

# Плацентарні фактори розвитку передчасних пологів у вагітних з коморбідною патологією

С.М. Геряк, Н.В. Петренко, В.Ю. Добрянська

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Передчасні пологи (ПП) – це поліетіологічна проблема, яка залежить від багатьох факторів, що супроводжуються порушеннями функціональної компетентності плаценти, змінами її метаболічної, гормонопродукувальної та захисної функцій.

**Мета дослідження:** встановлення значення плацентарних факторів у розвитку ПП у вагітних з коморбідною патологією.

**Матеріали та методи.** Проведено визначення рівнів фетальних і плацентарних білків (плацентарний  $\alpha_1$ -мікроглобулін,  $\alpha_2$ -мікроглобулін фертильності, трофобластичний  $\beta_1$ -глікопротеїн) і гормонів (естриол, плацентарний лактоген, прогестерон) у 33 вагітних із загрозою ПП у 26–34 тиж гестації (основна група), які мали супутню коморбідну патологію у стадії нестійкої ремісії. До групи контролю увійшли 26 здорових вагітних, репрезентативних за терміном гестації.

**Результати.** У вагітних із коморбідною патологією виявлено зниження білково-синтезувальної функції плаценти та гормонопродукувальної функції трофобласта, що призводить до утруднення запуску синтоксичних програм адаптації материнського організму, відповідальних за збереження вагітності, з подальшим розвитком плацентарної дисфункції, результатом чого є ПП.

Маркерами цих порушень є зниження у 3 рази рівня трофобластичного  $\beta_1$ -глікопротеїну ( $p < 0,0001$ ) та в 1,7 рази концентрації  $\alpha_2$ -мікроглобуліну фертильності ( $p < 0,0001$ ) при одночасному збільшенні у 4 рази рівня плацентарного  $\alpha_1$ -мікроглобуліну ( $p < 0,0001$ ) та зниження рівнів плацентарного лактогену в 1,6 рази ( $p < 0,0001$ ), естрадіолу – на 40 % ( $p < 0,0001$ ) та прогестерону – більше ніж у 2 рази ( $p < 0,0001$ ) порівняно зі здоровими вагітними.

**Висновки.** У пацієток із коморбідною патологією спостерігається порушення секреції білків вагітності за рахунок зниження рівнів трофобластичного  $\beta_1$ -глікопротеїну та  $\alpha_2$ -мікроглобуліну фертильності та підвищення рівня плацентарного  $\alpha_1$ -мікроглобуліну і порушення гормонопродукувальної функції трофобласта за рахунок зниження секреції плацентарного лактогену, прогестерону та естрадіолу.

Порушення секреції білків зони вагітності та гормонів є ранніми маркерами ініціації передчасних пологів, зумовлених дисфункцією плаценти у вагітних із коморбідною патологією.

**Ключові слова:** коморбідна патологія, вагітність, передчасні пологи, білки зони вагітності, трофобластичний  $\beta_1$ -глікопротеїн,  $\alpha_2$ -мікроглобулін фертильності, плацентарний  $\alpha_1$ -мікроглобулін, плацентарний лактоген, прогестерон, естрадіол.

## Placental factors in the development of preterm birth in pregnant women with comorbidity

S.M. Heryak, N.V. Petrenko, V.Yu. Dobrianska

Premature birth (PB) is a polyetiological problem that depends on many factors, accompanied by violations of the placenta functional competence, changes in its metabolic, hormone-producing and protective functions.

**The objective:** to establish the importance of placental factors in the development of PB in pregnant women with comorbid pathology.

**Materials and methods.** The levels of fetal and placental proteins (placental alfa microglobulin-1,  $\alpha_2$  microglobulin of fertility, trophoblastic  $\beta_1$ -glycoprotein) and hormones (estriol, placental lactogen, progesterone) were determined in 33 pregnant women with threat of PB at 26–34 weeks of gestation (main group), who had concomitant comorbid pathology in the stage of unstable remission. The control group included 26 healthy pregnant women who were representative for gestational age.

