

## Опыт применения криоконсервированной плаценты в лечении фетоплацентарной недостаточности и гипоксии плода

UDC 615.361.013.85.014.41:(618.36+618.33-08

I.YU. KUZMINA<sup>1</sup>, V.YE. CHADAYEV<sup>2</sup>, O.S. PROKOPYUK<sup>2\*</sup>, V.G. KARPENKO<sup>3</sup>

## Experience in Cryopreserved Placenta Application When Treating Fetoplacental Failure and Fetus Hypoxia

Приведены данные о накопленном опыте применения криоконсервированной плаценты в акушерской практике для лечения фетоплацентарной недостаточности (ФПН) и хронической гипоксии плода (ХГП). Механизм действия криоконсервированной плаценты основан на влиянии метаболически активных веществ плацентарного происхождения на различные органы и системы организма. Имплантация криоконсервированного фрагмента плаценты (КФП) значительно улучшает эхоструктуру плаценты реципиента, маточно-плодово-плацентарный кровоток за счет ремодулирования русла плацентарных сосудов, приводит к перераспределению крови в плацентарных структурах, нормализует синтез плацентарных белков в организме беременной. Включение в схему терапии ФПН и ХГП подкожной имплантации КФП повышает эффективность лечения данной патологии, благоприятно влияет на исход родов.

**Ключевые слова:** фрагмент плаценты, гипоксия плода, криоконсервирование.

Наведено дані про накопичений досвід застосування криоконсервованої плаценти в акушерській практиці з метою лікування фетоплацентарної недостаточності (ФПН) та хронічної гіпоксії плоду (ХГП). Механізм дії криоконсервованої плаценти ґрунтується на впливі метаболічно активних речовин плацентарного походження на різні органи і системи організму. Імплантація криоконсервованого фрагменту плаценти (КФП) значно поліпшує ехоструктуру плаценти, нормалізує матково-плодово-плацентарний кровообіг за рахунок ремодулювання русла плацентарних судин, призводить до перерозподілу крові в плацентарних структурах, нормалізує синтез плацентарних білків в організмі вагітної. Включення в схему терапії ФПН і ХГП підшкірної імплантації КФП підвищує ефективність лікування даної патології та сприятливо впливає на пологи.

**Ключові слова:** фрагмент плаценти, гіпоксія плоду, криоконсервування.

The data about accumulated experience in application of cryopreserved placenta in obstetrics, aimed to treating fetoplacental failure (FPF) and chronic fetal hypoxia (CFH) are shown. The effect mechanism of cryopreserved placenta is based on the effect of metabolically active substances of placental origin on different organs and systems of an organism. The implantation of cryopreserved placenta fragment (CPF) considerably improves placenta echostructure of a recipient, enriches uterus-fetus-placenta blood flow due to remodulating placental vessel channel, results in blood redistribution in placental structures, normalises a synthesis of placental proteins in pregnant woman's organism. The introduction in FPF and CFH therapy protocol of subcutaneous CPF implantation augments the treatment efficiency for this pathology, favourably affects the labour outcome.

**Key words:** placenta fragment, fetal hypoxia, cryopresevation.

Для лечебных целей криоконсервированную плаценту используют более 10 лет. Основой для применения в клинике тканевой терапии такого рода явились фундаментальные и экспериментальные исследования на животных, проведенные сотрудниками Института проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины совместно с кафедрами акушерства и гинекологии №1 и патологической анатомии Харьковского государственного медицинского университета. Было показано, что подсадка фрагмента плацентарной ткани беременной крысе оказывает положительное действие на комплекс мать-

Cryopreserved placenta has been used within more than a decade for therapeutic means. Application of this tissue therapy in clinic has been based on fundamental and experimental studies in animals, performed by the staff of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine together with the Chairs of Obstetrics and Gynaecology N1 and Pathological Anatomy of Kharkov State Medical University. Implantation of placental tissue fragment to a pregnant rat was demonstrated as positively affecting mother-placenta-fetus complex. Stimulation of steroid and protein hormones production

<sup>1</sup>Харьковский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

<sup>3</sup>Харьковская медицинская академия последиplomного образования

\* Автор, которому необходимо направлять корреспонденцию: ул. Перейславская, 23, г. Харьков, Украина 61015; тел.:+38 (057) 373-42-84, факс: +38 (057) 373-30-84, электронная почта: cryo@online.kharkov.ua

<sup>1</sup>Kharkov State Medical University, Kharkov, Ukraine

<sup>2</sup>Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine

<sup>3</sup>Kharkov Medical Academy of Post-Diploma Education

\* To whom correspondence should be addressed: 23, Pereyaslavskaya str., Kharkov, Ukraine 61015; tel.:+380 57 373 4284, fax: +380 57 373 3084, e-mail:cryo@online.kharkov.ua

