DOI: 10.26693/jmbs02.06.183
УДК 611.013.8-099-008:546.815:546.57:546.59:661.8…745-092.9

Майор В. В., Шаторна В. Ф., Гарець В. І., Кононова І. І.

МОРФОГЕНЕТИЧНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ ФОРМУВАННЯ ЕФЕКТІВ ІЗОЛЬОВАНОГО ВПЛИВУ ПЛЮМБУМ АЦЕТАТУ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З АРГЕНТУМ ЦИТРАТОМ НА РОЗВИТОК ПЛАЦЕНТИ ЩУРІВ

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро
verashatornaya67@gmail.com

Уведення плюмбум ацетату тваринам впродовж вагітності призводить до виникнення морфофункціональних порушень плаценти, а саме зниження маси та діаметру, гемоциркуляторних порушень, спустошення глікоген них клітин. При введенні аргентум цитрату дослідним тваринам на тлі свинцевого впливу впродовж вагітності до 20-ї доби формувалися компенсаторні пристосування у плаценті, що призвели до покращення морфофункціональних показників розвитку порівняно із групою ізольованого введення свинцю, а саме: розростання лабіринтного відділу плаценти, нормалізації показнику відносного об'єму велетенських клітин, посилення кровонаповнення плаценти та збільшення кількості глікогену в «глікогенних» клітинах.

Ключові слова: плацента щурів, плюмбум ацетат, аргентум цитрат, зони плаценти, гігантські клітини, «глікогенні» клітини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом наукової теми кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки Державного закладу «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України «Біологічні основи морфогенезу органів та тканин під впливом нанометалів в експерименті», № державної реєстрації 0115U004879.

Вступ. Головною пріоритетною проблемою сьогодення в Україні є охорона здоров'я матері й дитини [10]. Під час вагітності взаємозв'язок між організмами вагітної жінки та плоду здійснюється через плаценту, яка їх об'єднує, забезпечуючи надходження до плоду кисню, поживних речовин, гормонів і виведення CO_2, азотистих шлаків та інших продуктів метаболізму, крім того, можливим є перенесення через плаценту більшості шкідливих речовин, в тому числі важких металів.

Свинець є одним з найбільш токсичних важких металів, включених до списків пріоритетних забруднюючих речовин ряду міжнародних організацій [5–8]. Вплив свинцю здійснюється на всі системи органів, його дія на репродуктивної функції проявляється у вигляді збільшення частоти мимовільних абортів, передчасних пологів, зниження маси тіла новонароджених, виникнення вроджених вад розвитку у дітей, це пов'язано з проникненням свинцю через плацентарний бар'єр, що обумовлює пренатальне отруєння плоду [11, 16].

Визначення потенційно шкідливого впливу деяких хімічних факторів, зокрема солей важких металів, стало особливо актуальним сьогодні також у зв'язку з вираженим зростанням частоти безпліддя та патологій системи мати-плацента-плід, особливо на техногенно забруднених територіях. У зв'язку з цим, важливим є пошук і виявлення мікроелементів, які могли б знизити або нейтралізувати шкідливу дію сполук свинцю.

Металеві наночастинки є одним із найпоширеніших нанооб'єктів в різних галузях промисловості та медицині, оскільки володіють особливими фізико-хімічними властивостями, що обумовлені їх розмірами [4, 9]. Зростає рівень застосування наноматеріалів у фармацевтичній та технічній промисловості, сільському господарстві, найбільший інтерес для застосування у сучасній медицині викликають наночастинки золота та срібла, які використовуються як протимікробні засоби та засоби цільової доставки протипухлинних препаратів [1, 2, 12], але їх вплив на морфофункціональний стан репродуктивних органів характеризується відсутністю ґрунтовних знань, тому актуальним є дослідження впливу наночасток на організм, на процес ембріонального розвитку та плацентогенезу, особливості взаємодії нанорозмірних металів з токсичними мікроелементами в організмі вагітної та їх вплив на формування плаценти.

Мета дослідження: визначення морфогенетичних закономірностей формування ефектів ізольованого впливу плюмбум ацетату та комбінованої дії плюмбум ацетату з аргентум цитратом, отриманого з використання нанотехнологій на розвиток плаценти щурів в експерименті.

Матеріал і методи дослідження. Експериментальні дослідження були проведені на самках щурів лінії Wistar (розплідник «Далі-2001» місто Київ, Україна). Вибір об'єктом дослідження саме цих лабораторних тварин зумовлений низьким рівнем у них спонтанних вад розвитку порівняно з мишами та кролями. Експериментальних тварин утримували відповідно до санітарно-гігієнічних норм віварію ДЗ «ДМА МОЗ України». Усі досліди проводили у відповідності до законодавства України [3], правил Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою [13].

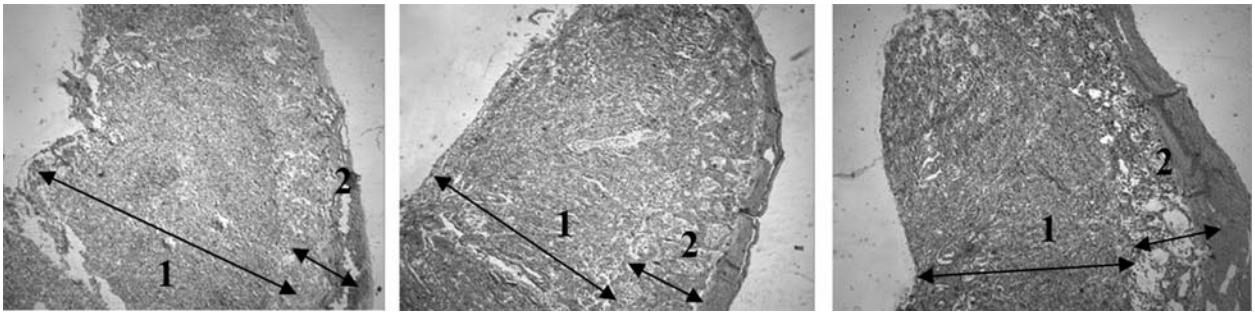
Для отримання самиць з датованим терміном вагітності на стадіях проеструс та еструс самиць спарювали з інтактними самцями за стандартною схемою. Перший день вагітності визначали за наявністю сперматозоїдів у вагінальних мазках.

В експерименті було досліджено 48 самок, від яких отримано 426 плодів та плацент. Всі щури були розділені на 3 групи: 1 група – тварини, яким вводили розчин плюмбум ацетату у дозі 0,05 мг / кг; 2 група – тварини, яким вводили розчин плюмбум ацетату у дозі 0,05 мг / кг та розчин аргентум цитрату у дозі 2 мкг / кг; 3 група – контрольна, яким вводили дистильовану воду. Розчини металів та цитратів металів вводили самкам через зонд один раз на добу, в один і той же час, з першого дня вагітності і впродовж всієї вагітності. Половину експериментальних тварин виводили з експерименту на 16-ту добу вагітності, іншу половину – на 20-ту добу вагітності шляхом передозування ефірного наркозу. В експериментальних моделях використовували розчини плюмбум ацетату (виробник – ЗАТ «Науково-дослідний центр фармакотерапії»), аргентум цитрату, отриманого за акванотехнологією згідно договору про наукову співпрацю в Науково-дослідному інституті Нанобіотехнологій та ресурсозбереження України (м. Київ).

Аналіз отриманих результатів. Аналіз морфометричних показників плаценти щурів показав, що у групі впливу плюмбум ацетату відбувалось зменшення маси та діаметру плаценти, як на 16-й, так і на 20-й добі ембріогенезу порівняно із контрольною групою. Визначено зниження маси щодо норми на 9,3% ($p < 0,01$) на 16-й добі вагітності та на 3,4% ($p > 0,05$) на 20-й добі, діаметр плацент зменшувався незначно без статистично достовірної різниці. В групах комбінованого введення плюмбум ацетату з арґентум цитратом була характерною тенденція до зниження маси плаценти на обох термінах вагітності порівняно з контролем без достовірної різниці, і перевищують показники групи ізольованого введення на 16-й добі вагітності на 8,8% ($p < 0,01$), що свідчить про наявність компенсаторних реакцій, направлених на посилення кровопостачання плаценти за умов гіпоксії, спричиненої введенням плюмбум ацетату. Діаметр плацент груп комбінованого введення на 16-й добі був менший порівняно із контролем на 4,5% ($p > 0,05$), на 20-й добі вагітності не виявлено достовірних відмінностей для даного показника щодо контрольної групи та групи ізольованого введення плюмбум ацетату.

При гістологічному дослідженні зрізів плаценти 16-ї та 20-ї доби вагітності за допомогою світлової мікроскопії були виявлені основні зони у плаценті щурів, яка складається з двох частин (**рис.**): материнської (децидуальна оболонка та спонгіотрофобласт) та плодової (лабіринт).

Вимірювання загальної товщини плаценти показало, що на 16-й добі вагітності цей показник у контрольній групі складав (2126,72 ± 32,57) мкм. У групі ізольованого введення плюмбум ацетату на цьому терміні вагітності виявлено зниження загальної товщини плаценти на 4,9% ($p < 0,05$) порівняно із групою контролю, що пов'язано із зменшенням товщини лабіринту на 10,1% ($p < 0,01$) та



А Б В

Рис. Мікрофотографія поздовжнього зрізу плацент щурів 16-ї доби вагітності:
А – контрольна група, Б – група введення плюмбум ацетату, В – група введення плюмбум ацетат + аргентум цитрат. Помітно зменшення товщини материнської частини плаценти (1) та збільшення плодової (2) у дослідній групі. Забарвлення гематоксиліном та еозином, х40

незначним розширенням децидуальної оболонки та зони спонгіотрофобласту (**рис.**). Це призводить до змін у співвідношенні материнського та плодового шарів, що складає 30 / 70 у контрольній групі та 34 / 66 у групі свинцевого впливу.

Загальна товщина плаценти щурів групи одночасного введення плюмбум ацетату та аргентум цитрату на 16-й добі розвитку була меншою, ніж за контрольна на 8,0% ($p < 0,01$), а плодова частина плаценти (лабіринтна зона) достовірно менша за норму на 16,8% ($p < 0,001$).

У материнській частині спостерігалось розростання децидуальної оболонки, яка прилягає до стінки матки та є її похідною. Товщина децидуальної оболонки в групі комбінованого введення достовірно ($p < 0,001$) збільшувалась у 2 рази як порівняно з контролем, так і з групою свинцевої дії. Зона спонгіотрофобласту в групі комбінованого введення зменшувалась порівняно із групою ізольованого введення плюмбум ацетату та була близькою до контрольних значень. На цьому терміні вагітності у групі комбінованого введення, так само як і в групі ізольованого введення плюмбум ацетату, спостерігалось збільшення відсотку материнської частки у співвідношенні шарів плаценти 37 / 63 у групі плюмбум ацетат + аргентум цитрат.

На 20-тій добі вагітності у дослідній групі відзначено зростання загальної товщини плаценти, що у нормі складало (2638,47 ± 62,88) мкм. У групі введення плюмбум ацетату загальна товщина плаценти збільшувалась на 12,6% ($p < 0,001$), в основному за рахунок статистично достовірного потовщення лабіринтної зони на 14,1% ($p < 0,001$). При цьому спостерігався знижений рівень кровонаповнення органу, судини містили невелику кількість формених елементів крові, а також зустрічалось явище сладжу еритроцитів. У загальному співвідношенні материнського та плодового шарів плаценти 20-ї доби дещо зменшеною була материнська частка, за рахунок зниження товщини децидуальної оболонки на 22,6% ($p < 0,05$).

На 20-тій добі вагітності у групі комбінованого введення спостерігалось достовірне ($p < 0,001$) збільшення загальної товщини плаценти у порівнянні із контрольною групою на 14,7%. Товщина всіх відділів плаценти 20-ї доби вагітності перевищувала показники контрольної групи, але відсоткове співвідношення шарів було близьким до норми.

Адаптивні реакції, що виникли з боку материнської та плодової частин плаценти були направлені на компенсацію нестачі кисню, відбувалося збільшення кількості судин лабіринту та перебудови у материнській зоні, що не змінювало співвідношення материнської та плодової частин та сприяло підтримці співвідношення об'ємів крові матері та плоду в плаценті. Отже, на 20-ту добу вагітності щурів у групах впливу плюмбум ацетату та групі його комбінації із аргентум цитратом спостерігалась гіперплазія плаценти, яку можна розглядати як реакцію у відповідь на гіпоксію, спричинену токсичною дією сполук свинцю.