**Results.** In pregnant women with comorbid pathology a decrease of the placenta protein-synthesizing function and the hormone-producing function of the trophoblast was found, which makes it difficult to launch the syntoxic adaptation programs of the mother's organism, which are responsible for maintaining the pregnancy with the subsequent development of placental dysfunction, the result of which is PB.

The markers of these disorders are a 3-fold decrease in the level of trophoblastic  $\beta_1$ -glycoprotein ( $p < 0.0001$ ) and a 1.7-fold decrease in the concentration of  $\alpha_2$ -microglobulin of fertility ( $p < 0.0001$ ) with a simultaneous 4-fold increase of placental alfa microglobulin-1 concentration ( $p < 0.0001$ ) and a decrease in the levels of placental lactogen by 1.6 times ( $p < 0.0001$ ), estradiol by 40 % ( $p < 0.0001$ ) and progesterone by more than 2 times ( $p < 0.0001$ ) compared to healthy pregnant women.

**Conclusions.** In patients with comorbid pathology there are disorders in the secretion of pregnancy proteins due to a decrease in the levels of trophoblastic  $\beta_1$ -glycoprotein and  $\alpha_2$ -microglobulin of fertility and an increase in the level of placental alfa microglobulin-1 and disorders of the hormone-producing function of the trophoblast due to a decrease in the secretion of placental lactogen, progesterone, and estradiol.

The disturbance of the secretion of the pregnancy zone proteins and hormones are the early markers for the initiation of premature birth caused by placental dysfunction in pregnant women with comorbid pathology.

**Keywords:** comorbid pathology, pregnancy, premature birth, pregnancy zone proteins, trophoblastic  $\beta_1$ -glycoprotein,  $\alpha_2$ -microglobulin of fertility, placental alfa microglobulin-1, placental lactogen, progesterone, estradiol.

Перинатальна захворюваність залишається одним з основних демографічних показників здоров'я популяції та характеризує не тільки рівень здоров'я новонароджених, але й соціально-економічні умови життя та якість надання медичної допомоги жінкам і дітям. Навіть за фізіологічного перебігу вагітність супроводжується збільшенням навантаження на органи та системи жінки, напруженням усіх видів обміну, починаючи з I триместра вагітності та до завершення грудного вигодовування [1–4].

Водночас розвиток вагітності забезпечується складними гормональними, гуморальними, нейрогенними взаємодіями між всіма органами і системами. При цьому провідну роль у забезпеченні росту та повноцінного розвитку плода відіграє плацента, яка у той самий час є джерелом біологічно активних речовин, білків, гормонів тощо. Вони забезпечують роботу пристосувально-компенсаторних механізмів у матері та плода, дозволяють виносити вагітність, народити дитину та відновитися жінці у післяпологовий період.

Отже, плацента бере на себе функцію управління обміном речовин материнського організму, пристосовуючи його до потреб плода [5–8].

Порушення процесів інвазії, росту та розвитку трофобласта під час вагітності може бути основним фактором, що призводить до розладів гормонопродукувальної функції плаценти [9, 10], а перепадам тиску у плацентарних судинах внаслідок ішемії-реперфузії належить центральна роль у патогенезі пускового механізму розвитку плацентарної дисфункції та передчасних пологів [11–14].

Передчасні пологи (ПП) – це поліетіологічна проблема, що спостерігається у 5–18 % вагітних та залежить від багатьох факторів. Вагомими факторами ризику є плацентарна дисфункція, коморбідна патологія, генетично зумовлені фактори, інфікування, змінений паритет тощо. При цьому усі вони супроводжуються порушеннями функціональної компетентності плаценти, змінами її метаболічної, гормонопродукувальної та захисної функцій [15–17].

Відомо, що патологічний плацентогенез є відзеркаленням стану здоров'я жінок, які вступають у материнство [18–21]. У першу чергу це характерно для вагітних, які мають коморбідну патологію. Серед вагомих причин росту екстрагенітальної захворюваності у вагітних є одна із популярних тенденцій сучасного суспільства – відкладене материнство [22–25]. Збільшення кількості вагітностей серед жінок віком понад 30–35 років сприяє розвитку ситуацій, коли жінка, яка вступає у вагітність, вже має одне чи кілька екстрагенітальних захворювань [26–28].

З іншого боку, велику стурбованість викликає стан здоров'я молоді, який протягом останніх десятиліть залишається незадовільним за рахунок зростання її захворюваності за останні 15 років на 11,4 % [29]. До найпоширеніших захворювань належать хвороби серцево-судинної системи та органів дихання (38,2 %), травлення (8,9 %), кістково-м'язової системи та сполучної тканини (7,5 %), ендокринна патологія, розлади харчування та порушення обміну речовин (7,0 %) [30–32].

Отже, з огляду на стан здоров'я жінок, які планують вагітність, збільшується кількість вагітних з коморбідною патологією, що своєю чергою в разі збільшенні ризик розвитку тяжких акушерських ускладнень внаслідок порушення формування та функціонування плаценти.

**Мета дослідження:** визначення ролі плацентарних факторів у розвитку ПП у вагітних з коморбідною патологією.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження були включені 33 вагітні із загрозою ПП у 26–34 тиж гестації (основна група), які знаходилися на лікуванні у КНП «Тернопільський обласний перинатальний центр «Мати і дитина» ГОР. Усі вагітні мали супутню коморбідну патологію у стадії нестійкої ремісії або отримували лікування основного захворювання згідно з рекомендаціями вузьких спеціалістів.

До групи контролю увійшли 26 здорових вагітних, репрезентативних за терміном гестації.

Спостереження за перебігом вагітності проводили згідно із сучасними стандартами, регламентованими Додатком до Наказу МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624 «Передчасні пологи». Перебіг вагітності та стан плода оцінювали за результатами УЗД, доплерометрії кровотоку в артерії пуповини, біофізичним профілем плода.

Функціональний стан фетоплацентарної системи оцінювали за рівнем фетальних і плацентарних білків (плацентарний  $\alpha_1$ -мікроглобулін – ПАМГ,  $\alpha_2$ -мікроглобулін фертильності – АМГФ, трофобластичний  $\beta_1$ -глікопротеїн – ТБГ) та гормонів (естріол, плацентарний лактоген, прогестерон).

Визначення рівнів ТБГ, ПАМГ і АМГФ, плацентарного лактогену, естріолу, прогестерону проводили за допомогою твердофазового імуноферментного аналізу з використанням тест-систем «ТБГ-фертитест-М», «АМГФ-фертитест-М», «ПАМГ-фертитест-М» та «Естріол-ІФА», «Прогестерон-ІФА», «Плацентарний лактоген-ІФА» на основі моноклональних антитіл до наведених білків та гормонів. Усі тест-системи для визначення концентрацій даних білків та гормонів однотипні, кожна тест-система є комплектом реактивів для застосування «сандвіч»-варіанта твердофазового імуноферментного аналізу.

Статистичне оброблення результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програм Microsoft Excel 2012 і StatSoft „Statistica” v. 6.0.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед обстежених пацієнток захворювання серцево-судинної системи виявляли у 30,3 % вагітних, захворювання ендокринної системи (за виключенням цукрового діабету) – у 24,2 %, захворювання сечовидільної системи – у 21,2 %, дихальної системи – у 9,1 %, захворювання печінки – у 6,1 %, інші соматичні захворювання (сполучної тканини, неврологічні тощо) – у 9,1 %.