плацента-плод. Через систему гипоталамус-гипофиз-яичники матери, по принципу обратной связи, происходит стимуляция продукции стероидных и белковых гормонов в плаценте реципиента. Подсаженный КФП включается в общую цепь гормональной регуляции в системе мать-плацента-плод. После увеличения количества стероидных гормонов в организме постепенно снижаются их продукция в имплантате и содержание в крови, что оказывает стимулирующее влияние на систему гипоталамус-гипофиз-яичники самки. Следствием интенсификации гормонопродукции в системе гипофиз-гипоталамус-яичники является выразительный “омолаживающий” эффект, наблюдаемый в плаценте, находящейся в матке. Улучшаются не только условия обмена между матерью и плодом, но и возрастает гормонопродуцирующая активность такой плаценты, что видно по состоянию трофобласта как в ворсинчатом хорионе, так и в базальной пластинке. Резко замедляются процессы некробиоза в плаценте, о чем свидетельствует малый объем фибриноида, обычно замещающего погибшие структуры плаценты. Плацентарный барьер у экспериментальных животных сохраняет свое оптимальное состояние до конца периода вынашивания [3, 10-12].

Эксперименты проведены в соответствии с “Общими принципами экспериментов на животных”, одобренными 1 Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001).

Криоконсервированная плацента используется в акушерстве и гинекологии для лечения бесплодия, проявлений патологического климакса, урогенитальных нарушений, невынашивания беременности, иммунологического конфликта при беременности, нарушений овариально-менструального цикла и ряда других заболеваний. Все больные, которым была произведена подсадка криоконсервированной плаценты, отмечают ее положительное влияние на организм: улучшается их общее самочувствие, появляются “жизненная энергия” и тонус [2, 4, 8, 13].

Механизм действия криоконсервированной плаценты основан на влиянии метаболитически активных веществ природного происхождения на различные органы и системы организма, активизации иммунного и гормонального статуса пациента. Причем все секретируемые вещества являются натуральными, естественного происхождения и потребляются организмом реципиента в той дозировке, которая необходима в каждом конкретном случае, что выгодно отличает данный метод от лечения фармакологическими препаратами [1, 5, 10].

Плацента человека секретирует практически все гормоны его организма, свыше 40 иммуно-

occurs in a recipient's placenta through mother hypothalamus-hypophysis-ovaries system. Engrafted CPF is involved into general chain of hormonal regulation in mother-placenta-fetus system. After augmenting the amount of steroid hormones in organism, a gradual reduction of their production in the implant and content in blood occurs, thereby stimulating the female hypothalamus-hypophysis-ovaries system. Intensification of hormone-production in hypophysis-hypothalamus-ovaries system results in a manifested “anti-ageing” effect, observed in placenta, being in uterus. Not only conditions of the exchange between mother and fetus improve, but hormone-producing activity of such a placenta increases as well, that is seen by trophoblast state both in villous chorion and basal plate. Necrobiosis processes are sharply inhibited in placenta, that is testified by a low volume of fibrinoid, usually substituting died placenta structures. Placental barrier in experimental animals preserves its optimal state up to bearing period end [3, 10-12].

The experiments were performed according to the “General Principles of Experiments in Animals”, approved by the 1<sup>st</sup> Congress on Bioethics (Kiev, 2001).

Cryopreserved placenta has been used in obstetrics and gynaecology in treating infertility, manifestations of pathological climax, urogenital disorders, pregnancy failure, immunological conflict at pregnancy, disorders in ovarian-menstrual cycle and some other diseases. All patients with engrafted cryopreserved placenta note a positive effect on the organism such as : general health state improvement, “vital energy” and tonus appearance.

Effect mechanism of cryopreserved placenta is based on affecting with metabolically active substances of natural origin different organs and systems of an organism, activating immune and hormonal status of a patient. Moreover all secreted substances are of natural origin and consumed by a recipient's organism in that dose, necessary in each specific case, thereby standing out this treatment method among the other ones where pharmacological preparations are applied [1, 5, 10].

Human placenta secretes practically all hormones of human organism, more than 40 immune modulators, being a natural depot of vitamins, enzymes, hemopoetines and other biologically active compounds, including those, increasing tissue resistance to hypoxia and stimulating reparation processes. Placenta comprises those substances, being only in there during fetus growth and development:  $\beta$ -fetoprotein, placental lactogen, phytohemagglutinin; trophoblastic  $\beta$ 1-globulin, placental  $\alpha$ 1-microglobulin,  $\alpha$ 2-microglobulin of fertility etc, that could

модуляторов, является естественным депо витаминов, ферментов, гемопоэтинов и других биологически активных соединений, в том числе повышающих устойчивость ткани к гипоксии и стимулирующих процессы репарации. Плацента содержит те вещества, которые находятся только в ней в период роста и развития плода:  $\alpha$ -фетопротеин, плацентарный лактоген, фитогемагглютинин, трофобластический  $\beta$ 1-глобулин, плацентарный  $\alpha$ 1-микροглобулин,  $\alpha$ 2-микροглобулин фертильности и пр., которые практически невозможно синтезировать искусственным путем [9, 14, 15]. Все это отличает тканевую плацентарную терапию от традиционных схем лечения и является перспективным способом коррекции в системе мать-плацента-плод.

### Материалы и методы

Для оценки клинической эффективности терапии, включающей имплантацию КФП 60 беременных с ФПН и ХГП были разделены на 2 группы, сопоставимые по клинико-анамнестическим данным.

В первую (основную) группу вошли 28 (43,6%) женщин с ФПН и ХГП, которым для лечения данной патологии, кроме традиционной терапии, производилась имплантация КФП. Во вторую группу (группа сравнения) вошли 32 (56,4%) пациенток с ФПН и ХГП, которых лечили по стандартной схеме (без имплантации КФП).

Лечебный комплекс при ФПН и ХГП включал лечение основной патологии беременности (экстрагенитальной или акушерской, вызвавшей развитие ФПН и ХГП); диету, богатую белком и витаминами; оксигенотерапию (вдыхание увлажненной кислородно-воздушной смеси); физиотерапевтическое лечение (диатермия околопочечной области в чередовании с ультрафиолетовым облучением); лечение с использованием препаратов, влияющих на обменные процессы (глутаминовая кислота, аскорутин, хофитол, метионин, галаскорбин, кокарбоксилаза); вазоактивных препаратов (трентал, изадрин, эуфилин), эссенциале, реополиглюкин. Нативную плазму вводили при низком содержании белка в крови [5].

Криоконсервированный фрагмент плаценты имплантировали в подкожно-жировую клетчатку под местной инфильтрационной анестезией. Данный вид терапии одобрен комитетом по биоэтике, выполнялся согласно решению Ученого Совета Харьковского государственного медицинского университета. Пациенткам подробно объясняли цель и суть имплантации КФП и после получения письменного информированного согласия женщины ей производилась подкожная подсадка КФП [13].

Эффективность проведенной терапии ФПН и ХГП оценивали по протоколу МЗ Украины, а также

not be artificially synthesised [9, 14, 15]. All this distinguishes tissue placental therapy from traditional treatment protocols, being perspective way of correction in mother-placenta-fetus system.

### Materials and methods

To estimate clinical efficient of the therapy, comprising CPF implantation, 60 pregnant women with FPF and CFH were divided into 2 groups, comparable by clinical and anamnestic data.

The first (main) group comprised 28 (43,6%) women with FPF and CFH, where this pathology was treated with CPF implantation, additionally to traditional therapy. The second group (compared group) consisted of 32 (56,4%) of patients with FPF and CFH, treated by a standard protocol (with no CPF implantation).

Therapeutic complex at FPF and CFH comprised the treatment of main pathology of pregnancy (extragenital or obstetric ones, caused the FPF and CFH development); diet, rich with protein and vitamins; oxygen therapy (respiration of dampened oxygen-air mixture); physiotherapeutic treatment (diathermy of pararenal area alternating with ultraviolet irradiation); treatment with using preparations, affecting metabolic processes (glutamic acid, ascorutin, chophytol, methionine, galascorbinum, cocarboxylasum); vasoactive preparations (trental, isadrinum, aminophylline), essentiale, rheopolyglucinum.

Native plasm was injected at a low protein content in blood [5].

Cryopreserved placenta fragment was implanted into subcutaneous fat under local infiltration anaesthesia. This therapy was approved by the committee on Bioethics and was carried-out according to the decision of Academic Council of Kharkov State Medical University. Patients were explained in details about the aim and essence of CPF implantation, and after obtaining an informed consent of woman a CPF was implanted subcutaneously [13].

Efficiency of FPF and CFH therapy was estimated by the protocol of Ministry of Health Care of Ukraine, clinical and laboratory data were analysed as well. The special methods as: ultrasound fetoplacentometry, Dopplerometry of fetoplacental complex were used for investigation. Dynamics of content of trophoblast в  $\beta$ 1-globulin,  $\alpha$ 2-microglobulin of fertility and placental  $\alpha$ 1-microglobulin as essential placental compounds was determined, puerperal placentas were histologically studied [6, 7, 9].

