



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Ilze Kreicberga

MOLEKULĀRO PROCESU
RAKSTUROJUMS
DAŽĀDAS GESTĀCIJAS
VECUMU PLACENTĀS

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – neonatoloģija

Rīga, 2014

Promocijas darbs izstrādāts: Rīgas Stradiņa universitātes (RSU)
Anatomijas un antropoloģijas institūtā (AAI),
RSU Dzemdniecības un ginekoloģijas katedrā (DGK) un
Rīgas pašvaldības SIA “Rīgas Dzemdību nams”

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. habil. med. profesore **Māra Pilmane**, AAI, RSU

Dr. med. profesore **Dace Rezeberga**, DGK, RSU

Ieteiktie recenzenti:

Dr. med. asociētā profesore **Ilze Štrumfa**, RSU, Latvija

Dr. med. profesore **Daiva Vaitkiene**, Lietuvas Veselības
zinātņu universitāte (*Lithuanian University of Health Sciences*),
Kauņa, Lietuva

Dr. med. profesors **Andres Arend**, Tartu universitāte, Igaunija

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2014. gada 19. maijā plkst. 15.30
Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē
Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā:
www.rsu.lv



Promocijas darbs veikts ar Eiropas Sociālā fonda projekta
“Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā
grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” finansiālu atbalstu

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. profesore **Valda Staņēviča**

SATURS

Darbā lietotie saīsinājumi	4
1. Pētījuma aktualitāte	6
2. Darba mērķis	10
3. Darba uzdevumi	11
4. Darba novitāte	12
5. Materiāli un metodes	13
6. Rezultāti	16
6.1. Mātes parametri	16
6.2. Jaundzimušā parametri	17
6.3. Placentas parametri	21
6.4. Placentas preparātu rutīnveida mikroskopiska izmeklēšana	23
6.5. Placentas preparātu <i>IHC</i> izmeklēšana	25
7. Diskusija	41
7.1. Antropoloģija	41
7.2. Atbilstība gestācijai	44
7.3. Morfoloģija	45
6.4. Klīniskā aina.....	48
8. Secinājumi	50
9. Izmantotā literatūra	53
10. Darba publikācijas un prezentācijas	69
11. Pateicības	75

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

Saīsinājums	Apzīmējums angļu valodā	Apzīmējums latviešu valodā
AGA	<i>Appropriate for the gestational age</i>	Atbilstošs grūtniecības laikam
Att.	<i>Figure</i>	Attēls
ĶMI	<i>Body mass index</i>	Ķermeņa masas indekss
bFGF	<i>Basic Fibroblast growth factor</i>	Bāziskais fibroblastu augšanas faktors
CH	<i>Chorionamnionitis</i>	Horionamnionīts
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i>	Pastāvīgi pozitīvs spiediens elpceļos
CS	<i>Cesarean section</i>	Ķeizargriezieni
DAB	<i>Diaminobenzidine</i>	Diaminobenzidīns
ECM	<i>Extracellular matrix</i>	Ekstracelulārā matrice
FGFR	<i>Fibroblast growth factor receptor</i>	Fibroblastu augšanas faktora receptors
GBS	<i>Group B Streptococcus</i>	B grupas streptokoks
HE	<i>Hematoxylin and eosin</i>	Hematoksilīns un eozīns
HGF	<i>Hepatocyte growth factor</i>	Hepatocītu augšanas faktors
HIER	<i>Heat induced epitope retrieval</i>	Karstuma izraisīta epitopu izdalīšana
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>	Cilvēka imūndeficīta vīruss
IGF1	<i>Insulin-like growth factor 1</i>	Insulīnam līdzīgais augšanas faktors 1
IGFR1	<i>Insulin-like growth factor receptor 1</i>	Insulīnam līdzīgā augšanas faktora receptors 1
IHC	<i>Immunohistochemistry</i>	Imūnhistoķīmija
IL	<i>Interleukin</i>	Interleikīns

Saīsinājums	Apzīmējums angļu valodā	Apzīmējums latviešu valodā
IUGR	<i>Intrauterine growth restriction</i>	Intrauterīnās augšanas aizture
LGA	<i>Large for the gestational age</i>	Liels grūtniecības laiks
LPS	<i>Lipopolysaccharide</i>	Lipopolisaharīds
MMP	<i>Matrix metaloproteinase</i>	Matrices metālproteināze
NICU	<i>Neonatal intensive care unit</i>	Jaundzimušo intensīvās terapijas nodaļa
NS	<i>Non-significant</i>	Nenozīmīgs
pH	<i>Power of Hydrogen ion H⁺</i>	Ūdeņraža jonu H ⁺ spēks
PBS	<i>Phosphate buffered saline</i>	Fosfātu bufera sāls šķīdums
pO ₂	<i>Partial pressure of oxygen</i>	Skābekļa parciālais spiediens
PI	<i>Ponderal index</i>	Ponderāla indekss
PPROM	<i>Pre-term premature rupture of membranes</i>	Pirmstermiņa priekšlaicīgs augļa apvalka plīsums
PROM	<i>Premature rupture of membranes</i>	Priekšlaicīgs augļa apvalku plīsums
RNS	<i>Ribonucleic acid (RNA)</i>	Ribonukleīnskābe
ROM	<i>Rupture of membranes</i>	Augļa apvalka plīsums
RSU	<i>Riga Stradins university</i>	Rīgas Stradiņa universitāte
SGA	<i>Small for the gestational age</i>	Mazs grūtniecības laiks
TUNEL	<i>Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling</i>	Terminālās deoksinukleotidiltransferāzes dUTP N gala marķēšana
TGF	<i>Transforming growth factor</i>	Transformējošais augšanas faktors
TNF α	<i>Tumor necrosis factor</i>	Audzēja nekrozes faktors
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>	Asinsvadu endotēlija augšanas faktors
VLBW	<i>Very low birth weight</i>	Ļoti mazs dzimšanas svars

1. PĒTĪJUMA AKTUALITĀTE

Perinatālās un neonatālās mirstības rādītāji ir vieni no visplašāk lietotajiem jebkuras valsts attīstības indikatoriem; attīstītajās valstīs tiek gaidīta šo rādītāju nepārtraukta uzlabošanās (*Mancey-Jones et al.*, 1997; *Pattinson et al.*, 2009), kas no speciālistiem prasa arvien dziļāku augļa augšanu un attīstību noteicošās vides izpratni un arvien agrīnāku potenciāli apdraudošu faktoru identifikāciju. Visbiežāk sastopamās problēmas, kas var novest pie negatīva grūtniecības iznākuma, ir dažādu cēloņu izraisītas priekšlaicīgas dzemdības (*Al-Riyami et al.*, 2013), augļa augšanas aizture (*Longo et al.*, 2013), kā arī dzīvību apdraudošs skābekļa piegādes traucējums, ko klīniski varētu identificēt kā nozīmīgu augļa distresu (*Ribak et al.*, 2011).

Augļa augšanu un attīstību lielā mērā nosaka mātes un augļa mijiedarbība visas grūtniecības gaitā, kas notiek caur placentu; augļa augšanas un attīstības traucējumi var novest pie jaundzimušajam nelabvēlīga iznākuma ar veselības traucējumiem visas dzīves laikā. Placenta rada apstākļus augļa augšanai un attīstībai (*Bauer et al.*, 1998; *Murphy et al.*, 2006, *Jansson et al.*, 2007), pārmaiņas tās audos ataino procesus, kuriem varētu būt izšķiroša loma grūtniecības iznākumā; īpaši nozīmīga ir šo procesu izpratne augsta riska grūtniecības un negaidītu sarežģījumu gadījumā. Placentā notiekošo fizioloģisko un patoloģisko procesu izpratne paver iespējas risināt problēmu tā, lai panāktu iespējami labvēlīgu rezultātu auglim, kas ir ilgtermiņa ieguldījums bērna veselībā un dzīves kvalitātes uzlabošanā.

Grūtnieču antenatālā aprūpe un pēcdzemdību placentas izmeklēšana ir neatņemama perinatālās aprūpes daļa, kas palīdz noskaidrot iespējamus patogēnēzes ceļus, kas noveduši pie nevēlama rezultāta. Pat parasta placentas apskate sniedz nozīmīgu ieskatu augļa vidē (*Fox and Sebire*, 2007; *Roescher et al.*, 2011; *Roje et al.*, 2011), kas, iespējams, ietekmējusi bērna un māmiņas

veselību. Tā kā grūtniecības laikā noritošie procesi ir sarežģīti, rutīnveida izmeklējumi nesniedz atbildes uz daudziem jautājumiem. Šajā promocijas darbā aprakstītie molekulārie procesi, kas pētīti dažāda gestācijas vecuma pēcdzemdību placentu paraugos, sniedz klīniskajā praksē nozīmīgas atziņas, kas varētu palīdzēt uzlabot perinatālo rezultātu riskantās situācijās.

Grūtniecības problēmu patoģenēzes ceļi tiek pētīti ar dažādām metodēm; sarežģītākos gadījumos procesu izpratnē un precīzas klīniskās diagnozes uzstādīšanā palīdz *IHC* izmeklējumi (*Takizawa et al., 2007*). *IHC* lieto gan preeklampsijas un intrauterīnas augšanas aiztures (*Shen et al., 2011; Cayli et al., 2012; Cozzi et al., 2012*), gan arī neimūnas universālas augļa tūskas (*non-immune fetal hydrops*) gadījumā (*Bellini et al., 2010*). *IHC* parāda molekulāros procesus placentas audos, kā arī ļauj labāk saprast klīniskās pieejas specifiskos mērķus katrā konkrētā gadījumā, uzlabojot ārstēšanas efektivitāti un rezultātu. Šo izmeklējumu iespējas ierobežo to specifiskums (*Ramos-Vara, 2005*), tāpēc ir būtiski noteikt tādu placentas molekulāro faktoru kopumu, kuru klātbūtni tieši vai netieši nevar identificēt ar mūsdienās lietotām rutīnveida metodēm, bet kuri norāda uz patoloģiskiem procesiem, kuri, iespējams, noveduši pie labvēlīga vai nelabvēlīga iznākuma.

Šajā pētījumā tika novērtēti dažādu tipu placentā notiekošu procesu faktori, kuri varētu būt iesaistīti augļa attīstībā un viņa vides nodrošināšanā: augšanas faktori, citokīni, bāzes membrānas (*basement mebrane*) olbaltumvielas, audu degradācijas enzīmi, kā arī *homeobox* gēnu produkti. Tika apzināts arī apoptisko šūnu skaits placentas audos. No augšanas faktoriem un to receptoriem tika izvēlēti šādi: vispirms viens no ietekmīgākajiem augšanas faktoriem, kas ietekmē augļa augšanu, placentas attīstību un funkciju (*Sferruzzi-Perri et al., 2007; Forbes and Westwood, 2008; Sferruzzi-Perri et al., 2008; Sferruzzi-Perri et al., 2008*): insulīnam līdzīgais augšanas faktors 1 (*Insulin-like growth factor 1 - IGF1*) (*Kansra et al., 2012; Becker et al., 2012*) un tā receptors (*IGFR1*); tad hepatocītu augšanas faktors (*Hepatocyte growth*

factor – HGF), kas ietekmē placentas un augļa augšanu un attīstību (*Bladt et al., 1995; Schmidt et al., 1995; Uehara et al., 1995; Ebens et al., 1996*); kā arī bāziskais fibroblastu augšanas faktors (*bFGF*) un tā receptors *FGFR1*, kuru palielināts daudzums placentas audos konstatēts grūtniecības patoloģiju gadījumā (*Hill et al., 1998; Arany et al., 1998; Ozkan et al., 2008*). Pētījumam tika izvēlēti gan proinflammatorie citokīni *IL-1α* un *TNFα*, gan arī anti-inflammatoris citokīns *IL-10*, prognozējot to līdzsvara un savstarpējās mijiedarbības ietekmi uz grūtniecības norisi (*Xie et al., 2011; Chabtini et al., 2012; Chaparro et al., 2012; Kim et al., 2012; Lamarca et al., 2012; Parveen et al., 2012; Taki et al., 2012; Twig et al., 2012; Wu et al., 2012*) un rezultātu (*Mitchel et al., 2004; Kobayashi et al., 2010; Brogin Moreli et al., 2012*). Kolagēns IV ir viena no *basement membrane* daļām, kas ietekmē audu stiprību (*Kühn, 1995; Nerlich, 1995*), piedalās placentas barjeras veidošanā (*Mori et al., 2007; Jones et al., 2008*), bet mainās grūtniecības patoloģiju gadījumā (*Hu et al., 2004; van der Velde et al., 1985; Asfhaq et al., 2003; Rath et al., 2011*), radot placentas nepietiekamību (*Khozhaï et al., 2010*). Ekstracelulārās matricēs (ECM) degradācijas procesus izraisa dažādi enzīmi, no kuriem visnozīmīgākās ir matricēs metālproteināzes (MMP) (*Reynolds, 1996; Shingleton et al., 1996; Xu et al., 2002; Cawston and Young, 2010*). Kolagēnu IV degradē *MMP2* un *MMP9*, ietekmējot audu stiprību kopumā. ECM remodelēšanas procesu saskaņotība placentā var ietekmēt grūtniecības gaitu un iznākumu (*Hopper et al., 2003*). Lai gan *MMP9* jau ir atzīts par nozīmīgu grūtniecības gaitas un dzemdību procesu ietekmējošu faktoru, uz visiem jautājumiem šajā jomā vēl nav atrastas atbildes. Cilvēka embrija attīstību nosaka *homeobox* gēnu kopums, no kura visvairāk izpētītie ir *Hox* gēni, kas tika atklāti *Drosophila melanogaster* kā *anterior-posterior* ass attīstības noteicēji, pēc tam to iedarbība tika pierādīta pētot zīdītāju nervu sistēmas attīstību (*Mc Ginnis and Krumlauf, 1992; Krumlauf, 1994; Schneider-Maunoury et al., 1998; Carapuço et al., 2005; Tümpel et al., 2009*) un hemopoēzi (*Lawrence et al., 1997*). *Hox* gēnu produkti

vai *Hox* proteīni darbojas kā transkripcijas faktori, kas ietekmē ribonukleīnskābes (RNS) transkripcijas procesu. Apoptozei, programmētai šūnu nāvei, ir nozīmīga loma placentas morfoģenēzē un attīstībā (*Smith et al., 1997; Huppertz et al., 1998; Mayhew et al., 1999; Mayhew 2001; Hupperz et al., 2004*), sekmējot bārkstiņu augšanu un nobriešanu. Patoloģijas gadījumā apoptoze tiek saistīta ar augļa augšanas atpalcību (*Smith et al., 1997; Axt et al., 1999; Erel et al., 2001; Liu et al., 2002; Burton et al., 2009*) vai preeklampsiju (*Huppertz et al., 2003; Kadyrov et al., 2006; Chen et al., 2010; Sharp et al., 2010; Chamley et al., 2011*). Apoptozes procesu novērtēšana placentas audos var sniegt nozīmīgu ieskatu tajā noritošajos procesos.

Novērtējot minēto molekulāro procesu faktoru klātbūtni dažāda gestācijas vecuma placentu paraugos, iespējams uzlabot izpratni par šo procesu mijiedarbību dažādā gestācijas laikā un to ietekmi uz grūtniecības laiku un rezultātu.

2. DARBA MĒRĶIS

Pētījuma mērķis ir pētīt šūnu augšanas, reģenerācijas un bojāejas, audu degradācijas un iekaisuma molekulāros notikumus, kā arī gēnu produktu klātbūtni dažāda gestācijas vecuma pēcdzemdību placentās, tos attiecinot uz grūtniecības riska faktoriem, antropometriskajiem un klīniskajiem indikatoriem, lai identificētu svarīgākos placentas stāvokļa un augļa labsajūtas prognostiskos faktoros.

3. DARBA UZDEVUMI

Mērķa sasniegšanai tika izvirzīti šādi uzdevumi:

1. statistiski analizēt pētījumā iekļauto pacientu (dzemdētāju un jaundzimušo) antropoloģiskos un pamata klīniskos parametrus;
2. noteikt šādu molekulāro faktoru izplatību un izteiktību dažāda gestācijas vecuma placentu paraugos: *IGF1*, *IGFRI*, *HGF*, *bFGF*, *FGFR1*, *IL-1 α* , *TNF α* , *IL-10*, kolagēns IV, *MMP9*;
3. noteikt apoptisku šūnu izplatību un izteiktību dažāda gestācijas vecuma placentu paraugos;
4. noteikt *homeobox* gēna *HoxB3* produktu izplatību un izteiktību dažāda gestācijas vecuma placentu paraugos;
5. meklēt korelāciju starp placentā noritošo molekulāro procesu faktoriem un grūtniecības laiku, mātes, bērna un placentas antropoloģiskajiem, kā arī mātes un bērna klīniskajiem parametriem.

4. DARBA NOVITĀTE

Pētījumā noteikta dažādu molekulāro faktoru klātbūtne atšķirīga gestācijas vecuma placentās *in situ* un meklēta šo faktoru pozitīvo šūnu daudzuma korelācija ar grūtniecības laiku, mātes un bērna antropoloģiskajiem, kā arī pamata klīniskajiem parametriem; šāda veida pētījums vēl nav aprakstīts un rada priekšstatu par molekulāro procesu ietekmi uz grūtniecības norisi un rezultātu.

5. MATERIĀLI UN METODEDES

2009. gada 12. martā pētījumu akceptēja Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komiteja. Pētījuma tika iekļautas 53 pilngadīgas, HIV negatīvas pacientes ar pilnvērtīgu antenatālu aprūpi bez smagām sistēmas slimībām, kuras tika uzņemtas dzemdībām Rīgas Dzemdību namā un piekrita dalībai pētījumā.

Pētījuma grupas:

- 1. grupa (laicīgas dzemdības): 14 laicīgu dzemdību gadījumi ar veselu bērnu no 37. līdz 41. grūtniecības nedēļai;
- 2. grupa (priekšlaicīgas dzemdības): 25 priekšlaicīgi dzemdību gadījumi ar neiznēsātu bērnu no 22. līdz 36. grūtniecības nedēļai;
- 3. grupa (distresa dzemdības): 14 dažādu grūtniecības laiku dzemdības ar klīniski nozīmīgu augļa distresu antenatāli vai dzemdību laikā.

Divi 1*1 cm lieli preparāti, paņemti cauri visiem placentas slāņiem, tika ievietoti *Picric Acid-Formaldehyde* fiksācijā (*Stefanini et al.*, 1967) un nogādāti RSU Anatomijas un antropoloģijas institūtā tālākai apstrādei. Mātes un jaundzimušā dati tika iegūti no dzemdību vēstures, jaundzimušā attīstības vēstures un pētījuma anketas. Preparāti tika pakļauti šādai apstrādei:

- rutīnveida krāsošana ar hematoksilīnu un eozīnu atbilstoši *H&E* krāsošanas metodei un protokolam (*Avwioro, 2011; www.ihcworld.com*);
- *IHC* krāsošana ar izvēlētajām antivielām. Peles un truša antivielām preparāti tika sagatavoti atbilstoši *Dako REAL™ EnVision Detection System* protokolam (*3rd edition, 2005*). Aitas antivielām preparāti tika sagatavoti atbilstoši *ImmunoCruz goat ABC Staining System* protokolam *sc-2023 (Santa Cruz Biotechnology, inc., 2011)*;

- apoptisku šūnu identifikācija ar terminālās deoksīnukleotidil transferāzes N gala marķēšanu (*TUNEL*), kas tika veikta ar standarta *In Situ Cell Death Detection kit, POD Cat. No 11684817910*, ražots *Roche Diagnostics (Negoescu et al., 1998)*;
- *IHC* vērtēšanai tika izmantotas antivielas (5.1. tabula);
- tika veikti negatīvās un pozitīvās kontroles testi.

5.1. tabula

Pētījumā izmantotās antivielas

	Antiviela	Klons	Suga	Ražotājs	Atšķaidījums
1.	<i>IGF1</i>	56408	pele	<i>R&D</i>	1:50
2.	<i>IGFRI</i>	poliklonāla	kaza	<i>R&D</i>	1:100
3.	<i>HGF</i>	poliklonāla	kaza	<i>R&D</i>	1:300
4.	<i>FGFb</i>	poliklonāla	trusis	<i>Abcam</i>	1:200
5.	<i>FGFRI</i>	poliklonāla	trusis	<i>Abcam</i>	1:100
6.	<i>IL-10</i>	poliklonāla	trusis	<i>Abcam</i>	1:400
7.	<i>IL-1a</i>	B-7	pele	<i>Santa Cruz</i>	1:50
8.	<i>TNFa</i>	poliklonāla	trusis	<i>Abcam</i>	1:100
9.	<i>Caspase</i>	EP13254	trusis	<i>Abcam</i>	1:200
10.	Kolagēns IV	CIV94	pele	<i>Invitrogen</i>	1:30
11.	<i>MMP9</i>	poliklonāla	trusis	<i>Santa Cruz</i>	1:250
12.	<i>HoxB3</i>	poliklonāla	trusis	<i>Santa Cruz</i>	1:100

IHC atrade tika vērtēta puskvantitatīvi pēc pozitīvu indikatoru šūnu vai ECM struktūru daudzuma redzes laukā (*Pilmane et al., 1998*): nav 0, dažas 0/+, maz +, vidēji daudz ++, daudz +++, ļoti daudz +++++. *IHC* rezultātiem rangs tika piešķirts, izmantojot ascendējošo modificēto ranga piešķiršanas metodi (*Pozzi, 2008*): atbilstoši 0; 0,5; 1; 2; 3; 4; apoptiskās šūnas tika skaitītas 10 redzes laukos. Datu analīze tika veikta šādos aspektos:

1. visā pētījumā kopumā, ietverot 53 gadījumus;
2. trīs aprakstītajās pētījuma grupās G1, G2 un G3;
3. visās laicīgajās (N = 19) un priekšlaicīgajās (N = 34) dzemdībās;
4. specifiskās grupās atkarībā no gaidāmām faktora īpatnībām.

Tika apkopota visa pētījuma un izvēlēto grupu datu aprakstošā statistika.

Pētījuma grupu vidējo vērtību salīdzināšanai bija izvēlēts *Student's t-tests*. Statistiskās metodes izvēli noteica datu aptuveni normālā izplatība.

Pearson produkta un momenta korelācija tika izmantota, lai noteiktu iespējamo korelāciju starp antropoloģiskajiem un klīniskajiem datiem un molekulārajiem faktoriem, kā arī starp molekulārajiem faktoriem. Metodes izvēli noteica noteiktā lineārā sakarība starp korelējamajiem parametriem, kā arī šo parametru normālā izplatība. Izvēli starp *Mann-Whitney U* testu un *Pearson* korelāciju par labu pēdējam noteica datu normālā izplatība.

Tika izmantotas programmas *Microsoft Excell 2013 Preview* un *IBM SPSS 19.0*; statistiska ticamība noteikta $p < 0,05$.

6. REZULTĀTI

6.1. Mātes parametri

Pētījumā tika ietverti 53 dzemdību gadījumi ar gestācijas laiku no 22. līdz 40. nedēļai; 30 vaginālas dzemdības (57%) un 23 (43%) dzemdības ar ķeizargrieziena operāciju (CS), 9 no tām (20%) bija akūti ķeizargriezieni akūta augļa distresa dēļ; **mātes** antropoloģiskie parametri parādīti 6.1. tabulā.

6.1. tabula

Mātes dati

Parametri	Min.	Max	Mean ± SD
Mātes vecums	18	39	29,79 ± 5,6
Grūtniecību skaits	1	7	2,59 ± 1,64
Dzemdību skaits	1	6	1,75 ± 0,98
Grūtniecības nedēļas	22	40	33,02 ± 5,18
Ķermeņa masa pirms grūtniecības (kg)	46	109	65,82 ± 12,75
Augums (cm)	150	182	166,33 ± 7,025
Mātes ĶMI pirms grūtniecības (kg/m ²)	17,20	42,60	23,79 ± 4,74
Ķermeņa masas pieaugums grūtniecības laikā (kg)	0	26	10,90 ± 5,81

Mātes vecumam bija statistiski nozīmīga pozitīva korelācija ar grūtniecību un dzemdību skaitu anamnēzē (6.2. tabula).

6.2. tabula

Korelācija starp mātes faktoriem

		Mātes vecums	Grūtniecību skaits	Dzemdību skaits
Mātes vecums	<i>Pearson Corr. Sig. (2-tailed)</i>	1	0,527** 0,000	0,425** 0,002
Grūtniecību skaits	<i>Pearson Corr. Sig. (2-tailed)</i>	0,527** 0,000	1	0,733** 0,000
Dzemdību skaits	<i>Pearson Corr. Sig. (2-tailed)</i>	0,425** 0,002	0,733** 0,000	1

** Statistiski ticama cieša korelācija $p < 0,01$

Mātes parametru rādītāji G1 un G2 pētījumu grupās parādīja dažas statistiski nozīmīgas atšķirības. Vidējo rādītāju T-tests liecināja par statistiski

ticami lielāku grūtniecību skaitu G2 pētījuma grupā (priekšlaicīgas) nekā G1 grupā (laicīgas) (6.3. tabula); bezūdens periods (*Rupture of membranes – ROM*) arī bija ilgāks priekšlaicīgu dzemdību G2 grupā.

6.3. tabula

Mātes parametru atšķirība G1 un G2 pētījumu grupās

		Mean	SD	Std. Error Mean	Sig. (t-test for Equality of Means)
Grūtniecība	G1	1,86	0,949	0,254	0,022*
	G2	2,91	1,730	0,361	
ROM	G1	4,29	4,687	1,253	0,012*
	G2	52,27	84,392	17,597	

* Statistiski nozīmīga korelācija ($p < 0,05$)

6.2. Jaundzimušā parametri

Jaundzimušo vidējais gestācijas vecums bija $33,06 \pm 5,09$ nedēļas: 34 no viņiem bija dzimuši priekšlaicīgi 22.–35. grūtniecības nedēļā; 19 bija dzimuši laicīgi 37.–40. grūtniecības nedēļā. Jaundzimušo antropometriskie rādītāji parādīti 6.4. tabulā.

6.4. tabula

Jaundzimušo antropometriskie rādītāji

	Min	Max	Mean \pm SD
Ķermeņa masa (g)	540	4630	2367,15 \pm 1122,59
Ķermeņa garums (cm)	28	59	45,51 \pm 7,433
Ponderala indekss ($PI = 100 \times g/cm^3$)	1,74	3,13	2,33 \pm 0,31
Galvas apkārtmērs (cm)	22	39	31,15 \pm 4,34
Krūšu apkārtmērs (cm)	20	37	29,19 \pm 4,93

39 jaundzimušo ķermeņa masa atbilda grūtniecības laikam (*appropriate for the gestational age – AGA*), 5 jaundzimušo masa bija par mazu (*small for the gestational age – SGA*), 9 – par lielu (*large for the gestational age – LGA*) grūtniecības laikam. Četri no SGA un trīs no LGA jaundzimušajiem bija dzimuši priekšlaicīgi.

Jaundzimušo antropometriskie parametri visā pētījumā pozitīvi korelēja ar gestācijas laiku, kā arī savstarpēji (6.5. tabula).

Korelācija starp grūtniecības laiku un jaundzimušā antropometriskajiem parametriem

		Masa	Garums	Galva	Krūtis
Grūtniecības laiks	Pearson corr.	0,906**	0,900**	0,887**	0,905**
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,000
Ķermeņa masa	Pearson corr.	1	0,938**	0,936**	0,961**
	Sig. (2-tailed)		0,000	0,000	0,000
Jaundzimušā	Pearson corr.	0,938**	1	0,936**	0,934**
	Sig. (2-tailed)	0,000		0,000	0,000
Krūšu apkārtmērs	Pearson corr.	0,936**	0,936**	1	0,951**
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000		0,000
Galvas apkārtmērs	Pearson corr.	0,961**	0,934**	0,951**	1
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	

** Statistiski nozīmīga cieša korelācija $p < 0,01$ līmenī

Grupu izveidošanas nosacījumi noteica statistiski ticamu atšķirību starp pētījuma grupu jaundzimušo antropometriskajiem rādītājiem (6.6. tabula).

6.6. tabula

Jaundzimušo antropometrisko parametru atšķirības starp pētījuma grupām

Parametrs	Grupa	Mean	SD	Std. Error Mean	p*
Ķermeņa masa	G1 (laicīgas)	3591,43	503,019	134,438	0,000**
	G2 (priekšlaicīgas)	1721,28	578,325	115,665	
	G1 (laicīgas)	3591,43	503,019	134,438	0,002**
Ķermeņa garums	G3 (distresa)	2296,21	1322,32	353,406	0,000**
	G1 (laicīgas)	52,93	2,495	0,667	
	G2 (priekšlaicīgas)	41,48	5,665	1,133	0,002**
	G3 (distresa)	45,29	8,062	2,155	
Galvas apkārtmērs	G1 (laicīgas)	35,50	1,019	0,272	0,000**
	G2 (priekšlaicīgas)	28,96	3,691	0,738	
	G1 (laicīgas)	35,50	1,019	0,272	0,001**
	G3 (distresa)	30,71	4,410	1,179	
Krūšu apkārtmērs	G1 (laicīgas)	34,71	1,490	0,398	0,000**
	G2 (priekšlaicīgas)	26,52	3,537	0,707	
	G1 (laicīgas)	34,71	1,490	0,398	0,000**
	G3 (distresa)	28,43	4,957	1,325	

* Sig. (t-test for Equality of Means)

** Statistiski nozīmīga cieša korelācija ($p < 0,01$)

G1 pētījuma **grupa (laicīgas)** ietvēra 14 laicīgas dzemdības 37.–40. grūtniecības nedēļā ar veselīgiem jaundzimušajiem (7 meitenes; 7 zēni) ar ķermeņa masu no 2740 g līdz 4410 g (6.7. tabula).

6.7. tabula

G1 pētījuma grupa (laicīgas)

	Mātes vecums (gados)	Grūtniecība (pēc skaita)	Dzemdības (pēc skaita)	Mātes KMI (kg/m^2) pirms grūtniecības	Grūtniecības nedēļas	Jaundzimušā dzimums	Jaundzimušā masa (g)	Jaundzimušā garums (cm)	1' Apgāres skalas vērtējums	5' Apgāres skalas vērtējums
1.	27	1	1	42,6	37	M*	3020	49	8	8
2.	37	3	3	20,4	37	M	3200	50	7	9
3.	25	2	2	23,8	37	M	3270	50	7	8
4.	27	2	2	26,7	38	Z**	4290	57	8	9
5.	28	2	2	26,4	39	M	2740	50	7	8
6.	39	1	1	20,4	39	Z	3230	53	8	9
7.	23	1	1	25,5	39	M	3540	52	7	8
8.	19	2	1	21,9	39	Z	3670	52	8	9
9.	32	2	1	22,9	39	M	3810	55	8	9
10.	30	3	3	20,3	39	Z	4000	54	8	9
11.	25	1	1	26,0	40	Z	3250	54	7	8
12.	21	1	1	20,9	40	M	3670	54	6	8
13.	21	1	1	20,4	40	Z	4180	55	8	9
14.	37	4	2	30,5	39	Z	4410	56	7	8

* M – meitene

** Z – zēns

G2 pētījuma **grupa (priekšlaicīgas)** ietvēra 25 priekšlaicīgas dzemdības 22.–35. grūtniecības nedēļā ar neiznēsātiem jaundzimušajiem (16 meitenes; 9 zēni) ar ķermeņa masu no 540 g līdz 2580 g (6.8. tabula).

G2 pētījuma grupa (priekšlaicīgas)

	Mātes vecums (gados)	Grūtniecība (pēc skaita)	Dzemdības (pēc skaita)	Mātes ĶMI (kg/m ²) pirms grūtniecības	Grūtniecības nedēļas	Jaundzimušā dzimums	Jaundzimušā masa (g)	Jaundzimušā garums (cm)	1' Apgares skalas vērtējums	5' Apgares skalas vērtējums
1.	20	1	1	24,6	22	M*	540	30	6	6
2.	36	2	2	21,0	23	Z**	650	28	1	2
3.	30	4	2	20,7	24	M	720	32	3	5
4.	18	1	1	28,0	28	M	1130	36	4	6
5.	34	6	3	32,3	28	M	1190	38	6	7
6.	34	1	1	21,0	28	M	1290	37	7	8
7.	37	2	2	25,6	28	M	1410	41	7	7
8.	34	2	2	23,8	29	Z	1476	39	7	7
9.	32	4	4	22,9	30	M	1580	41	5	7
10.	36	2	2	22,9	30	Z	1710	42	7	8
11.	25	2	2	19,7	30	Z	1750	44	6	7
12.	29	4	1	19,9	31	M	1370	38	7	7
13.	28	4	1	20,0	31	M	1780	45	7	7
14.	34	2	2	19,4	31	Z	1888	40	7	7
15.	35	1	1	36,6	31	Z	2060	46	7	8
16.	23	1	1	19,6	32	Z	1940	46	7	7
17.	30	7	6	24,4	32	M	2258	49	7	7
18.	35	4	3	26,8	33	M	1948	46	7	7
19.	21	1	1	18,7	33	M	1992	45	7	7
20.	37	4	2	29,8	33	Z	2300	45	7	8
21.	27	2	1	18,6	34	M	2310	48	7	8
22.	29	3	2	26,6	34	M	2320	42	7	8
23.	29	3	2	26,6	34	M	2390	47	7	7
24.	27	2	1	19,9	34	Z	2450	48	7	8
25.	29	2	1	30,1	34	M	2580	44	7	7

* M – meitene

** Z – zēns

G3 pētījuma grupa (distresa) ietvēra 14 laicīgas un priekšlaicīgas dzemdības 23.–40. grūtniecības nedēļā ar dzīvi vai nedzīvi dzimušiem jaundzimušajiem (7 meitenes; 7 zēni) ar ķermeņa masu no 905 g līdz 4630 g (6.9. tabula).

G3 pētījuma grupa (distresa)

	Mātes vecums (gados)	Grūtniecība (pēc skaita)	Dzemdības (pēc skaita)	Mātes KMI (kg/m ²) pirms grūtniecības	Grūtniecības nedēļas	Jaundzimušā dzimums	Jaundzimušā masa (g)	Jaundzimušā garums (cm)	1' Apgares skalas vērtējums	5' Apgares skalas vērtējums
1.	28	1	1	19,9	23	Z*	905	34	0	0
2.	32	6	4	22,9	28	Z	1090	35	6	7
3.	36	2	2	21,0	28	M**	1360	41	6	7
4.	25	1	1	19,7	29	M	1114	40	6	7
5.	28	4	1	19,9	30	Z	1860	41	7	7
6.	34	6	2	19,4	31	Z	1896	44	7	8
7.	36	2	2	22,9	32	M	1088	38	7	7
8.	35	2	2	36,6	33	M	1888	43	7	7
9.	34	1	1	23,8	35	Z	1920	45	7	7
10.	37	3	3	25,6	37	M	2770	49	0	0
11.	23	5	2	19,6	38	M	2786	54	0	0
12.	34	4	3	21,0	38	Z	4510	55	0	2
13.	21	1	1	18,7	40	Z	4330	56	1	2
14.	18	3	1	28,0	40	M	4630	59	0	0

* Z – zēns ** M – meitene

6.3. Placentas parametri

Placentu masa pētījumā svārstījās no 220 g līdz 930 g, ar vidējo vērtību 448,95±157,50 g, vidējās vērtības pētījuma grupā parādītas 6.10. tabulā.

6.10. tabula

Placentas masa pētījuma grupās

Pētījuma grupa	Robežas (g)	Mean (g)
G1 (laicīgas)	480-750	663,33 ± 102,632
G2 (priekšlaicīgas)	220-510	421,10 ± 189,968
G3 (distresa)	240-930	516,07 ± 216,157

G2 pētījuma grupā (priekšlaicīgas) placentas masa bija statistiski nozīmīgi mazāka nekā G1 pētījuma grupā (laicīgas) (6.11. tabula). Tāda pat sakarība bija starp visām pētījumā izmantotajām placentām no laicīgām un priekšlaicīgām dzemdībām.

Placentas masas atšķirības starp pētījuma grupām

		<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Std. Error Mean</i>	<i>p*</i>
Placentas masa	G1 (laicīgas)	663,33	102,63	59,255	0,007**
	G2 (priekšlaicīgas)	403,39	145,39	30,432	

* *Sig. (t-test for Equality of Means)*

** Statistiski nozīmīga cieša korelācija ($p < 0,01$)

Visā pētījumā iezīmējās statistiski pozitīva korelācija starp placentas masu un šādiem **mātes** parametriem (6.12. tabula): ķermeņa masu pirms grūtniecības, gestācijas laiku (statistiski nozīmīga arī G2 pētījuma grupā (priekšlaicīgas), kā arī ķermeņa masas pieaugumu grūtniecības laikā (statistiski nozīmīga arī visos laicīgu dzemdību gadījumos).

Placentas masas korelācija ar mātes parametriem

Mātes parametrs		Placentas masa
Gestācijas nedēļas	Pearson corr.	0,537**
	Sig. (2-tailed)	0,001
Ķermeņa masa pirms grūtniecības	Pearson corr.	0,342*
	Sig. (2-tailed)	0,036
Ķermeņa masas pieaugums grūtniecībā	Pearson corr.	0,342*
	Sig. (2-tailed)	0,036

* Statistiski nozīmīga korelācija ($p < 0,05$)

** Statistiski nozīmīga cieša korelācija ($p < 0,01$)

Visā pētījumā placentas masai bija statistiski nozīmīga pozitīva korelācija ar visiem galvenajiem jaundzimušā antropometriskajiem parametriem (6.13. tabula): ķermeņa masu un garumu, galvas un krūšu apkārtmēru.

Placentas masas korelācija ar jaundzimušā parametriem

Jaundzimušā parametrs		Placentas masa
Visā pētījumā un G2 pētījuma grupā (priekšlaicīgas)		
Ķermeņa masa	Pearson corr.	0,749**
	Sig. (2-tailed)	0,000

6.13. tabulas nobeigums 23. lpp.

6.13. tabula (nobeigums)

Jaundzimušā parametrs		Placentas masa
Ķermeņa garums	Pearson corr. Sig. (2-tailed)	0,692** 0,044
Galvas apkārtmērs	Pearson corr. Sig. (2-tailed)	0,725** 0,000
Krūšu apkārtmērs	Pearson corr. Sig. (2-tailed)	0,788* 0,000
Pētījuma grupa G1 (laicīgas)		
Krūšu apkārtmērs	Pearson corr. Sig. (2-tailed)	0,801* 0,030
Ponderala indekss	Pearson corr. Sig. (2-tailed)	-0,975** 0,001
Pētījuma grupa G3 (distresa)		
Ponderala indekss	Pearson corr. Sig. (2-tailed)	0,554* 0,040

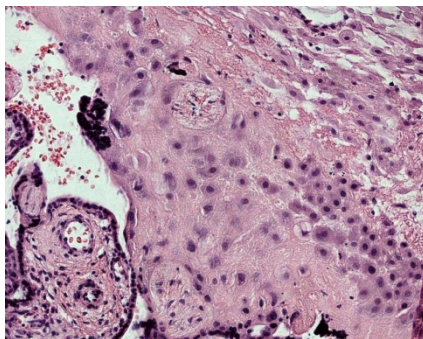
* Statistiski nozīmīga korelācija ($p < 0,05$)

** Statistiski nozīmīga cieša korelācija ($p < 0,01$)

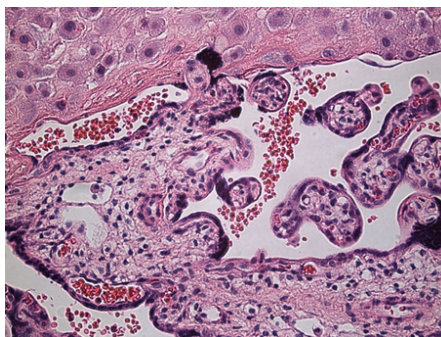
Tāda pati statistiski nozīmīga pozitīva korelācija novērota G2 pētījuma grupā (priekšlaicīgas), kā arī visās pētījumā iekļautajās dzemdībās ar neiznēsātu jaundzimušo; G1 pētījuma grupā ar veselīgiem iznēsātiem jaundzimušajiem pozitīva korelācija bija placentas masai ar jaundzimušā krūšu apkārtmēru, bet negatīva – ar jaundzimušā ponderala indeksu. G3 pētījuma grupā (distresa) placentas masai bija pozitīva korelācija ar jaundzimušā ponderala indeksu.

6.4. Placentas preparātu rutīnveida mikroskopiskā izmeklēšana

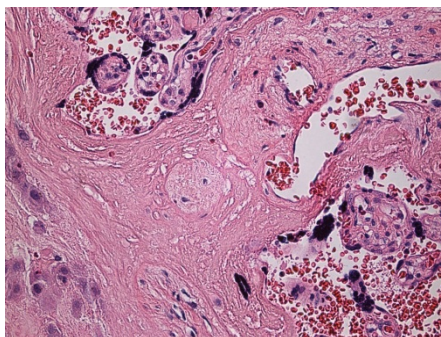
Krāsojumā ar hematoksilīnu un eozīnu (HE) tika konstatēts atšķirīgs placentu morfoloģiskais nobriedums: otrā trimestra beigās placentas bija jaunas (6.1. att.), trešā trimestra sākumā tās bija pārejas posmā (6.2. att.), trešā trimestra beigās tām bija novecošanas pazīmes (6.3. att.).



6.1. att. Jaunas placentas mātes daļa 23. gestācijas nedēļā; terciārās bārkstiņas
HE, X 250



6.2. att. Pārejas posma placentas mātes daļa 28. gestācijas nedēļā; enkurbārkstiņa
un terciārās bārkstiņas *HE, X 250*



6.3. att. Vecas placentas mātes daļa 40. gestācijas nedēļā; terciārās bārkstiņas
HE, X 250

6.5. Placentas preparātu IHC izmeklēšana

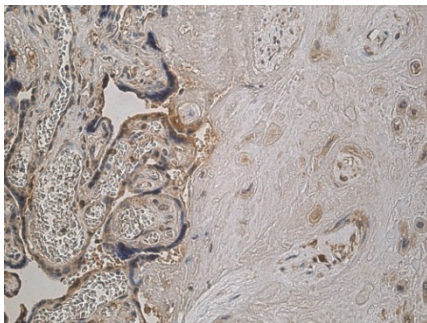
Augšanas faktori un receptori: *IGF1*, *IGFRI*, *HGF*, *bFGF* un *FGFR1*

IGF1 pozitīvo šūnu daudzums placentas audos nekorelēja ar placentas gestācijas vecumu un redzes laukā (6.4. att. un 6.5. att.) tika novērots no 0 (nav) līdz lielumam daudzumam (++++) pozitīvo šūnu. Izmantojot modificēto rangu piešķiršanas metodi (Pozzi, 2008), tika noteiktas *IGF1* pozitīvo šūnu rangu vidējās vērtības dažādos pētījuma aspektos (6.14. tabula).

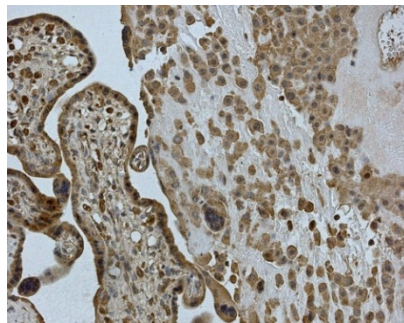
6.14. tabula

IGF1 pozitīvo šūnu rangu vērtības dažādos pētījuma aspektos

	Pētījuma grupa	Mean ± SD
1.	Visā pētījumā kopā	1,58 ± 0,86
2.	G1 pētījuma grupā (laicīgas dzemdības)	1,32 ± 0,75
3.	G2 pētījuma grupā (priekšlaicīgas dzemdības)	1,74 ± 0,99
4.	G3 pētījuma grupā (distresa dzemdības)	1,54 ± 0,69
5.	Visa pētījuma laicīgu dzemdību placentas	1,40 ± 0,70
6.	Visa pētījuma priekšlaicīgu dzemdību placentas	1,68 ± 0,94



6.4. att. Maz (+) *IGF1* pozitīvo šūnu placentā 40. gestācijas nedēļā
IGF1 IHC, X 250



6.5. att. Ļoti daudz (++++) *IGF1* pozitīvo šūnu placentā 22. gestācijas nedēļā
IGF1 IHC, X 250

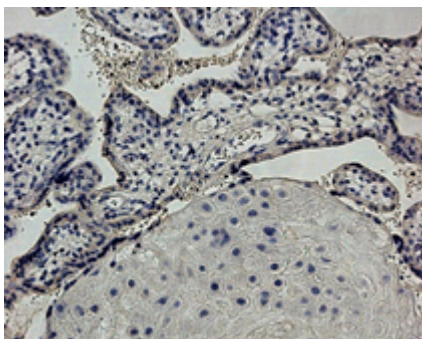
IGFRI pozitīvo šūnu daudzums statistiski nozīmīgi samazinājās grūtniecības gaitā; tās bija novērojamas gandrīz visos placentas preparātos dažādā gestācijas laikā no 0 (nav) līdz lielumam daudzumam (++++) pozitīvo šūnu

(6.6. att. un 6.7. att.). Izmantojot modificēto rangu piešķiršanas metodi (Pozzi, 2008), tika noteiktas *IGFR1* pozitīvo šūnu rangu vidējās vērtības dažādos pētījuma aspektos (6.15. tabula).

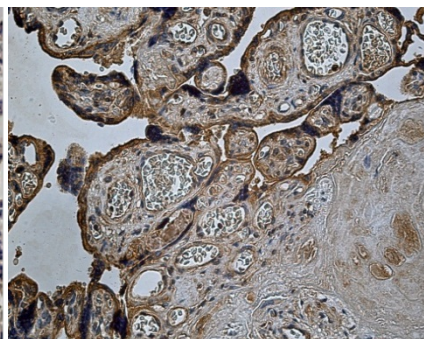
6.15. tabula

***IGFR1* pozitīvo šūnu rangu vērtības dažādos pētījuma aspektos**

	Pētījuma grupa	Mean ± SD
1.	Visā pētījumā kopā	2,06 ± 1,12
2.	G1 pētījuma grupā (laicīgas dzemdības)	1,25 ± 0,83
3.	G2 pētījuma grupā (priekšlaicīgas dzemdības)	2,38 ± 1,24
4.	G3 pētījuma grupā (distresa dzemdības)	2,29 ± 0,73
5.	Visa pētījuma laicīgu dzemdību placentas	1,55 ± 0,91
6.	Visa pētījuma priekšlaicīgu dzemdību placentas	2,34 ± 1,14



6.6. att. Atsevišķas *IGFR1* pozitīvās šūnas (0+) placentā 23. gestācijas nedēļā
IGFR1 IHC, X 250



6.7. att. Daudz (+++) *IGFR1* pozitīvo šūnu placentā 40. gestācijas nedēļā
IGFR1 IHC, X 250

Pētot priekšlaicīgi notikušu dzemdību placentu paraugus, tika konstatētas statistiski nozīmīgi lielākas ranga vērtības, nekā pētot laicīgi notikušu dzemdību placentu paraugus (6.16. tabula).

IGFRI pozitīvo šūnu daudzuma rangu atšķirības pētījuma grupās

	Mean	SD	Std. Error Mean	p*
G1 (laicīgas)	1,250	0,8263	0,2208	0,002**
G2 (priekšlaicīgas)	2,380	1,2440	0,2488	
G1 (laicīgas)	1,250	0,8263	0,2208	0,002**
G3 (distresa)	2,286	0,7263	0,1941	
Visa pētījuma laicīgas	1,553	0,9113	0,2091	0,009**
Visa pētījuma priekšlaicīgas	2,338	1,1396	0,1954	

* Sig. (t-test for Equality of Means)

** Statistiski nozīmīga cieša korelācija ($p < 0,01$)

Iezīmējās arī statistiski nozīmīga atšķirība starp SGA un LGA jaundzimušo placentām (6.17. tabula).

IGFRI vidējo vērtību starpība AGA un LGA bērnu placentās

Parametrs		N	Mean	SD	Std. Error Mean	p*
IGFRI	SGA	5	16,00	5,477	2,449	0,024*
	LGA	9	26,67	10,00	3,333	

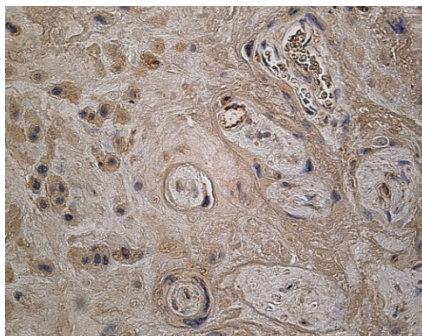
* Sig. (t-test for Equality of Means)

** Statistiski nozīmīga korelācija ($p < 0,05$)

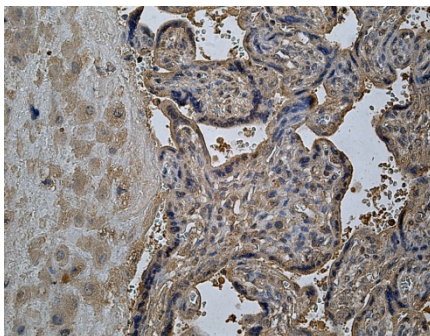
HGF pozitīvo šūnu daudzums nekorelēja ar gestācijas laiku un redzes laukā bija no 0 (nav) līdz lielam (++++) daudzumam pozitīvo šūnu (6.8. att. un 6.9. att.). Izmantojot modificēto rangu piešķiršanas metodi (Pozzi, 2008), tika noteiktas **HGF** pozitīvo šūnu rangu vidējās vērtības dažādos pētījuma aspektos (6.18. tabula).

HGF pozitīvo šūnu rangu vērtības dažādos pētījuma aspektos

	Pētījuma grupa	Mean ± SD
1.	Visā pētījumā kopā	1,61 ± 0,94
2.	G1 pētījuma grupā (laicīgas dzemdības)	1,17 ± 0,80
3.	G2 pētījuma grupā (priekšlaicīgas dzemdības)	1,74 ± 0,98
4.	G3 pētījuma grupā (distresa dzemdības)	1,82 ± 0,91
5.	Visa pētījuma laicīgu dzemdību placentas	1,45 ± 0,91
6.	Visa pētījuma priekšlaicīgu dzemdību placentas	1,62 ± 0,97

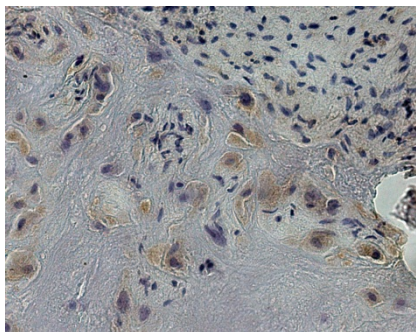


6.8. att. Vidēji daudz (++) *HGF*
pozitīvo šūnu placentā
32. gestācijas nedēļā
HGF IHC, X 250

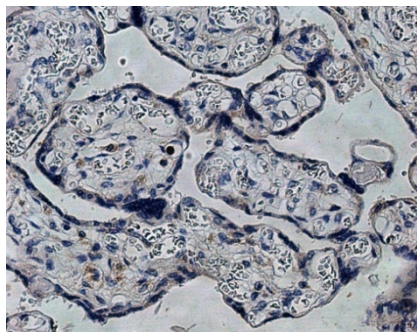


6.9. att. Ļoti daudz (++++)
HGF pozitīvo šūnu placentā
29. gestācijas nedēļā
HGF IHC, X 250

Bāziskajam *FGF* (*bFGF*) izvēlētajos placentas preparātos bija vāja imūnreaktivitāte, to vizuāli varēja identificēt tikai dažos no tiem (6.10. att. un 6.11. att.), tādēļ *bFGF* tika izslēgts no turpmākas vērtēšanas.



6.10. att. Vidēji daudz (++) *bFGF*
pozitīvo šūnu placentā
40. gestācijas nedēļā
bFGF IHC, X 250



6.11. att. Atsevišķas (0/+) *bFGF*
pozitīvās šūnas placentā
38. gestācijas nedēļā
bFGF IHC, X 250

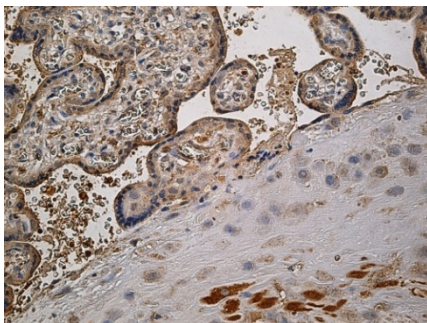
FGFR1 pozitīvo šūnu daudzums placentas audos nekorelēja ar gestācijas laiku; redzes laukā tās tika novērotas visās placentās ar dažādu

gestācijas laiku no atsevišķām (0/+) līdz ļoti daudzām (++++) pozitīvajām šūnām (6.12. att. un 6.13. att.). Izmantojot modificēto rangu piešķiršanas metodi (Pozzi, 2008), tika noteiktas *FGFR1* pozitīvo šūnu rangu vidējās vērtības dažādos pētījuma aspektos (6.19. tabula).

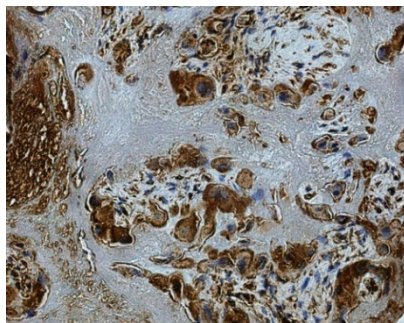
6.19. tabula

***FGFR1* pozitīvo šūnu rangu vērtības dažādos pētījuma aspektos**

	Pētījuma grupa	Mean ± SD
1.	Visā pētījumā kopā	2,31 ± 0,95
2.	G1 pētījuma grupā (laicīgas dzemdības)	2,46 ± 0,88
3.	G2 pētījuma grupā (priekšlaicīgas dzemdības)	2,32 ± 1,02
4.	G3 pētījuma grupā (distresa dzemdības)	2,18 ± 0,95
5.	Visa pētījuma laicīgu dzemdību placentas	2,42 ± 0,97
6.	Visa pētījuma priekšlaicīgu dzemdību placentas	2,24 ± 0,98



6.12. att. Vidēji daudz (++) *FGFR1* pozitīvo šūnu placentā
31. gestācijas nedēļā
FGFR1 IHC, X 250



6.13. att. Daudz (+++) *FGFR1* pozitīvo šūnu placentā
40. gestācijas nedēļā
FGFR1 IHC, X 250

Korelācija ar antropoloģiskajiem un klīniskajiem parametriem G1 pētījuma grupā (laicīgas) tika noteikta *HGF* ranga vērtību pozitīva korelācija ar mātes KMI pirms grūtniecības, bet *FGFR1* rangu vērtības šajā grupā negatīvi korelēja ar mātes ķermeņa masu pirms grūtniecības un glikozes līmeni bērna asinīs (6.20. tabula). G2 pētījuma grupā (priekšlaicīgas) *IGF1* rangu vērtības pozitīvi korelēja ar glikozes līmeni asinīs pēc bērna dzimšanas, savukārt *IGFRI*

rangu vērtības pozitīvi korelēja ar bērna pirmo asins *pH* mērījumu pēc dzimšanas. G3 pētījuma grupā (distresa) *HGF* rangu vērtības negatīvi korelēja ar grūtniecību skaitu pacientes anamnēzē.

6.20. tabula

Augšanas faktoru/receptoru rangu vērtību korelācija ar antropoloģiskajiem un pamata klīniskajiem parametriem

Parametrs		IGF1	IGFR1	HGF	FGFR1
G1 pētījuma grupa (laicīgas)					
Mātes ĶMI pirms grūtniecības	Pearson cor. Sig.	NS	NS	0,601* 0,023	NS
Mātes ķermeņa masa pirms grūtniecības	Pearson cor. Sig.	NS	NS	NS	-0,644* 0,017
Bērna glikozes līmenis asinīs	Pearson cor. Sig.	NS	NS	NS	-0,638* 0,026
G2 pētījuma grupa (priekšlaicīgas)					
Bērna asiņu <i>pH</i>	Pearson cor. Sig.	NS	0,428* 0,033	NS	NS
Bērna glikozes līmenis asinīs	Pearson cor. Sig.	0,444* 0,026	NS	NS	NS
G3 pētījuma grupa (distresa)					
Grūtniecību skaits	Pearson cor. Sig.	NS	NS	-0,538* 0,047	NS

* Statistiski nozīmīga korelācija ($p < 0,05$)

NS Statistiski nenozīmīga korelācija

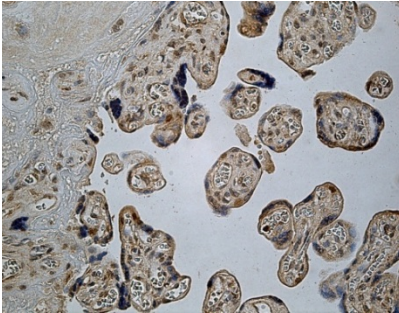
Citokīni

Pro-inflammatorie *IL-1α* un *TNFα*, anti-inflammatorais *IL-10*

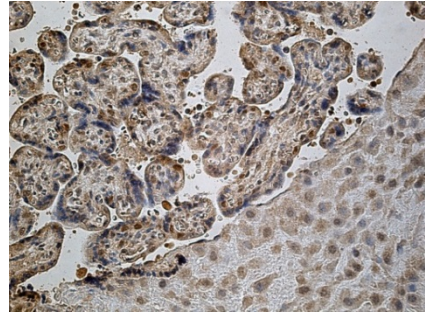
Pro-inflammatorā citokīna *IL-1α* pozitīvās šūnas placentas preparāta redzes laukā bija no 0 (nav) līdz daudzām pozitīvām šūnām (+++) (6.14. att. un 6.15. att.); to daudzums nekorelēja ar placentas gestācijas vecumu. Izmantojot modificēto rangu piešķiršanas metodi (Pozzi, 2008), tika noteiktas *IL-1α* pozitīvo šūnu rangu vidējās vērtības dažādos pētījuma aspektos (6.21. tabula).

IL-1 α pozitīvo šūnu rangu vērtības dažādos pētījuma aspektos

	Pētījuma grupa	Mean \pm SD
1.	Visā pētījumā kopā	0,811 \pm 0,7353
2.	G1 pētījuma grupā (laicīgas dzemdības)	1,75 \pm 0,85
3.	G2 pētījuma grupā (priekšlaicīgas dzemdības)	1,40 \pm 0,88
4.	G3 pētījuma grupā (distresa dzemdības)	1,39 \pm 0,79
5.	Visa pētījuma laicīgu dzemdību placentas	1,53 \pm 0,89
6.	Visa pētījuma priekšlaicīgu dzemdību placentas	1,47 \pm 0,83



6.14. att. Maz (+) *IL-1 α* pozitīvo šūnu placentā 39. gestācijas nedēļā
IL-1 α IHC, X 250



6.15. att. Daudz (+++) *IL-1 α* pozitīvo šūnu placentā 31. gestācijas nedēļā
IL-1 α IHC, X 250

Pro-inflammatorā citokīna *TNF α* pozitīvās *Höfbauera* šūnas placentas preparāta redzes laukā bija no 0 (nav) līdz daudzām pozitīvām *Höfbauera* šūnām (+++) (6.16. un 6.17. attēli). Izmantojot modificēto rangu piešķiršanas metodi (Pozzi, 2008), tika noteiktas *TNF α* pozitīvo šūnu vidējās vērtības dažādos pētījuma aspektos (6.22. tabula). Atšķirības starp grupām nebija statistiski nozīmīgas.

6.22. tabula

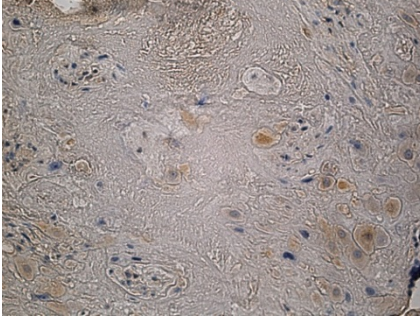
***TNF α* pozitīvo šūnu rangu vērtības dažādos pētījuma aspektos**

	Pētījuma grupa	Mean \pm SD
1.	Visā pētījumā kopā	2,311 \pm 0,9468
2.	G1 pētījuma grupā (laicīgas dzemdības)	1,18 \pm 0,96

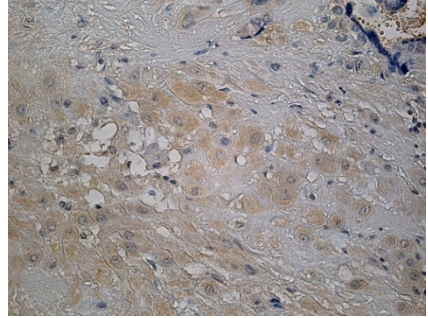
6.22. tabulas turpinājums 32. lpp.

6.22. tabula (nobeigums)

	Pētījuma grupa	Mean ± SD
3.	G2 pētījuma grupā (priekšlaicīgas dzemdības)	1,06 ± 0,76
4.	G3 pētījuma grupā (distresa dzemdības)	0,71 ± 0,51
5.	Visa pētījuma laicīgu dzemdību placentas	1,09 ± 0,88
6.	Visa pētījuma priekšlaicīgu dzemdību placentas	0,94 ± 0,69



6.16. att. Maz (+) *TNFα* pozitīvo šūnu
placentā 37. gestācijas nedēļā
TNFα IHC, X 250



6.17. att. Daudz (+++) *TNFα* pozitīvo
šūnu placentā 34. gestācijas nedēļā
TNFα IHC, X 250

Anti-inflamatorā citokīna *IL-10* pozitīvās šūnas placentas preparāta redzes laukā bija no maza daudzuma (+) līdz ļoti daudzām pozitīvajām šūnām (++++); daudzums samazinājās, pieaugot grūtniecības laikam (6.18. att. un 6.19. att.). Izmantojot modificēto rangu piešķiršanas metodi (Pozzi, 2008), tika noteiktas *IL-10* pozitīvo šūnu rangu vidējās vērtības dažādos pētījuma aspektos (6.23. tabula).

6.23. tabula

***IL-10* pozitīvo šūnu rangu vērtības dažādos pētījuma griezumos**

	Pētījuma grupa	Mean ± SD
1.	Visā pētījumā kopā	3,019 ± 0,9505
2.	G1 pētījuma grupā (laicīgas dzemdības)	2,71 ± 0,91
3.	G2 pētījuma grupā (priekšlaicīgas dzemdības)	3,20 ± 1,00
4.	G3 pētījuma grupā (distresa dzemdības)	3,00 ± 0,88
5.	Visa pētījuma laicīgu dzemdību placentas	2,79 ± 0,98
6.	Visa pētījuma priekšlaicīgu dzemdību placentas	3,15 ± 0,93

Iezīmējās statistiski nozīmīga korelācija starp *AGA* un *LGA* jaundzimušo placentām (6.24. tabula).

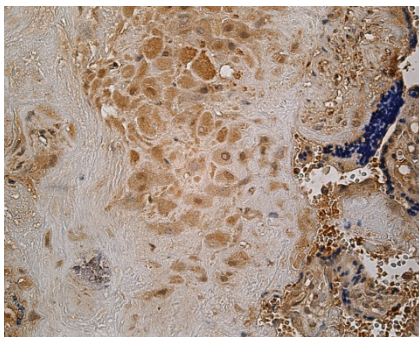
6.24. tabula

***AGA* un *LGA* bērnu placentu *IL-10* vidējo vērtību atšķirības**

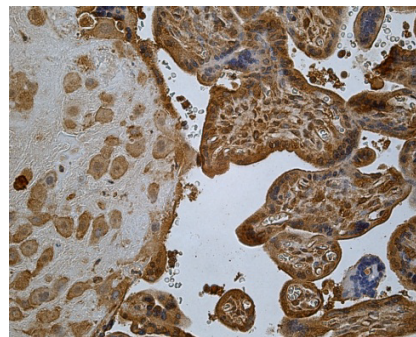
Parametrs		N	Mean	SD	Std. Error Mean	P*
IL-10	AGA	39	28,72	10,047	1,609	0,024**
	LGA	9	34,44	5,270	1,757	

* Sig. (t-test for Equality of Means)

** Statistiski nozīmīga korelācija ($p < 0,05$)



6.18. att. **Vidēji daudz (++) *IL-10* pozitīvo šūnu placentā**
34. gestācijas nedēļā
IL-10 IHC, X 250



6.19. att. **Ļoti daudz (++++ *IL-10* pozitīvo šūnu placentā**
22. gestācijas nedēļā
IL-10 IHC, X 250

Visā pētījumā tika novērota statistiski nozīmīga pozitīva korelācija starp *TNF α* un *IL-10* rangu vērtībām; tāda pati sakarība tika novērota arī G1 pētījuma grupā (laicīgas). Visās pētījumā iekļautajās iznēsātu bērnu placentās un arī G1 pētījuma grupā (laicīgas) tika parādīta statistiski nozīmīga pozitīva korelācija starp abām proinflammatorisko citokīnu (*TNF α* un *IL-1 α*) rangu vērtībām. Meklējot korelāciju starp citokīnu rangu vērtībām placentās un klīniskajiem parametriem, G1 pētījuma grupā (laicīgas) iezīmējās pozitīva korelācija starp proinflammatoriskā citokīna *TNF α* ranga vērtībām un mātes vecumu, grūtniecību un dzemdību skaitu (6.25. tabula). G2 pētījuma grupā

(priekšlaicīgas) iezīmējās negatīva *IL-10* rangu vērtības korelācija ar placentas gestācijas laiku, savukārt *IL-1α* rangu vērtības pozitīvi korelēja ar bezūdens perioda ilgumu (*ROM*) un negatīvi – ar asiņu *pH* un glikozes līmeni pēc bērna dzimšanas. G3 pētījuma grupā (distresa) *IL-1α* rangu vērtības negatīvi korelēja ar gestācijas laiku, savukārt *TNFα* – ar bērna asiņu *pH* tūlīt pēc dzimšanas.

6.25. tabula

Citokīnu rangu vērtību korelācija ar mātes un bērna parametriem

Parametrs		IL-10	IL-1α	TNFα
Pētījuma grupa G1 (laicīgas)				
Mātes vecums	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	NS	NS	0,614* 0,044
Grūtniecību skaits	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	NS	NS	0,628* 0,039
Dzemdību skaits	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	NS	NS	0,622* 0,041
Pētījuma grupa G2 (priekšlaicīgas)				
Gestācijas laiks	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-0,440* 0,028	NS	NS
Bezūdens periods (<i>ROM</i>)	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	NS	0,536** 0,008	NS
Bērna asiņu <i>pH</i>	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	NS	-0,559** 0,004	NS
1' APGAR	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	NS	-0,526** 0,007	NS
Pētījuma grupa G3 (distresa)				
Gestācijas laiks	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	NS	-0,613* 0,020	NS
Bērna asiņu <i>pH</i>	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	NS	NS	-0,855** 0,002
Bērna glikozes līmenis asinīs	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	NS	NS	0,768** 0,009

* Statistiski nozīmīga korelācija ($p < 0,05$)

** Statistiski nozīmīga cieša korelācija ($p < 0,01$)

NS Statistiski nenozīmīga korelācija

Apoptisko šūnu daudzums placentas audos

Vidējais apoptotisko šūnu daudzums placentas audos svārstījās no 0,91 ± 0,83 līdz 75,91 ± 14,42 redzes laukā, bet samazinājās, grūtniecībai

progresējot (6.20. att. un 6.21. att.). Vidējais apoptotisko šūnu daudzums placentu preparātos dažādos pētījuma aspektos parādīts 6.26. tabulā.

6.26. tabula

Placentas apoptisku šūnu daudzums dažādos pētījuma aspektos

	Pētījuma grupa	Mean ± SD
1.	Visā pētījumā kopā	22,15 ± 17,82
2.	G1 pētījuma grupā (laicīgas dzemdības)	11,85 ± 11,718
3.	G2 pētījuma grupā (priekšlaicīgas dzemdības)	27,16 ± 17,899
4.	G3 pētījuma grupā (distresa dzemdības)	22,79 ± 19,292
5.	Visa pētījuma laicīgu dzemdību placentas	13,00 ± 13,052
6.	Visa pētījuma priekšlaicīgu dzemdību placentas	27,00 ± 8,246

Priekšlaicīgu dzemdību placentās apoptotisko šūnu bija statistiski nozīmīgi vairāk (6.27. tabula).

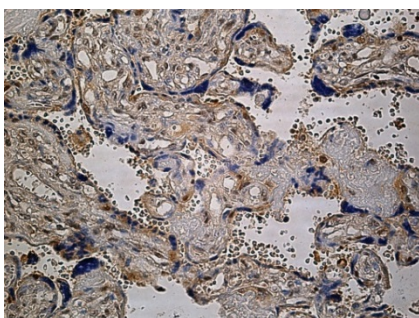
6.27. tabula

Apoptotisko šūnu daudzuma atšķirības

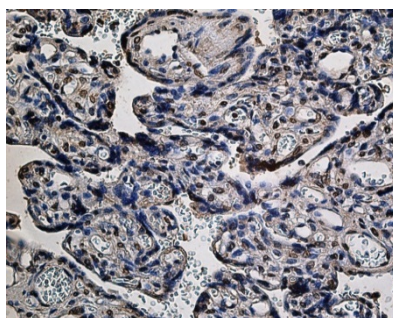
	Mean	SD	Std. Error Mean	p*
G1 (laicīgas)	11,85	11,718	3,250	0,003**
G2 (priekšlaicīgas)	27,16	17,899	3,580	
Visas laicīgas	13,00	13,052	3,076	0,003**
Visas priekšlaicīgas	27,00	18,246	3,129	

* Sig, (t-test for Equality of Means)

** Statistiski nozīmīga cieša korelācija (p < 0,01)



6.20. att. **8,0±3,32** apoptotisko šūnu placentā **34.** gestācijas nedēļā
Caspase IHC, X 250



6.21. att. **43,91±6,76** apoptotisko šūnu placentā **40.** gestācijas nedēļā
TUNEL, X 250

Placentas apoptotisko šūnu skaita korelācija ar klīniskajiem parametriem

Parametrs		Apoptoze
Pētījuma grupa G1 (laicīgas)		
Grūtniecību skaits	Pearson Correlation	-0,586*
	Sig. (2-tailed)	0,035

** Statistiski nozīmīga korelācija ($p < 0,05$)

Pamata membrānas olbaltumviela kolagēns IV

Kolagēns IV bija saskatāms gandrīz visos placentu preparātos līdz ļoti daudzām (++++) struktūrām (6.22. att. un 6.23. att.); tā bija vairāk placentās no laicīgām dzemdībām. Izmantojot modificēto rangu piešķiršanas metodi (*Pozzi*, 2008), tika noteiktas kolagēna IV pozitīvo struktūru rangū vidējās vērtības dažādos pētījuma aspektos (6.29. tabula).

Kolagēna IV pozitīvo struktūru daudzuma rangū vērtības dažādos pētījuma aspektos

	Pētījuma grupa	Mean \pm SD
1.	Visā pētījumā kopā	3,019 \pm 0,9505
2.	G1 pētījuma grupā (laicīgas dzemdības)	2,71 \pm 0,91
3.	G2 pētījuma grupā (priekšlaicīgas dzemdības)	3,20 \pm 1,00
4.	G3 pētījuma grupā (distresa dzemdības)	3,00 \pm 0,88
5.	Visa pētījuma laicīgu dzemdību placentas	2,79 \pm 0,98
6.	Visa pētījuma priekšlaicīgu dzemdību placentas	3,15 \pm 0,93

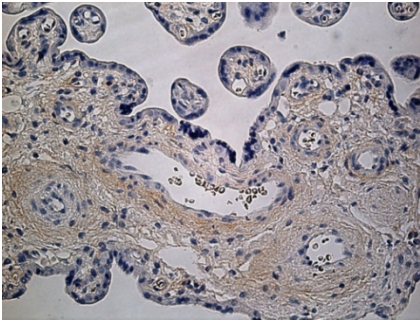
Lielāks kolagēna IV struktūru daudzums pētītajās placentās no laicīgām dzemdībām bija statistiski nozīmīgs (6.30. tabula).

Kolagēna IV struktūras pētījuma placentās no laicīgām un priekšlaicīgām dzemdībām

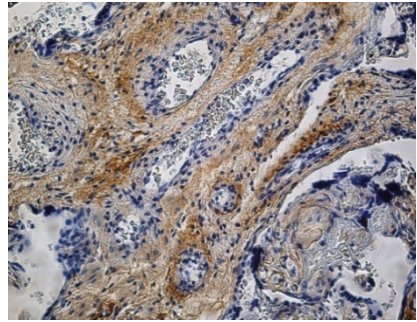
	Mean	SD	Std, Error Mean	p*
Laicīgas	2,14	1,28	3,020	0,040*
Priekšlaicīgas	1,39	1,16	2,015	

* Sig. (*t*-test for Equality of Means);

** Statistiski nozīmīga korelācija ($p < 0,05$)



6.22. att. **Maz (+) kolagēna IV struktūru placentā**
23. gestācijas nedēļā
Collagen IV IHC, X 250



6.23. att. **Ļoti daudz (++++) kolagēna IV struktūru placentā**
40. gestācijas nedēļā
Collagen IV IHC, X 250

Meklējot korelāciju starp kolagēna IV struktūru daudzumu un klīniskajiem parametriem, iezīmējās statistiski nozīmīga pozitīva korelācija ar pacientu grūtniecību skaitu visās pētītajās placētās no laicīgām dzemdībām un negatīva korelācija ar mātes ķermeņa masu pirms grūtniecības visās pētītajās placētās no priekšlaicīgām dzemdībām (6.31. tabula).

6.31. tabula

Kolagēna IV struktūru rangu vērtību korelācija ar klīniskajiem parametriem

Parametrs		Kolagēns IV
Visa pētījuma laicīgu dzemdību placēntas		
Grūtniecību skaits	Pearson Correlation	0,494*
	Sig. (2-tailed)	0,037
Visa pētījuma priekšlaicīgu dzemdību placēntas		
Mātes ķermeņa masa pirms grūtniecības	Pearson Correlation	-0,363*
	Sig. (2-tailed)	0,038

* Statistiski nozīmīga korelācija ($p < 0,05$)

Audu degradācijas enzīms *MMP9*

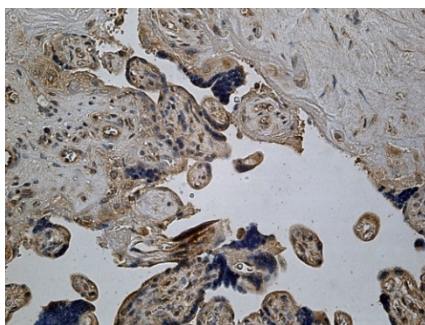
MMP9 pozitīvās šūnas bija atrodamas gandrīz visos placēntas preparātos no 0 (nav) līdz lielam (++++) daudzumam (6.24. att. un 6.25. att.); atrade

nekorelēja ar placentas gestācijas vecumu. Izmantojot modificēto rangu piešķiršanas metodi (Pozzi, 2008), tika noteiktas *MMP9* pozitīvo šūnu rangū vidējās vērtības dažādos pētījuma aspektos (6.32. tabula).

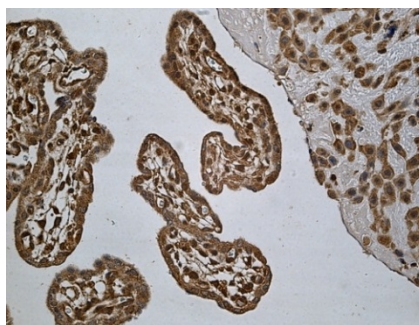
6.32. tabula

***MMP9* pozitīvo šūnu rangū vērtības dažādos pētījuma griezumos**

	Pētījuma grupa	Mean ± SD
1	Visā pētījumā kopā	1,44 ± 1,20
1.	G1 pētījuma grupā (laicīgas dzemdības)	0,86 ± 0,74
2.	G2 pētījuma grupā (priekšlaicīgas dzemdības)	1,42 ± 1,12
3.	G3 pētījuma grupā (distresa dzemdības)	2,07 ± 1,44
4.	Visa pētījuma laicīgu dzemdību placentas	1,11 ± 1,14
5.	Visa pētījuma priekšlaicīgu dzemdību placentas	1,63 ± 1,21



6.24. att. Vidēji daudz (++) *MMP9* pozitīvu šūnu placentā 33. gestācijas nedēļā
MMP9 IHC, X 250



6.25. att. Ļoti daudz (++++) *MMP9* pozitīvu šūnu placentā 23. gestācijas nedēļā
MMP9 IHC, X 250

Salīdzinot *MMP9* pozitīvo šūnu daudzumu pētījuma grupās, iezīmējās statistiski nozīmīga atšķirība starp G1 (laicīgas) un G3 (distresa) grupām (6.33. tabula).

6.33. tabula

***MMP9* rangū vērtību atšķirības pētījuma grupās**

	Mean	SD	Std. Error Mean	p*
G1 (laicīgas)	0,857	0,745	0,199	0.009**
G3 (distresa)	2,071	1,439	0,384	

* Sig. (t-test for Equality of Means)

** Statistiski nozīmīga korelācija ($p < 0,05$)

Meklējot korelāciju starp *MMP9* pozitīvo šūnu rangū vērtībām un klīniskajiem parametriem G1 pētījuma grupā (laicīgas), tika fiksēta statistiski nozīmīga pozitīva korelācija ar jaundzimušā ķermeņa masu un krūšu apkārtmēru, G2 grupā (priekšlaicīgas) – pozitīva korelācija ar bērna asiņu pH pēc dzimšanas un G3 grupā (distresa) – negatīva korelācija ar bērna glikozes līmeni asinīs pēc dzimšanas (6.34. tabula).

6.34. tabula

Korelācijas starp *MMP9* rangū vērtībām un klīniskajiem parametriem

Parametrs		MMP9
G1 grupa (laicīgas)		
Bērna ķermeņa masa	Pearson Correlation	0,622*
	Sig. (2-tailed)	0,018
Krūšu apkārtmērs	Pearson Correlation	0,550*
	Sig. (2-tailed)	0,042
G2 grupa (priekšlaicīgas)		
Bērna asiņu pH	Pearson Correlation	0,464*
	Sig. (2-tailed)	0,020
G3 grupa (distresa)		
Bērna glikozes līmenis asinīs	Pearson Correlation	-0,713*
	Sig. (2-tailed)	0,021

* Statistiski nozīmīga korelācija ($p < 0,05$)

***HoxB3* gēna produkti**

HoxB3 gēnu produktu pozitīvās šūnas tika atrastas visos placentas preparātos no atsevišķām šūnām (0/+) līdz daudzām šūnām (+++) (6.26. att. un 6.27. att.); to daudzums nekorelēja ar gestācijas laiku. Izmantojot modificēto rangū piešķiršanas metodi (*Pozzi*, 2008), tika noteiktas *HoxB3* produktu pozitīvo šūnu rangū vidējās vērtības dažādos pētījuma aspektos (6.35. tabula).

6.35. tabula

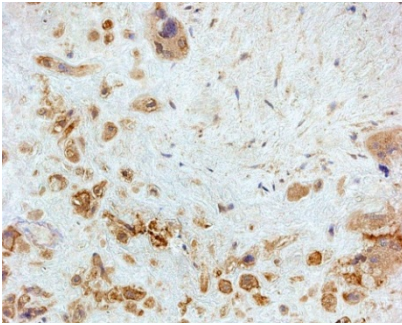
***HoxB3* produktu pozitīvo šūnu rangū vērtības dažādos pētījuma aspektos**

	Pētījuma grupa	Mean ± SD
1.	Visā pētījumā kopā	1,44 ± 1,20
2.	G1 pētījuma grupā (laicīgas dzemdības)	1,25 ± 0,27
3.	G2 pētījuma grupā (priekšlaicīgas dzemdības)	1,36 ± 0,71

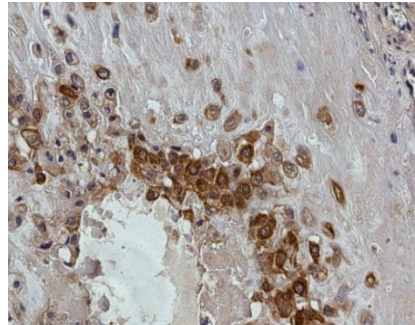
6.35. tabulas turpinājums 40. lpp.

6.35. tabula (nobeigums)

	Pētījuma grupa	Mean ± SD
4.	G3 pētījuma grupā (distresa dzemdības)	1,39 ± 0,76
5.	Visa pētījuma laicīgu dzemdību placentas	1,16 ± 0,71
6.	Visa pētījuma priekšlaicīgu dzemdību placentas	1,44 ± 0,72



6.26. att. Vidēji daudz (++) *HoxB3* produktu pozitīvo šūnu placentā
32. gestācijas nedēļā
HoxB3 IHC, X 250



6.27. att. Daudz (+++) *HoxB3* produktu pozitīvo šūnu placentā
40. gestācijas nedēļā
HoxB3 IHC, X 250

Meklējot korelāciju starp *HoxB3* produktu pozitīvo šūnu rangiem un klīniskajiem parametriem, iezīmējās statistiski nozīmīga korelācija ar mātes un bērna ķermeņa garenvirziena mērījumiem (6.36. tabula).

6.36. tabula

***HoxB3* produktu pozitīvu šūnu rangi korelācija ar klīniskajiem parametriem**

Parametrs		<i>HoxB3</i> produkti
Visā pētījumā		
Ponderāla indekss	Pearson Correlation	-0,323*
	Sig. (2-tailed)	0,018
G1 grupa (laicīgas)		
Bērna ķermeņa garums	Pearson Correlation	0,541*
	Sig. (2-tailed)	0,046
G3 grupa (distresa)		
Mātes augums	Pearson Correlation	0,573*
	Sig. (2-tailed)	0,032
Visas priekšlaicīgu dzemdību placentas		
Ponderāla indekss	Pearson Correlation	-0,461**
	Sig. (2-tailed)	0,008

* Statistiski nozīmīga korelācija ($p < 0,05$)

** Statistiski nozīmīga cieša korelācija ($p < 0,01$)

7. DISKUSIJA

7.1. Antropoloģija

Augšanas faktori/receptori: to pozitīvo šūnu daudzums kopumā bija atkarīgs no gestācijas laika, lai gan statistiski nozīmīga bija tikai *IGFRI* pozitīvo šūnu daudzuma samazināšanās grūtniecības progresēšanas gaitā. Pētījuma dati liecina, ka *IGF1* un *HGF* augšanas faktoriem nozīmīgāka loma placentā ir pirms dzemdībām, acīmredzami tieši ietekmējot placentas augšanu un no tās atkarīgo augļa attīstību. Literatūrā var atrast vairākus pētījumus, kuros *IGF1* ekspresija placentā saistīta ar gestācijas laiku, atzīmējot *IGF1* daudzuma samazināšanos grūtniecības gaitā (*Kumar et al., 2006; Kumar et al., 2012*), tā nemainīšanos (*Han et al., 1996*) vai pat pieaugumu mātes asins serumā (*Tennekoon et al., 2007*); arī jaundzimušā bērna asins serumā atrasts augstāks *IGF1* līmenis lielākā gestācijas vecumā (*Smith et al., 1997*). Atrade šī pētījuma gaitā liek domāt ne tikai par to, ka pētījumā izmantotajās placentās no priekšlaicīgām dzemdībām ir lielāks *IGF1* un *IGFRI* pozitīvo šūnu daudzums, bet arī par to, ka tam ir ietekme uz priekšlaicīgi dzimušā bērna dzīvotspēju un veselību. G2 pētījuma grupas (priekšlaicīgas) placentās, kā arī visās pētījumā izmantotajās placentās no priekšlaicīgām dzemdībām, *IGFRI* pozitīvo šūnu daudzums pozitīvi korelē ar jaundzimušā asiņu *pH* pēc dzimšanas, kas ir viens no organisma homeostāzes pamata rādītājiem; līdzīga korelācija literatūrā nav aprakstīta. Atrade par to, ka augstāks *IGF1* līmenis dziļi neiznēsāta jaundzimušā asins serumā liecina par viņa augšanas potenciālu deviņas nedēļas pēc dzimšanas (*Kajantie et al., 2003*), zināmā mērā saskan ar šajā pētījumā konstatēto *IGF1* pozitīvo šūnu ranga pozitīvo korelāciju ar neiznēsātā jaundzimušā glikozes līmeni asinīs pētījuma G2 grupā (priekšlaicīgas). Šī sakarība netika novērota visās placentās no priekšlaicīgām dzemdībām (ietverot distresa gadījumus), tādējādi jādomā, ka lielāks *IGF1* pozitīvo šūnu skaits var

liecināt par potenciāli cerīgāku dziļi neiznēsāta jaundzimušā veselības stāvokli un terapeitiska *IGF1* lietošana ārstēšanā šādos gadījumos ir apsvēršanas vērtā. Lai gan šajā pētījumā konstatētā placentas *HGF* rangu vērtību samazināšanās grūtniecības gaitā izrādījās statistiski vāja ($0,05 \leq p \leq 0,1$), pozitīvā korelācija ar *IGFRI* rangu vērtību dažādos pētījuma aspektos apstiprina šo tendenci; citos pētījumos aprakstīta izteiktāka *HGF* ekspresija placentā II trimestrī, salīdzinot ar placentu I trimestrī (*Somerset et al., 2000*), un tās samazināšanās amnija apvalkā, ja grūtniecības laiks ir lielāks vai māte vecāka (*Lopez – Valladares et al., 2010*). Šajā pētījumā *HGF* rangu vērtības nekorelēja ar mātes vecumu, bet tām bija negatīva korelācija ar mātes grūtniecību skaitu, kas varētu liecināt par mātes organisma reģeneratīvās kapacitātes samazinājumu abu minēto nosacījumu gadījumā. Veselo iznēsāto pacientu grupā G1 (laicīgas) *HGF* rangu vērtības pozitīvi korelēja ar mātes KMI pirms grūtniecības, kas zināmā mērā saskan ar citos pētījumos atzīmēto *HGF* lomu kompensatoriskas grūtnieču hiperinsulinēmijas nodrošināšanā (*Araújo et al., 2012*) pacientēm ar insulīna rezistenci (*Ernst et al., 2011*). Tas, ka autore nekonstatēja *HGF* rangu vērtību korelāciju ar glikozes līmeni jaundzimušo asinīs, iespējams, liecina par to, ka *HGF* ietekmē mātes, nevis augļa aizkuņģa dziedzeri. *FGFRI* bija vienīgais no pētījumā iekļautajiem augšanas faktoriem/receptoriem, kura pozitīvo šūnu vairāk bija iznēsātās placentās, zināmā mērā saskatot ar pētījumu rezultātiem, kas apstiprina *FGF* un *FGFR* lomu placentas un augļa augšanā un nobriešanā (*Marzioni et al., 2005*), kas ir izteikta trešā trimestra beigās.

Citokīni: vairumā pētījumu aprakstīta proinflammatorisko citokīnu saistība ar priekšlaicīgu augļa apvalka plīsumu (*PPROM*) un priekšlaicīgām dzemdībām (*Huleihel et al., 2004; Holcberg et al., 2008*), tādēļ tika gaidītas lielas *IL-1 α* un *TNF α* pozitīvo šūnu rangu vērtības placentās no priekšlaicīgām dzemdībām, kas neapstiprinājās, liekot šajā gadījumā meklēt neinfekciozus priekšlaicīgu dzemdību cēloņus. Tikai G3 pētījuma grupā (distresa) placentas *IL-1 α* rangu vērtības negatīvi korelēja ar tās gestācijas vecumu, saskatot ar to

pētījumu rezultātiem, kuros fiksēts, ka *IL-1* var izmantot par iekaisīga procesa indikatoru, lai priekšlaicīgu dzemdību gadījumā neciestu auglis. (*Girard et al., 2010; Girard et al., 2012*). Šajā pētījumā izmantotajās placentās no priekšlaicīgām dzemdībām konstatēta antiinflammatoriskā citokīna *IL-10* ranga vērtību samazināšanās, pieaugot grūtniecības laikam, ko apstiprina arī to negatīvā korelācija ar jaundzimušā antropometriskajiem rādītājiem, kas liecina par pakāpenisku placentas citokīna *IL-10* lomas samazināšanos mātes imūnās tolerances uzturēšanā; citos pētījumos placentas audu citokīns *IL-10* netiek saistīts ar gestācijas laiku (*Dembinski et al., 2003*).

Apoptoze: programmēta šūnu nāve ir šūnu nomaiņas procesa daļa un norisinās placentā visā grūtniecības laikā. Šajā pētījumā lielāks apoptisko šūnu skaits redzes laukā tika novērots placentās priekšlaicīgu dzemdību gadījumā: G2 pētījuma grupā (priekšlaicīgas) to vidējais skaits bija statistiski nozīmīgi lielāks nekā G1 pētījuma grupā (laicīgas), nesaskatot ar literatūrā aprakstīto apoptozes pieaugumu grūtniecības gaitā (*Smith et al., 1997*). Aprakstītajā pētījumā šāds secinājums gan tika izdarīts, salīdzinot I un III trimestra placentas, savukārt šajā pētījumā tika izmantotas placentas no II trimestra beigām un III trimestra līdz iznēsātībai; acīmredzot, placentā no iznēsātas grūtniecības šūnu bojāeja novirzās pa nekrozes ceļu (*Huppertz et al., 2003; Huppertz et al., 2004*). Pie tam šajā pētījumā apoptisko šūnu skaits neiznēsātās placentās pozitīvi korelēja ar *HGF* rangu vērtībām, liecinot par šo placentu reģeneratīvo kapacitāti.

Kolagēns IV: šīs pamatmembrāmas (*basement membrane*) daļas struktūru daudzums palielinājās, pieaugot grūtniecības laikam, apliecinot literatūrā aprakstīto kolagēna IV indikatīvo lomu augļa nobriešanā (*Papadopoulos et al., 2001*); šajā G3 pētījuma grupā (distresa) kolagēna IV pozitīvo struktūru rangu vērtības pozitīvi korelēja ar jaundzimušā ķermeņa masu un krūšu apkārtmēru, iespējams, liecinot par nediagnosticētu grūtniecības paildzināšanos kā augļa distresa veicinātāju. Šī pētījuma rezultāti par lielāku

kolagēna IV struktūru daudzumu placentā sievietēm ar lielāku grūtniecību skaitu anamnēzē zināmā mērā saskan ar citu pētījumu rezultātiem, kas liecina par lielāku kolagēna IV struktūru skaitu grūtniecībai nelabvēlīgos apstākļos, kas var būt: iekaisums (*Kumar et al., 2006*) vai hipoksija (*Chen and Aplin, 2003; Chen et al., 2005*), arī mātes smēķēšana (*Jalali et al., 2010*).

Audu degradācijas enzīmam MMP9 šajā pētījumā nebija atšķirīgas rangu vērtības atkarībā no gestācijas laika, grūtniecības atrisināšanas veida vai bezūdens perioda ilguma; citos pētījumos bijusi izteiktāka MMP9 ekspresija priekšlaicīgu, spontānu vaginālu dzemdību gadījumā (*Xu et al in 2002, Sundrani et al in 2012*). Autoresprāt, MMP9 mātes un augļa vidē izpaužas noteiktās placentas šūnās, kas prasa detalizētāku izmeklēšanu un saskan ar citos pētījumos aprakstīto MMP9 atradi noteiktās placentas šūnās (*Demir-Weusten et al., 2007*). Šī pētījuma G1 grupas (laicīgas) placentas MMP9 rangu vērtības pozitīvi korelēja ar jaundzimušo antropometriskajiem parametriem, liecinot par MMP9 lomu laicīgu dzemdību procesa izraisīšanā.

7.2. Atbilstība gestācijai

Šajā pētījumā tika fiksētas lielākas **IGFRI** rangu vērtības **LGA** jaundzimušo placentās, salīdzinot ar **SGA** jaundzimušo placentām, kas saskan ar literatūrā aprakstītajiem pētījumu rezultātiem par izteiktāku **IGFRI** ekspresiju makrosomisku bērnu placentās (*Jiang et al., 2009*) vai augstāku **IGF1** līmeni **LGA** jaundzimušo nabas asinīs (*Akcakus et al., 2006*), kā arī neizteiktāku **IGF1** ekspresiju **SGA** jaundzimušo placentā (*Regnault et al., 2005; Koutsaki et al., 2010*) vai nabassaites asinīs (*Orbak et al., 2001; Akcakus et al., 2006; Lee et al., 2010*). Lai gan literatūrā ir arī pretēju rezultātu apraksti ar augstāku **IGF1** ekspresiju **SGA** bērnu placentā (*Iniguez et al., 2010; Ahram et al., 2011*) vai negatīvu korelāciju starp jaundzimušā ķermeņa masu un **IGF1** nabassaites asinīs (*Pathmaperuma et al., 2007*), **IGF1** un **IGFRI** gan šajā

pētījumā, gan vairums literatūrā aprakstīto pētījumu spēlē nozīmīgu pozitīvu lomu augļa augšanā. Antiinflammatoriskā citokīna *IL-10* rangu vērtības *LGA* jaundzimušo placentā bija statistiski nozīmīgi augstākas nekā *SGA* vai *AGA* jaundzimušo placentā, kas zināmā mērā saskan ar pētījumiem, kuros konstatēta zemāka *IL-10* ekspresija *SGA* jaundzimušo placentā (*Hahn-Zoric et al., 2002*). Literatūrā ir izteiktas aizdomas par *IL-10* daudzuma samazinājuma iespējamo lomu *IUGR* gadījumā, (*Raghupathy et al., 2012*), kas var novest pie *SGA* bērna piedzimšanas. Lai gan citos pētījumos ir aprakstīts apoptisku šūnu daudzuma pieaugums *SGA* jaundzimušo placentā (*Athapathu et al., 2003; Vogt Isaksen et al., 2004; Roje et al., 2011; Longtine et al., 2012*), šajā pētījumā šāda sakarība neiezīmējās, un apoptisku šūnu skaita negatīvā korelācija ar bērna antropometriskajiem rādītājiem ir saistīta ar gestācijas laiku.

7.3. Morfoloģija

Šajā pētījumā tika fiksēta virkne statistiski nozīmīgu korelāciju starp dažādu faktoru rangu vērtībām. *IGFI* un *IGFRI* rangu vērtības visās placentās no priekšlaicīgām dzemdībām pozitīvi korelēja ar *IL-10* rangu vērtībām, liecinot par mātes imūnās tolerances lomu ne tikai augļa neatgrūšanā, bet arī augšanā un attīstībā. Šāda sakarība netika konstatēta, pētot placentu preparātus no laicīgām dzemdībām, kas liek domāt par imūnās tolerances nozīmes zudumu iznēsātā grūtniecībā. Literatūrā šādas sakarības nav tikušas aprakstītas. Šajā pētījumā G2 pētījuma grupā (priekšlaicīgas) *IGFI* rangu vērtības negatīvi korelēja ar proinflammatoriskā citokīna *IL-1α* rangu vērtībām, zināmā mērā saskanot ar literatūrā aprakstīto proinflammatorisko citokīnu negatīvo ietekmi uz *IGF* asi (*Hsiao et al., 2011*). Savukārt šajā pētījumā iekļautā otrā proinflammatoriskā citokīna *TNFα* rangu vērtības placentās no priekšlaicīgām dzemdībām pozitīvi korelēja ar *IGFRI* rangu vērtībām placentās no laicīgām dzemdībām un pozitīvi korelēja arī ar *IGFI* rangu vērtībām, liekot domāt par

specifisku proinflammatorisko citokīnu ietekmi uz augļa augšanu. Literatūrā aprakstīta *TNF α* līmeņa paaugstināšanās bērniem ar augšanas hormona deficītu, nekorelēnot ar *IGF1* līmeni (Andiran and Yordam, 2007), kas ir zināmā mērā kontroversiāli šajā pētījumā gūtajiem rezultātiem. Pētot priekšlaicīgās dzemdībās iegūtās placentas, iezīmējās statistiski nozīmīga *HGF* rangu vērtību pozitīva korelācija ar *TNF α* rangu vērtībām, kā arī ar vidējo apoptisko šūnu daudzumu preparāta redzes laukā, šie dati saskan ar literatūrā aprakstīto *HGF* lomu audu reģenerācijā (Matsumoto et al., 2001; Nayeri et al., 2002; Urbanek et al., 2005; Mizuno et al., 2008; Dai et al., 2010) un ietekmi uz iekaisīgiem procesiem (Nakamura et al., 2011), bet nesaskan ar pētījumu rezultātiem, kuri pierāda, ka *HGF* spēj inhibēt apoptozi patoloģiskas grūtniecības gadījumā (Dash et al., 2005). *HGF* reģeneratīvo funkciju šajā pētījumā pierāda arī tā rangu vērtības pozitīvā korelācija ar kolagēna IV struktūru rangu vērtībām pētītajās placentās no laicīgām dzemdībām. Tātad *HGF* ir svarīga loma placentas reģenerācijā, un tā trūkums var liecināt par placentas dekompensāciju. Viens no veiksmīgas grūtniecības faktoriem ir mātes un augļa vides proinflammatorisko un antiinflammatorisko citokīnu līdzsvars (Bowen et al., 2002; Szukiewich, 2012). Šajā pētījumā statistiski nozīmīga korelācija starp citokīniem parādījās tikai pētot placentu paraugus no laicīgām dzemdībām, visos placentas preparātos no laicīgām dzemdībām (ieskaitot distresa) *TNF α* pozitīvi korelēja tikai ar *IL-1 α* , savukārt G1 pētījuma grupā (laicīgas), kurā iekļautas normālas laicīgas dzemdības ar veselu bērnu, bez šīs korelācijas parādījās arī pozitīva korelācija starp *TNF α* un *IL-10*. Literatūrā aprakstītais *IL-10* un *TNF α* saskaņotais pieaugums infekcioza rakstura stimulācijas gadījumā (Barrera et al., 2012; Mitchell et al., 2012) acīmredzot attiecināms uz mūsu pētījuma atradi G1 grupā (laicīgas) kā *TNF α* un *IL-10* pieaugums mikroorganismu kolonizācijas laikā, kas notiek arī normālās dzemdībās. G3 pētījuma grupā (distresa) tika novērota statistiski nozīmīga pozitīva korelācija starp *IL-10* rangu vērtībām un audu degradācijas enzīma *MMP9* rangu

vērtībām, savukārt literatūrā atainoti *in vitro* dati par to, ka *IL-10* pazemina *MMP2* un *MMP9* līmeni, iesakot to lietot priekšlaicīgu dzemdību aizkavēšanai (Fortunato et al., 2001). Tā kā šī pētījuma G3 grupā (distresa) tūlītējas dzemdības bija labākā tā brīža taktika, rezultāti nav uzskatāmi par kontroversiāliem īpaši tādēļ, ka *IL-10* rangu vērtības šajā pētījuma grupā pozitīvi korelēja arī ar kolagēna IV struktūru rangu vērtībām; šajā gadījumā ir pilnīgi skaidrs, ka placentās veidojusies grūtniecību uzturošo un atrisinošo molekulāro procesu nesaskaņa. Vērtējot citas kolagēna IV struktūru rangu vērtības, autore konstatēja, ka G1 pētījuma grupā (laicīgas) tās pozitīvi korelē ar *HGF* un *IGFRI*, savukārt placentās no priekšlaicīgām dzemdībām un pētījuma G3 grupā (distresa) tās pozitīvi korelēja ar *FGFRI*, liecinot par to, ka placentās no laicīgām dzemdībām kolagēna IV izteiktāka klātbūtne saistīta ar placentas augšanu un reģenerāciju, savukārt placentā no priekšlaicīgām dzemdībām vai distresa grupas tā saistīta ar fibrozi un iespējamu funkcionalitātes samazināšanos. Pētījuma rezultāti saskan ar literatūrā aprakstītajiem rezultātiem par placentas fibrozi palielinātas kolagēna IV ekspresijas gadījumā (Chen and Aplin, 2003; Chen et al., 2005). Jau iepriekš minētā pētījuma G3 grupā (distresa) novērotā statistiski nozīmīgā pozitīvā korelācija starp *MMP9* rangu vērtībām un *IL-10* rangu vērtībām pierāda *MMP9* lomu dzemdību iniciēšanā gadījumos, kad nav zudusi mātes imūnā tolerance pret augli, kas saskan ar pētījumos atzīto *MMP9* lomu priekšlaicīgu dzemdību izraisīšanā (Romero et al., 2002; Weiss et al., 2007; Karthikeyan et al., 2012). Autore, ņemot vērā pētījumā iegūtos datus, secinājusi, ka *MMP9* ir nozīmīgs mātes un augļa vides molekulārais faktors, kurš, piedaloties dzemdību izraisīšanā, nodrošina labāku perinatālo rezultātu. *Homeobox* gēna ***HoxB3*** produktu rangu vērtības pētījuma G1 grupā (laicīgas) statistiski nozīmīgi pozitīvi korelēja ar *IGFRI* un kolagēna IV rangu vērtībām, savukārt pētījuma G3 grupā (distresa) tās pozitīvi korelēja ar *MMP9* rangu vērtībām, kas ļāva autorei izteikt pieņēmumu par *HoxB3* lomu audu integritātes uzturēšanā. Šāda

korelācija literatūrā nav aprakstīta, bet informāciju par negatīvu korelāciju starp *Hox* gēnu produktiem un proinflammatoriskiem citokīniem (*Sarno et al., 2006; Sarno et al., 2009*) autore attiecīgajā medicīnas literatūrā neatrada. Autoresprāt, *Hox* gēnu loma un to produktu klātbūtne mātes un augļa vidē ir turpmākas izpētes vērts jautājums, kurš var sniegt nozīmīgu ieskatu augļa augšanas vides novērtējumā.

7.4. Klīniskā aina

Gan G1 pētījuma grupā (laicīgas), gan visā pētījumā tika fiksēta negatīva korelācija starp ***FGFR1*** rangu vērtībām placentās un jaundzimušo sākotnējiem glikozes līmeņa rādītājiem asinīs. Tā kā G1 pētījuma grupa (laicīgas) ietvēra normālu laicīgu dzemdību gadījumus bez klīniskiem hipoglikēmijas cēloņiem, atrade drīzāk saskan ar pētījumiem, kuru rezultāti liecina par izteiktāku *FGFR* ekspresiju diabēta pacienšu jaundzimušajiem ar makrosomiju (*Grissa et al., 2010*), radot aizdomas par nediagnosticētu gestācijas diabētu pētījuma grupas pacientēm. G2 pētījuma grupā (priekšlaicīgas) autore fiksēja pozitīvu korelāciju starp proinflammatoriskā citokīna ***IL-1α*** rangu vērtībām un bezūdens perioda ilgumu; šādas sakarības nebija ar ***TNFα*** ranga vērtībām, kas apstiprina autores atziņu par atšķirīgu proinflammatorisko citokīnu reakciju. Proinflammatoriskā citokīna ***IL-1α*** rangu vērtības placentās no priekšlaicīgām dzemdībām statistiski nozīmīgi negatīvi korelēja ar jaundzimušā sākotnējo asiņu *pH* vērtību un pirmās minūtes Apgares skalas vērtējumu. G3 pētījuma grupā (distresa) parādījās statistiski nozīmīga negatīva korelācija starp ***TNFα*** rangu vērtībām un jaundzimušo asiņu *pH*. Šajā pētījumā iegūtie dati saskan ar citos pētījumos konstatēto proinflammatorisko citokīnu *IL-1* un *IL-6* līmeņu pieaugumu mātes un augļa asinīs acidozes apstākļos (*Prout et al., 2010*), augstāku ***TNFα*** līmeni bērnu neiromotoriskās attīstības problēmu gadījumā (*Carpentier et al., 2011*) un norāda uz gestācijas

atkarīgu patoģenēzes ceļu. G3 pētījuma grupā (distresa) autore konstatēja statistiski nozīmīgu pozitīvu korelāciju starp *TNF α* rangu vērtībām placentās un jaundzimušo sākotnējām glikozes līmeņu asinīs vērtībām, kas saskan ar citu pētījumu datiem, kuros aprakstīta pastiprināta *TNF α* produkcija placentā pacientēm ar augstāku glikozes līmeni asinīs (*Moreli et al., 2012*), kas, iespējams, norāda uz nediagnosticētu glikozes intoleranci grūtniecības laikā. Audu deģenerācijas enzīma *MMP9* vidējā ranga vērtība visaugstākā bija G3 pētījuma grupā (distresa) un, salīdzinot ar G1 pētījuma grupu (laicīgas), tika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība. Citos pētījumos *in vitro* vērtētās, bet neatrastās *MMP9* ekspresijas pārmaiņas skābekļa trūkuma apstākļos (*Merchant et al., 2004*) nav uzskatāmas par kontroversiālām šajā pētījumā reģistrētajiem rezultātiem un acīmredzot uzskatāmas par apliecinājumu iespējai, ka placentai piemīt kompensatoriskas īpašības. Vērtējot *HoxB3* produktu rangu vērtību korelāciju ar klīniskajiem parametriem G3 pētījuma grupā (distresa), konstatēta pozitīva korelācija ar mātes augumu, ko varētu uzskatīt par sagādīšanos, ja šī sakarība neatkārtotos iepriekš aprakstītajā korelācijā ar jaundzimušā ķermeņa garumu vērtībām. Šos datus var uzskatīt par unikāliem un, tos izmantojot, norādīt uz nozīmīgiem augļa longitūdinālās augšanas aspektiem, nevis tikai atzīmēt citos pētījumos aprakstīto *Hox* gēnu ietekmi uz placentas audu augšanu un attīstību (*Zhang et al., 2002; Amesse et al., 2003*).

8. SECINĀJUMI

1. Priekšlaicīgi dzemdējušām sievietēm tika novērots lielāks grūtniecību (ne dzemdību) skaits anamnēzē, liecinot par grūtniecības pārtraukšanu kā riska faktoru sekojošām priekšlaicīgām dzemdībām; māšu antropoloģiskie un sociālie parametri pētījumu grupās neatšķīrās. Placentas masa no priekšlaicīgām dzemdībām ir tieši proporcionāla grūtniecības laikam un pozitīvi korelē ar svarīgākajiem jaundzimušā antropometriskajiem parametriem; placentās no laicīgām dzemdībām šādas korelācijas nav. Galvenie jaundzimušo antropometriskie parametri ir tieši proporcionāli gestācijas laikam.
2. Augšanas faktoru/receptoru *IGF1*, *IGFRI*, *HGF* un *FGFRI* pozitīvās šūnas ir praktiski visās placentās no 22. grūtniecības nedēļas līdz iznēsātībai, liecinot par to pastāvīgas augšanas potenciālu. *IGF1*, *IGFRI* un *HGF* pozitīvo šūnu daudzuma samazināšanās lielākā grūtniecības laikā ir saistīta ar placentas nobriedumu/novecošanu. *FGFRI* pozitīvo šūnu skaits lielākā grūtniecības laikā palielinās, liecinot par placentas nobriedumu, īpaši tuvojoties iznēsātībai.
3. *IL-1α* un *TNFα* ranga vērtību atšķirīgā korelācija pētījuma grupās liecina par placentas audu spēju selektīvi ražot proinflammatoriskos citokīnus atkarībā no procesa un grūtniecības laika. *IL-10* pozitīvo šūnu daudzuma samazināšanās lielākā grūtniecības laikā liecina par mātes imūnās tolerances nozīmi otrā trimestra beigās un trešā trimestra sākumā.
4. Apoptoze ir atrodama visu gestācijas vecumu placentās un samazinās lielākā grūtniecības laikā, liecinot par cita šūnu nomaiņas mehānisma aktivēšanos. Mazāks apoptisko šūnu skaits placentās tika novērots pacientēm ar lielāku grūtniecību skaitu anamnēzē, liecinot par šo placentu ierobežotām iespējām nodrošināt nedestruktīvu šūnu apmaiņu.

5. Pamata membrānas komponents kolagēns IV ir atrodams dažādu gestācijas vecumu placentās ar nozīmīgu struktūru daudzuma pieaugumu grūtniecības beigās, liecinot par placentas barjeras nobriedumu grūtniecības gaitā.
6. Audu degradācijas enzīma *MMP9* pozitīvās šūnas atrodamas dažādu gestācijas vecumu placentās; to ievērojams pieaugums nozīmīga distresa apstākļos liecina par placentas *MMP9* iespējamo lomu dabīgā grūtniecības atrisināšanā dažādos termiņos.
7. *Homeobox* gēna *HoxB3* produktu pozitīvās šūnas atrodamas visās placentās no 22. nedēļām līdz iznēsātībai; to daudzums nekorelē ar grūtniecības laiku, bet gan ar dažiem jaundzimušo antropometriskajiem rādītājiem, liecinot par to lomu augļa garenvirziena augšanā.
8. Placentās no laicīgām normālām dzemdībām atrodams mazāks *IGF1*, *IGFR1* un *HGF* pozitīvo šūnu daudzums, bet lielāks *FGFR1* pozitīvo šūnu daudzums. Lielāks mātes vecums, grūtniecību un dzemdību skaits anamnēzē ir statistiski nozīmīgi saistīts ar palielinātu *TNF α* pozitīvo šūnu daudzumu, liecinot par ascendējošas infekcijas risku šīm pacientēm. Mazāks apoptisko šūnu skaits placentās pacientēm ar lielāku grūtniecību skaitu anamnēzē liecina par programmēšanas kapacitātes samazināšanos nākamajās grūtniecībās. *MMP9* pozitīvo placentas šūnu daudzuma pieaugums jaundzimušajiem ar lielāku ķermeņa masu un krūšu apkārtmēru norāda uz izteiktāku šo placentas audu stiprību.
9. Placentas no priekšlaicīgām dzemdībām raksturo lielāks *IGF1* un *IGFR1* pozitīvo šūnu daudzums, kas norāda uz šī orgāna augšanas spēju. Virkne korelāciju ar *IL-1 α* pozitīvo šūnu daudzumu norāda uz tās uzņemību pret infekciju aģentiem, savukārt lielāks apoptisko šūnu daudzums liecina par aktīvu placentas remodelēšanu grūtniecības laikā.
10. Placentas pēc nozīmīgas distresa epizodes raksturo proinflammatorisko un antiinflammatorisko citokīnu nelīdzsvarotība, kas izraisa placentas un

augļa augšanas un attīstības un placentas aizsardzības funkciju traucējumus. *HGF* imūnreaktīvo šūnu pozitīvā korelācija ar *FGFR1* G3 (distresa) grupā liecina par fibrozes procesu aktivitāti reģenerācijas procesā, kas var izraisīt tās funkciju traucējumus. Lielais audu degradācijas enzīma *MMP9* pozitīvo šūnu daudzums distresa grupas placentās liecina par tā lomu dabīgā dzemdību izraisīšanā augļa apdraudējuma apstākļos, kas varētu ietekmēt augļa labsajūtu un veselību.

9. IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Akcakus M., Koklu E., Kurtoglu S., Kula M., Koklu S. S. The relationship among intrauterine growth, insulinlike growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-3 and bone mineral status of the newborn infants // *Am J Perinatol*, 2006; 23 (8): 473-480.
2. Akram S. K., Sahlin L., Ostlund E., Hagenäs L., Fried G., Söder O. Placental IGF-I, estrogen receptor, and progesterone receptor expression, and maternal anthropometry in growth-restricted pregnancies in the Swedish population // *Horm Res Paediatr*, 2011; 75 (2): 131-137.
3. Al-Riyami N., Al-Shezawi F., Al-Ruheili I., Al-Dughaishi T., Al-Khabori M. Perinatal Outcome in Pregnancies with Extreme Preterm Premature Rupture of Membranes (Mid-Trimester PROM) // *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2013; 13 (1): 51-56.
4. Amesse L. S., Moulton R., Zhang Y. M., Pfaff-Amesse T. Expression of HOX gene products in normal and abnormal trophoblastic tissue // *Gynecol Oncol*, 2003; 90 (3): 512-518.
5. Andiran N., Yordam N. TNF-alpha levels in children with growth hormone deficiency and the effect of long-term growth hormone replacement therapy // *Growth Horm IGF Res*, 2007; 17 (2): 149-153.
6. Arany E., Hill D. J. Fibroblast growth factor-2 and fibroblast growth factor receptor-1 mRNA expression and peptide localization in placentae from normal and diabetic pregnancies // *Placenta*, 1998; 19 (2-3): 133-142.
7. Araújo T. G., Oliveira A. G., Carvalho B. M., Guadagnini D., Protzek A. O., Carvalheira J. B., Boschero A. C., Saad M. J. Hepatocyte Growth Factor Plays a Key Role in Insulin Resistance-Associated Compensatory Mechanisms // *Endocrinology*, 2012; 153 (12): 5760-5769.

8. Ashfaq M., Janjua M. Z., Nawaz M. Effects of maternal smoking on placental morphology // *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2003; 15 (3): 12-15.
9. Athapathu H., Jayawardana M. A., Senanayaka L. A study of the incidence of apoptosis in the human placental cells in the last weeks of pregnancy // *J Obstet Gynecol*, 2003; 23 (5): 515-517.
10. Axt R., Kordina A. C., Meyberg R., Reitnauer K., Mink D., Schmidt W. Immunohistochemical evaluation of apoptosis in placentae from normal and intrauterine growth-restricted pregnancies // *Clin Exp Obstet Gynecol*, 1999; 26 (3-4): 195-198.
11. Barrera D., Noyola-Martínez N., Avila E., Halhali A., Larrea F., Díaz L. Calcitriol inhibits interleukin-10 expression in cultured human trophoblasts under normal and inflammatory conditions // *Cytokine*, 2012; 57 (3): 316-321.
12. Bauer M. K., Harding G. E., Bassett N. S., Breier B. H., Oliver M. H., Gallaher B. H., Evans P. C., Woodall S. M., Gluckman P. D. Fetal growth and placental function // *Mol Cell Endocrinol*, 1998; 140 (1-2): 115-120.
13. Becker N. S., Verdu P., Georges M., Duquesnoy P., Froment A., Amselem S., Le Bouc Y., Heyer E. The role of GHR and IGF1 genes in the genetic determination of African pygmies' short stature // *Eur J Hum Genet*, 2012; doi: 10.1038/ejhg.2012.223.
14. Bellini C., Fulcheri E., Rutigliani M., Calevo M. G., Boccardo F., Campisi C., Bonioli E., Bellini T., Hennekam R. C. Immunohistochemistry in non-immune hydrops fetalis: a single center experience in 79 fetuses // *Am J Med Genet A*, 2010; 152A (5): 1189-1196.
15. Bladt F., Riethmacher D., Isenmann S., Aguzzi A., Birchmeier C. Essential role for the c-met receptor in the migration of myogenic precursor cells into the limb bud // *Nature*, 1995; 376: 768-771.

16. Bowen J. M., Chamley L., Keelan J. A., Mitchell M. D. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: roles and regulation during human pregnancy and parturition // *Placenta*, 2002; 23 (4): 257-273.
17. Brogin Moreli J., Cirino Ruocco A. M., Vernini J. M., Rudge M. V., Calderon I. M. Interleukin 10 and tumor necrosis factor-alpha in pregnancy: aspects of interest in clinical obstetrics // *ISRN Obstet Gynecol*, 2012; 230742; doi: 10.5402/ 2012/ 230742.
18. Burton G. J., Jones C. J. Syncytial knots, sprouts, apoptosis, and trophoblast deportation from the human placenta // *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2009; 48 (1): 28-37.
19. Cakmak H., Taylor H. S. Molecular mechanisms of treatment resistance in endometriosis: the role of progesterone-hox gene interactions // *Semin Reprod Med*, 2010; 28 (1): 69-74.
20. Calleja-Agius J., Muttukrishna S., Pizzey A. R., Jauniaux E. Pro- and antiinflammatory cytokines in threatened miscarriages // *Am J Obstet Gynecol* Cayli S., Demirturk F., Ocakli S., Aytan H., Caliskan A. C., Cimsir H. Altered expression of COP9 signalosome proteins in preeclampsia // *Gynecol Endocrinol*, 2012; 28 (6): 488-491.
21. Carapuço M., Nóvoa A., Bobola N., Mallo M. Hox genes specify vertebral types in the presomitic mesoderm // *Genes Dev*, 2005; 15; 19 (18): 2116-2121.
22. Carpentier P. A., Dingman A. L., Palmer T. D. Placental TNF- α signaling in illness-induced complications of pregnancy // *Am J Pathol*, 2011; 178 (6): 2802-2810.
23. Cawston T. E., Young D. A. Proteinases involved in matrix turnover during cartilage and bone breakdown // *Cell Tissue Res*, 2010; 339: 221-235.
24. Chabtini L., Mfarrej B., Mounayar M., Zhu B., Batal I., Dakle P. J., Smith B. D., Boenisch O., Najafian N., Akiba H., Yagita H., Guleria I. TIM-3 Regulates Innate Immune Cells To Induce Fetomaternal Tolerance // *J Immunol*, 2013; 190 (1): 88-96.

25. Chamley L. W., Chen Q., Ding J., Stone P. R., Abumaree M. Trophoblast deportation: just a waste disposal system or antigen sharing? // *J Reprod Immunol*, 2011; 88 (2): 99-105.
26. Chaparro A., Sanz A., Quintero A., Inostroza C., Ramirez V., Carrion F., Figueroa F., Serra R., Illanes S. E. Increased inflammatory biofactors in early pregnancy is associated with the development of pre-eclampsia in patients with periodontitis: a case control study // *J Periodontal Res*, 2012; doi: 10.1111/jre.12008.
27. Chen C. P., Aplin J. D. Placental extracellular matrix: gene expression, deposition by placental fibroblasts and the effect of oxygen // *Placenta*, 2003; 24 (4): 316-325.
28. Chen C. P., Yang Y. C., Su T. H., Chen C. Y., Aplin J. D. Hypoxia and transforming growth factor-beta 1 act independently to increase extracellular matrix production by placental fibroblasts // *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90 (2): 1083-1090.
29. Chen J., Zhu S., Jiang N., Shang Z., Quan C., Niu Y. HoxB3 promotes prostate cancer cell progression by transactivating CDCA3 // *Cancer Lett*, 2013; 330 (2): 217-224.
30. Chen Q., Ding J. X., Liu B., Stone P., Feng Y. J., Chamley L. Spreading endothelial cell dysfunction in response to necrotic trophoblasts. Soluble factors released from endothelial cells that have phagocytosed necrotic shed trophoblasts reduce the proliferation of additional endothelial cells // *Placenta*, 2010; 31 (11): 976-981.
31. Cozzi V., Garlanda C., Nebuloni M., Maina V., Martinelli A., Calabrese S., Cetin I. PTX3 as a potential endothelial dysfunction biofactor for severity of preeclampsia and IUGR // *Placenta*, 2012; 33 (12): 1039-1044.
32. Dai C., Saleem M. A., Holzman L. B., Mathieson P., Liu Y. Hepatocyte growth factor signaling ameliorates podocyte injury and proteinuria // *Kidney International*, 2010; 77: 962-973.

33. Dembinski J., Behrendt D., Martini R., Heep A., Bartmann P. Modulation of pro- and anti-inflammatory cytokine production in very preterm infants // *Cytokine*, 2003; 21; 21 (4): 200-206.
34. Demir-Weusten A. Y., Seval Y., Kaufmann P., Demir R., Yucel G., Huppertz B. Matrix metalloproteinases-2, -3 and -9 in human term placenta // *Acta Histochem*, 2007; 109 (5): 403-412.
35. Ebens A., Brose K., Leonard E. D. et al. Hepatocyte growth factor/scatter factor is an axonal chemoattractant and neurotrophic factor for spinal motor neurons // *Neuron*, 1996; 17: 1157-1172.
36. Erel C. T., Dane B., Calay Z., Kaleli S., Aydinli K. Apoptosis in the placenta of pregnancies complicated with IUGR // *Int J Gynaecol Obstet*, 2001; 73 (3): 229-235.
37. Ernst S., Demirci C., Valle S., Velazquez-Garcia S., Garcia-Ocaña A. Mechanisms in the adaptation of maternal β -cells during pregnancy // *Diabetes Manag (Lond)*, 2011; 1; 1 (2): 239-248.
38. Forbes K., Westwood M. The IGF Axis and Placental Function. A mini review // *Horm Res*, 2008; 69: 129-137.
39. Fortunato S. J., Menon R. Distinct molecular events suggest different pathways for preterm labor and premature rupture of membranes // *Am J Obstet Gynecol*, 2001; 184 (7): 1399-1405.
40. Fortunato S. J., Menon R., Lombardi S. J., LaFleur B. Interleukin-10 inhibition of gelatinases in fetal membranes: therapeutic implications in preterm premature rupture of membranes // *Obstet Gynecol*, 2001; 98 (2): 284-288.
41. Fox H., Sebire N. J. Pathology of the Placenta. Third edition // Saunders Elsevier, 2007; p1.
42. Girard S., Tremblay L., Lepage M., Sebire G. Early detection of placental inflammation by MRI enabling protection by clinically relevant IL-1Ra administration // *Am J Obstet Gynecol*, 2012; 206 (4): 358.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2012.01.008.

43. Grissa O., Yessoufou A., Misak I., Hichami A., Amoussou-Guenou D., Grissa A., Djrolo F., Moutairou K., Miled A., Khairi H., Zaouali M., Bougmiza I., Zbidi A., Tabka Z., Khan N. A. Growth factor concentrations and their placental mRNA expression are modulated in gestational diabetes mellitus: possible interactions with macrosomia // *BMC Pregnancy Childbirth*, 2010; 10 (7); doi: 10.1186/1471-2393-10-7.
44. Han V. K., Bassett N., Walton J., Challis J. R. The expression of insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding protein (IGFBP) genes in the human placenta and membranes: evidence for IGF-IGFBP interactions at the fetomaternal interface // *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81 (7): 2680-2693.
45. Hahn-Zoric M., Hagber H., Kjellmer I., Ellis J., Wennergren M., Hanson L. A. Aberrations in placental cytokine mRNA related to intrauterine growth retardation // *Ped Res*, 2002; 51 (2): 201-206.
46. Hill D. J., Petrik J., Arany E. Growth factors and the regulation of fetal growth // *Diabetes Care*, 1998; 21Suppl2: B60-69.
47. Holcberg G., Amash A., Sapir O., Sheiner E., Levy S., Myatt L., Huleihel M. Perfusion with lipopolysaccharide differently affects the secretion of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist by term and preterm human placentae // *Placenta*, 2008; 29 (7): 593-601.
48. Hopper R. A., Woodhouse K., Semple J. L. Acellularization of human placenta with preservation of the basement membrane: a potential matrix for tissue engineering // *Ann Plast Surg*, 2003; 51 (6): 598-602.
49. Hsiao E. Y., Patterson P. H. Activation of the maternal immune system induces endocrine changes in the placenta via IL-6 // *Brain Behav Immun*, 2011; 25 (4): 604-615.
50. Hu Z. Y., Fang M. R., Shen Z. F., Wang Y. P., Wu L. Z., Chen L., Li J. C. Relationship between expression of vimentin, type IV collagen and fibronectin in human placenta and pregnancy induced hypertension // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2004; 39 (9): 609-611.

51. Huleihel M., Amash A., Sapir O., Maor E., Levy S., Katz M., Dukler D., Myatt L., Holcberg G. Lipopolysaccharide induces the expression of interleukin-1alpha distinctly in different compartments of term and preterm human placentae // *Eur Cytokine Netw*, 2004; 15 (1): 30-36.
52. Huppertz B., Frank H. G., Kingdom J. C., Reister F., Kaufmann P. Villous cytotrophoblast regulation of the syncytial apoptotic cascade in the human placenta // *Histochem Cell Biol*, 1998; 110 (5): 495-508.
53. Huppertz B., Kingdom J. C. Apoptosis in the trophoblast-role of apoptosis in placental morphogenesis // *J Soc Gynecol Investig*, 2004; 11 (6): 353-362.
54. Huppertz B., Kingdom J., Caniggia I., Desoye G., Black S., Korr H., Kaufmann P. Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation // *Placenta*, 2003; 24 (2-3): 181-190.
55. Iniguez G., Gonzalez C. A., Arganona F., Kakarieka E., Johnson M. C., Cassorla F. Expression and protein content of IGF-I and IGF-I receptor in placentas from small, adequate and large for gestational age newborns // *Horm Res Pediatr*, 2010; 73 (5): 320-327.
56. Jalali M., Nikravesh M. R., Moeen A. A., Mohammadi S., Karimfar M. H. Effects of Maternal Nicotine Exposure on Expression of Collagen Type IV and its Roles on Pulmonary Bronchogenesis and Alveolarization in Newborn Mice // *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2010; 9 (3): 169-173.
57. Jansson T., Powell T. L. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches // *Clin Sci (Lond)*, 2007; 113 (1): 1-13.
58. Jiang H., Xun P., Luo G., Wang Q., Cai Y., Zhang Y., Yu B. Levels of insulin-like growth factors and their receptors in placenta in relation to marosomia // *Asia Pac J Clin Nutr*, 2009; 18 (2): 171-178.

59. Jones C. J., Harris L. K., Whittingham J., Aplin J. D., Mayhew T. M. A reappraisal of the morphophenotype and basal lamina coverage of cytotrophoblasts in human term placenta // *Placenta*, 2008; 29 (2): 215-219.
60. Kajantie E. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein (IGFBP)-3, phosphoisoforms of IGFBP-1 and postnatal growth in very-low-birth-weight infants // *Horm Res*, 2003; 60 (3): 124-130.
61. Kansra A. R., Dolan L. M., Martin L. J., Dekka R., Chernausek S. D. IGF receptor gene variants in normal adolescents: effect on stature // *Eur J Endocrinol*, 2012; 167 (6): 777-781.
62. Khozhaĭ L. I., Otellin V. A., Pozharisskii K. M., Pavlova N. G. Expression of contractile proteins alpha-actin and myosin of smooth muscle cells and collagen of IV type in human placenta at placental insufficiency in III trimester of pregnancy // *Zh Evol Biokhim Fiziol*, 2010; 46 (3): 232-237.
63. Kim N. Y., Cho H. J., Kim H. Y., Yang K. M., Ahn H. K., Thornton S., Park J. C., Beaman K., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. Thyroid autoimmunity and its association with cellular and humoral immunity in women with reproductive failures // *Am J Reprod Immunol*, 2012; 65 (1): 78-87.
64. Kobayashi K., Miwa H., Yasui M. Inflammatory mediators weaken the amniotic membrane barrier through disruption of tight junctions // *J Physiol*, 2010; 15; 588 (Pt 24): 4859-4869.
65. Koutsaki M., Sifakis S., Zaravinos A., Koutroulakis D., Spandidos D. A. Decreased placental expression of hPGF, IGF-1 and IGFBP-1 in pregnancies complicated by fetal growth restriction // *Growth Horm IGF Res*, 2011; 21 (1): 31-36.
66. Krumlauf R. Hox genes in vertebrate development // *Cell*, 1994; 78: 191-201.
67. Kühn K. Basement membrane (type IV) collagen // *Matrix Biol*, 1995; 14 (6): 439-445.

68. Kumar D., Fung W., Moore R. M., Pandey V., Fox J., Stetzer B., Mansour J. M., Mercer B. M., Redline R. W., Moore J. J. Proinflammatory cytokines found in amniotic fluid induce collagen remodeling, apoptosis, and biophysical weakening of cultured human fetal membranes // *Biol Reprod*, 2006; 74 (1): 29-34.
69. Kumar N., Leverence J., Bick D., Sampath V. Ontogeny of growth-regulating genes in the placenta // *Placenta*, 2012; 33 (2): 94-99.
70. Lawrence H. J., Helgason C. D., Sauvageau G., Fong S., Izon D. J., Humphries R. K., Largman C. Mice bearing a targeted interruption of the homeobox gene HOXA9 have defects in myeloid, erythroid, and lymphoid hematopoiesis // *Blood*, 1997; 15; 89 (6): 1922-1930.
71. Lee M. H., Jeon Y. L., Lee S. M., Park M. H., Jung S. C., Kim Y. L. Placental gene expression is related to glucose metabolism and fetal cord blood levels of insulin and insulin-like growth factors in intrauterine growth restriction // *Early Hum Dev*, 2010; 86 (1): 45-50.
72. Liu Y., Sun L., Huan Y., Zhao H., Deng J. Effects of basic fibroblast growth factor microspheres on angiogenesis in ischemic myocardium and cardiac function: analysis with dobutamine cardiovascular magnetic resonance tagging // *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006; 30 (1): 103-107.
73. Liu Y., Gao P., Xie Y., Wang S., Dai M., Jiang S. Role of placental apoptosis in fetal growth restriction // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12622913>.
74. Longo S., Bollani L., Decembrino L., Di Comite A., Angelini M., Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR) // *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013; 26 (3): 222-225.
75. Longtine M. S., Chen B., Odibo A. O., Zhong Y., Nelson D. M. Villous trophoblast apoptosis is elevated and restricted to cytotrophoblasts in pregnancies complicated by preeclampsia, IUGR, or preeclampsia with IUGR // *Placenta*, 2012; 33 (5): 352-359.

76. López-Valladares M. J., Teresa Rodríguez-Ares M., Touriño R., Gude F., Teresa Silva M., Couceiro J. Donor age and gestational age influence on growth factor levels in human amniotic membrane // *Acta Ophthalmol*, 2010; 88 (6): e211-6; doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01908.x.
77. Mancey-Jones M., Brugha R. F. Using perinatal audit to promote change: a review // *Health Policy Plan*, 1997; 12 (3): 183-192.
78. Marzioni D., Capparuccia L., Todros T., Giovannelli A., Castellucci M. Growth factors and their receptors: fundamental molecules for human placental development // *Ital J Anat Embryol*, 2005; 110 (2suppl1): 183-187.
79. Matsumoto K., Nakamura T. Hepatocyte growth factor: Renotropic role and potential therapeutics for renal diseases // *Kidney International*, 2001; 59: 2023-2038.
80. Mayhew T. M. Villous trophoblast of human placenta: a coherent view of its turnover, repair and contributions to villous development and maturation // *Histol Histopathol*, 2001; 16 (4): 1213-1224.
81. Mayhew T. M., Leach L., McGee R., Ismail W. W., Myklebust R., Lammiman M. J. Proliferation, differentiation and apoptosis in villous trophoblast at 13-41 weeks of gestation (including observations on annulate lamellae and nuclear pore complexes) // *Placenta*, 1999; 20 (5-6): 407-422.
82. McGinnis W., Krumlauf R. Homeobox genes and axial patterning // *Cell*, 1992; 68: 283-302.
83. Merchant S. J., Crocker I. P., Baker P. N., Tansinda D., Davidge S. T., Guilbert L. J. Matrix metalloproteinase release from placental explants of pregnancies complicated by intrauterine growth restriction // *J Soc Gynecol Investig*, 2004; 11 (2): 97-103.

84. Mitchell M. D., Simpson K. L., Keelan J. A. Paradoxical proinflammatory actions of interleukin-10 in human amnion: potential roles in term and preterm labour // *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89 (8): 4149-4152.
85. Mitchell M. D., Ponnampalam A. P., Rice G. E. Epigenetic regulation of cytokine production in human amnion and villous placenta // *Mediators Inflamm*, 2012; 159709; doi: 10.1155/2012/ 159709.
86. Mizuno S., Matsumoto K., Nakamura T. HGF as a renoprotective and anti-fibrotic regulator in chronic renal disease // *Front Bioscience*, 2008; 13: 7072-7086.
87. Moreli J. B., Morceli G., De Luca A. K., Magalhães C. G., Costa R. A., Damasceno D. C., Rudge M. V., Calderon I. M. Influence of maternal hyperglycemia on IL-10 and TNF- α production: the relationship with perinatal outcomes // *J Clin Immunol*, 2012; 32 (3): 604-610.
88. Mori M., Ishikawa G., Luo S. S., Mishima T., Goto T., Robinson J. M., Matsubara S., Takeshita T., Kataoka H., Takizawa T. The cytotrophoblast layer of human chorionic villi becomes thinner but maintains its structural integrity during gestation // *Biol Reprod*, 2007; 76 (1): 164-172.
89. Murphy V. E., Smith R., Giles W., Clifton V. L. Endocrine Regulation of Human Fetal Growth: The Role of the Mother, Placenta and Fetus // *Endocrine Reviews*, 2006; 27 (2): 141-169.
90. Nayeri F., Strömberg T., Larsson M., Brudin L., Söderström C., Forsberg P. Hepatocyte growth factor may accelerate healing in chronic leg ulcers: A pilot study // *Journal of Dermatological Treatment*, 2002; 13: 81-86.
91. Nerlich A. Morphology of basement membrane and associated matrix proteins in normal and pathological tissues // *Veroff Pathol*, 1995; 145: 1-139.
92. Orbak Z., Darcan S., Coker M., Goksen D. Maternal and fetal serum insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF binding protein 3 (IGFBP-3), leptin levels and early postnatal growth in infants born asymmetrically small for gestational age // *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2001; 14 (8): 1119–1127.

93. Ozkan S., Vural B., Filiz S., Costur P., Dalcik H. Placental expression of insulin-like growth factor-I, fibroblast growth factor-basic, and neural cell adhesion molecule in preeclampsia // *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2008; 21 (11): 831-838.
94. Ozkan S., Vural B., Dalcik C., Tas A., Dalcik H. Placental expression of insulin-like growth factor-I, fibroblast growth factor-basic and neural cell adhesion molecule in pregnancies with small for gestational age fetuses // *J Perinatol*, 2008; 28 (7): 468-474.
95. Papadopoulos N., Simopoulos C., Polihronidis A., Sivridis E., Anastasiadis P., Karamanidis D., Romanidis K., Petrakis G., Kotini A., Tamiolakis D. Expression of fibrillar proteins and vimentin in developing chorionic villi is related to fetal maturation // *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2001; 28 (3): 171-172.
96. Parveen F., Shukla A., Agarwal S. Cytokine gene polymorphisms in northern Indian women with recurrent miscarriages // *Fertil Steril*, 2013; 99 (2): 433-440.
97. Pathmaperuma A. N., Tennekoon K. H., Senanayake L., Karunanayake E. H. Maternal and cord blood levels of insulin-like growth factors I and II and insulin-like growth factor binding protein-1: correlation with birth weight and maternal anthropometric indices // *Ceylon Med J*, 2007; 52 (2): 48-52.
98. Pattinson R., Kerber K., Waiswa P., Day L. T., Mussell F., Asiruddin S. K., Blencowe H., Lawn J. E. Perinatal mortality audit: counting, accountability, and overcoming challenges in scaling up in low- and middle-income countries // *Int J Gynaecol Obstet*, 2009; 107 Suppl 1: S113-S121, S121-S122.
99. Prout A. P., Frasch M. G., Veldhuizen R. A., Hammond R., Ross M. G., Richardson B. S. Systemic and cerebral inflammatory response to umbilical cord occlusions with worsening acidosis in the ovine fetus // *Am J Obstet Gynecol*, 2010; 202 (1): 82.e1-9; doi: 10.1016/j.ajog.2009.08.020.

100. Raghupathy R., Al-Azemi M., Azizieh F. Intrauterine growth restriction: cytokine profiles of trophoblast antigen-stimulated maternal lymphocytes // *Clin Dev Immunol*, 2012; 734865; doi: 10.1155/2012/734865.
101. Ramos-Vara J. A. Technical aspects of immunohistochemistry // *Vet Pathol*, 2005; 42: 405-426.
102. Rath G., Dhuria R., Salhan S., Jain A. K. Morphology and morphometric analysis of stromal capillaries in full term human placental villi of smoking mothers: an electron microscopic study // *Clin Ter*, 2011; 162 (4): 301-305.
103. Regnault T. R., Friedman J. E., Wilkening R. B., Anthony R. V., Hay W. W. Jr. Fetoplacental transport and utilization of amino acids in IUGR-a review // *Placenta*, 2005; 26Suppl A: S52-62.
104. Reynolds J. J. Collagenases and tissue inhibitors of metalloproteinases: a functional balance in tissue degradation // *Oral Dis*, 1996; 2 (1): 70-76.
105. Ribak R., Harlev A., Ohel I., Sergienko R., Wiznitzer A., Sheiner E. Refusal of emergency caesarean delivery in cases of non-reassuring fetal heart rate is an independent risk factor for perinatal mortality // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011; 158 (1): 33-36.
106. Roescher A. M., Hitzert M. M., Timmer A., Verhagen E. A., Erwich J. J., Bos A. F. Placental pathology is associated with illness severity in preterm infants in the first twenty-four hours after birth // *Early Hum Dev*, 2011; 87 (4): 315-319.
107. Roje D., Tomas S. Z., Prusac I. K., Capkun V., Tadin I. Trophoblast apoptosis in human term placentas from pregnancies complicated with idiopathic intrauterine growth retardation // *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011; 24 (5): 745-751.
108. Romero R., Chaiworapongsa T., Espinoza J., Gomez R., Yoon B. H., Edwin S., Mazor M., Maymon E., Berry S. Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes // *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 187 (5): 1125-1130.

109. Sarno J. L., Schatz F., Lockwood C. J., Huang S. T., Taylor H. S. Thrombin and interleukin-1beta regulate HOXA10 expression in human term decidual cells: implications for preterm labor // *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91 (6): 2366-2372.
110. Sarno J., Schatz F., Huang S. J., Lockwood C., Taylor H. S. Thrombin and interleukin-1beta decrease HOX gene expression in human first trimester decidual cells: implications for pregnancy loss // *Mol Hum Reprod*, 2009; 15 (7): 451-457.
111. Schmidt C., Bladt F., Goedecke S. et al. Scatter factor/hepatocyte growth factor is essential for liver development // *Nature*, 1995; 373: 699-702.
112. Schneider-Maunoury S., Gilardi-Hebenstreit P., Charnay P. How to build a vertebrate hindbrain. Lessons from genetics // *C R Acad Sci III*, 1998; 321 (10): 819-834.
113. Sferruzzi-Perri A. N., Owens J. A., Standen P., Taylor R. L., Heinemann G. K., Robinson J. S., Roberts C. T. Early treatment of the pregnant guinea pig with IGFs promotes placental transport and nutrient partitioning near term // *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007; 292: E668-E676.
114. Sferruzzi-Perri A. N., Owens J. A., Standen P., Taylor R. L., Robinson J. S., Roberts C. T. Early pregnancy maternal endocrine IGF-I programs the placenta for increased functional capacity throughout gestation // *Endocrinology*, 2007; 148: 4362-4370.
115. Sferruzzi-Perri A. N., Owens J. A., Standen P., Roberts C. T. Maternal insulin-like growth factor 2 promotes placental functional development via the type 2 IGF receptor in the guinea pig // *Placenta*, 2008; 29, 347-355.
116. Sharp A. N., Heazell A. E., Crocker I. P., Mor G. Placental apoptosis in health and disease // *Am J Reprod Immunol*, 2010; 64 (3): 159-169.
117. Shen Z., Cai L. Y., Suprpto I. S., Shenoy P., Zhou X. Placental and maternal serum inhibin A in patients with preeclampsia and small-for-gestational-age // *J Obstet Gynaecol Res*, 2011; 37 (10): 1290-1296.

118. Shingleton W. D., Hodges D. J., Brick P., Cawston T. E. Collagenase: a key enzyme in collagen turnover // *Biochem Cell Biol*, 1996; 74 (6): 759-775.
119. Smith S. C., Baker P. N., Symonds E. M. Placental apoptosis in normal human pregnancy // *Am J Obstet Gynecol*, 1997; 177 (1): 57-65.
120. Smith S. C., Baker P. N., Symonds E. M. Increased placental apoptosis in intrauterine growth restriction // *Am J Obstet Gynecol*, 1997; 177 (6): 1395-1401.
121. Smith W. J., Underwood L. E., Keyes L., Clemmons D. R. Use of insulin-like growth factor I (IGF-R) and IGF-binding protein measurements to monitor feeding of premature infants // *J Clin Endocrinol Metab*, 1997; 82 (12), 3982-3988.
122. Somerset D. A., Jauniaux E., Strain A. J., Afford S., Kilby M. D. Hepatocyte growth factor concentration in maternal and umbilical cord blood samples and expression in fetal liver // *J Soc Gynecol Investig*, 2000; 7 (6): 333-337.
123. Sundrani D. P., Chavan-Gautam P. M., Pisal H. R., Mehendale S. S., Joshi S. R. Matrix metalloproteinase-1 and -9 in human placenta during spontaneous vaginal delivery and caesarean sectioning in preterm pregnancy // *PLoS One*, 2012; 7 (1): e29855; doi: 10.1371/journal.pone.0029855.
124. Szukiewicz D. Cytokines in placental physiology and disease // *Mediators Inflamm*, 2012; 640823; doi: 10.1155/2012/640823.
125. Takizawa T., Eguchi H., Namimatsu Sh., Jeschke U., Fuchs R., Robinson J. M. Histochemistry for Placenta Research: Theory and Application // *J Nippon Med Sch*, 2007; 74 (4): 268-273.
126. Tomas S. Z., Prusac I. K., Roje D., Tadin I. Trophoblast apoptosis in placentas from pregnancies complicated by preeclampsia // *Gynecol Obstet Invest*, 2011; 71 (4): 250-255.
127. Tümpel S., Wiedemann L. M., Krumlauf R. Hox genes and segmentation of the vertebrate hindbrain // *Curr Top Dev Biol*, 2009; 88: 103-137.

128. Twig G., Shina A., Amital H., Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity // *J Autoimmun*, 2012; 38 (2-3): J275-281.
129. Uehara Y., Minowa O., Mori C. et al. Placental defect and embryonic lethality in mice lacking hepatocyte growth factor/scatter factor // *Nature*, 1995; 373: 702-705.
130. Urbanek K., Rota M., Cascapera S., Bearzi C., Nas-cimbene A., De Angelis A. et al. Cardiac stem cells possess growth factor-receptor systems that after ac-tivation regenerate the infarcted myocardium, improving ventricular function and long-term survival // *Circulation Research*, 2005; 97: 663-673.
131. Van der Velde W. J., Copius Peereboom-Stegeman J. H., Treffers P. E., James J. Structural changes in the placenta of smoking mothers: a quantitative study // *Placenta*, 1983; 4 (3): 231-240.
132. Vogt Isaksen C., Austgulen R., Chedwick L., Romundstad P., Vatten L., Craven C. Maternal Smoking, Intrauterine Growth Restriction, and Placental Apoptosis // *Pediatr Devel Pathol*, 2004; 7 (2): 433-442.
133. Weiss A., Goldman S., Shalev E. The matrix metalloproteinases (MMPS) in the decidua and fetal membranes // *Front Biosci*, 2007; 1; 12: 649-659.
134. Wu Z. M., Yang H., Li M., Yeh C. C., Schatz F., Lockwood C. J., Di W., Huang S. J. Pro-inflammatory cytokine-stimulated first trimester decidual cells enhance macrophage-induced apoptosis of extravillous trophoblasts // *Placenta*, 2012; 33 (3): 188-194.
135. Xu P., Alfaidy N., Challis J. R. Expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in human placenta and fetal membranes in relation to preterm and term labor // *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87 (3): 1353-1361.
136. Zhang Y. M., Xu B., Rote N., Peterson L., Amesse L. S. Expression of homeobox gene transcripts in trophoblastic cells // *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 187 (1): 24-32.

10. DARBA PUBLIKĀCIJAS UN PREZENTĀCIJAS

Raksti

1. Kreicberga I., Pilmane M., Rezeberga D. Histochemistry of placenta: deeper understanding of molecular processes, having possible impact on the physical development of fetus. *Papers on Anthropology*, 2010; XIX: 230-242.
2. Mohangoo A. D., Buitendijk S. E., Szamotulska K., Chalmers J., Irgens L. M., Bolumar F., Nijhuis J. G., Zeitlin J., Kreicberga I. Gestational age patterns of fetal and neonatal mortality in Europe: results from the Euro-Peristat project. *PLoS One*. 2011;6(11):e24727, doi: 10.1371/journal.pone.0024727.
3. Kreicberga I., Pilmane M., Rezeberga D. Important for clinic molecular events in placenta. *Proceedings of the XXII European congress of Perinatal Medicine*, 2010; 259-263.
4. Kreicberga I., Pilmane M., Rezeberga D. Cytokines, apoptosis and growth factors in post-delivery placentas. *Proceedings of XXII European Congress of Obstetrics and Gynecology*, 2012; 83-88.
5. Kreicberga I., Pilmane M., Rezeberga D. Expression of Insulin-like growth factor 1 (IGF1) and its receptor (IGFR1) in two extremely pre-term placentas. *Acta Chirurgica Latviensis*, 2013; (13): 74-76.

Tēzes Latvijas kongresiem un konferencēm

1. Kreicberga I., Franckeviča I., Pilmane M., Rezeberga D. Makroskopiskas, mikroskopiskas un imūnhistoķīmiskas izmaiņas placentā normāli norītošas grūtniecības gadījumā. to saistība ar augļa veselības stāvokli.

- Abstract book of the scientific conference of Riga Stradins University, 2009; 44.
2. Kreicberga I., Pilmane M., Rezeberga D. Pēcdzemdību placentas ekstracelulārās vides indikatoru saistība ar klīnisko atradni. Abstract book of the scientific conference of Riga Stradins University, 2010; 217.
 3. Kreicberga I., Pilmane M., Rezeberga D. Insulīnam līdzīgā augšanas faktora un tā receptora pozitīvas struktūras dažāda gestācijas laika placentās un to saistība ar jaundzimušo antropometriskajiem parametriem. Abstract book of the scientific conference of Riga Stradins University, 2011.
 4. Kreicberga I., Pilmane M., Rezeberga D. Imūnās atbildes citokīni dažāda gestācijas vecuma pēcdzemdību placentas. Abstract book of the scientific conference of Riga Stradins University, 2012; 206.
 5. Kreicberga I., Pilmane M., Rezeberga D. Matrices metālproteināze MMP9 dažāda gestācijas vecuma pēcdzemdību placentas. Abstract book of the scientific conference of Riga Stradins University, 2013.

Tēzes starptautiskiem kongresiem un konferencēm

1. Kreicberga I., Pilmane M., Rezeberga D. Cyto-chemical factors in placenta at the time of delivery, indicating infection associated risk for pre-term delivery. Abstract book of the Baltic Morphology 4th scientific conference, 2007.
2. Eihenberga S., Kreicberga I., Rezeberga D., Melderis I., Franckeviča I. Placentas makroskopiskā un mikroskopiskā izmeklēšana klīniskajā praksē. Abstract book of the 5th Congress of Latvian Obstetricians and Gynecologists. Baltic International conference in Obstetrics and Gynecology, 2008; 29.

3. Kreicberga I., Pilmane M., Rezeberga D. Apoptozi veicinošo citoķīmisko faktoru noteikšana placentā. Abstract book of the 5th Congress of Latvian Obstetricians and Gynecologists. Baltic International conference in Obstetrics and Gynecology, 2008; 30.
4. Kreicberga I., Pilmane M., Rezeberga D. Cyto-chemical markers in placenta at the time of delivery. indicating risk factors for increased apoptotic cell death. Abstract book of the 9th World Congress of Perinatal Medicine, 2009.
5. Kreicberga I., Pilmane M., Rezeberga M. Correlation of cytokines in placentas with the clinical findings. J Matern-Fetal Neo M, 2010; 23 (Suppl 1): 362-363.
6. Kreicberga I., Pilmane M., Rezeberga D. Immunohistochemical (IHC) detection of HoxB3 genes in post-delivery placentas of various gestational ages. Earl Hum Dev. 2010; 86 (Suppl.): 52-53.
7. Kreicberga I., Pilmane M., Rezeberga D. Neonate and Insulin-like growth factor 1 (IGF1) and receptor (IGFR1). Abstract book of the 1st Baltic Pediatric congress together with Spring conference of European Academy of Pediatrics (EAP). Annual conference of European Confederation of Primary Care Paediatricians (ECPCP), 2011: 65-66.
8. Kreicberga I., Pilmane M., Rezeberga D. Hepatocyte growth factor (HGF) in the placentas of different gestational ages. Abstract book of the 6th scientific meeting of Baltic Morphology, 2011; 32.
9. Kreicberga I., Pilmane M., Rezeberga D. Cilvēka morfoģenēzi noteicoša gēna HoxB3 imūnhistoķīmiska identifikācijas dažādu gestācijas laiku pēcdzemdību placentas. Abstract book of the 6th Congress of Latvian Gynecologists and Obstetricians. 4th Joint Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG)/ Latvian Association of Gynecologists and Obstetricians Eurovision Conference, 2011; 48-49.

10. Kreicberga I., Pilmane M., Rezeberga D. Cytokines, apoptosis and growth factors in post-delivery placentas. Abstract book of the 22nd European Congress of Obstetrics and Gynaecology, 2012.

Stendu referāti un mutiskas prezentācijas Latvijas kongresos un konferencēs

1. Makroskopiskas, mikroskopiskas un imūnhistoķīmiskas izmaiņas placentā normāli noritošas grūtniecības gadījumā, to saistība ar augļa veselības stāvokli. Stenda referāts Rīgas Stradiņa universitātes zinātniskajā konferencē 2009. gada 2.- 3. aprīlī.
2. Pēcdzemdību placentas ekstracelulārās vides indikatoru saistība ar klīnisko atradni. Mutiska prezentācija Rīgas Stradiņa universitātes zinātniskajā konferencē 2010.gada 18.-19.martā.
3. Insulīnam līdzīgā augšanas faktora un tā receptora pozitīvas struktūras dažāda gestācijas laika placentās un to saistība ar jaundzimušo antropometriskajiem parametriem. Mutiska prezentācija Rīgas Stradiņa universitātes zinātniskajā konferencē 2011.gada 14.- 15.aprīlī.
4. Imūnās atbildes citokīni dažāda gestācijas vecuma pēcdzemdību placentas. Mutiska prezentācija Rīgas Stradiņa universitātes zinātniskajā konferencē 2012.gada 29.-30.martā.
5. Matrices metālproteināze MMP9 dažāda gestācijas vecuma pēcdzemdību placentas. Mutiska prezentācija Rīgas Stradiņa universitātes zinātniskajā konferencē 2013.gada 21.-22.martā.

Stendu referāti un mutiskas prezentācijas starptautiskos kongresos un konferencēs

1. Apoptozi veicinošo citoķīmisko faktoru noteikšana placentā. Stenda referāts 5. Latvijas Ginekologu un dzemdību specialistu kongresā, Baltijas starptautiskajā ginekoloģijas un dzemdību palīdzības konferencē, Rīgā, Latvijā, 2008.gada 10.-11.oktobrī.
2. Cyto-chemical markers in placenta at the time of delivery. indicating risk factors for increased apoptotic cell death. Stenda referāts 9. Pasaules perinatālās medicīnas kongresā, Berlīnē, Vācijā, 2009.gada 24.-28.oktobrī.
3. Correlation of cytokines in placentas with the clinical findings. Stenda referāts XXII Eiropas perinatālās medicīnas kongresā, Granadā, Spānijā, 2010.gada 26.-29.maijā.
4. Immunohistochemical (IHC) detection of HoxB3 genes in post-delivery placentas of various gestational ages. Mutiska prezentācijas 2. Starptautiskajā UENPS kongresā, Stambulā, Turcijā, 2010.gada 15.-17.novembrī.
5. Neonate and Insulin-like growth factor 1 (IGF1) and receptor (IGFR1). Mutiska prezentācija 1. Baltijas pediatrijas kongresā, Eiropas Pediatru asociācijas (EAP) Pavasara konferencē, Ikgadējā Eiropas primārās aprūpes pediatru (ECPCP) konferencē, Viļņā, Lietuvā, 2011. gada 19.-22. maijā.
6. Hepatocyte growth factor (HGF) in the placentas of different gestational ages. Mutiska prezentācija starptautiskajā Baltijas morfoloģijas konferencē, Tartu, Igaunijā, 2011. gada 22.-23. septembrī.
7. Cilvēka morfoģenēzi noteicoša gēna HoxB3 imūnhistoķīmiska identifikācijas dažādu gestācijas laiku pēcdzemdību placentās. Mutiska prezentācija 6. Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu kongresā, 4. apvienotajā Karaliskās ginekologu un dzemdību speciālistu biedrības (RCOG) un Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas Eiropvīzijas konferencē 2011. gada 13.-15. oktobrī.

8. Cytokines, apoptosis and growth factors in post-delivery placentas. Mutiska prezentācijas 22. Eiropas Dzemdniecības un ginekoloģijas kongresā, Tallinā, Igaunijā, 2012. gada 9.-12. maijā.

11. PATEICĪBAS

Šis pētījums balstās uz daudzu cilvēku pleciem, un es vēlos atzīmēt to cilvēku nenogurstošo sniegumu, kas ir dalījušies savā kompetencē un devuši atbalstu, lai sekmētu šo pētījumu.

Es vēlos izteikt pateicību Profesorei Mārai Pilmanei un Profesorei Dacei Rezebergai par viņu iedvesmojošo pētījuma un Tēzes rakstīšanas vadīšanu. Bez viņu pastāvīgās uzstājības un beznosacījuma palīdzības, šis pētījums netiktu pilnīgi izstrādāts.

Esmu ļoti pateicīga Asociētajai profesorei Ilzei Štrumfai, Profesoriem Daiva Vaitkiene un Andres Arend par to, ka viņi piekrituši veltīt savu dārgo laiku mana promocijas darba izvērtēšanai.

Es vēlos pateikties Rīgas Dzemdību Nama Valdes Priekšsēdētājai Ilzei Lietuvietei par viņas ieinteresētību šī pētījuma panākumos; maniem kolēģiem ginekologiem dzemdību speciālistiem Rīgas Dzemdību namā, īpaši Marijai Holodovai un Jurim Beļevičam, kas veica placentu sagatavošanu nakts vidū, atbilstoši pētījuma nosacījumiem. Es patiesi novērtēju visa medicīniskā personāla iesaistīšanos, kas ir veltījuši savu laiku šī pētījuma realizācijas veicināšanai.

Liela pateicība Anatomijas un Antropoloģijas Institūta darbiniekiem, īpaši Natālijai Morozai un Elitai Jakovickai, kas ir veltījuši pūles, palīdzot manam pētījumam.

Vēlos izteikt pateicību visiem manas ģimenes locekļiem, kas ir pacietīgi izturējuši fiziski klātesošas sievas, mātes un meitas nepārtrauktu mentālu prombūtni, esmu pateicīga maniem dēliem Georgam un Dāvidam, kas ir palīdzējuši risināt dažādas Tēzes rakstīšanas jautājumus.

Es esmu pateicīga Eiropas Sociālā Fonda projektam “*Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē*” (vienošanās Nr. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009), kas ir sniedzis ievērojamu finansiālu atbalstu un nodrošinājis šī darba veiksmīgu pabeigšanu.