной площадки кровеносные сосуды характеризуются малым просветом, определенной извитостью контуров, в определенной степени приводит к отсутствию или недостаточной гестационной трансформацией их, приводя к развитию фетоплацентарной недостаточности. Большой разницы в состоянии тканей матки беременных самок крыс молодого и зрелого возраста на фоне фетоплацентарной недостаточности не замечено.

По выразительности корректирующего действия на состояние матки беременных самок крыс молодого и зрелого возраста на фоне экспериментальной фетоплацентарной недостаточности фармакокомпозиция и препарат сравнения дипиридабол почти одинаково. Но были найдены фрагменты ткани матки, у самок группы дипиридабол, с так называемым приростом плаценты, остатки трофоспонгиума фетальной части плаценты, «встроены» в губчатую ткань диска с расширенным просветом сосудов и их тонкой стенкой, при родах это может привести к большому кровоизлиянию.

Лечебно-профилактическое введение исследуемой ФК уменьшает признаки фетоплацентарной недостаточности, улучшает васкуляризацию эндометрия и тканей плацентарной площадки, увеличивает наличие кровеносных сосудов в миометральном сегменте площадки с признаками гестационной трансформации – то есть уменьшает «выразительность» плацентарной недостаточности.

**Ключевые слова:** фетоплацентарная недостаточность, матка, ранний и поздний репродуктивный возраст, фармакологическая коррекция, дипиридабол.

UDC 611.018+611.665;615.256.54

**Research of the Corrective Effect of Pharmaceutical Composition on the Histological Condition of Uterus of Pregnant Female Rats of Young and Mature Age on the Background of Fetoplacental Insufficiency**

**Seliukova N. Yu., Laryanovskaya Yu. B., Kustova S. P.,**

**Boyko M. A, Storozhenko G. V., Levashova V. N.**

**Abstract.** Fetoplacental insufficiency is a pathology of pregnancy in women of reproductive age that ranges from 30% to almost 70%. High-risk groups include women who give birth to their first child aged 35 years and older. A significant frequency of fetoplacental insufficiency among pregnant women pathology necessitates the development and practical application of effective and safe treatment drugs. Therefore, the search for the “ideal” drug, which should have a good quality/risk ratio of the drug and meet all the requirements, is relevant.

*The purpose of the study* was to establish the morphological features of the uterus of female rats of different age groups against the background of fetoplacental insufficiency and compare with the corrective effect of the pharmaceutical composition.

*Material and methods.* The study used healthy sexually mature female rats of the Wistar population, young and mature of reproductive age. The first day of pregnancy was considered the day of sperm in the morning vaginal smears. 8 groups of 7 pregnant females were formed: the 1<sup>st</sup> and the 2<sup>nd</sup> groups had intact animals of young and mature age; the 3<sup>rd</sup> and the 4<sup>th</sup> group included females with experimental fetoplacental insufficiency of the corresponding age; the 5<sup>th</sup> and the 6<sup>th</sup> groups had young and mature animals with experimental fetoplacental insufficiency + pharmaceutical composition; the 7<sup>th</sup> and the 8<sup>th</sup> groups included the female with fetoplacental insufficiency + dipyridamole.

*Results and discussion.* Chronic fetoplacental insufficiency in females of different ages affects the uterine endometrium, causing focal reactive structural and dystrophic changes in the epithelium and stroma. On the background of fetoplacental insufficiency, alterative changes occur in the spongy tissue of the placental sites, and a decrease in vascularization. In the myometrical segment of the placental site, blood vessels were characterized by a small clearance, defined by the tortuosity of the contours, to a certain extent, lead to the absence or insufficient gestational transformation of them, leading to the development of fetoplacental insufficiency. There was no significant difference in the state of uterine tissue in pregnant female rats of young and mature age on the background of fetoplacental insufficiency.

The expressiveness of the corrective effect on the state of uterus in pregnant female rats of young and mature age on the background of experimental fetoplacental insufficiency, the pharmaceutical composition and the comparison drug dipyridamole were almost the same. But fragments of uterine tissue were found, in females of the dipyridamole group, with the so-called placenta growth, the remains of the trophospongium of the fetal part of the placenta were “embedded” in the labial part of the disc with an expanded lumen of the vessels and their thin wall, during childbirth this can lead to heavy bleeding.



*Conclusion.* Treatment-and-prophylactic administration of the studied fetoplacental insufficiency reduced the signs of fetoplacental insufficiency, improves vascularization of the endometrium and tissues of the placental site, increases the presence of blood vessels in the myometrical segment of the site with signs of gestational transformation – that is, reduced the "expressiveness" of placental insufficiency.

**Keywords:** fetoplacental insufficiency, uterus, early and late reproductive age, pharmacological correction, dipyridamolum.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 27.01.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування