

О.Г. Бойчук, О.Г. Бойчук-Товста  
ВДНЗ Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ

## МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТ ЖІНОК ІЗ НЕПЛІДДАМ ПІСЛЯ ДРТ

E-mail: l.bojchuk@gmail.com

Як встановили наші попередні дослідження, вагітність, яка настала після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) проходить з високою частотою ускладнень (невиношування, прееклампсія, дистреси плода, затримка розвитку плода та ін.), основою виникнення яких є розлади формування та розвитку плаценти, плацентарна недостатність. В останні роки провідна роль у порушеннях розвитку плаценти відводиться судинним факторам, дисбаланс яких призводить до плацентарної недостатності. Нормальний розвиток плаценти безпосередньо залежить від нормальної інвазії трофобласта, процесів васкулогенезу і ангиогенезу [1, 2].

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, плацента, нітрооксидсинтаза, ендотеліальна дисфункція.

*Дане дослідження є фрагментом НДР «Відновлення репродуктивної функції безплідних пар шляхом розробки та впровадження сучасних алгоритмів в діагностиці та лікуванні жіночого та чоловічого безпліддя» (номер державної реєстрації 0114U002226).*

Проблема дисфункції ендотелію судин у формуванні патологічних процесів у функціональній системі мати-плацента-плід є дуже важливою, оскільки ангиогенез у плаценті і становлення матково-плацентарного та фетоплацентарного кровотоку – це ключові події, необхідні для забезпечення основної функції плаценти – обміну киснем і живильними речовинами між материнським організмом і плодом, який росте [3]. Одним із найважливіших ендотеліальних факторів є оксид азоту (NO), який утворюється з L-аргініну за участю ендотеліальної синтази (e-NOS) [4, 5]. Крім того, плацента сама продукує ендотеліальні фактори, дисбаланс яких за механізмом зворотного зв'язку відіграє значну роль у розвитку ендотеліозу і, як наслідок, плацентарної недостатності [2].

**Метою** роботи було встановлення особливостей плацент у жінок із непліддям гормонального генезу, які застосовували ДРТ.

**Матеріал та методи дослідження.** Для вивчення морфологічних та імуногістохімічних особливостей структур плацентарного бар'єра досліджували 15 плацент від жінок після ДРТ з непліддям, де мав місце гормональний фактор та 15 плацент від жінок після ДРТ, де мав місце трубно-перитонеальний фактор непліддя (контрольна група). При дослідженні плацент були використані наступні методи: 1. Органометричний – включає вимірювання маси плаценти, її розмірів (максимальні та мінімальні діаметр і товщину), діаметр та товщину пупкового канатика, а також плацентарноплодовий коефіцієнт. 2. Макроскопічний – вивчався за 32 стигмами. Це цілісність тканин плаценти, її реконструкція, форма материнської і плодової поверхні, пупковий канатик. 3. Загальногістологічний – проводили за стандартною схемою. Зрізи фарбували гематоксилінеозином та пікрофуксином за Ван-Гізом. 4. Імуногістохімічний – непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення рівня експресії e-NOS з використанням антитіл фірми Thermo Scientific (Велика Британія) за протоколом виробника. Розповсюдженість та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом в балах від 0 до 3 (розповсюдженість: 0 – немає забарвлення, 1 – менше 10% позитивно забарвлених клітин, 2 – від 10 до 50% позитивно забарвлених клітин, 3 – гомогенне забарвлення більше 50% клітин; інтенсивність реакції: 0 – немає видимого забарвлення, 1 – слабе забарвлення, 2 – помірне і 3 – виразне забарвлення). Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою ліцензійного пакету прикладних програм IBM SPSS Statistics та Portable Statistica 8.0.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При органометричному дослідженні в жінок із непліддям гормонального генезу було помічено тенденцію до збільшення маси плацент до 600–750 г проти 450–580 г у контрольній групі.

Макроскопічно плаценти були переважно овальної та неправильної форми, додаткові долі відсутні. Плодова поверхня 90% плацент гладенька, блискуча, сірувато-білуватого кольору, напівпрозора з добре вираженим малюнком розгалужень судин пуповини. Плідні оболонки тонкі, сірувато-білуваті. Прикріплення пуповини переважно парацентральне. Судини пуповини представлені двома артеріями і однією веною. У 4% спостережень відзначалися поодинокі хибні вузли пуповини. Материнська поверхня характерної структури, губчатої консистенції, дрібно- або

середньодольчаста, місцями межі дольок були нечітко вираженими. На поверхні дольок у всіх спостереженнях виявлялися згустки крові. Борозни більшості плацент переважно неглибокі, кровонаповнення виразне, рівномірне. У 30% плацент виявлено поодинокі ішемічні інфаркти, розташовані по периферії, еластичної консистенції, кисти відсутні. В деяких плацентах відзначалися петрифікати та сірувато-жовті ділянки «старіння». При розтині тканина плаценти була однорідною, темно-червоного кольору, з невираженим малюнком котиледонів і окремими септами, що йшли від материнської поверхні до серединної зони ворсинчастого дерева. У 2% спостережень плацента мала обідок (placenta circummarginata), тобто на плодовій поверхні було фіброзне кільце, що не піднімається над поверхнею плаценти, а проходить циркулярно, як смужка, та оточує зону судин хоріонічної пластинки. При гістологічному дослідженні в децидуальному шарі виявлено дистрофію та некроз окремих децидуальних клітин, оточених фібриноїдом, дрібновогнищеві лімфогістіоцитарні інфільтрати, в 40% плацент виявлено вогнища набряку та повнокров'я судин. Амніотичне покриття представлене переважно одношаровим кубічним або циліндричним епітелієм із вогнищевими ознаками дистрофії, десквамації. Сполучнотканинні волокна хоріонічної пластинки нерівномірної щільності та неоднорідної орієнтації, з повнокровними судинами і вогнищевим набряком. У 50% випадків у пуповині відмічено помірний набряк вартонових драглів (міжклітинна субстанція желеподібної сполучної тканини пуповини), переважно навколо судин. У 50% спостережень структура плацент відповідала терміну гестації, в інших 50% на фоні більшості ворсин, які відповідали терміну гестації, зустрічались вогнища відносної незрілості ворсинчастого дерева за типом варіанта дисоційованого розвитку ворсин, коли поряд із нормальними термінальними ворсинами спостерігаються зони проміжних диференційованих і незрілих ворсин.

У всіх спостереженнях термінальні ворсини були переважно вкриті синцитіотрофобластом. Строма більшості ворсин усіх калібрів повнокровна. У міжворсинчастому просторі 50% плацент мали місце незначні порушення кровообігу у вигляді крововиливів, що найчастіше виявлялося в периферійних ділянках плаценти, а також відзначалося збільшення фібриноїдних мас (міжворсинчастий фібриноїд), різних за розмірами та формою. У цих плацентах під децидуальною оболонкою переважають ворсини з потоншеним епітелієм, а також ділянки склеєних ворсин («афункціональні зони»), які поєднуються між собою синцитіальними містками, що призводить до скорочення дифузної поверхні ворсинчастого дерева. Виявлені зміни компенсувалися за рахунок ангіоматозу та збільшення синцитіальних «вузликів». При проведенні морфометричного аналізу відмічено домінування ворсин із поодинокими капілярами, які розташовані центрально, що зумовлює достовірне зменшення кількості синцитіокапілярних мембран, відносний обсяг яких становить  $0,19 \pm 0,007$  проти  $0,75 \pm 0,09$  ум. од. у контрольній групі ( $p < 0,05$ ) і сприяє зменшенню термінальних ворсин і порушенню проникливості плацентарного бар'єра. Виявлена суттєво збільшена кількість міжворсинчастого та плодового фібриноїду, склеєних фібриноїдом ворсин ( $2,5 \pm 0,09$  проти  $1,4 \pm 0,01$  ум. од.,  $p < 0,05$ ), синцитіальних вузликів, інфарктів, зменшений міжворсинчастий простір та судинне русло ( $12,3 \pm 0,34$  проти  $9,6 \pm 0,27$  ум. од. у контрольній групі,  $p < 0,05$ ), потоншення епітелію ворсин, підвищений компенсаторний ангіоматоз судин.

Такі морфологічні зміни в плаценті жінок із гормональною першопричиною непліддя, що потребували довготривалого гормонального супроводу, вагітність яких настала після застосування ДРТ, відображають порушення кровообігу та проникності плаценти, що погіршують її функціональні спроможності та є тим патологічним фоном, на якому розвиваються акушерські та перинатальні порушення. При проведенні імуногістохімічних досліджень плацент контрольної групи експресія e-NOS виявлена в усіх спостереженнях у цитоплазмі синцитія ворсин, нерівномірна в ендотелії фетальних капілярів і в цитоплазмі ендотелія судин децидуальної оболонки. Слід зазначити, що e-NOS відіграє важливу роль у функціонуванні плацентарного бар'єра при фізіологічному перебігу вагітності та пологів, оскільки експресується (за отриманими нами результатами) в цитоплазмі синцитія ворсин, ендотелію фетальних капілярів та ендотелію судин децидуальної оболонки – найважливіших структурах для функціонування плаценти. Аналіз імуногістохімічного дослідження експресії e-NOS в групі жінок із гормональним фактором непліддя при індукованій вагітності показав, що в 40% плацент експресія з моноклональними антитілами e-NOS була відсутня або знижена; в 20% – нерівномірно знижена в частині ворсинок і зовсім відсутня в ендотелії капілярів ворсин, особливо термінальних і середнього калібру, в 30% – не відрізнялася від групи контролю. Отже, на нашу думку, відсутність або зниження експресії e-NOS в найбільш функціонально значущих структурах більшості (60%) плацент жінок основної групи при індукованій вагітності свідчить про недостатність компенсаторної реакції, ендотеліальну дисфункцію та зниження функціональних можливостей плаценти.

## Висновки

У плацентах жінок із ендокринною формою непліддя, яким застосовували ДРТ і була потреба в довготривалому гормональному супроводі, виявлено ряд морфологічних, гістологічних та імуногістохімічних особливостей:

1. Спостерігається збільшення маси плаценти. У 50% плацент відмічено вогнища відносно незрілості за типом дисоційованого розвитку катиледонів, порушення кровообігу на фоні компенсаторних реакцій середнього ступеня виразності. Морфометрично відзначено домінування ворсин із поодинокими капілярами, які розташовані центрально, що призводить до достовірного зменшення кількості синцитіокапілярних мембран і сприяє зменшенню кількості термінальних ворсин, порушенню проникності плацентарного бар'єра.

2. Суттєво збільшена кількість міжворсинчатого та плодового фібриноїду, склеєних фібриноїдом ворсин, синцитіальних вузликів, інфарктів, зменшений міжворсинчастий простір та судинне русло, потоншений епітелій ворсин, посилений компенсаторний ангиоматоз судин. Такі зміни відображають порушення кровообігу та проникності плаценти, погіршують її функціональні спроможності та є тим патологічним фоном, на якому розвиваються акушерські та перинатальні порушення.

3. Відсутність або зниження експресії e-NOS у найбільш функціонально значущих структурах більшості (60%) плацент жінок із непліддям при індукованій вагітності свідчить про недостатність компенсаторної реакції, ендотеліальну дисфункцію, порушення процесів макро- і мікроциркуляції, і як результат – зниження функціональних можливостей плаценти.

## Список літератури

1. Bulanova YeL. Narusheniya gemostaza u bolnykh s porazheniyami pecheni. Dosyagnennya biologii ta meditsini. 2012; 1(19): 70-75. [in Russian]
2. Dementyeva II, Chernaya MA, Morozov YUA. Patologiya sistemy gemostaza. M.: GEOTAR-Mediya. 2013. – S. 111–121. [in Russian]
3. Manukhina YeI, Manukhin IB, Studenaya LB, Gevorkyan MA. Klinicheskoye znachenie sosudistogo endotelialnogo faktora rosta u bolnykh s sindromom polikistoznykh yaichnikov. Lechashchiy vrach. 2011; 3. Available from: <http://www.lvrach.ru/2011/03/15435150/> 20.02.2015. [in Russian]
4. Paltsev M, Volkova L, Paltseva Ye, Alyautdina O. Otsenka sostoyaniya sosudistogo endoteliya pri razlichnykh akusherskikh patologiyakh. Vrach. 2011; 5: 86–87. [in Russian]
5. Rudakova YeB, Besman IV. Vspomogatelnyye reproduktivnyye tekhnologii. Problemy poter beremennosti. Lechashchiy vrach. 2010; 3: 46-48. [in Russian]
6. Henriques AC, Carvalho FH, Feitosa HN. Endothelial dysfunction after pregnancy-induced hypertension. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2014; 3 (124): 230-234
7. Ignarro LJ. Nitric Oxide: Biology and Pathobiology. 2nd ed. Academic Press 2009: 845 p.
8. Saarelainen H. Endothelial Function and Regulation of Vascular Tone in Normal and Complicated Pregnancies. Vestnik of the Sout-Kazakhstan state pharmaceutical academy. 2015; 1(70): 2202-2210.

## Реферати

### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИМУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТ ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ ПОСЛЕ ВРТ

**Бойчук А.Г., Бойчук-Толстая О.Г.**

У женщин с эндокринной формой бесплодия после применения вспомогательных репродуктивных технологий наблюдается увеличение массы плаценты. В 50% плацент отмечено очаги относительной незрелости по типу диссоциированных развития катиледонив, нарушение кровообращения на фоне компенсаторных реакций средней степени выраженности. Морфометрически отмечено доминирование ворсин с единичными капиллярами, которые расположены центрально, что приводит к достоверному уменьшению количества синцитиокапиллярных мембран и способствует уменьшению количества специализированных терминальных ворсин и нарушению проницаемости плацентарного барьера. Существенно увеличено количество межворсинчатого и плодового фибриноида, склеенных фибриноида ворсин, синцитиальный узелков, инфарктов, уменьшен межворсинчатых пространство и сосудистое русло, наблюдается истончение эпителия ворсин, повышенное компенсаторный ангиоматоз сосудов. Такие изменения отражают нарушения кровообращения и проницаемости плаценты, ухудшают ее функциональные возможности и является тем патологическим фоном, на котором развиваются акушерские и перинатальные нарушения. Отсутствие или снижение экспрессии e-

### MORPHOLOGICAL END IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES PLACENTAS OF WOMEN WITH INFERTILITY AFTER ART

**Boychuk, A.G. Boychuk-Tovsta O.G.**

In women with endocrine infertility after form of assisted reproductive technologies, an increase in weight of the placenta. In 50% of placentas marked focus relative immaturity of the type of dissociated katyledoniv, violation of blood circulation against the background of compensatory reactions of moderate severity. Morphometric observed dominance of villous capillaries single, centrally located, leading to a significant reduction in the number syntsytiokapilyarnyh membranes and reduces the number of special terminal villi and permeability in violation of the placenta. Significantly increasing the number of fruit and mizhvorsynchatoho fibrynoyidu glued fibrynoyidom villi, syncytial knots, heart attacks, reduced mizhvorsynchastyu and vascular space, there is a thinning of the epithelium villi, increased compensatory anhiomatoz vessels. These changes reflect poor circulation and permeability of the placenta, impair its functional capability and is the pathological background against which developing obstetric and perinatal

NOS в наиболее функционально значимых структурах большинства (60%) плацент женщин с длительным гормональным сопровождением при индуцированной беременности свидетельствует о недостаточности компенсаторной реакции, эндотелиальную дисфункцию, нарушение процессов макро- и микроциркуляции, и как результат - о снижении функциональных возможностей плаценты.

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, плацента, нитрооксидсинтаза, эндотелиальная дисфункция

Статья надійшла: 6.03.18 р.

disorders. The absence or downregulation of e-NOS as the most functionally important structures, the majority (60%) placentas of women with long-term hormonal support during pregnancy induced demonstrates the lack of compensatory responses, endothelial dysfunction, disturbance of macro- and microcirculation, and as a result - a reduction of functionality placenta.

**Key words:** assisted reproductive technologies, placenta, nitrooxydsyntaza, endothelial dysfunction.

Рецензент Ліхачов В.К.

