



**ПІВДЕННОУКРАЇНСЬКИЙ
МЕДИЧНИЙ
НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ**

Науковий журнал

28 лютий 2021

Одеса
2021

ISSN 2306-7772

Науковий журнал

Південноукраїнський медичний науковий журнал

28 лютий 2021

Виходить тричі на рік.

Редактор, коректор – Мельбрун А. Я.

Верстка-дизайн – Канавка С. А.

Відповідальність за підбір, точність наведених на сторінках журналу фактів, цитат, статистичних даних, дат, прізвищ, географічних назв та інших відомостей, а також за розголошення даних, які не підлягають відкритій публікації, несуть автори опублікованих матеріалів. Редакція не завжди поділяє позицію авторів публікацій. Матеріали публікуються в авторській редакції. Передрукування матеріалів, опублікованих у журналі, дозволено тільки зі згоди автора та видавця. Будь-яке використання – з обов'язковим посиланням на журнал.

Свідоцтво про державну реєстрацію: КВ № 19536-9336Р від 26.11.2012 р.

Засновник журналу: ГО «Південна фундація медицини»

© ГО «Південна фундація медицини», 2021

© Автори наукових статей, 2021

© Оформлення Ткаченко М. С., 2021

Гошовська А. В.
кандидат медичних наук,
асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології
Буковинського державного медичного університету

Декет М. М.
студентка VI курсу
Буковинського державного медичного університету

Смерчанська С. В.
студентка VI курсу
Буковинського державного медичного університету

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ЗМІНИ В ІНВАЗИВНОМУ ЦИТОТРОФОБЛАСТІ ЯК ПРЕДИКТОР ДІАГНОСТИКИ РОЗВИТКУ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ЖІНОК ГРУП РИЗИКУ

Анотація: Імуногістохімічними і гістологічними методами вивчено 36 спостережень вагітних із запальними захворюваннями жіночих статевих органів і 40 плацент жінок з фізіологічним перебігом вагітності і пологів. Встановлено, що у вагітних на тлі урогенітальних інфекцій, в порівнянні з фізіологічною вагітністю в цитоплазмі інвазивного цитотрофобласта базальної пластинки має місце зниження концентрації гормону плацентарного лактогена, активація проапоптичного протеїна BAX на фоні незміненої концентрації протиапоптичного протеїна Bcl-2.

Аннотация: Иммуногистохимическими и гистологическими методами изучено 36 наблюдений беременных с воспалительными заболеваниями женских половых путей и 40 плацент женщин с физиологическим течением беременности и родов. Установлено, что у беременных на фоне урогенитальных инфекций, в сравнении с физиологической беременностью в цитоплазме инвазивного цитотрофобласта базальной пластинки имеет место снижение концентрации гормона плацентарного лактогена, активизация проапоптотического протеина BAX на фоне неизменной концентрации протиапоптотического протеина Bcl-2.

Summary: The study involved 36 pregnant women with inflammatory diseases of female genital organs and 40 placentas of women with the physiological course of pregnancy and childbirth. Immunohistochemical and histological methods were used. It has been established that pregnant women with urogenital infections compared to those with physiological pregnancy had a lower concentration of the the placental lactogen hormone and more active proapoptotic protein of the BAX against the background of the unchanged concentration of the anti-apoptotic protein Bcl-2 in the cytoplasm of the invasive cytotrophoblast of the basal lamina.

Плацентарна дисфункція (ПД) є однією з найважливіших проблем сучасного акушерства й перинатології, займає одне з перших місць серед причин перинатальної захворюваності та смертності. За результатами сучасних досліджень 20-60% випадків перинатальної смертності безпосередньо пов'язані з патологією плаценти. Висока частота патології плода та новонародженого у жінок з ПД вимагає подальшого поглибленого вивчення механізмів її формування та розробки методів її діагностики.

Первинна ПД виникає в період раннього ембріогенезу і плацентації під впливом різноманітних факторів (генетичних, інфекційних, хімічних тощо), які в залежності від біологічної специфіки можуть впливати на статеві клітини батьків, розвиток зародка, формування трофобласту і плаценти. В плаценті запальний процес на фоні запальних захворювань жіночих статевих органів (ЗЖСО) визначають переважно в базальній пластинці [1,2], яка є фрагментом матково-плацентарної ділянки (МПД), що відділилася разом з послідом від матки у процесі пологів. При доплерометичному дослідженні встановлено, що у вагітних, хворих на ЗЖСО, має місце порушення матково-плацентарного кровообігу [3], однак морфологічні механізми цього явища поки що не розшифровані, хоча локалізація їх цілком зрозуміла – це МПД. На даний час вже встановлено, що на фоні ЗЖСО