Для оцінки морфо-функціонального стану плаценти було визначено відносний об'єм «глікогенних» клітин та велетенських клітин проміжної зони. Аналіз результатів дослідження показника відносного об'єму велетенських клітин зони спонгіотрофобласту плаценти щурів 16-ї доби вагітності показав, що у групі введення розчину плюмбум ацетату відбувалось зниження відносного об'єму велетенських клітин на 40,7% порівняно із контролем ($p<0,001$), це свідчить про можливе порушення ендокринної функції плаценти на цьому терміні вагітності [14, 15, 17]. У групі комбінованого введення плюмбум ацетату із аргентум цитратом спостерігалось покращення цього показника на 16-й добі вагітності щодо групи дії плюмбум ацетату на 5,7% ($p < 0,05$). На 20-й день вагітності відносний об'єм велетенських клітин у групі комбінованого введення плюмбум ацетату з аргентум цитратом не відрізнявся від контрольних значень, що свідчить про відсутність виражених змін.

Відносний об'єм «глікогенних» клітин у плаценті 16-ї доби вагітності в нормі складав (15,86 ± ± 0,72)%, а за умов введення плюмбум ацетату зростав на 62,7% (25,81 ± 3,07%, $p < 0,05$) щодо контролю, але «глікогенні» клітини були запустілими, що може бути ознакою енергетичного дефіциту у плоду, оскільки за екстремальних умов, в яких перебуває плід, в першу чергу витрачається глікоген із органів і тканин матері, в тому числі із плаценти. На 20-й добі вагітності при введенні плюмбум ацетату цей показник також був збільшеним у порівнянні із контролем на 29,7%.

У групі комбінованого введення як на 16-й, так і на 20-й добі вагітності відносний об'єм «глікогенних» клітин також був високим, але на відміну від групи ізольованого введення, клітини містили велику кількість гранул глікогену, що говорить про покращення трофічної функції плаценти. У групі комбінованого введення із аргентум цитратом на 16-й добі цей показник складав (24,52 ± 1,92)% та на 20-й добі (12,82 ± 1,21)%.

Аналіз результатів дослідження плацент щурів показав, що в результаті введення дослідним тваринам протягом вагітності низьких доз плюмбум ацетату відбувалось погіршення матково-плацентарного кровообігу, що проявлялось у зменшенні відносного об'єму материнських лакун та фетальних судин. У групі введення плюмбум ацетату відносний об'єм материнських лакун був знижений

порівняно з контрольною групою як на 16-й так і на 20-й добі вагітності. У групі комбінованого введення плюмбум ацетату з аргентум цитратом спостерігалось покращення показника відносного об'єму материнських лакун на 16-й добі вагітності у порівнянні з групою свинцевого впливу, на 20-ту добу вагітності не значно відрізнялось від дослідної групи введення плюмбум ацетату та були нижчими від контролю. Дослідження показника діаметру судин плаценти показало, що в нормі на 16-й добі вагітності діаметр судин центральної частини плаценти складав (58,68 ± 2,95) мкм, крайової частини (41,52 ± 3,59) мкм. На 20-й добі вагітності центральні судини плаценти мали діаметр (61,71 ± 5,50) мкм та крайові (53,70 ± 2,91) мкм. В результаті впливу низьких доз плюмбум ацетату центральні судини на 20-ту добу були розширені порівняно з контролем на 35,7% ($p < 0,05$), що може бути пов'язано із термінами васкуляризації - центральні судини піддаються більш тривалому впливу токсиканту у порівнянні із крайовими, що формуються пізніше. При введенні аргентум цитрату на тлі свинцевого впливу спостерігалось зниження середнього діаметру фетальних судин на 18,8% ($p < 0,01$) на 16-й добі вагітності та на 17,6% ($p < 0,05$) на 20-й добі вагітності щурів відносно контрольної групи.

Висновки. Таким чином, при введенні аргентум цитрату дослідним тваринам на тлі свинцевого впливу впродовж вагітності, до 20-ї доби формуються компенсаторні пристосування у плаценті, що призводять до покращення морфофункціональних показників розвитку порівняно з групою ізольованої дії плюмбум ацетату, а саме: розростання лабіринтного відділу, нормалізація показника відносного об'єму велетенських клітин, посилення кровонаповнення плаценти та збільшення кількості глікогену в «глікогенних» клітинах. Сукупність даних ознак сприяє формуванню живого плоду під час вагітності, що супроводжується хронічним впливом сполук свинцю.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження планується присвятити дослідженню ізольованого впливу арґентум цитрату на морфо функціональний стан плаценти щурів.