Визначення вмісту білків зони вагітності дозволяє об'єктивно оцінювати функцію фетоплацентарної системи на всіх етапах розвитку вагітності. До цих білків належать: ТБГ, який синтезується синцитіотрофо-

Таблиця 1

**Вміст білків зони вагітності у жінок із загрозою ПП та коморбідною патологією**

Показник	Основна група, n=33	Контрольна група, n=26
ТБГ, нг/мл	18600±145,4*	55700±623,6
ПАМГ, нг/мл	638,4±6,05*	162,6±2,05
АМГФ, нг/мл	68,15±5,34*	119,12±6,3

Примітка. \* – p<0,0001 порівняно з контролем.

Таблиця 2

**Гормональний профіль вагітних з загрозою ПП та коморбідною патологією**

Показник	Основна група, n=33	Контрольна група, n=26
Плацентарний лактоген, мг/л	3,42±0,08*	5,67±0,05
Естрадіол, нмоль/л	18,77±0,31*	31,33±0,09
Прогестерон, нмоль/л	46,27±2,28*	109,7±2,1

Примітка. \* – p<0,001 порівняно з контролем.

бластом та є специфічним маркером плодової частини плаценти, АМГФ, який синтезується у децидуальній тканині плаценти, та ПАМГ, який синтезується у материнській частині плаценти.

Як видно з табл. 1, рівень ТБГ у пацієток з ПП становить 18 600±145,4 нг/мл, що у 3 рази нижче, ніж у вагітних контрольної групи (p<0,0001).

Отримані результати свідчать, що у жінок основної групи концентрація АМГФ була в 1,7 рази нижчою, ніж у контролі (p<0,0001). При цьому вміст ПАМГ в основній групі був у 4 рази вищий, ніж у контрольній групі (p<0,001).

Такі зміни рівнів плацентарних білків свідчать про зниження білокотворювальної функції плодової частини плаценти у пацієток з ПП та коморбідною патологією внаслідок наявної плацентарної дисфункції.

Плацентарні гормони є унікальними та універсальними регуляторами обмінних процесів, що лежать в основі нормального функціонування кожної клітини, тканини, органа й системи матері під час вагітності. Основними гормонами, які визначають та забезпечують гормонопродукувальну функцію плаценти, є плацентарний лактоген, прогестерон та естрадіол.

Аналізуючи гормональний статус вагітних основної групи, також було встановлено, що рівень плацентарного лактогену у плазмі крові був в 1,6 рази нижчий, ніж у пацієток контрольної групи, і становив 3,42±0,08 мг/л (табл. 2).

Проведені дослідження рівня гормонів у сироватці крові вагітних з ПП встановили, що концентрація естрадіолу у сироватці крові вагітних основної групи була зниженою, вміст даного гормону був нижчий порівняно з контролем на 40,0 % (p<0,05). У той самий час у вагітних з ПП концентрація прогестерону була більше ніж у 2 рази нижчою порівняно з контролем.

Отримані результати свідчать про зниження гормонопродукувальної функції трофобласта у пацієток з ПП та коморбідною патологією на тлі плацентарної дисфункції.

Отже, проведене дослідження зафіксувало зниження білковосинтезувальної функції плаценти та гормонопродукувальної функції трофобласта, що відображає утруднення запуску синтоксичних програм адаптації материнського організму, відповідальних за збереження вагітності, з подальшим розвитком плацентарної дисфункції у пацієток з ПП на фоні коморбідної патології. Зниження рівнів ТБГ та АМГФ при одночасному збільшенні рівня ПАМГ та зниження концентрації плацентарного лактогену, естрадіолу та прогестерону є достовірними маркерами цих порушень.

Функція білків та гормонів, які продукує плацента, є досить різноманітною на різних термінах вагітності і спрямована, з одного боку, на підтримання функціонування плаценти, а з іншого – на забезпечення росту та розвитку плода.

Так, АМГФ забезпечує імплантацію ембріона, захищаючи його як локальний імуносупресор, ТБГ забезпечує імуномодулювальну функцію, захищаючи плід від впливу материнської імунної системи, ПАМГ регулює мітогенну активність інсуліноподібних фак-

торів росту, стимулюючи ендокринну, автокринну і паракринну регуляцію процесів росту, розвитку і диференціювання клітин і тканин плаценти.

Отже, порушення секреції цих білків свідчить про зниження секреторної активності плаценти, що у кінцевому результаті призводить до виснаження її компенсаторно-приспосувальних механізмів та ініціює процес завершення вагітності незалежно від її терміну. Тому визначення їхніх рівнів у якості ранніх маркерів загрози ПП при розвитку плацентарної дисфункції у вагітних із коморбідною патологією набуває важливого прогностичного значення.

Плацентарний лактоген впливає на вуглеводний та жировий обмін, сприяє збереженню глюкози та азотовмісних сполук в організмі матері, забезпечуючи плід достатньою кількістю поживних речовин, зумовлює мобілізацію вільних жирних кислот, посилює вироблення прогестерону, стимулює розвиток молочних залоз, чинить лактогенну дію і справляє імуносупресивний ефект, важливий для нормального розвитку вагітності.

Під час вагітності достатня секреція прогестерону сприяє росту та розвитку міометрія, його васкуляризації, знижує збудливість матки шляхом нейтралізації впливу окситоцину, знижує тканинні імунні реакції, опосередковані через Т-лімфоцити. Достатній вміст естрогенів забезпечує стимуляцію біосинтезу прогестерону, регулює роботу імунокомпетентних клітин, підвищує рівень матково-плацентарного кровотоку і обсяг циркулюючої крові, готуючи організм вагітної до пологів. При цьому зміни секреції плацентарних гормонів призводять до безпосередньої ініціації ПП за рахунок як порушення матково-плацентарного кровотоку, так і підвищення клітинної готовності до реалізації міоцитами скоротливої діяльності.

Зміна секреції плацентарних білків та гормонів порушує функціонування синцитіотрофобласта плаценти за рахунок розладів проліферації та диференціації клітин, пригнічення імунологічних реакцій та протизгортального потенціалу крові, порушення транспортування іонів заліза,  $17\beta$ -естрадіолу, естріолу та кортизолу, зниження ступеня імуносупресії, який забезпечує локальне пригнічення імунної відповіді матері на ембріон, що розвивається, порушення транспорту гідрофобних молекул із тканинного оточення, необхідних для ембріонального розвитку, регуляції мітогенної активності інсуліноподібних факторів росту, що також негативно впливає на процеси ініціації ПП.

Проведене дослідження продемонструвало, що порушення секреції плацентарних білків, гормонів у вагітних є раннім маркером каскаду патологічних

процесів, що свідчать про порушення збалансованої регуляції ФПК перебігу гестації та ініціюють процес дострокового завершення вагітності.

## ВИСНОВКИ

1. У пацієток з коморбідною патологією зафіксовано порушення секреції білків зони вагітності за рахунок зниження рівнів трофобластичного  $\beta_1$ -глікопротеїну та  $\alpha_2$ -мікроглобуліну фертильності і підвищення рівня плацентарного  $\alpha_1$ -мікроглобуліну та порушення гормонотрофобластичної функції трофобласта за рахунок зниження секреції плацентарного лактогену, прогестерону та естрадіолу.

2. Порушення секреції білків зони вагітності та гормонів є раннім маркером ініціації передчасних пологів, зумовлених дисфункцією плаценти у вагітних з коморбідною патологією.