### Results and discussion

Considerable improvement in clinical indices was revealed in pregnant women of main group after

анализировали клинико-лабораторные данные. Для исследования использовали специальные методы: ультразвуковую фетоплацентометрию, доплерометрию фетоплацентарного комплекса. Определяли динамику содержания трофобластического  $\beta$ 1-глобулина,  $\alpha$ 2-микрoglobулина фертильности и плацентарного  $\alpha$ 1-микрoglobулина как эссенциальных плацентарных соединений, выполняли гистологическое исследование послеродовых плацент [6, 7, 9]. Анализировали исход родов у наблюдаемых пациенток.

### Результаты и обсуждение

После проведенного лечения у беременных основной группы выявили значительное улучшение клинических показателей. Нормализовались общее состояние и соматический статус пациенток, состояние внутриутробного плода. Прогрессивно уменьшались проявления акушерских нарушений, бывших возможной причиной развития ФПН и ХГП.

У 29 беременных основной группы через неделю наблюдались улучшения в эхоструктуре плаценты: снижалось количество кистозных изменений в плацентарной ткани, она становилась более однородной структуры, менее разрыхленной и белесоватой за счет снижения процента петрификатов. Аналогичные изменения в плацентарной ткани у беременных в группе сравнения происходили значительно позже (через две-три недели) всего у 7 беременных.

По данным кардиотокографии (КТГ) после проведенного лечения ФПН и ХГП происходит восстановление маточно-плодово-плацентарного кровотока, что приводит к нормализации параметров сердечно-сосудистой системы плода, однако наиболее эффективно данный процесс протекает в основной группе наблюдения: практически все параметры КТГ восстанавливались до показателей, характерных для физиологически протекающей беременности (различия были статистически недостоверными). В группе сравнения в системе мать-плацента-плод кровотоков восстанавливался неполностью, что находило отражение в динамике параметров КТГ.

При регистрации кривых скоростей кровотока (КСК) в терминальных ветвях артерии пуповины и спиральных артериях и изучении показателей внутриплацентарной гемодинамики выявлено, что кровотоков в терминальных ветвях артерии пуповины в основной группе беременных после лечения ФПН и ХГП практически полностью восстанавливался до уровня физиологической беременности. В группе сравнения только в 59,5% происходило восстановление внутриплацентарной гемодинамики, а в 40,1% сохранялись умеренные нарушения кровотока в спиральных артериях и терминальных

treatment performed. General health state and somatic status of patients, state of antenatal fetus were normalised. There was a progressive reduction of obstetrical disorders manifestations, being a possible cause of FPF and CFH development.

In 29 pregnant women of main group following 1 week there was observed the improvement in placenta echostructure such as: decrease in amount of cystic changes in placental tissue, it became more homogeneous, less loosened and pale due to a decrease in petrificate percentage. The same changes in placental tissue in compared group's pregnant women occurred later (in two-three weeks) totally in 7 pregnant women.

According to the data of cardiotocography (CTG) after FPF and CFH treatment performed a recovery of uterus-fetus-placenta blood flow occurs, resulting in normalisation of cardiovascular system parameters in fetus, but this process was most efficient in the main observation group: quite all CTG parameters recovered to the indices, characteristic for physiologically proceeding pregnancy (differences were not statistically significant). In compared group the blood flow in mother-placenta-fetus system recovered incompletely, that affected dynamics of CTG parameters.

When recording the curves of blood flow rates (CBFR) in terminal branches of umbilical arteries and spiral ones, studying the indices of intraplacental hemodynamics it was revealed that blood flow in terminal branches of umbilical artery in pregnant women of the main group after FPF and CFH treatment was quite completely recovered up to the level of physiological pregnancy. In compared group the recovery of intraplacental hemodynamics occurred only in 59.5%, and moderate disorders in blood flow in spiral arteries and terminal branches of umbilical artery were preserved in 40.1%. This testifies to the fact, that the central sites of placental tissue recover their hemodynamics much better, than the periphery. In spiral arteries the resistance index remained statistically higher in compared group as well.

In women with physiological pregnancy the maximum level of trophoblastic  $\beta$ 1-globulin in blood serum is noted from the 33<sup>rd</sup> to 37<sup>th</sup> gestation week and makes  $218.2 \pm 19.6 \mu\text{g/ml}$ . In the 39<sup>th</sup>-41<sup>st</sup> weeks the protein content gradually decreases down to  $112.5 \pm 15.2 \mu\text{g/ml}$ . After FPF and CFH treatment the TBG content in the main group of pregnant women recovered to the level of physiological pregnancy both in quantitative ratio and by pregnancy terms, being the maximum in the 33<sup>rd</sup>-37<sup>th</sup> weeks. Increase in TBG level up to the norm after CPF implantation testifies to the activation of compensatory mechanisms of placenta, namely its

ветвях артерии пуповины. Это свидетельствует о том, что центральные участки плацентарной ткани восстанавливают свою гемодинамику значительно лучше, чем периферия. В спиральных артериях индекс резистентности оставался достоверно выше также в группе сравнения.