суттєво погіршується стан клітин макрофагальної популяції – децидуцитів [4]. Не викликає сумнівів, що це певним чином, може впливати на стан матково-плацентарного кровообігу, оскільки децидуальні клітини виробляють різноманітні регулятори функцій інших клітин МПД [2]. Однак, відомо, що на фізіологічно необхідні гестаційні перебування спіральної артерії МПД найбільший вплив мають інші клітини – інвазивний цитотрофобласт, оскільки саме вони, завдяки власним металопротеїнам, занурюючись у стінку спіральних артерій, викликають їх характерні морфологічні зміни [2]. Наслідком такого процесу є стійке розширення цих судин, чим і забезпечується адекватний потребам плоду у певний термін гестації приток материнської крові до інтервільозних просторів плаценти. В останній час увагу науковців все більше привертають процеси апоптозу клітин плаценти. Для плаценти, як і для багатьох інших органів, найбільш суттєвими регуляторами апоптозу є протеїни сімейства Bcl-2, особливо проапоптотичний протеїн BAX і сам протиапоптотичний онкопротеїн Bcl-2 [2; 4; 5]. Функцію трофобласта МПД також добре віддзеркалює концентрація гормону плацентарного лактогену [2].

Мета дослідження. Встановити деякі імуногістохімічні параметри стану інвазивного цитотрофобласта запально зміненої базальної пластинки плаценти у вагітних на фоні ЗЖСО.

Матеріал і методи дослідження. Вивчено 36 спостережень у вагітних на фоні запальних захворювань жіночих статевих органів та 40 плацент жінок з фізіологічним перебігом вагітності та пологів (всі плаценти терміном гестації 37-41 тиждень). Досліджено основне місце локалізації специфічного та неспецифічного запалення плаценти – базальну пластинку у жінок основної групи. Особливістю забору тканини плаценти було те, що вибирали місця з найбільшою товщиною базальної пластинки. Окрім загально-оглядової методики забарвлення гістологічних зрізів гематоксиліном і еозином та методики на кислотостійкі бактерії за Циль-Нільсенем, використані імуногістохімічні методики визначення проапоптотичного протеїну ВАХ, протиапоптотичного протеїну Bcl-2 [5], гормону плацентарного лактогену [2].

Кількісні дослідження інтенсивності і характеру специфічного зафарбовування проводили наступним чином. Спочатку цифровою камерою отримували цифрові копії оптичного зображення фрагментів базальної пластинки при використанні об'єктива мікроскопа $\times 70$ (водна імерсія). Потім цифрові копії зображення аналізували за допомогою ліцензійної копії комп'ютерної програми «ВидеоТест – Размер 5.0» (ООО Видеотест, Росія, 2000) – виконували комп'ютерну мікроденситометрію. Аналіз здійснювався на підставі замірів по всій площі зрізу цитоплазми кожної клітини за двома показниками: «Оптична щільність» (у відносних одиницях оптичної щільності), «Відхилення яскравості» (в одиницях яскравості).

Результати дослідження. У всіх 36-ти спостереженнях інфікування вагітних мали місце ознаки запалення в базальній пластинці, зокрема, у 27 спостереженнях – осередкове специфічне запалення з формуванням казеозного некрозу, оточеного епітеліоїдними клітинами, лімфоцитами та поодинокими клітинами Ланганса, у 9 спостереженнях – неспецифічне запалення з осередками нерегулярної форми та розмірів у вигляді лімфоїдно-макрофагальних накопичень. У більшості спостережень у базальній пластинці виявлені кислотостійкі бактерії.

Спіральні артерії на фоні ЗЗЖСО у всіх вагітних в основному не мали достатніх гестаційних перебудов і тому характеризувалися вузьким просвітом, тоді, коли при фізіологічній вагітності більшість артерій названого типу мали необхідні зміни в стінці і, відповідно, широкий просвіт. При інфекційному інфікуванні у порівнянні з фізіологічною вагітністю у стінці спіральних артерій мало місце зниження кількості клітин інвазивного цитотрофобласта у середньому у 3,8 рази ($p < 0,05$), тоді коли в поверхневих відділах базальної пластинки кількість клітин інвазивного цитотрофобласта між групами спостереження не відрізнялася ($p > 0,05$).

