

© Гошовська А.В.

УДК 618.3-091:618.3-073

СТАН ІНВАЗИВНОГО ЦИТОТРОФОБЛАСТА БАЗАЛЬНОЇ ПЛАСТИНКИ ПЛАЦЕНТИ ВАГІТНИХ, ІНФІКОВАНИХ МІКОБАКТЕРІЄЮ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

А.В.Гошовська

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Імуногістохімічними та гістологічними методами вивчено 16 спостережень інфікування мікобактерією туберкульозу вагітних та 20 плацент жінок з фізіологічним перебігом вагітності та пологів. У вагітних, інфікованих мікобактерією туберкульозу, у цитоплазмі інвазивного цитотрофобласта базальної пластинки знижується концентрація гормону плацентарного лактогену та активується проапоптотичний протеїн ВАХ на фоні незміненої концентрації протиапоптотичного протеїну Bcl-2. Дані факти можуть пояснити недостатність гестаційної перебудови спіральних артерій матково-плацентарної ділянки при туберкульозі вагітних.

Ключові слова: туберкульоз, плацента, інвазивний цитотрофобласт.

У плаценті при туберкульозі запальний процес визначають переважно в базальній пластинці [1, 2], яка є фрагментом матково-плацентарної ділянки (МПД), що відділилася разом з послідом від матки під час пологів. Допплерометичними методами показано [3], що у хворих на туберкульоз вагітних порушується матково-плацентарний кровообіг, але морфологічні механізми цього явища досі не з'ясовані. Встановлено [4], що при туберкульозі в МПД суттєво погіршується стан клітин макрофагальної популяції – децидуоцитів. Не викликає сумнівів, що це може впливати на стан матково-плацентарного кровообігу, оскільки децидуальні клітини виробляють різноманітні регулятори функцій інших клітин МПД. Однак, відомо, що на фізіологічно необхідні гестаційні перебудови спіральних артерій МПД найбільший вплив мають інші клітини – інвазивний цитотрофобласт (ІЦТ), 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 забез-

печується адекватний потребам плоду в певний термін гестації притік материнської крові до інтервільозних просторів плаценти. Увагу науковців дедалі більше привертають процеси апоптозу клітин плаценти [2, 4-6], адже вони можуть пояснити популяційну недостатність клітин – нездатність конкретної популяції клітин виконати певну спільну функцію. Для плаценти важливими регуляторами апоптозу є протеїни сімейства Bcl-2, особливо проапоптотичний протеїн ВАХ і протиапоптотичний онкопротеїн Bcl-2 [2, 4-7]. Функцію трофобласта МПД також віддзеркалює концентрація гормону плацентарного лактогену [2].

Мета дослідження. Встановити деякі імуногістохімічні параметри стану ІЦТ запально зміненої базальної пластинки плаценти у вагітних, інфікованих мікобактерією туберкульозу (МТ).

Матеріал і методи. Проаналізовано 16 спостережень інфікування МТ вагітних та 20 плацент жінок з фізіологічним перебігом вагітності та пологів (всі плаценти терміном гестації 37-41 тиж). Досліджено основне місце локалізації специфічного