У женщин с физиологической беременностью максимальный уровень трофобластического  $\beta$ 1-глобулина в сыворотке крови отмечается с 33 до 37 недель гестации и составляет  $218,2 \pm 19,6$  мкг/мл. В 39-41 неделю содержание белка постепенно понижается до  $112,5 \pm 15,2$  мкг/мл. После лечения ФПН и ХГП содержание ТБГ в основной группе беременных восстанавливалось до уровня физиологической беременности как в количественном отношении, так и по срокам беременности и было максимальным в 33-37 недель. Повышение уровня ТБГ до нормы после имплантации КФП свидетельствует об активации компенсаторных механизмов плаценты, а именно её белоксинтезирующей функции. В группе сравнения показатели ТБГ также восстанавливались, однако по сравнению с физиологической беременностью различия оказывались статистически достоверными, что подтверждает преимущества имплантации КФП перед традиционными методами терапия.

В основной группе беременных содержание плацентарного  $\alpha$ 1-микроглобулина (П $\alpha$ МГ) нормализовалось и различия были статистически недостоверными по сравнению с контролем, что свидетельствует о достаточной эффективности проведенной терапии ФПН и ХГП. В группе сравнения беременных показатели П $\alpha$ МГ также нормализовались. В обеих группах происходило постепенное снижение П $\alpha$ МГ в зависимости от сроков беременности и перед родами.

В процессе развития физиологической беременности наблюдалось значительное снижение уровня  $\alpha$ 2-микроглобулин фертильности ( $\alpha$ МГФ) с  $174,6 \pm 18,2$  (в 29-32 недели беременности) до  $75,5 \pm 4,2$  нг/мл (в 38-40 недель беременности). После проведенной терапии ФПН и ХГП происходила нормализация содержания  $\alpha$ 2-микроглобулин фертильности в сыворотке крови в обеих группах наблюдений. Однако у беременных основной группы восстановление ее концентрации было более полным, и показатели статистически не отличались от уровня физиологической беременности. В группе сравнения также наблюдалось падение концентрации  $\alpha$ МГФ с течением беременности, однако отличия данных оказались статистически достоверными по сравнению с нормой.

Морфологическое исследование плаценты после родов выявило ряд существенных особенностей у беременных основной группы, которые можно обобщить, назвав их “эффектом омоло-

protein-synthesising function. In compared group the TBG indices recovered as well, but if to compare with physiological pregnancy the differences occurred to be statistically significant, that confirmed the advantages of CPF implantation over traditional therapeutic methods.

In the main group of pregnant women a content of placental  $\alpha$ 1-microglobulin (P $\alpha$ MG) was normalised and differences were not statistically significant in comparison with the control, that testified to a low efficiency of performed FPF and CFH treatment.

In compared group of pregnant women the PAMG indices normalised as well. In both groups a gradual P $\alpha$ MG decrease occurred depending pregnancy terms and before labour.

Within physiological pregnancy development a considerable decrease in the level of  $\alpha$ 2-microglobulin of fertility ( $\alpha$ MGF) from  $174.6 \pm 18.2$  (in the 29<sup>th</sup>-32<sup>nd</sup> pregnancy week) down to  $75.5 \pm 4.2$  ng/ml (in the 38<sup>th</sup>-40<sup>th</sup> ones) was observed. After performed FPF and CFH therapy the  $\alpha$ MGF content normalised in blood serum of both observed groups. However in pregnant women of main group its concentration recovery was more complete and indices did not statistically differ from the level of physiological pregnancy. In compared group a fall of  $\alpha$ MGF concentration with pregnancy proceeding was also noted, but differences in data occurred to be statistically significant in comparison with the norm.

Morphological study of placenta after labour revealed some significant peculiarities in main group of pregnant women, which can be generalised and named as “anti-aging effect”. There were observed the stimulation of small terminal villi formation, increase in the amount of newly formed capillaries in large terminal villi, quite a complete recovery of spiral arteries, eliminating the signs of development of uterine form of hypoxia, and contributing to a rapid recovery of placenta structure. Normalisation of morphometric parameters of villous placental tree development was also observed in pregnant women after treatment. However in main group of pregnant women the volume, surface area, length of terminal and stem villi recover much better (indices are not statistically significant in differences if to compare with the control and statistically significant if to do with compared group). In compared group the all studied parameters, characterising the placenta vascular tree development occurred to be statistically significant in differences ( $p < 0.05$ ) if comparing with the main one.