References

1. Holovenko M, Larionov V. Adresna dostavka nanosystemamy likarskykh zasobiv do holovnoho mozku. *Visnyk farmakolohiyi ta farmatsiyi*. 2008; 4: 8-16. [Ukrainian].
2. Husev AY. *Nanomateryaly, nanostruktury, nanotekhnolohyi*. M: FYZMATLYT, 2007. 416 s. [Russian].
3. Zakon Ukrainy №3447 – IV «Pro zakhyst tvaryn vid zhorstkoho povodzhennya». *Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy*. 2006; 27: 230. [Ukrainian].
4. Lavrynenko VYe, Zinabadinova SS. Teratohenni efekty riznykh klasiv nanomaterialiv. *Ukr nauk-med molodizhnyi zhurnal*. 2010; 3(Spets. vyp): 57-8. [Ukrainian].
5. Serdyuk AM, Beletskaya EN, Paranko NM, Shmatkov NM. *Tyazhelye metally vneshney sredy i ikh vliyanie na reproduktivnuyu funktsiyu zhenshchin*. Dnepropetrovsk: ART-PRESS, 2004. 148 s. [Russian].
6. Serdyuk AM, Stus VP, Lyashenko VI. *Ekologiya dovkillya ta bezpeka zhittyediyalnosti naselennya u promislovikh regionakh Ukrayini*. Dnipropetrovsk: Porogi, 2011. 486 s. [Ukrainian].
7. Skalnyy AV, Bykov AT, Limin BV. *Diagnostika, profilaktika i lechenie otravleniy svintsom*. M: Zashchita, 2002. 52 s. [Russian].
8. Trakhtenberh IM, Dmytrukha NM, Luhovskyi SP, Chekman IS, Kupriy VO, Doroshenko AM. Svynets – nebezechnyi polyutant. Problema stara i nova. *Suchasni problemy toksykolohiyi*. 2015; 3: 14-24. [Ukrainian].
9. Chekman IS, Serdyuk AM, Kundiyev YuI, Trakhtenberh IM, Kaplinskyi SP, Babiy VF. Nanotoksykolohiya: napryamky doslidzhen (ohlyad). *Dovkillya ta zdorov'ya*. 2009; 48 (1): 3-7. [Ukrainian].
10. Shafranskyi VV, redaktor. *Shchorichna dopovid pro stan zdorov'ya naselennya, sanitarno-epidemichnu sytuatsiyu ta rezultaty diyalnosti systemy okhorony zdorov'ya Ukrainy. 2015 rik*. Kyiv: DU «UISD MOZ Ukrainy, 2016. 452 s. [Ukrainian].
11. Anju A. Toxicity and fate of heavy metals with particular reference to developing foetus. *Advances in Life Sciences*. 2012; 2: 29-38. DOI: 10.5923/j.als.20120202.06.
12. Caruthers SD, Wickline SA, Lanza GM. Nanotechnological application in medicine. *Current Opinionin Biotechnology*. 2010; 18: 26-30. DOI: 10.1016/j.copbio.2007.01.006.
13. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes*. Council of Europe, Strasbourg, 1986. 53 p.
14. Hu D, Cross JC. Development abd function of trophoblast giant cells in the rodent placenta. *Int J Dev Biol*. 2010; 54: 341-54. DOI: 10.1387/ijdb.082768dh.
15. Maltepe E, Bakardjiev AI, Fisher SJ. The placenta: transcriptional, epigenetic and physiologycal integration during development. *The Journal of Clinical Investigation*. 2010; 4: 1016-25. DOI: 10.1172/JCI41211.
16. Pine M, Hiney JK, Dearth RK, Bratton GR, Dees WL. IGF-1 administration to prepubertal female rats can overcome delayed puberty caused by maternal lead (Pb) exposure. *Reproductive Toxicology*. 2006; 21: 104-9. DOI: 10.1016/j.reprotox.2005.07.003.
17. Soares M J, Chakraborty D, Karim Rumi MA, Konno T, Renaud SJ. Rat placentation: An experimental model for investigating the hemochorial maternal-fetal interface. *Renaud Placenta*. 2012; 33 (4): 233-43. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.11.026.

УДК 611.013.8-099-008:546.815:546.57:546.59:661.8…745-092.9

МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЭФФЕКТОВ ИЗОЛИРОВАННОГО ВЛИЯНИЯ ПЛЮМБУМ АЦЕТАТА И ЕГО КОМБИНАЦИИ С АРГЕНТУМ ЦИТРАТОМ НА РАЗВИТИЕ ПЛАЦЕНТЫ КРЫС

Майор В. В., Шаторная В. Ф., Гарец В. И., Кононова И. И.