## Відомості про авторів

**Геряк Світлана Миколаївна** – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра акушерства та гінекології № 2, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (050) 377-43-17. E-mail: geryak\_svitlana@ukr.net

ORCID: 0000-0002-7894-1009

**Добрянська Вікторія Юрійвна** – асистентка, кафедра акушерства та гінекології № 2, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

ORCID: 0000-0001-8631-4438

**Петренко Наталя Володимирівна** – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства та гінекології № 2, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

ORCID: 0000-0003-1780-6951

## Information about the authors

**Heryak Svitlana M.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology N 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (050) 377-43-17. E-mail: geryak\_svitlana@ukr.net

ORCID: 0000-0002-7894-1009

**Dobrianska Victoriia Yu.** – MD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

ORCID: 0000-0001-8631-4438

**Petrenko Nataliia V.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

ORCID: 0000-0003-1780-6951

## ПОСИЛАННЯ

- Heryak S, Petrenko N, Dobrianska V. Prevention of perinatal complications in pregnant women with chronic papillomavirus infection. *Pol Merkur Lekarski*. 2020;48(285):157-61.
- Baker B. Perinatal Outcomes of Incarcerated Pregnant Women: An Integrative Review. *J Correct Health Care*. 2019;25(2):92-104. doi: 10.1177/1078345819832366.
- Lang AY, Boyle JA, Fitzgerald GL, Teede H, Mazza D, Moran LJ, et al. Optimizing preconception health in women of reproductive age. *Minerva Ginecol*. 2018;70(1):99-119. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04140-5.
- Barfield WD. Public Health Implications of Very Preterm Birth. *Clin Perinatol*. 2018;45(3):565-77. doi: 10.1016/j.clp.2018.05.007.
- Calix RX, Ornaghi S, Wilson JH, Fernandez N, Vialard F, Barnea ER, et al. Preimplantation Factor and Endocrinology of Implantation and Establishment of Early Pregnancy: A Contemporary View. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2017;15(2):147-58. doi: 10.17458/per.vol15.2017.cow.preimplantationfactorendocrinology.
- Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births - An international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24(1):3-10. doi: 10.1016/j.siny.2018.09.001.
- Horii M, Touma O, Bui T, Parast MM. Modeling human trophoblast, the placental epithelium at the maternal fetal interface. *Reproduction*. 2020;160(1):1-11. doi: 10.1530/REP-19-0428.
- Staud F, Karahoda R. Trophoblast: The central unit of fetal growth, protection and programming. *Int J Biochem Cell Biol*. 2018;105:35-40. doi: 10.1016/j.biocel.2018.09.016.
- Haram K, Mortensen JH, Myking O, Roald B, Magann EF, Morrison JC. Early development of the human placenta and pregnancy complications. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(20):3538-45. doi: 10.1080/14767058.2019.1578745.
- Ashary N, Tiwari A, Modi D. Embryo Implantation: War in Times of Love. *Endocrinology*. 2018;159(2):1188-98. doi: 10.1210/en.2017-03082.
- Kn fler M, Haider S, Saleh L, Pollheimer J, Gamage TKJB, James J. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(18):3479-96. doi: 10.1007/s00018-019-03104-6.
- Taranovska OO, Likhachov VK, Dobrovolska LM, Makarov OG, Shymanska YV. The role of secreting function of decidua in the development of complications of gestation process in pregnant women with a past history of chronic endometritis. *Wiad Lek*. 2020;73(11):2416-20.
- Galletta MAK, Bittar RE, Rodrigues AS, Francisco RPV, Zugaib M. Comparative analysis of Insulin-like growth factor binding protein-1, placental alpha-microglobulin-1, phenol and pH for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes between 20 and 36 weeks. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(8):1448-57. doi: 10.1111/jog.13991.
- Pirjani R, Moini A, Almasi-Hashiani A, Farid Mojtabehi M, Vesali S, Hosseini L, et al. Placental alpha microglobulin-1 (PartoSure) test for the prediction of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(20):3445-57. doi: 10.1080/14767058.2019.1685962.

15. Kashanian M, Eshraghi N, Rahimi M, Sheikhsari N. Evaluation of placental alpha microglobulin-1(PAMG1) accuracy for prediction of preterm delivery in women with the symptoms of spontaneous preterm labor; a comparison with cervical length and number of contractions. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(3):534-40. doi: 10.1080/14767058.2020.1728246.
16. Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleusser E, Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(4):442-51. doi: 10.1002/uog.19119.
17. Konoplyannikov AG, Dikke GB, Karaganova EY. Combination of the placental alpha-1 microglobulin test and ultrasonic cervical length measurement to predict the time of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(3):541-5. doi: 10.1080/14767058.2020.1728738.
18. Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Evaluation of a novel placental alpha microglobulin-1 (PAMG-1) test to predict spontaneous preterm delivery. *J Perinat Med.* 2014;42(4):473-7. doi: 10.1515/jpm-2013-0234.
19. Esin S, Tohma YA, Alay İ, Guden M, Colak E, Demirel N, et al. Comparison of placental  $\alpha$  microglobulin-1 protein assay (Amnisure) with speculum examination for the diagnosis of premature preterm rupture of membranes (PPROM): a clinical evaluation. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(5):703-7. doi: 10.1080/01443615.2020.1789949.
20. Dudasová J, Simjak P, Koucky M, Parizek A. Current options of prediction of preterm labour. *Ceska Gynekol.* 2019;84(5):355-60.
21. Sen CJ. Preterm labor and preterm birth. *Perinat Med.* 2017;45(8):911-3. doi: 10.1515/jpm-2017-0298.
22. Carter J, Tribe RM, Shennan AH, Sandall J. Threatened preterm labour: Women's experiences of risk and care management: A qualitative study. *Midwifery.* 2018;64:85-92. doi: 10.1016/j.midw.2018.06.001.
23. Zaman U, Nazir A, Taimoor A, Shah I, Fatima S, Jadoon H. Association Of Risk Factors With Spontaneous Preterm Labour With Intact Foetal Membranes. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2019;31(4):536-40.
24. Degnes ML, Westerberg AC, Zucknick M, Powell TL, Jansson T, Henriksen T, Roland MCP, Michelsen TM. Placenta-derived proteins across gestation in healthy pregnancies-a novel approach to assess placental function? *BMC Med.* 2022;20(1):227. doi: 10.1186/s12916-022-02415-z.
25. Turco MY, Gardner L, Kay RG, Hamilton RS, Prater M, Hollinshead MS, et al. Trophoblast organoids as a model for maternal-fetal interactions during human placentation. *Nature.* 2018;564(7735):263-7. doi: 10.1038/s41586-018-0753-3.
26. Cnota W, Jagielska A, Janowska E, Banas E, Kierach R, Nycz-Reska M, et al. Prediction of preterm birth using PAMG-1 test: a single centre experience - preliminary report. *Ginekol Pol.* 2022. doi: 10.5603/GP.a2021.0171.
27. Lyubomirskaya K, Krut Y, Sergeyeva L, Khmil S, Lototska O, Petrenko N, et al. Preterm premature rupture of membranes: prediction of risks in women of Zaporizhzhia region of Ukraine. *Pol Merkur Lekarski.* 2020;48(288):399-405.
28. Sun C, Groom KM, Oyston C, Chamley LW, Clark AR, James JL. The placenta in fetal growth restriction: What is going wrong? *Placenta.* 2020;96:10-8. doi: 10.1016/j.placenta.2020.05.003.
29. Calix RX, Ornaghi S, Wilson JH, Fernandez N, Vialard F, Barnea ER, et al. Preimplantation Factor and Endocrinology of Implantation and Establishment of Early Pregnancy: A Contemporary View. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2017;15(2):147-58. doi: 10.17458/per.vol15.2017.cow.prelimplantationfactorendocrinology.
30. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191002. doi: 10.1371/journal.pone.0191002.
31. Correa-de-Araujo R, Yoon SSS. Clinical Outcomes in High-Risk Pregnancies Due to Advanced Maternal Age. *J Womens Health (Larchmt).* 2021;30(2):160-7. doi: 10.1089/jwh.2020.8860.

*Стаття надійшла до редакції 26.10.2022. – Дата першого рішення 01.11.2022. – Стаття подана до друку 08.12.2022*