In the main group following performed therapy a statistically significant increase ( $p < 0.05$ ) in volume and length of capillaries of stem and terminal villi if

жения". Наблюдались стимуляция образования мелких концевых ворсин, увеличение количества вновь образованных капилляров в больших концевых ворсинах, практически полное восстановление спиральных артерий, что устраняет признаки развития маточной формы гипоксии и способствует быстрому восстановлению структуры плаценты. У беременных после лечения отмечена также нормализация морфометрических параметров развития ворсинчатого дерева плаценты. Однако у беременных основной группы объем, площадь поверхности и длина терминальных и стволовых ворсин восстанавливаются значительно лучше (показатели недостоверны в различиях по сравнению с контролем и достоверны по сравнению с группой сравнения). В группе сравнения все исследуемые параметры, характеризующие развитие сосудистого дерева плаценты, оказались достоверны в различиях ( $p < 0,05$ ) по сравнению с основной.

В основной группе после проведенной терапии отмечается достоверное увеличение ( $p < 0,05$ ) объема и длины капилляров стволовых и терминальных ворсин по сравнению с исходными данными, что отражает перераспределение крови в плацентарных структурах и свидетельствует о повышении компенсаторно-приспособительных реакций плаценты после лечебного комплекса с применением имплантации КФП. В группе сравнения такие изменения были менее выражены, состояние капилляров терминальных и стволовых ворсин не достигает нормы, что свидетельствует о меньшей эффективности применяемой традиционной терапии.

Капилляры в плацентах отличаются большим объемом и расширенным просветом после лечения с применением КФП. Более широкий просвет капилляров способствует высокому уровню перфузии через сосуды, что благоприятно для плода. Площадь поверхности концевой ветви ворсинчатого дерева, участвующая в процессах обмена веществ и газов между матерью и плодом, была достоверно выше в основной группе по сравнению с нормой. Такая реакция ворсин расценивается как компенсаторная гипертрофия плацентарной ткани, развившаяся после имплантации КФП. Уменьшение площади поверхности концевой ветви ворсинчатого дерева в группе сравнения свидетельствует об инволютивных процессах в сосудистой системе, вызванных хронической кислородной недостаточностью.

Объем межворсинчатого пространства, ширина интервиллезных промежутков после проведенного лечения с применением КФП у пациентов основной группы не отличается от нормы (различия параметров недостоверны).

to compare with the initial data was noted, that reflected a blood redistribution in placental structures and testified to an increase in compensatory-adaptive placenta responses after therapeutic complex with CPF implantation. Such changes were less manifested in compared group, capillary state of terminal and stem villi did not achieve the norm, that testified to a lower efficiency of applied traditional therapy.

Capillaries in placentas differ by greater volume and extended lumen after treatment with CPF application. More extended capillary lumen contributes to a high level of perfusion through vessels, being favourable for fetus. Surface area of terminal compartment of villous tree, participating in metabolic processes of substances and gases between mother and fetus was statistically and significantly higher in the main group if to compare with the norm. This response of villi is considered as a compensatory hypertrophy of placental tissue, developed after CPF implantation. Reduction of surface area of terminal compartment of villous tree in compared group testifies to involuntary processes in vascular system, caused by chronic hypoxia.

Volume of intervillous space, width of intervillous spaces after therapy performed with CPF application in main group of patients does not differ from the norm (differences in parameters are not statistically significant).

In compared group a statistically significant augmentation of pathological changes (fibrinoid and infarcts) if to compare with norm ( $p < 0.05$ ) is observed. These data confirm a low efficiency of traditionally applied therapeutic means.

Labour outcome was more favourable in the main group. Labour in terms occurred in 94.4% of women, caesarean operation was done in 3.57% (indications for operation were as follows: contracted pelvis, oblique lie, persistent uterine inertia in aged primipara after IVF, progressing intrauterine fetal hypoxia in 1 case), pregnancy was failed in term of 26 weeks in 1.45%. Newborns' state by Apgar score made  $7.71 \pm 0.11$  points. Complications in postnatal period were noted in 2 women in labour (1.4%) in the form of hematometra and subinvolution of postnatal uterine. There were no complications in neonatal period. All women in labour and children left maternity house in satisfactory state to the 5<sup>th</sup>-8<sup>th</sup> days.

In compared group the labour outcome was slightly worse: the percentage of operative delivery augmented (up to 7%) due to progressing intrauterine fetal hypoxia, uterine inertia. Newborns' state by Apgar score made  $7.1 \pm 0.14$  points. Women in labour and children left maternity house to the 7<sup>th</sup>-10<sup>th</sup> days of postnatal period.