DOI 10.26724/2079-8334-2018-4-66-35-40

UDC 616.716.1-002:616.314:[614.253.8:616.89-001]: 616-073.432.19

<sup>1</sup>S. D. Varzhapetian, <sup>2</sup>A. G. Gulyuk

<sup>1</sup>HSEE "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education MOH of Ukraine", Zaporizhzhia

<sup>2</sup>Odesa National Medical University, Odesa

## ETIO-PATHOGENETIC FORMS OF STOMATOGENIC MAXILLARY SYNUSITIS

E-mail: sw050773@gmail.com

Comparative analysis of the results of ultrasound examination of maxillary sinuses of patients with various etiopathogenetic forms of stomatogenic maxillary sinusitis. We used digital data which we obtained in studies of the frequency of occurrence of various ultrasound criteria of the maxillary sinus of the 86 patients of etio-pathogenetic groups of stomatogenic maxillary sinusitis for statistical calculations. The maximum variation in the thickness of the Schneider's membrane in groups of patients with sinusitis of iatrogenic etiology was observed in medicamentous (drug) and infectious-allergic forms: respectively – in groups where, like in control group, prevails infectious component in the etiopathogenesis of the disease. Significantly lower from the above data were indicators for traumatic and mixed forms of iatrogenic sinusitis respectively 26.0 % and 23.7 % ( $p < 0.05$ ). The frequency of hypo-echogenic mucosa (exudation) was significantly lower in the group with a traumatic form of iatrogenic sinusitis ( $4.8 \pm 4.6$  % of cases), higher in the infectious-allergic form ( $26.6 \pm 11.3$  %). The iso-echogenic mucosa is the ultrasound index of the unchanged Schneider's membrane, significantly more often ( $p < 0.05$ ) was found in the group with a medicamentous (drug) form of iatrogenic sinusitis (in  $63.6 \pm 14.5$  % of cases), which is significantly higher ( $p < 0.05$ ) than in the other study groups

**Key words:** iatrogenia, differential diagnosis, sonography of the maxillary sinuses, the maxillary sinusitis stomatogenic, iatrogenic sinusitis, ultrasound examination, differential diagnosis.

*The study is a fragment of the research project "Improvement of osteoplasty methods for removing the neck/facial defects and deformations", state registration No. 0117U007012.*

The maxillary sinusitis amount 56.0 - 73.0 % of all inflammatory diseases of the paranasal sinuses [7]. The population of the world suffers from various forms of sinusitis from 5 to 15% cases [5]. The incidence of maxillary sinusitis increases annually by 1.5-2 %, over the last 10 years the it has increased 3 times [3]. Most of the stomatogenic maxillary sinusitis, which is diagnosed in recent years, is of iatrogenic origin [8]. The absence of a differentiated approach to the treatment of various forms of chronic maxillary sinusitis is one of the reasons for the high prevalence of this pathology [3].

We proposed an etio-pathogenetic classification to facilitate a detailed study of stomatogenic maxillary sinusitis [2] and conducted clinical, morphological, histochemical and two-dimensional ultrasound studies. The results of the study of the Schneider's membrane of patients with different etio-pathogenetic forms of stomatogenic maxillary sinusitis have been published in the literature.

In order to evaluate the differential diagnostic value of the proposed classification it is necessary to conduct a statistical analysis of the results which was obtained because statistics are the basis of evidence-based medicine [6].

**The purpose** of the study was to perform the comparative analysis of the maxillary sinuses ultrasound examination results in patients with various etiopathogenetic forms of stomatogenic maxillary sinusitis.

**Materials and methods.** We used digital data which we obtained in studies of the frequency of occurrence of various ultrasound criteria of the maxillary sinus of the 86 patients of etio-pathogenetic groups of stomatogenic maxillary sinusitis for statistical calculations [1]. Into the group of odontogenic form (control group) of stomatogenic maxillary sinusitis there were 18 (21.0 %) patients who had inflammation in the sinus developed from previously untreated teeth. Into the group of infectious-allergic form of iatrogenic maxillary sinusitis there were 15 (17.4 %) patients who had established a periapical infection of previously treated teeth in the sinus in the etiology of the disease; The group of the mixed form of iatrogenic maxillary sinusitis