та неспецифічного запалення при туберкульозі плаценти – базальну пластинку. Особливістю забору тканини плаценти було те, що вибирали місця з найбільшою товщиною базальної пластинки. Окрім загальнооглядової методики забарвлення гістологічних зрізів гематоксиліном і еозином та методики на кислотостійкі бактерії за Циль-Нільсенем, використані імуногістохімічні методики визначення проапоптотичного протеїну VAX, протиапоптотичного протеїну Bcl-2 [5-6], гормону плацентарного лактогену [2]. Кількісні дослідження інтенсивності і характеру специфічного забарвлення проводили так. Спочатку цифровою камерою отримували цифрові копії оптичного зображення фрагментів базальної пластинки при використанні об'єктива 70^x (водна імерсія). Потім цифрові копії зображення аналізували за допомогою ліцензійної копії комп'ютерної програми "ВідеоТест-Размер 5.0" (ООО Видеотест, Россия, 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). При статистичній обробці даних після процедури прийняття гіпотези про нормальність всіх вибірок за допомогою критерію Shapiro-Wilk вираховували середню арифметичну та її похибку, а вірогідність різниці між групами дослідження визначали за допомогою двостороннього непарного критерію Стьюдента. Результати вважали вірогідними при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. У всіх 16 спостереженнях інфікування вагітних МТ мали місце ознаки запалення в базальній пластинці, зокрема, у 7 спостереженнях – вогнищеве специфічне запалення з формуванням казеозного некрозу, оточеного епітеліоїдними клітинами, лімфоцитами та поодинокими клітинами Лангганса, у 9 спостереженнях – неспецифічне запалення з осе-

редками нерегулярної форми та розмірів у вигляді лімфоїдно-макрофагальних накопичень. Здебільшого у базальній пластинці виявлені кислотостійкі бактерії.

Спіральні артерії при туберкульозі у всіх вагітних в основному не мали достатніх гестаційних перебудов і тому характеризувалися вузьким просвітом, тоді як при фізіологічній вагітності більшість артерій мали необхідні зміни в стінці і, відповідно, широкий просвіт. При туберкульозі у стінці спіральних артерій мало місце зниження кількості клітин ІЦТ в середньому у 3,8 раз, тоді як у поверхневих відділах базальної пластинки кількість клітин ІЦТ між групами спостереження не відрізнялася ($p > 0,05$).

На підставі імуногістохімічних досліджень встановлено, що в усіх плацентах цитоплазма ІЦТ різної локалізації в межах базальної пластинки проявляла чітку експресію антигену протеїну VAX, що виражалось характерною комбінацією дифузного та мікромакрогранулярного забарвлення (рис. 1). У процесі комп'ютерної мікроденситометрії встановлені такі параметри. При фізіологічній вагітності інтенсивність забарвлення становила $0,149 \pm 0,011$ відносних одиниць оптичної щільності, а при туберкульозі – $0,289 \pm 0,014$. Ці дані вказують на зростання концентрації проапоптотичного протеїну VAX у цитоплазмі ІЦТ базальної пластинки при туберкульозі. 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 туберкульозі – $27,2 \pm 1,82$.

При цьому між фізіологічною вагітністю та туберкульозом будь-яких відмінностей у середній концентрації протиапоптотичного протеїну Bcl-2 у цитоплазмі клітин ІЦТ не виявлено. Так, при фізіологічній вагітності інтенсивність забарвлення на протеїн Bcl-2 становила $0,104 \pm 0,006$ від-

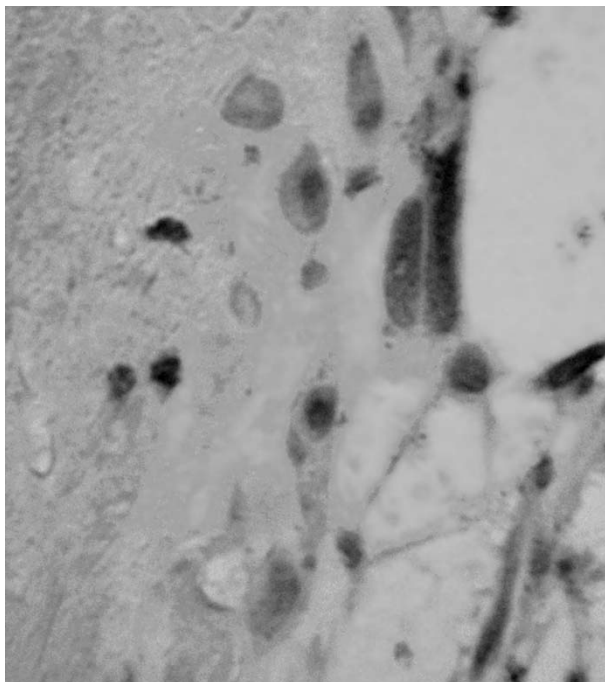


Рис. 1. Базальна пластинка плаценти вагітної, інфікованої мікобактеріями туберкульозу. Термін гестації 39 тижнів. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти протеїну BAX та візуалізацією первинних антитіл стрептавідин-біотиновим методом з використанням діамінобензидину. Дофарбовування клітинних ядер гематоксиліном Майєра. Об. 40^х, ок. 7^х.

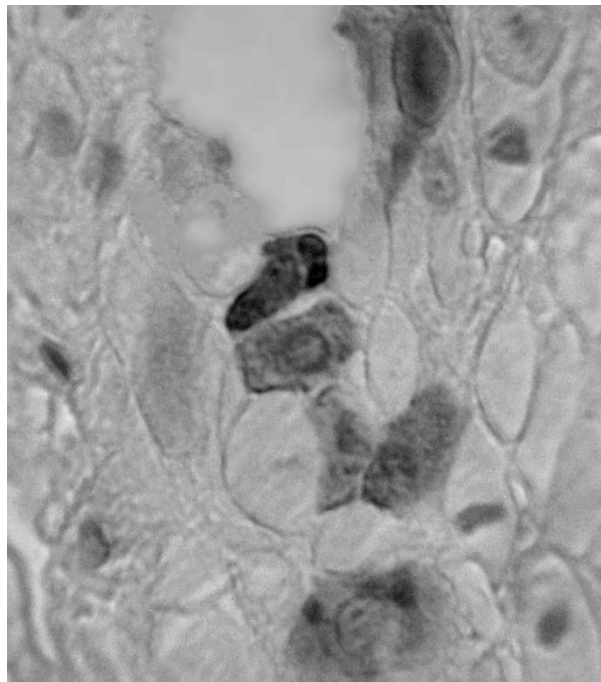


Рис. 2. Базальна пластинка плаценти вагітної, інфікованої мікобактеріями туберкульозу. Термін гестації 38 тижнів. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти плацентарного лактогену та візуалізацією первинних антитіл стрептавідин-біотиновим методом з використанням діамінобензидину. Дофарбовування клітинних ядер гематоксиліном Майєра. Об. 40^х, ок. 10^х.

носних одиниць; при туберкульозі – $0,106 \pm 0,009$ ($p > 0,05$). Оскільки протеїн Bcl-2 проявляє свою протиапоптотичну дію в основному за рахунок нейтралізації (шляхом хімічного зв'язування у гетеродимер) проапоптотичного протеїну BAX [7], то вищевказана ситуація зі зростанням активності протеїну BAX за відсутності реакції з боку протеїну Bcl-2 означає щонайменше два важливих моменти. По-перше, за вказаних умов має відбуватися надмірне відмирання клітин ЦТ. Доказом цього є зменшення числа клітин ЦТ у стінках судин спіральних артерій. З одержаних даних можна констатувати, що процеси 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. По-друге, оскільки зростання активності протеїну BAX викликає мітохондріальну дисфункцію [7], нас-

лідком 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 ЦТ (рис. 2). Встановлено, що при фізіологічній вагітності в цитоплазмі клітин ЦТ інтенсивність специфічного імуногістохімічного забарвлення на плацентарний лактоген становила $0,264 \pm 0,012$ відносних одиниць, а при туберкульозі вона була значно нижчою – $0,183 \pm 0,011$.

Висновок. У вагітних, інфікованих мікобактерією туберкульозу, у порівнянні з фізіологічною вагітністю в цитоплазмі інвазивного цитотрофобласта знижується концентрація гормону плацентарного лактогену та активується проапоптотичний протеїн BAX на фоні незміненої концентрації про-

тиапоптотичного протеїну Bcl-2. Вказані факти ураження популяції інвазивного цитотрофобласта можуть пояснити недостатність гестаційних перебудов спіральних артерій матково-плацентарної ділянки при туберкульозі вагітних.

Перспективи подальших досліджень. Одержані результати можуть бути використані для розробки алгоритму прогнозування та профілактики порушень матково-плацентарного кровообігу у вагітних, хворих на туберкульоз.

Література

1. Цинзерлинг В.А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений: Прак. рук. / В.А.Цинзерлинг, В.Ф.Мельникова. – СПб.: ЭлбисПб, 2002. – 352 с.
2. Benirschke K. Pathology of the Human Placenta / K.Benirschke, P.Kaufmann, R.N.Baergen [5 rd. ed]. – New York: Springer, 2006. – 1050 p.
3. Польова С.П. Особливості матково-плацентарно-плодового кровообігу у вагітних, хворих на туберкульоз // С.П.Польова, Л.М.Рак, А.В.Гошовська // Пробл., достиж. и перспективы развития мед.-биол. наук и прак. здравоохранения. – 2008. – Т. 144, Ч. III. – С. 209-210.
4. Гошовська А.В. Імуногістохімічні дослідження протеїну BAX у децидуоцитах базальної пластинки плаценти вагітних, інфікованих мікобактеріями туберкульозу / А.В.Гошовська, С.П.Польова, І.С.Давиденко // Бук. мед. вісник. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 23-25.
5. Давиденко І.С. Імуногістохімічний розподіл протеїнів BAX та Bcl-2 у клітинах Гофбауера плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних / І.С.Давиденко // Бук. мед. вісник. – 2005. – Т. 9, № 3. – С. 88-91.
6. Апоптоз у клітинах матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних / І.С.Давиденко, В.П.Пишак, М.Ю.Коломоєць [та ін.] // Клін. анат. та опер. хірургія. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 13-19.
7. Burlacu A. Regulation of apoptosis by Bcl-2 family proteins / A.Burlacu // J. Cell. Mol. Med. – 2003. – Vol. 7, № 3. – P. 249-257.

СОСТОЯНИЕ ИНВАЗИВНОГО ЦИТОТРОФОБЛАСТА БАЗАЛЬНОЙ ПЛАСТИНКИ ПЛАЦЕНТЫ БЕРЕМЕННЫХ, ИНФИЦИРОВАННЫХ МИКОБАКТЕРИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗА

Резюме. Иммуногистохимическими и гистологическими методами изучено 16 наблюдений инфицирования микобактерией туберкулеза беременных и 20 плацент женщин с физиологическим течением беременности и родов. У беременных, инфицированных микобактерией туберкулеза, в цитоплазме инвазивного цитотрофобласта базальной пластинки имеет место снижение концентрации гормона плацентарного лактогена, активизация проапоптотического протеина BAX на фоне неизменной концентрации противоапоптотического протеина Bcl-2. Указанные факты могут объяснить недостаточность гестационной перестройки спиральных артерий маточно-плацентарной области при туберкулезе беременных.

Ключевые слова: туберкулез, плацента, инвазивный цитотрофобласт.

THE STATE OF INVASIVE CYTOTROPHOBLAST OF THE BASAL PLATE OF THE PLACENTA OF GRAVIDAS INFECTED WITH TUBERCULOUS MYCOBACTERIUM

Abstract. Sixteen observations of tuberculous mycobacterium infecting of gravidas and placentas of women with a physiological course of pregnancy and labor have been studied by means of immunohistochemical and histologic methods. The concentration of the hormone of placental lactogen is reduced and proapoptotic BAX protein is activated against a background of an unchanged concentration of antiapoptotic protein Bcl-2. These facts may explain a deficiency of gestational rebuilding of the spiral arteries of the uterine-placental region in case of gravidas' tuberculosis.

Key words: tuberculosis, placenta, invasive cytotrophoblast.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла 28.11.2008 р.

Рецензент – проф. І.С.Давиденко (Чернівці)