На підставі імуногістохімічних досліджень встановлено наступне. У всіх плацентах цитоплазма інвазивного цитотрофобласта різної локалізації в межах базальної пластинки проявляла чітку експресію антигену протеїну ВАХ, що проявлялося

характерною комбінацією дифузного та мікромакрогранулярного забарвлення. У процесі комп'ютерної мікроденситометрії встановлені наступні параметри. При фізіологічній вагітності інтенсивність забарвлення становила $0,149 \pm 0,011$ відносних одиниць оптичної щільності, а при ЗЗЖСО – $0,289 \pm 0,014$ відносних одиниць оптичної щільності ($p < 0,001$). Ці дані вказують на зростання концентрації проапоптотичного протеїну ВАХ в цитоплазмі інвазивного цитотрофобласта базальної пластинки при ЗЗЖСО. Однак, на підсилення активності цього протеїну вказувала ще й зміна характеру його розподілу по цитоплазмі, що видно було по зростанню ступеня гранулярності забарвлення. Зокрема, середня величина показника «відхилення яскравості» становила при фізіологічній вагітності $5,6 \pm 0,61$ одиниць яскравості, а при ЗЗЖСО – $27,2 \pm 1,82$ одиниць яскравості ($p < 0,001$).

При цьому між фізіологічною вагітністю та ЗЗЖСО будь-яких відмінностей у середній концентрації протиапоптотичного протеїну Bcl-2 у цитоплазмі клітин інвазивного цитотрофобласта не виявлено. Так, при фізіологічній вагітності інтенсивність забарвлення на протеїн Bcl-2 становила $0,104 \pm 0,006$ відносних одиниць; при ЗЗЖСО – $0,106 \pm 0,009$ відносних одиниць ($p > 0,05$). Оскільки протеїн Bcl-2 проявляє свою протиапоптотичну дію в основному за рахунок нейтралізації (шляхом хімічного зв'язування у гетеродимер) проапоптотичного протеїну ВАХ [6], то вищевказана ситуація з зростанням активності протеїну ВАХ при відсутності реакції з боку протеїну Bcl-2 означає щонайменше два важливі моменти.

Перший момент. За вказаних умов має відбуватися підсилене відмирання клітин інвазивного цитотрофобласта. Доказом цього є вищезгадане зменшення числа клітин інвазивного цитотрофобласта в стінках судин спіральних артерій. З триманих даних можна констатувати, що процес апоптозу запускаються вже у поверхневих шарах базальної пластинки, тож по мірі пересування (шляхом інвазії) цитотрофобласта до стінки спіральних артерій, частина клітин з даної популяції відмирає.

Другий момент. Оскільки, зростання активності протеїну ВАХ викликає мітохондріальну дисфункцію [6], наслідком чого, без сумніву, має бути енергетичний дефіцит у клітині, що, в свою чергу, може призвести до порушень специфічної синтетичної функції цитотрофобласта, зокрема стосовно його гормонів. Підтвердженням такого припущення стали результати вивчення концентрації гормону плацентарного лактогену в цитоплазмі клітин інвазивного цитотрофобласта. Зокрема, встановлено, що при фізіологічній вагітності в цитоплазмі клітин інвазивного цитотрофобласта інтенсивність специфічного імуногістохімічного забарвлення на плацентарний лактоген становила $0,264 \pm 0,012$ відносних одиниць, а при ЗЗЖСО вона була значно нижчою – $0,183 \pm 0,011$ відносних одиниць ($p = 0,002$).

Висновок. У вагітних на фоні запальних захворювань жіночих статевих органів у порівнянні з фізіологічною вагітністю у цитоплазмі інвазивного цитотрофобласта має місце зниження концентрації гормону плацентарного лактогену та активізація проапоптотичного протеїну BAX

на фоні незміненої концентрації протиапоптотичного протеїну Bcl-2. Вказані факти ураження популяції інвазивного цитотрофобласта можуть пояснити недостатність гестаційних перебудов спіральних артерій матково-плацентарної ділянки при ЗЗЖСО.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Цинзерлинг В. А. Перинатальные инфекции. (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений). Практическое руководство / В. А.Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова – СПб. : Элби СПб, 2019. – 352 с.
2. Benirschke K. Pathology of the Human Placenta / K. Benirschke, P. Kaufmann, R. N. Vaergen. – [5 rd. ed]. – New York : Springer, 2016. – 1050 p.
3. Давиденко І. С. Імуногістохімічний розподіл протеїнів BAX та Bcl-2 у клітинах Гофбауера плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних / І. С. Давиденко // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 88–91.
4. Давиденко І. С. Апоптоз у клітинах матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних. І. С. Давиденко, В. П. Пішак, М. Ю. Коломоець, І. Й. Сидорчук, О. В. Пішак, І. Ф. Курченко // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 13–19.
5. Burlacu A. Regulation of apoptosis by Bcl-2 family proteins / A. Burlacu // J. Cell. Mol. Med. – 2017. – Vol. 7, No 3. – P. 249 – 257.