Резюме. Введение плюмбум ацетата животным в течение беременности приводит к возникновению морфофункциональных нарушений плаценты, таких как снижение массы и диаметра, гемоциркуляторных расстройств, опустошения гликогенных клеток. При введении аргентум цитрата экспериментальным животным на фоне свинцового воздействия в течение беременности, до 20-го дня формировались компенсаторные приспособления в плаценте, которые привели к улучшению морфофункциональных показателей развития по сравнению с группой изолированного введения свинца, а именно: разрастание лабиринтного отдела плаценты, нормализация показателя относительного объема гигантских клеток, усиление кровенаполнения плаценты и увеличение количества гликогена в «гликогенных» клетках.

Ключевые слова: плацента крыс, плюмбум ацетат, аргентум цитрат, зоны плаценты, гигантские клетки, «гликогенные» клетки.

UDC 611.013.8-099-008: 546.815: 546.57: 546.59: 661.8 ... 745-092.9

Morphogenetic Peculiarities of Plumbum Acetate Isolated and Combined with Argentum Citrate Effects Formation and its Influence on Rat's Placenta Development

Maior V., Shatorna V., Haretz V., Kononova I.

Abstract. Potentially harmful effects of certain chemical factors determination, in particular heavy metal salts, have become especially relevant today as a result of the infertility rate and pathologies of the mother-placenta-fetus system increase, especially in technogenically contaminated territories. In this regard it is important to find and detect micronutrients that could reduce or neutralize the harmful effects of lead compounds.

The purpose of the study was to determine the morphogenetic patterns of plumbum acetate isolated and with argentum citrate effects formation, based on results obtained from nanotechnologies usage for rats placenta development.

Materials and methods. Wistar line sexually mature female rats were used in an experimental study. These laboratory animals were chosen as the subject of research due to the low level of spontaneous developmental defects in comparison with mice and rabbits. Experimental animals were kept in compliance with the sanitary-hygienic norms of vivarium SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine». All experiments were carried out in accordance with Ukrainian legislation, the European Convention on the protection of vertebrate animals used in experimental studies. During the experiment, 48 females were examined, from which 426 fetuses and placentas were obtained. Animals were divided into 3 groups: 1 group – animals that were injected with a solution of plumbum acetate in a dose of 0.05 mg / kg; 2 group – animals that were injected with a solution of plumbum acetate in a dose of 0.05 mg / kg and a solution of argentum citrate in a dose of 2 μg / kg; 3 group – control. Solutions of metals and citrates of metals were injected to females through the probe once a day, at the same time, from the first day of pregnancy and throughout the pregnancy. Half of the experimental animals from each group were withdrawn from the experiment on the 16th day of pregnancy, the other half – on the 20th day of pregnancy by overdose of etheric anesthesia.

An analysis of the morphometric indices of the rats placenta showed that in the group of lead acetate usage there was a decrease in the mass of the placenta by 9,3% ($p < 0,001$) on the 16th day of pregnancy and by 3,4% ($p<0,05$) on the 20th day compared with the control group. The placenta diameter decreased slightly with no statistically significant difference between the 16th and 20th days of embryogenesis compared with the control group. In the combined injection group, the lead acetate with argentum citrate was characterized by a tendency to decrease the placental mass in both gestational periods compared with control without a significant difference, but exceeded the indicators of the group of isolated administration at the 16th day of pregnancy by 8,8% ($p<0,05$), indicating the presence of compensatory reactions directed on strengthening blood supply to the placenta under conditions of hypoxia, caused by the introduction of plumbum acetate. An analysis of the histological study results the rat placenta showed that as a result of the introduction of low doses of plumbum acetate there was a deterioration of uteroplacental circulation, which was manifested in relative volume of maternal lacunae and fetal vessels reducing.

Conclusions. Consequently, the injection of argentum citrates against the background of lead effect contributes to the formation of a number of adaptations in the placenta, which enable to provide the developing fetus by necessary substances and contribute to normal placenta functioning, namely: growth of placenta's labyrinth, normalization of the index relative volume of giant cells, increased blood plate filling and increased glycogen content in «glycogen»cells.

Keywords: rats' placenta, plumbum acetate, silver citrate, placenta zones, giant cells, «glycogen» cells.

Стаття надійшла 25.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування