

УДК 616.155.194-084:618.3 (470.43)

DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4396159>

**РОЛЬ ПОРУШЕННЯ ЦИТОТРОФОБЛАСТИЧНОЇ ІНВАЗІЇ У  
МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНІЙ ДІЛЯНЦІ ПРИ  
ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІЙ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ У МОРФОГЕНЕЗІ  
ХРОНІЧНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПОСЛІДУ**

*Тюленева О.А., Давиденко І.С., Гоян А.В., Ясніковська С.М.,  
Тюленева В.О.*

*Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна,  
tuleneva@bsmu.edu.ua*

**РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ЦИТОТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ ИНВАЗИИ В  
МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ ОБЛАСТИ ПРИ  
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ В  
МОРФОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ  
ПОСЛЕДА**

*Тюленева А.А., Давыденко И.С., Гоян А.В., Ясниковская С.М.,  
Тюленева В.А.*

*Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы,  
Украина, tuleneva@bsmu.edu.ua*

**THE ROLE OF CYTOTROPHOBLASTIC INVASION DISORDERS IN  
UTERO-PLACENTAL BED DURING IRON DEFICIENCY ANEMIA IN  
PREGNANCY IN THE MORPHOGENESIS OF CHRONIC  
PLACENTAL INSUFFICIENCY**

*Tiulienieva O.A., Davydenko I.S., Hoian A.V., Yasnikovska S.M.,  
Tiulienieva V.O.*

*Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine, e-mail:  
tuleneva@bsmu.edu.ua*

**Summary/Резюме**

*Purpose.* To find out the features of cytotrophoblastic invasion disorders in utero-placental bed (UPB) structures depending on the degree of iron deficiency in pregnancy (IDAP) and their role in the morphogenesis of chronic placental insufficiency. *Materials and methods.* 140 biopsies of UPB and myometrium were studied by morphological methods, including observation of physiological pregnancy — 20; observation of utero-placental insufficiency (UPI) without IDAP — 20; observation of IDAP without UPI — 38, including I degree — 20, II degree — 18; observation of UPI with I degree of IDAP — 22; UPI with II degree of IDAP — 24 and UPI with III degree of IDAP — 16. Performed techniques: 1) immunohistochemical studies with primary antibodies against placental lactogen, anti-apoptotic protein bcl-2 and proapoptotic protein Bah; 2) histochemical method for fibrin and collagen fibers by NZ Slinchenko; 3) staining with hematoxylin and eosin. *Results and discussion.* During pregnancy in conditions of iron deficiency anemia of I — II degree without clinical signs of UPI there found signs of gestational immaturity of the UPB in the form of lack of adequate gestational changes in the spiral arteries walls. However, it was found an increase in the proliferative activity of the extravillous

cytotrophoblast, deepening of the cytotrophoblastic invasion in the UPB structures with increasing the distance of the lining of the walls of the spiral arteries by endothelium-replacing trophoblast and the spread of the myometrium in the radial arteries. In pregnancies with the III degree of IDAP and clinical signs of UPI, the attenuation of proliferation and invasive capacity of intravascular and extravascular fractions of cytotrophoblast and intensification of Wah-dependent apoptosis of endothelium-replacing trophoblast cells in the walls of spiral arteries were found. *Conclusion.* The basis of the development of chronic placental insufficiency during pregnancy with iron deficiency anemia is the gestational immaturity of the utero-placental bed, the degree of which correlates with the degree of anemia and iron deficiency.

**Key words:** *utero-placental bed, cytotrophoblastic invasion, gestational immaturity, chronic placental insufficiency, iron deficiency in pregnancy.*

*Цель исследования.* Выявление особенностей нарушений цитотрофобластической инвазии в структурах маточно-плацентарной области (МПО) в зависимости от степени железодефицитной анемии беременных (ЖДАБ) и их роли в морфогенезе хронической недостаточности последа. *Материалы и методы.* Морфологическими методами исследовано 140 биоптатов МПО и миометрия, среди которых: наблюдений физиологической беременности — 20; наблюдений маточно-плацентарной формы недостаточности последа (МПН) без ЖДАБ — 20; наблюдений ЖДАБ без МПН — 38, в том числе I степени — 20, II степени — 18; наблюдений МПН с ЖДАБ I степени — 22; МПН с ЖДАБ II степени — 24 и наблюдений МПН с ЖДАБ III степени — 16. Выполняли методики: 1) иммуногистохимические исследования с первичными антителами против плацентарного лактогена, противоапоптотического протеина bcl-2 и проапоптотического протеина Вах; 2) гистохимическая методика на фибрин и коллагеновые волокна по Н.З.Слинченко; 3) окраска гематоксилином и эозином. *Результаты и их обсуждение.* При беременности на фоне железодефицитной анемии I — II степени без клинических признаков МПН выявлены признаки гестационной незрелости маточно-плацентарной области в виде отсутствия адекватных сроку гестационных перестроек стенок спиральных артерий. Однако, отмечены рост пролиферативной активности экстравиллезного цитотрофобласта, углубление цитотрофобластической инвазии в структуры маточно-плацентарной области с увеличением дистанции выстилки эндотелийзамещающим трофобластом стенок спиральных артерий и распространением в радиальные артерии миометрия. При ЖДАБ III степени с клиническими признаками МПН выявлено угасание пролиферации и инвазивной способности внутрисосудистой и внесосудистой фракций цитотрофобласта и интенсификацию Вах-зависимого апоптоза клеток эндотелийзамещающего трофобласта в стенках спиральных артерий. **Вывод.** В основе развития хронической плацентарной недостаточности при беременности на фоне железодефицитной анемии является гестационная незрелость маточно-плацентарной области, степень которой коррелирует со степенью анемии и железодефицита.

**Ключевые слова:** *маточно-плацентарная область, цитотрофобластическая инвазия, гестационная незрелость, хроническая плацентарная недостаточность, железодефицитная анемия беременных.*

*Мета дослідження.* З'ясування особливостей порушення цитотрофобластичної інвазії у структурах матково-плацентарної ділянки (МПД) залежно від ступеня

залізодефіцитної анемії вагітних (ЗДАВ) та їх ролі у морфогенезі хронічної недостатності посліду. *Матеріали та методи.* Морфологічними методами досліджено 140 біоптатів МПД і міометрію, серед яких: спостереження фізіологічної вагітності — 20; спостереження матково-плацентарної форми недостатності посліду (МПН) без ЗДАВ — 20; спостереження ЗДАВ без МПН — 38, у тому числі I ступеня — 20, II ступеня — 18; спостереження МПН із ЗДАВ I ступеня — 22; МПН із ЗДАВ II ступеня — 24 та спостереження МПН із ЗДАВ III ступеня — 16. Виконували методики: 1) імуногістохімічні дослідження з первинними антитілами проти плацентарного лактогену, протиапоптичного протеїну bcl-2 та проапоптичного протеїну Вах; 2) гістохімічну методику на фібрин та колагенові волокна за Н.З.Слінченко; 3) забарвлення гематоксиліном і еозином. *Результати та їх обговорення.* При вагітності на фоні залізодефіцитної анемії I — II ступеня без клінічних ознак МПН виявлено ознаки гестаційної незрілості матково-плацентарної ділянки у вигляді відсутності адекватних терміну гестаційних перебудов стінок спіральних артерій. Проте, відмічено зростання проліферативної активності екстравільозного цитотрофобласта, поглиблення цитотрофобластичної інвазії у структури матково-плацентарної ділянки зі збільшенням дистанції вистилки ендотелійзаміщуючим трофобластом стінок спіральних артерій та поширенням у радіальні артерії міометрію. При ЗДАВ III ступеня з клінічними ознаками МПН виявлено згасання проліферації та інвазивної спроможності внутрішньосудинної і позасудинної фракцій цитотрофобласта та інтенсифікацію Вах-залежного апоптозу клітин ендотелійзаміщуючого трофобласта у стінках спіральних артерій. *Висновок.* В основі розвитку хронічної плацентарної недостатності при вагітності на фоні залізодефіцитної анемії є гестаційна незрілість матково-плацентарної ділянки, ступінь якої корелює зі ступенем анемії та залізодефіциту.

**Ключові слова:** матково-плацентарна ділянка, цитотрофобластична інвазія, гестаційна незрілість, хронічна плацентарна недостатність, залізодефіцитна анемія вагітних.

#### Актуальність

Матка під час вагітності зазнає структурних змін, які сприяють виношуванню та правильному розвитку плода, а також нормальному перебігу пологів. В місці прикріплення плідного яйця до матки формується матково-плацентарна ділянка (МПД), гестаційно змінюються ендометрій, судинне русло та міометрій. Різнопланова патологія МПД є передумовою розвитку матково-плацентарної форми недостатності посліду, яка характеризується тим, що в ході вагітності спочатку виникає порушення формування різних структур плацентарного ложа матки, у першу чергу спіральних артерій і вен, а потім, вже як наслідок, розвивається патологія хоріального дерева плаценти [6, 11].

Ключовим механізмом у морфогенезі

незі МПД є цитотрофобластична інвазія (ЦТІ) — процес міграції клітин цитотрофобласта (ЦТ) з плаценти в ендометрій і міометрій з подальшим вибіркоvim проникненням в артерії матки і модифікацією їх в розширені судинні канали, які забезпечують притік більшого об'єму крові до плаценти. Завдяки цьому встановлюється матково-плацентарний кровообіг, від якого залежать ріст і розвиток ембріона і плода, тобто успішне завершення вагітності або її втрата на різних етапах [11].

Інвазивний ЦТ поділяють на інтерстиційний (ІЦ), багатоядерні гігантські клітини (БГК) та ендovasкулярний або ендотелійзаміщуючий цитотрофобласт (ЕЦ). Клітини інвазивного ЦТ синтезують специфічні металопротеїнази, які забезпечують лізис екстрацелюлярного мат-

риксу, строми та ендотелію судин МПД. ЕЦ необхідний для ремоделювання крупних радіальних артерій шляхом заміщення клітин ендотелію в складі інтими. БГК локалізуються на межі інвазивного процесу в міометрії як своєрідний резерв ЦТІ, який загалом і визначає можливість реалізації компенсаторно-приспосувальних реакції в матково-плацентарному комплексі та сприятливого завершення вагітності [11].

Вважається, що глибина ЦТІ та її варіації у структурах МПД морфологічно визначаються та оцінюються переважно співвідношенням фракцій ендovasкулярного та інтерстиційного трофобласта [4]. На думку патогістологів-плацентологів, патологія ЦТІ, при якій є недостатнім внутрішньосудинне проникнення ЦТ, порушується лізис гладком'язових елементів спіральних артерій, формуються неповноцінні матково-плацентарні артерії з неадекватною перфузією інтервільозного простору відповідно до терміну гестації, проявляється у вигляді плацентарної недостатності, предиктором якої є гестаційна незрілість плацентарного ложа матки, що і спричиняє вторинну патологію хоріального дерева плаценти [4, 5].

Однією з найактуальніших проблем сучасного акушерства є залізодефіцитна анемія вагітних (ЗДАВ), частота якої коливається в діапазоні від 28 до 85 %. В умовах залізодефіциту та ЗДАВ в організмі жінки розвивається системна патологія, зумовлена порушенням обміну білків, зниженням активності дихальних ферментів, обмеженням проліферативного потенціалу клітин, оксидативним стресом, гіпоксією та ендотеліальною дисфункцією, що спричиняє різнопланову патологію в матково-плацентарному комплексі, ризику якої залежать від тяжкості перебігу анемії [6, 9]. Гіпоксія є одним з найважливіших аспектів порушення процесу ЦТІ — недостатня концентрація кисню впливає на

транскрипційні фактори на біохімічному рівні, змінюючи процес диференціювання трофобласта [9].

Процеси регуляції чисельності клітин та диференціювання екстравільозного ЦТ можна оцінити імуногістохімічним методом, застосовуючи первинні антитіла проти маркерів клітинної проліферації та апоптозу. Вважається, що в умовах гіпоксії у трофобласті відбувається переважно так званий Вах-залежний апоптоз, експресія маркера якого можлива в клітинах усіх фракцій трофобласта [4, 7]. Деактивує апоптичний потенціал протеїну Вах переважно протиапоптичний протеїн Bcl-2, утворюючи з ним гетеродимери. В плаценті протеїн Bcl-2 експресується в синцитіотрофобласті, а також цитотрофобласті ворсин та матково-плацентарної ділянки, причому незмінно упродовж всього періоду гестації. Таким чином, регуляція апоптозу в трофобластних клітинах зводиться в основному до протистояння двох основних протеїнів Вах та Bcl-2 [4, 7, 11].

**Мета дослідження:** з'ясування особливостей порушення цитотрофобластичної інвазії у структурах матково-плацентарної ділянки залежно від ступеня залізодефіцитної анемії вагітних та їх ролі у морфогенезі хронічної недостатності посліду.

#### **Матеріали та методи**

Морфологічні дослідження проводилися упродовж 2014-2019 років на кафедрі патологічної анатомії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м.Чернівці, Україна). Забір біоматеріалу для дослідження виконувався під час операції кесарського розтину на підставі інформованої добровільної згоди вагітної жінки на забір посліду та плацентарного ложа матки.

Залізодефіцитна анемія вагітних (ЗДАВ) є хронічною патологією, тому для валідності висновків у дослідження бра-



лися тільки випадки повного клінічного розвитку хвороби, коли залізодефіцит реєструвався за вмістом сироваткового заліза у крові вагітної ще за два-чотири тижні до розвитку характерних гематологічних змін. Для визначення ступенів тяжкості ЗДАВ за матеріалами медичної документації критерієм була концентрація гемоглобіну в крові вагітної: I ступінь ЗДАВ відповідав зниженню концентрації гемоглобіну до 100-91 г/л, II ступінь — 90-71 г/л, III ступінь — нижче 71 г/л. У всіх спостереженнях анемія була гіпохромною.

Відповідно до комплексу клінічних даних перебігу вагітності виставлявся або відхилявся діагноз «Синдром хронічної плацентарної недостатності» (ХПН), який уточнювався при патоморфологічному дослідженні посліду. За переважанням недостатності конкретних структур в системі «мати-плацента-плід» визначали форму ХПН за класифікацією ХПН А.П.Милованова (1999) для II та III триместрів вагітності, згідно з якою розрізняють переважно фетоплацентарну, ізольовану плацентарну і матково-плацентарну форми ХПН [2]. Матково-плацентарну форму ХПН (МПН) діагностували на підставі порушень кровотоку в маткових артеріях за показниками доплерометричного дослідження з наступним виявленням відповідних морфологічних еквівалентів в матково-плацентарній ділянці. Усі спостереження гестації на фоні ЗДАВ III ступеня мали клінічні критерії матково-плацентарної форми ХПН та відповідні морфологічні еквіваленти.

Біопсії матково-плацентарної ділянки і міометрію отримували під час операції кесарського розтину від жінок віком 17-41 років згідно з розробленим та запатентованим нами способом [1]. Морфологічними методами досліджено 140 біоптатів МПД і міометрію, серед яких: спостереження фізіологічної вагітності — 20; спостереження матково-

плацентарної форми недостатності посліду без ЗДАВ — 20; спостереження ЗДАВ без матково-плацентарної форми недостатності посліду — 38, у тому числі I ступеня — 20, II ступеня — 18; спостереження матково-плацентарної форми недостатності посліду із ЗДАВ I ступеня — 22; матково-плацентарної форми недостатності посліду із ЗДАВ II ступеня — 24 та спостереження матково-плацентарної форми недостатності посліду із ЗДАВ III ступеня — 16.

Для комплексної морфологічної оцінки матеріалу МПД і міометрію застосовані загальногістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, морфометричні (цифрова комп'ютерна планіметрія, мікроденситометрія), статистичні методи дослідження. Матеріал фіксували 22-24 години в 10 % забуференому нейтральному розчині формаліну протягом 24 годин, зневоднювали у висхідній батареї спиртів та заливали у парафін. На гістологічних зрізах стандартної товщини 5 мкм після депарафінізації виконували методики: 1) імуногістохімічні дослідження з первинними антитілами проти плацентарного лактогену, протиапоптичного протеїну bcl-2 та проапоптичного протеїну Вах з термічним викриттям антигену (ДАКО); 2) гістохімічну методику на фібрин та колагенові волокна (диференційоване визначення) за Н.З.Слінченко; 3) забарвлення гематоксиліном і еозином.

Цифрові зображення аналізували у спеціалізованій для гістологічних досліджень комп'ютерній програмі ImageJ (1.48v, вільна ліцензія, W.Rasband, National Institute of Health, USA, 2015), оцінюючи оптичну густину забарвлення імуногістохімічної концентрації плацентарного лактогену, протиапоптичного протеїну bcl-2, проапоптичного протеїну Вах (у діапазоні від «0» до «1») на підставі логарифмічних перетворень величини яскравості (у градаціях від «0» до «255»). Обраховували середню ариф-

метичну та її похибку, у вибірках здійснювали перевірку на нормальність розподілу за критерієм Shapiro-Wilk, порівняння між групами дослідження здійснювали за непарним двобічним критерієм Стьюдента (комп'ютерна програма PAST 3.06, вільна ліцензія, O.Hammer, 2015).

### Результати та обговорення

У біоптатах матково-плацентарної ділянки та міометрію спостережень гестації на фоні ЗДАВ у порівнянні з фізіологічною вагітністю було відмічено ряд особливостей будови судинного русла. У таблицях 1 та 2 надані результати обрахунку морфометричних параметрів гемодинаміки в матково-плацентарній ділянці з урахуванням клінічного перебігу вагітності.

За критерій зрілості МПД та міометрію брали відсоток спіральних артерій з повною гестаційною перебудовою — коли більша частина стінки артерії набула гестаційної трансформації у зв'язку з руйнівною дією на неї інвазивного трофобласта: при фізіологічній вагітності у 37-40 тижнів цей показник становив  $99 \pm 0,1 \%$  (98-100). Більш висока концентрація спіральних артерій в одиниці площі гістологічного зрізу відмічалася у біоптатах проекції центральної частини плаценти з адекватними терміну вагітності гестаційними

змінами стінок [3, 9]. Описана морфологічна картина проілюстрована на рисунку 1.

Згідно з показниками, наведеними у таблиці 1, у біоптатах МПД і міометрію спостережень вагітності на фоні ЗДАВ I — II ступенів без клінічних ознак недостатності посліду, нами виявлено повну гестаційну трансформацію у  $80 \pm 0,1 \%$  спіральних артерій та гіперплазію венозних судин (до 12 на  $1 \text{ мм}^2$  площі гістологічного зрізу) МПД, що слід розцінювати як прояв компенсації в умовах помірної гіпоксії.

З представлених у таблиці 2 даних видно, що у біоптатах МПД спостере-

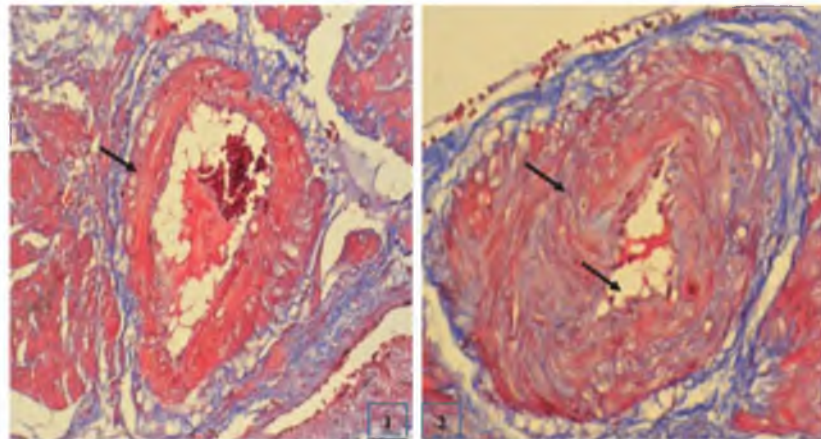


Рис. 1. Матково-плацентарна ділянка у 39 — 40 тижнів вагітності: 1 — спостереження фізіологічної вагітності — спіральна артерія з повною гестаційною перебудовою стінки; 2 — спостереження з клінічними ознаками хронічної недостатності посліду та ЗДАВ — спіральна артерія з неповною гестаційною перебудовою стінки, вузьким просвітом. Забарвлення хроматропом-водним блакитним за Н.З.Сліпченко. Об.  $10\times$ , Ок.  $10\times$ .

Таблиця 1

Морфометричні параметри цитотрофобластичної інвазії в матково-плацентарній ділянці (групи порівняння)

| Показники (%)   | Групи порівняння                 |                       |                       |                |
|---|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------|
|   | Фізіологічна вагітність (n = 20) | МПН без ЗДАВ (n = 20) | ЗДАВ без МПН (n = 38) |                |
|   |                                  |                       | I ст (n = 20)         | II ст (n = 18) |
| Кількість спіральних артерій з повною гестаційною перебудовою | $99 \pm 0,12$                    | $90 \pm 0,14$         | $89 \pm 0,12$         | $86 \pm 0,15$  |
| Кількість спіральних артерій з ЦТІ                            | $99 \pm 0,13$                    | $91 \pm 0,11$         | $96 \pm 0,15$         | $93 \pm 0,17$  |
| Питомий об'єм позасудинного інвазивного трофобласта           | $21 \pm 0,12$                    | $17 \pm 0,17$         | $24 \pm 0,16$         | $29 \pm 0,12$  |

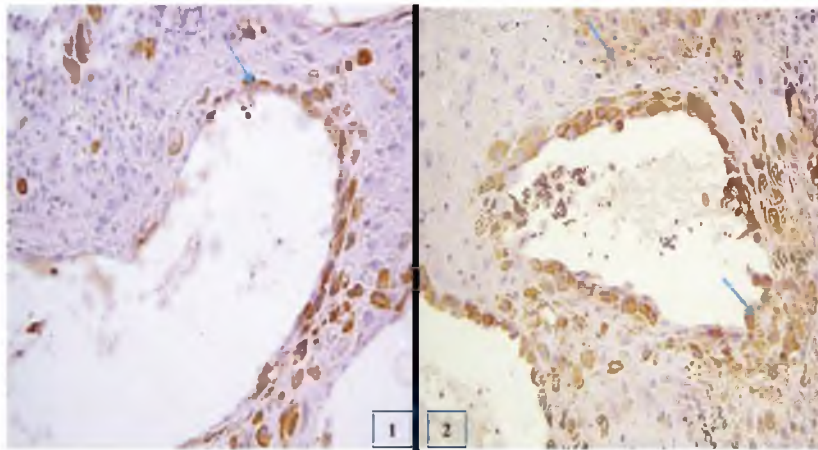


Рис. 2. Матково -плацентарна ділянка у 39 — 40 тижнів вагітності — інвазивний цитотрофобласт: 1 — спостереження фізіологічної вагітності; 2 — спостереження з клінічними ознаками хронічної недостатності проти плацентарного лактогену з використанням діамінобензидину і дозобарвленням ядер гематоксиліном Майєра. Об.40<sup>x</sup>, Ок.10<sup>x</sup>.

вен до  $4,4 \pm 0,22$  на  $1 \text{ мм}^2$  площі гістологічного зрізу МПД та ознаками венозного застою, переважно у проекції периферійних відділів плаценти. Недостатність, а місцями й відсутність гестаційної трансформації спіральних артерій матково-плацентарної ділянки була представлена збереженням у вузьких артеріях внутрішньої еластичної мембрани чи її фраг-

ментів та широкої м'язової оболонки, а також гіперпластичний артеріосклероз з типовим розростанням субінтимального шару та різким звуженням просвіту аж до повної облітерації (рис. 1).

жень перебігу вагітності з клінічними ознаками МПН на фоні ЗДАВ I — II ступеня було виявлено недостатність гестаційної трансформації судинного компоненту МПД, ступінь якої відповідав ступеню анемії. Однак, при наростанні ознак гестаційної незрілості з боку стінок спіральних артерій відмічалася гіперплазія венозних судин до  $8,4 \pm 0,22$  на  $1 \text{ мм}^2$  площі гістологічного зрізу МПД у проекції переважно периферійних відділів плаценти, що можна врахувати при поясненні відсутності клінічних даних щодо розладів матково-плацентарної гемодинаміки.

Оцінюючи морфометричні параметри цитотрофобластичної інвазії в матково-плацентарній ділянці, екстравільозний цитотрофобласт в гістологічних зрізах ми знаходили в структурах МПД в різних позиціях, всі вони певною мірою складні для ідентифікації трофобласта, але найбільш проблематичною з них є візуалізація цитотрофобласта, який замщує ендотелій спіральних артерій. Уні-

ментів та широкої м'язової оболонки, а також гіперпластичний артеріосклероз з типовим розростанням субінтимального шару та різким звуженням просвіту аж до повної облітерації (рис. 1).

Оцінюючи морфометричні параметри цитотрофобластичної інвазії в матково-плацентарній ділянці, екстравільозний цитотрофобласт в гістологічних зрізах ми знаходили в структурах МПД в різних позиціях, всі вони певною мірою складні для ідентифікації трофобласта, але найбільш проблематичною з них є візуалізація цитотрофобласта, який замщує ендотелій спіральних артерій. Уні-

Таблиця 2

Морфометричні параметри цитотрофобластичної інвазії в матково-плацентарній ділянці при хронічній недостатності посліду на фоні ЗДАВ

| Показники (%)   | Основні групи             |                            |                             |
|---|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|   | МПН зі ЗДАВ I ст (n = 22) | МПН зі ЗДАВ II ст (n = 24) | МПН зі ЗДАВ III ст (n = 16) |
| Кількість спіральних артерій з повною гестаційною перебудовою | $76 \pm 0,12$             | $71 \pm 0,11$              | $60 \pm 0,12$               |
| Кількість спіральних артерій з ЦТІ                            | $81 \pm 0,14$             | $76 \pm 0,14$              | $62 \pm 0,15$               |
| Питомий об'єм позасудинного інвазивного трофобласта           | $17 \pm 0,11$             | $14 \pm 0,13$              | $11 \pm 0,15$               |

У спостереженнях гестації на фоні ЗДАВ III ступеня клінічними ознаками матково-плацентарної форми ХПН виявлено відповідні морфологічні еквіваленти: наявність гестаційних змін лише у  $60 \pm 0,1$  % спіральних артерій, недостатність венозного русла проявлялася різким зменшенням кількості



кальні властивості ендovasкулярних трофобластних клітин полягають у здатності імітувати фенотип ендотеліальних клітин і шляхом їх фагоцитозу вбудовуватися зсередини в стінки радіальних артерій для подальшої їх гестаційної трансформації. З причини того, що трофобласт продукує специфічні білки вагітності, нами були випробувані методи визначення цих протеїнів. Найкращі результати отримані для плацентарного лактогену: інвазивний ЦТ за плацентарним лактогеном верифікувався і в кубічних і в плоских (ендотелійподібних) формах (рис. 2).

Варто зазначити, що на серійних зрізах МПД протиоптичний протеїн bcl-2 так само надійно маркував ендотелізаміщуючий ЦТ, як і плацентарний лактоген. При цьому інвазивний ЦТ, який не досягнув ендотелію кровноносних судин, був або негативним на bcl-2, або слабо позитивним (рис. 3). На нашу думку, найбільш надійними і специфічними методами ідентифікації ендотелізаміщуючого інвазивного цитотрофобласта в МПД є імуногістохімічне визначення плацентарного лактогену та протеїну bcl-2.

Згідно наведених у таблиці 1 показників, при фізіологічній вагітності кількість спіральних артерій МПД з повною гестаційною трансформацією відповідає відсотку артерій з ознаками цитотрофобластичної інвазії стінок, а питомий об'єм позасудин-

ного інвазивного ЦТ становить  $21 \pm 0,12$  %, що засвідчує переважання в МПД фракції ендотелізаміщуючого ЦТ, який і забезпечив перебудову спіральних артерій. У спостереженнях вагітності з клінічними ознаками МПН без анемії відмічено зменшення показників відсотку повністю трансформованих спіральних артерій та з ЦТ інвазією стінок, а також зниження до  $17 \pm 0,17$  % питомого об'єму позасудинного інвазивного ЦТ.

У МПД спостережень ЗДАВ I — II ступеня без клінічних ознак хронічної недостатності посліду порівняно з фізіологічною вагітністю відмічено зменшення відсотку спіральних артерій з повною гестаційною трансформацією та ЦТІ на фоні зростання питомого об'єму позасудинного інвазивного ЦТ до  $29 \pm 0,12$

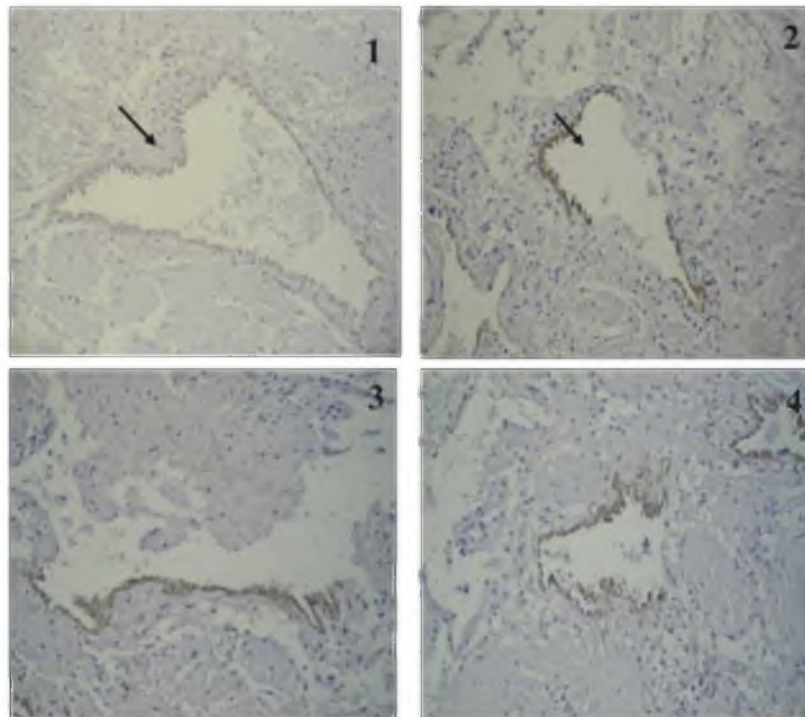


Рис. 3. Матково-плацентарна ділянка у 39 — 40 тижнів вагітності — спіральні артерії з гестаційною трансформацією стінки вистелені ендотелізаміщуючим цитотрофобластом. 1 — фізіологічний перебіг вагітності; 2 — вагітність на фоні ЗДАВ без ознак ХПН; 3 — гестація з клінічними проявами ХПН без ЗДАВ; 4 — вагітність з клінічними проявами ХПН на фоні ЗДАВ. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти білка Bcl-2 з використанням діамінобензидину і дозобарвленням ядер гематоксиліном Майєра. Об.40<sup>x</sup>, Ок.10<sup>x</sup>.



Таблиця 3

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення цитоплазми ендovasкулярного цитотрофобласта матково-плацентарної ділянки (групи порівняння) (X±S<sub>x</sub>)

| Оптична густина забарвлення (в.о. опт. густини) | Групи порівняння                 |                       |                       |                |
|---|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------|
|   | Фізіологічна вагітність (n = 20) | МПН без ЗДАВ (n = 20) | ЗДАВ без МПН (n = 38) |                |
|   |                                  |                       | I ст (n = 20)         | II ст (n = 18) |
| Плацентарний лактоген                           |                                  |                       |                       |                |
| Протеїн Vcl-2                                   | 0,196 ± 0,0014                   | 0,184 ± 0,0016        | 0,208 ± 0,0012        | 0,212 ± 0,0013 |
| Протеїн Вах                                     | 0,174 ± 0,0014                   | 0,179 ± 0,0012        | 0,181 ± 0,0014        | 0,186 ± 0,0014 |

Таблиця 4

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення цитоплазми ендovasкулярного цитотрофобласта матково-плацентарної ділянки при хронічній недостатності посліду на фоні ЗДАВ (X±S<sub>x</sub>)

| Оптична густина забарвлення (в.о. опт. густини) | Основні групи             |                            |                             |
|---|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|   | МПН зі ЗДАВ I ст (n = 22) | МПН зі ЗДАВ II ст (n = 24) | МПН зі ЗДАВ III ст (n = 16) |
| Плацентарний лактоген                           |                           |                            |                             |
| Протеїн Vcl-2                                   | 0,192 ± 0,0015            | 0,182 ± 0,0012             | 0,171 ± 0,0014              |
| Протеїн Вах                                     | 0,193 ± 0,0012            | 0,196 ± 0,0017             | 0,198 ± 0,0014              |

анемії, не змінювався або й суттєво знижувався, ми припустили, що в основі розвитку гестаційної незрілості МПД лежать особливості регуляції чисельності клітинної маси фракції ендovasкулярного трофобласта залежно від рівня гіпоксії і ступеня ЗДАВ.

Згідно з даними таблиць 3 та 4, оптична густина імуногістохімічного забарвлення цитоплазми ендovasкулярного цитотрофобласта МПД на плацентарний лактоген у

%.

Аналіз глибини інвазії ЦТ та розподілу його фракцій на матеріалі МПД і міометрію спостережень вагітності на фоні ЗДАВ I — II ступеня з ознаками МПН показав поширення ЦТІ вглиб не лише в зону спіральних артерій ендометрію, але й на значно довшу дистанцію та інкорпорацію ЕЦ в стінки міометріальних сегментів артерій МПД, що засвідчено імуновізуалізацією цитотрофобласта за Vcl-2 (рис. 3). У спостереженнях зі ЗДАВ III ступеня та МПН кількість спіральних артерій з ознаками гестаційної перебудови та ЦТІ була суттєво меншою (62 ± 0,15 %), а питомих об'єм позасудинного інвазивного ЦТ склав лише 11 ± 0,15 %.

Оскільки, аналіз глибини ЦТІ на матеріалі МПД і міометрію спостережень вагітності на фоні ЗДАВ показав зростання питомого об'єму позасудинного інвазивного трофобласта, але при цьому відсоток спіральних артерій з ознаками ЦТІ, порівняно з гестацією без

спостереженнях вагітності зі ЗДАВ без ознак МПН відповідала параметрам фізіологічної гестації. У біоптатах випадків ЗДАВ з хронічною недостатністю посліду виявлено суттєве зниження імуногістохімічної концентрації плацентарного лактогену в цитоплазмі клітин ЕЦ, ступінь якого корелював зі ступенем ЗДАВ.

Вивчення процесів регуляції чисельності клітин ендovasкулярного цитотрофобласта здійснювали за допомогою імуногістохімічної оцінки вмісту та стану тих про- і протиапоптичних факторів, які, згідно сучасних поглядів, відіграють провідну роль в апоптозі клітин трофобласта — протеїнів Вах та Vcl-2.

Описані особливості вмісту та розподілу протеїну Вах у клітинах інвазивного ЦТ по ходу спіральних артерій МПД показані на цифрових мікрофотографіях рисунку 3.

Наведені у таблицях 3 і 4 показни-

ки вказують на суттєве зростання концентрації протеїну Vcl-2 у клітинах внутрішньосудинного трофобласта МПД при ЗДАВ I — II ступенів порівняно з перебігом вагітності без анемії:  $0,208 \pm 0,0012$  —  $0,212 \pm 0,0013$  в.о. опт. густини, та її зниження до  $0,171 \pm 0,0014$  в.о. опт. густини у спостереженнях із ЗДАВ III ступеня.

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення на протеїн Vcl-2 у цитоплазмі ендovasкулярного цитотрофобласта МПД проілюстрована за допомогою мікрофотографій рисунку 3.

Згідно з наведеними у таблицях 3 і 4 показниками, оптична густина імуногістохімічного забарвлення на протеїн Вах у цитоплазмі клітин внутрішньосудинного цитотрофобласта МПД та міометрію при ЗДАВ I — II ступенів була значно вищою ( $0,181 \pm 0,0014$  —  $0,186 \pm 0,0014$  в.о. опт. густини), ніж при фізіологічній вагітності ( $0,174 \pm 0,0014$  в.о. опт. густини). Слід відмітити, що у спостереженнях із ЗДАВ III ступеня виявлено суттєве зростання вмісту протеїну Вах в клітинах ендотелізаміщуючого трофобласта —  $0,198 \pm 0,0014$  в.о. опт. густини та його аноїкису. Окрім змін у середньому вмісту протеїну Вах, відмічено і морфологічні ознаки його активації (гомоолігомеризації та підсиленої транслокації у органели), про що судили по дворазовому збільшенню показника «Відхилення яскравості».

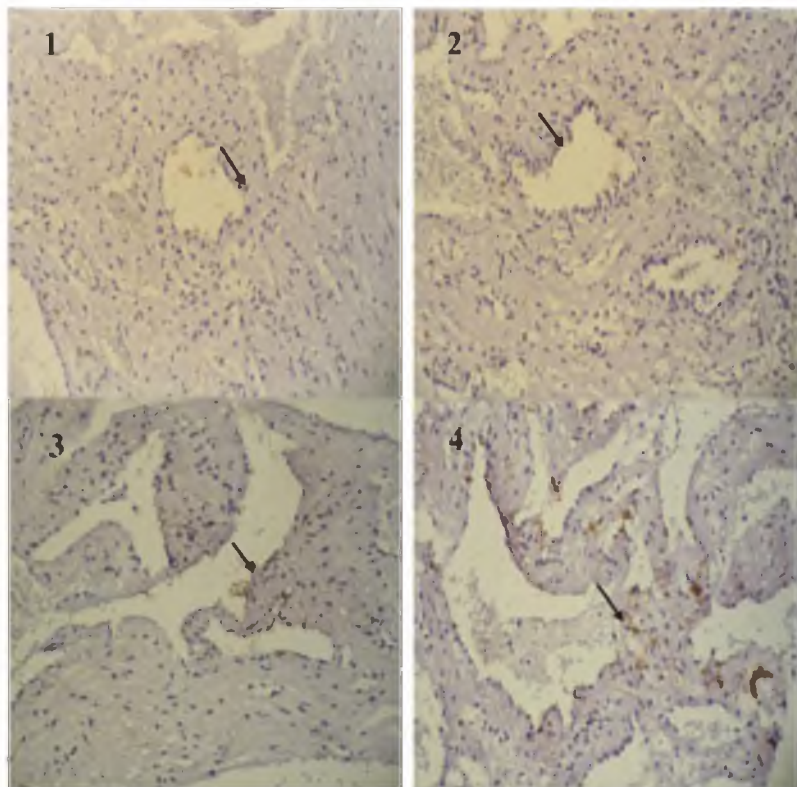


Рис. 4. Матково-плацентарна ділянка спостереження у 39 — 40 тижнів вагітності на фоні ЗДАВ: апоптоз (аноїкіс) ендотелізаміщуючого цитотрофобласта спіральної артерії: 1 — фізіологічний перебіг вагітності; 2 — вагітність на фоні ЗДАВ без ознак ХПН; 3 — гестація з клінічними проявами ХПН без ЗДАВ; 4 — вагітність з клінічними проявами ХПН на протеїну Вах з використанням діамінобензидину і дозabarвленням ядер гематоксиліном Майєра. Об.40 $\times$ , Ок.10 $\times$ .

## Висновки

1. На фоні залізодефіцитної анемії вагітних, залежно від її ступеня, матково-плацентарна ділянка морфологічно має ознаки гестаційної незрілості: відсутні адекватні терміну гестаційні зміни спіральних артерій, мають місце недостатність венозного русла та ознаки венозного застою у проекції прикріплення плаценти.
2. При гестації на фоні залізодефіцитної анемії I — II ступенів без клінічних ознак недостатності посліду спостерігається зростання проліферативної активності екстравільозного цитотрофобласта, поглиблення цитотрофобластичної інвазії у структури матково-плацентарної ділянки зі збільшенням дис-

танції вистілки ендотелійзаміщуючим трофобластом стінок спіральних артерій та поширенням у радіальні артерії міометрію. На фоні ЗДАВ I — II ступенів та за клінічних ознак недостатності посліду відмічено згасання проліферативної активності переважно ендovasкулярного цитотрофобласта при наростанні апоптозу. При залізодефіцитній анемії вагітних III ступеня виявлено згасання проліферації та інвазивної спроможності внутрішньосудинної і позасудинної фракцій цитотрофобласта та інтенсифікацію Вах-залежного апоптозу клітин ендотелійзаміщуючого трофобласта у стінках спіральних артерій.

3. В основі розвитку хронічної плацентарної недостатності при вагітності на фоні залізодефіцитної анемії є гестаційна незрілість матково-плацентарної ділянки, ступінь якої корелює зі ступенем анемії та залізодефіциту.

#### Література

1. Пат. 60921 А Україна, МПК А 61 В 10/00, G 01 N 33/48. Спосіб діагностики матково-плацентарної форми недостатності плаценти екстрахоріального типу / Тюленева ОА.; заявник і патентовласник Буковинська держ. мед. академія МОЗ України. — № 2003043588; заявл. 21.04.2003; опубл. 15.10.2003, Бюл. № 10. — 2 с.
2. Милованов АП. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей. Москва: Медицина; 2009. 447 с.
3. Давиденко ІС, Тюленева ОА., Закрутько ЛІ Морфологічне визначення гестаційного терміну хоріального дерева та матково-плацентарної ділянки посліду (методичні рекомендації) (51.16/162.16). МОЗ України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. 2016: 18 с.
4. Милованов АП, Расстригина ИМ, Фокина ТВ Морфометрическая оценка плотности распределения и диаметр клеток вневорсинчатого трофобласта в течении условно неосложненной беременности. Архив патологии. 2013; 75 (3): 18-21.

5. Расстригина ИМ, Милованов АП, Фокина ТВ, Кадыров М. Интенсивность иммуноэкспрессии 2 и 9 металлопротеиназ в инвазивном цитотрофобласте в отдельных сроках неосложненной беременности и при преэклампсии. Архив патологии. 2014; 76 (3): 24-9.
6. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. Pathology of the human placenta. 2th ed. New York: Springer; 2011. 974 p.
7. Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. PhilosTrans R Soc Lond Ser BBiol Sci [Internet]. 2015[cited 2018 Dec 27]; 370 (1663): 20140066. Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/pdf/10.1098/rstb.2014.0066> doi: 10.1098/rstb.2014.0066
8. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental origins of chronic disease. Physiol Rev. 2016; 96 (4): 1509–65. doi: 10.1152/physrev.00029.2015
9. Gaillard R, Eilers PH, Yassine S, Hofman A, Steegers EA, Jaddoe VW. Risk factors and consequences of maternal anaemia and elevated haemoglobin levels during pregnancy: a population-based prospective cohort study. Paediatr Perinat Epidemiol. 2014; 28 (3): 213-26. doi: 10.1111/ppe.12112
10. Hammer Ш. PAST: Paleontological Statistics, Version 3.0. Reference manual / Ш. Hammer // Oslo: Natural History Museum University of Oslo. — 2013. — 221 p.
11. Pijnenborg R. Placental Bed Disorders / R. Pijnenborg, I. Brosens, R. Romero // Cambridge: Cambridge University Press. — 2010. — 301 p.

#### References

1. Пат. 60921 А Ukraine, IPC A 61 B 10/00, G 01 N 33/48. Diagnostic method of uterine-placental form of extrachoric type placental insufficiency / Tiulienieva O.A.; patent applicant and patent owner Bukovinian state med. academy of MoH of Ukraine. — № 2003043588; appl. 21.04.2003; publ. 15.10.2003, Bull. № 10. — 2 p.
2. Milovanov AP. Patologiya sistemy mat'-platsenta-plod: rukovodstvo dlya vrachey. Moskva: Meditsina; 2009. 447 s.
3. Davydenko IS, Tiulienieva OA, ZakrutN°ko LI Morfolohichne vyznachennya hestatsiynoho terminu khorialN°noho dereva ta matkovo-platsentarnoyi dilyanky poslidu (metodychni rekomendatsiyi) (51.16/162.16). MOZ

- Ukrayiny, Ukrayins'kyi tsentr naukoyi medychnoyi informatsiyi ta patentno-litsenziynoyi roboty. 2016: 18 s.
4. Milovanov AP, Rasstygina IM, Fokina TV. Morfometricheskaya otsenka plotnosti raspredeleniya i diametr kletok vnevrosinchatogo trofoblata v techeniye uslovno neoslozhnennoy beremennosti. Arkhiv patologii. 2013; 75 (3): 18-21.
  5. Rasstrigina IM, Milovanov AP, Fokina TV, Kadyrov M. Intensivnost' immunoekspressii 2 i 9 metalloproteinaz v invazivnom tsitotrofoblaste v ot del'nykh srokakh neoslozhnennoy beremennosti i pri preeklampsii. Arkhiv patologii. 2014; 76 (3): 24-9.
  6. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. Pathology of the human placenta. 2th ed. New York: Springer; 2011. 974 p.
  7. Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. PhilosTrans R Soc Lond Ser BBiol Sci [Internet]. 2015[cited 2018 Dec 27]; 370 (1663): 20140066. Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/pdf/10.1098/rstb.2014.0066> doi: 10.1098/rstb.2014.0066
  8. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental origins of chronic disease. Physiol Rev. 2016; 96 (4): 1509–65. doi: 10.1152/physrev.00029.2015
  9. Gaillard R, Eilers PH, Yassine S, Hofman A, Steegers EA, Jaddoe VW. Risk factors and consequences of maternal anaemia and elevated haemoglobin levels during pregnancy: a population-based prospective cohort study. Paediatr Perinat Epidemiol. 2014; 28 (3): 213-26. doi: 10.1111/ppe.12112
  10. Hammer O. PAST: Paleontological Statistics, Version 3.0. Reference manual / Ш. Hammer // Oslo: Natural History Museum University of Oslo. — 2013. — 221 p.
  11. Pijnenborg R. Placental Bed Disorders / R. Pijnenborg, I. Brosens, R. Romero // Cambridge: Cambridge University Press. — 2010. — 301 p.
- Впервые поступила в редакцию 19.09.2020 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.71-007.234-008-085.825

DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4396161>

## **КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ОСТЕОСАРКОПЕНИИ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ**

***Игнатъев А.М., Турчин Н.И.***

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса  
e-mail: profpat@ukr.net*

## **КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ ОСТЕОСАРКОПЕНІЇ У ПОСТМЕНОПАУЗІ**

***Ігнат'єв О.М., Турчин Н.І.***

*Одеський національний медичний університет, Одеса, e-mail: profpat@ukr.net*

## **COMPLEX THERAPY AND REHABILITATION POSTMENOPAUSAL OSTEOSARCOPENIA**

***Ignatiev A.M., Turchin N.I.***

*Odessa National Medical University, Ukraine; e-mail: profpat@ukr.net.*

### **Summary/Резюме**

67 patients with osteoporosis (mean age — 57.7 ± 2.5 years). The assessment of the state of the bone tissue was performed using osteodensitometry (Hologic Discovery (USA), and the functional state of the musculoskeletal system using the Insight