В группе сравнения наблюдается достоверное увеличение патологических изменений (фибриноида и инфарктов) по сравнению с нормой ( $p < 0,05$ ). Эти данные подтверждают недостаточную эффективность применяемых традиционных медикаментозных средств.

Исход родов также был более благоприятным в основной группе. Роды в срок произошли у 94,4% женщин, у 3,57% из них родоразрешение было выполнено путем операции кесарево сечение (показаниями к операции явились: узкий таз, косое положение плода, упорная слабость родовой деятельности у возрастной первородящей после ЭКО, в одном случае – прогрессирующая внутриутробная гипоксия плода), в 1,45% случаев беременность прервалась в сроке до 26 недель. Состояние новорожденных по шкале Апгар составило  $7,71 \pm 0,11$  баллов. Осложнения в послеродовом периоде отмечены у 2 рожениц (1,4%) в виде гематометры и субинволюции послеродовой матки. Период новорожденности протекал гладко. Все роженицы и дети выписаны из родильного дома в удовлетворительном состоянии на 5-8-е сутки.

В группе сравнения исход родов был несколько хуже: увеличился процент (до 7%) оперативного родоразрешения в связи с прогрессирующей внутриутробной гипоксией плода, слабостью родовой деятельности. Состояние новорожденных по шкале Апгар составило  $7,1-0,14$  баллов. Роженицы и дети выписаны на 7-10-е сутки послеродового периода.

### Выводы

Включение имплантации КФП в схему лечения ФПН и ХГП приводит к выравниванию перераспределения крови в плацентарных структурах, повышению компенсаторно-приспособительных реакций плацентарной ткани, способствует высокому уровню перфузии через фетальные сосуды, что благоприятно для плода. Увеличение площади поверхности концевой отдела ворсинчатого дерева после имплантации КФП способствует активизации обменных процессов веществ и газов между матерью и плодом, ведет к компенсаторной гипертрофии плаценты. Имплантация КФП приводит к структурным изменениям в плацентарной ткани при ХГП ремоделированием сосудистого русла, что значительно повышает эффективность лечения этой патологии и улучшает прогноз родов как для матери, так и для новорожденного. Изучение плацентарных белков при ФПН и ХГП в процессе лечения данной патологии можно использовать как дополнительный тест для оценки эффективности проводимой терапии.

### Conclusions

Inclusion of CPF implantation into the protocol for FPF and CFH treatment results in levelling of blood redistribution in placental structures, increase in compensatory-adaptive responses of placental tissue, contributes to a high perfusion level through fetal vessels, being favourable for fetus. Augmentation of surface area of terminal compartment of villous tree after CPF implantation contributes to activation of metabolic processes of substances and gases between mother and fetus, results in placenta compensatory hypertrophy. CPF implantation leads to structural changes in placental tissue at CFH by remodelling blood stream, that considerably augments treatment efficiency for this pathology and improves labor forecasting both for mother and newborn. Study of placental proteins at FPF and CFH during this pathology treatment can be used as additional test for evaluating treatment efficiency.

### References

1. *Vasiliev N.V., Kolyada T.I., Volyansky Yu.L. et al.* On possible mechanisms of the method of fetal tissue and cells therapeutic usage: Transplantation of human fetal cells and tissues.– Moscow, 1996.– P. 28-30.
2. *Grischenko V.I., Prokopyuk O.S., Pribilova O.V., Strona V.I.* Therapy with cryopreserved placental tissue and medicines of early pathological climacterium in women // *International Medical Journal.*– 2000.– N1.– P. 54-57.
3. *Grischenko V.I., Kuzmina I.Yu., Gubina-Vakulik G.I., Prokopyuk O.S.* Structural changes in placenta under tissue therapy effect // *Pediatriya, akusherstvo ta ginekologiya.*– 1996.– N5.– P. 67-69.
4. *Grischenko V.I., Scherbina N.A., Tan'ko O.P. et al.* Fetal, cell and tissue therapy: result and perspectives of application in obstetrics and gynaecology // *Akusherstvo i ginekologiya.*– 2001.– N2.– P. 3-7.
5. *Kuzmina I.Yu.* Current methods for fetoplacental failure treatment // *Pediatriya, akusherstvo ta ginekologiya.*– 1995.– N2.– P. 38-39.
6. *Kuzmina I.Yu.* Current methods for diagnosis and treatment of fetoplacental failure // *Kharkov. Med. Jurnal.*– 1997.– N1.– P. 33-36.
7. *Kuzmina I.Yu.* Possibilities of dopplerometry in studying fetus-placenta blood circulation // *Likars'ka sprava.*– 1998.– N5.– P. 24-27.
8. *Lutsenko N.S., Lomaka I.V., Kirichenko I.N.* Experience of application of heterotopic transplantation of cryopreserved placenta in women in perimenopause // *Problems of Cryobiology.*– 2001.– N3.– P. 88-89.
9. *Radzinsky V.E., Smal'ko P.Ya.* Biochemistry of placental failure.– Kiev: Naukova dumka, 1987.– 120 p.
10. *Shepit'ko V.I., Kozlova V.P., Yurchenko T.N., Strona V.I.* Morphological aspects of effect mechanism of native and cryopreserved placenta transplants in experiment // *Transplantologiya.*– 2000.– Vol. 1.– P. 294-296.
11. *Yurchenko T.N., Strona V.I., Prokopyuk O.S. et al.* Substantiation of application of fetoplacental complex tissues in therapeutic practice // *Transplantologiya.*– 2003.– Vol. 4.– P. 202-203.
12. *Yakovtsova A.F., Kuzmina I.Yu., Grischenko V.I., Gubina-Vakulik G.I.* Effect of subcutaneous implantation of a piece

## Литература

1. Васильев Н.В., Коляда Т.И., Волянский Ю.Л. и др. О возможных механизмах метода терапевтического использования фетальных клеток и тканей: Трансплантация фетальных клеток и тканей человека.– М., 1996.– С. 28-30.
2. Грищенко В.И., Прокопюк О.С., Прибилова О.В., Строна В.И. Терапия криоконсервированной плацентарной тканью и медикаментами раннего патологического климакса у женщин // Международный мед. журнал.– 2000.– №1.– С. 54-57.
3. Грищенко В.И., Кузьміна І.Ю., Губіна-Вакулік Г.І., Прокопюк О.С. Структурні зміни плаценти під впливом тканинної терапії // Педіатрія, акушерство та гінекологія.– 1996.– №5.– С. 67-69.
4. Грищенко В.И., Щербина Н.А., Тянько О.П. и др. Фетальная, клеточная и тканевая терапия: результаты и перспективы применения в акушерстве и гинекологии // Акушерство и гинекология. – 2001.– №2. – С. 3-7.
5. Кузьміна І.Ю. Сучасні методи лікування фетоплацентарної недостатності // Педіатрія, акушерство та гінекологія.– 1995.– №2.– С. 38-39.
6. Кузьміна І.Ю. Современные методы диагностики и лечения фетоплацентарной недостаточности // Харьков. мед. журнал.– 1997.– №1.– С. 33-36.
7. Кузьміна І.Ю. Можливості доплерометрії в дослідженні плодово-плацентарного кровообігу // Лікарська справа. – 1998.– №5.– С. 24-27.
8. Луценко И.С., Ломака И.В., Кириченко И.Н. Опыт применения гетеротопической трансплантации криоконсервированной плаценты у женщин в перименопаузе // Пробл. криобиологии.– 2001.– №3.– С. 88-89.
9. Радзинский В.Е., Смалько П.Я. Биохимия плацентарной недостаточности.– Киев: Наук. думка, 1987.– 120 с.
10. Шелітько В.І., Козлова В.П., Юрченко Т.М., Строна В.І. Морфологічні аспекти механізму дії нативних і криоконсервованих трансплантатів плаценти в експерименті // Трансплантологія.– 2000.– Т.1.– С. 294-296.
11. Юрченко Т.М., Строна В.І., Прокопюк О.С. та інш. Обґрунтування використання тканин фетоплацентарного комплексу у лікувальній практиці // Трансплантологія.– 2003.– Т.4, №1.– С. 2002-2003.
12. Яковцова А.Ф., Кузьміна І.Ю., Грищенко В.И., Губина-Вакулік Г.И. Влияние подкожной имплантации беременной крысы кусочка криоконсервированной плацентарной ткани на морфофункциональное состояние собственной плаценты // Бюл. экспериментальной биологии и медицины.– М., 1999.– №8.– С. 57-59.
13. Пат. АМПК<sup>6</sup> А61В17/00. Спосіб лікування фетоплацентарної недостатності/ В.І. Грищенко, І.Ю. Кузьміна, О.С. Прокопюк, Т.М. Юрченко, В.І. Строна. Заявлено 14.03.97. Опубл. 02.02.98.Бюл. №1.– С. 3.1.51.
14. Beaconsfield P., Birdwood G., Beaconsfield U.P. The placenta // Sci. Amer.– 1980.–Vol. 243, N2.– P. 80-90.
15. Chatterjee M., Munro H.N. Structure and biosynthesis of human placental peptide hormones // Vitam. Horm.– 1977.– Vol. 35, N2.– P. 149-208.

Accepted in 23.05.2005

Поступила 23.05.2005