

УДК 618.3-091:618.3

**Д.О. Кондря***Кафедра акушерства і гінекології (зав. – проф. О.М. Юзько) ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці*

## ЗМІНИ ГОРМОНІВ ТРОФОБЛАСТУ ПРИ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ

**Резюме. Резюме.** Проведені імуногістохімічні кількісні дослідження гормонів трофобласта хоріальних ворсин у ранні терміни гестації (5-8 тижнів). Встановлено, що може розвиватися два типа плацентарної недостатності, спільними рисами яких є зниження васкуляризації хоріальних ворсин. Перший тип характеризується зниженням концентрації хоріонічного гонадотропіну та плацентарного лактогену у трофобласті, морфологічними проявами гальмування розвитку хоріальних ворсин з підсиленням утворенням цитотрофобласта хоріальних ворсин. Другий тип проявляється зростанням концентрації вказаних гормонів у трофобласті та зниженням процесів утворення цитотрофобласта хоріальних ворсин.

**Ключові слова:** хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген, трофобласт хоріальних ворсин.

Гормони трофобласта хоріальних ворсин (ХВ) плаценти відіграють значну роль у процесах формування структур та функцій плоду [1] і тому їх кількісна оцінка може слугувати важливим критерієм плацентарної недостатності. Імуногістохімічними методами можна ефективно вивчати такі гормони трофобласта як хоріонічний гонадотропін (ХГТ) [2] та плацентарний лактоген (ПЛГ) [3]. Рівень вказаних гормонів впливає не тільки на антропологічні параметри та функціональний стан у плода [4], але і відіграє суттєву роль у формуванні структур самої плаценти, зокрема, її ХВ, причому вважається, що ХГТ має більше клінічне значення у ранні терміни гестації, а ПЛГ – у пізні.

**Мета дослідження:** з'ясувати концентрації хоріонічного гонадотропіну та плацентарного лактогену у трофобласті хоріальних ворсин плаценти в ранні терміни гестації у вагітних з невиношуванням.

**Матеріал і методи.** Досліджували матеріал довільних викиднів 5-8 тижнів гестації, у вагітних з невиношуванням (28 спостережень – основна група). Контролем слугував аналогічний за терміном вагітності матеріал абортів від практично здорових жінок за соціальними показаннями (16 випадків). Матеріал фіксували 22 год у 10% розчині нейтрального формаліну, який після зневоднювання у висхідній батареї етанолу заливали в парафін. На парафінованих зрізах стандартної товщини (5 мкм) вивчали імуногістохімічні реакції з первинними антитілами виробника DakoCytomation (Denmark-USA) проти двох гор-

монів плаценти – ХГТ та ПЛГ. За допомогою мікроскопа ЛЮМАМ-Р8 та цифрової камери Olympus C740UZ оптичні зображення ХВ переводили у цифрові з вимірюванням зондовим методом показника “оптична щільність” (метод комп'ютерної мікроденситометрії) в позитивно забарвлених ділянках цитоплазми трофобласта ХВ [5].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Місця вмісту гормонів ХГТ та ПЛГ за результатами застосування імуногістохімічного методу ідентифікували за коричневим забарвленням, яке мало дрібногранулярний характер та поміж всіх структур ХВ виявлялося виключно в цитотрофобласті та синцитіотрофобласті. Гранули у цитотрофобласті мали приблизно вдвічі слабше забарвлення ніж у синцитіотрофобласті, що, напевно, віддзеркалює ступінь дозрівання трофобласта від його менш зрілої форми – цитотрофобласта до більш зрілої – синцитіотрофобласта. Загальна інтенсивність забарвлення мала різну виразність як серед різних ХВ в межах кожного спостереження так і в середньому від спостереження до спостереження. Оптична щільність забарвлення на ХГТ у трофобласті ХВ у контрольній групі становила  $0,215 \pm 0,0024$  ум.од. з діапазоном 0,196-0,234 ум.од. В основній групі оптична щільність забарвлення на ХГТ становила  $0,213 \pm 0,0119$  ум.од. з діапазоном 0,087-0,338 ум.од. Аналіз гістограм в основній групі виявив двогорбий розподіл даних з великим провалом у центрі, який як раз і відповідав діапазону контрольної групи.

Отже, встановлено, що значні коливання по-

© Кондря Д.О., 2015

казника “оптична щільність” щодо вмісту ХГТ у трофобласті ХВ в основній групі насправді обумовлені двома різновидами патології, одна з яких супроводжується зменшенням концентрації ХГТ (13 спостережень – основна група А), а інша – навпаки, її зростанням (15 спостережень – основна група Б). Зокрема, у групі А оптична щільність забарвлення на ХГТ становила  $0,136 \pm 0,0068$  ум.од. з діапазоном  $0,087-0,185$  ум.од., у групі В -  $0,291 \pm 0,0061$  ум.од. з діапазоном  $0,244-0,338$  ум.од. Для ілюстрації наведених кількісних даних наводяться приклади мікрофотографій спостережень щодо ХГТ контрольної групи (рис. 1), основної групи А (рис. 2) та основної групи Б (рис. 3). Щодо ПЛГ були виявлені такі ж закономірності як і для ХГТ, причому відмічалася абсолютна позитивна кореляція між вмістом обох гормонів, тобто всі спостереження вмісту ХГТ нижче норми (контролю) відповідали вмісту нижче норми ПЛГ і навпаки.

Зокрема, оптична щільність забарвлення цитоплазми цитотрофобласта при імуногістохімічному визначенні ПЛГ становила: у контрольній групі  $0,201 \pm 0,0025$  ум. од. з діапазоном  $0,182-$

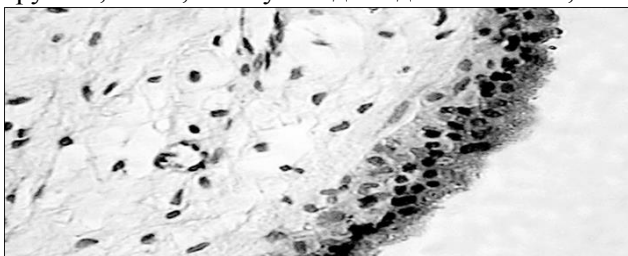


Рис. 1. Контроль. Аборт за соціальними показаннями, 8 тижнів гестації. Імуногістохімічне визначення хоріонічного гонадотропіну

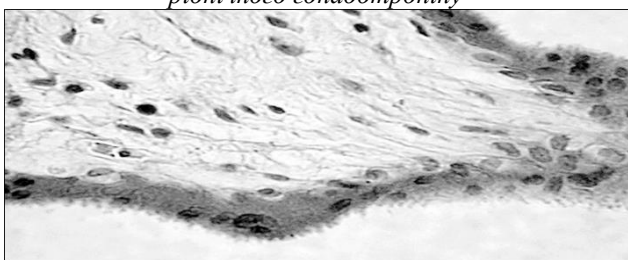


Рис. 2. Матеріал викидня в 8 тижнів гестації. Основна група А. Імуногістохімічне визначення хоріонічного гонадотропіну

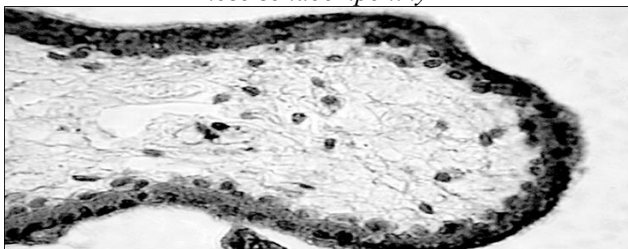


Рис. 3. Матеріал викидня в 8 тижнів гестації. Основна група Б. Імуногістохімічне визначення хоріонічного гонадотропіну

$0,220$  ум.од., в основній групі А –  $0,121 \pm 0,0064$  ум.од. з діапазоном  $0,074-0,167$  ум.од., в основній групі Б –  $0,315 \pm 0,0085$  ум.од. з діапазоном  $0,249-0,380$  ум.од. Гістопатологічні дослідження основних груп виявили певні закономірності. Так, у основній групі А (з низькою концентрацією ХГТ та ПЛГ у трофобласті ХВ) відмічалася морфологічні особливості ХВ, які вказували на гальмування процесів їх дозрівання. Зокрема, порівняно з контрольними показниками зафіксовано знижену середню кількість кровоносних судин на одну ХВ до  $1,2 \pm 0,07$  (у контрольній групі –  $2,1 \pm 0,05$ ;  $p < 0,001$ ), потовщення трофобласта до  $21,2 \pm 0,47$  мкм (у контролі –  $16,6 \pm 0,39$  мкм;  $p < 0,001$ ), більшу середню кількість клітин цитотрофобласта на одну ХВ -  $37,2 \pm 0,83$  (проти  $33,9 \pm 0,97$  у групі контролю;  $p = 0,016$ ). У основній групі Б (з підвищеною концентрацією ХГТ та ПЛГ у трофобласті) також, як і основній групі А зменшена середня кількість кровоносних судин на одну ХВ до  $1,6 \pm 0,08$  ( $p = 0,002$ ), але товщина трофобласта була меншою ( $15,0 \pm 0,32$ ;  $p = 0,012$ ), при цьому і мало місце зниження середньої кількості клітин цитотрофобласта на одну ХВ до  $21 \pm 0,85$  ( $p < 0,001$ ). Тоді, коли зниження загальної товщини трофобласта легко пояснити зниженням середньої кількості клітин цитотрофобласта на одну ХВ, то зменшення кількості кровоносних судин у ХВ в обох основних групах дослідження потребує в подальшому окремого аналізу. Низька концентрація ХГТ та ПЛГ призводить до порушення продукції клітинами ХВ васкулярного ендотеліального фактору росту, що і викликає порушення процесів фізіологічного утворення кровоносних судин ХВ. Щодо спостережень збільшеної концентрації ХГТ та ПЛГ у трофобласті ХВ можна припустити, що для нормального перебігу процесів ангіо- та васкулогенезу в ХВ потрібен не тільки VEGF, а ще інші молекулярні фактори, які виробляються цитотрофобластом ХВ в недостатній кількості, що відбувається, можливо, з причини простого зменшення кількості названих клітин [2]. Обидва варіанти описаної патології щодо ХГТ та ПЛГ (менша та більша їх концентрація у трофобласті ХВ) поєднано з певною морфологічною картиною, на нашу думку, є молекулярно-структурною основою відповідно двох типів плацентарної недостатності у ранні терміни гестації.

**Висновок.** У ранні терміни гестації (5-8 тижнів) у вагітних з невиношуванням може розвиватися два типи плацентарної недостатності, спільними рисами яких є зниження васкуляризації хоріальних ворсин. Перший тип характеризується

зниженням концентрації хоріонічного гонадотропіну та плацентарного лактогену у трофобласті, морфологічними проявами гальмування розвитку хоріальних ворсин з підсиленням утворенням цитотрофобласта хоріальних ворсин. Другий тип проявляється зростанням концентрації вказаних гормонів та зниженням процесів утворення цитотрофобласта хоріальних ворсин.

**Перспектива подальших досліджень.** Встановити кореляційні концентрації хоріонічного гонадотропіну та плацентарного лактогену у трофобласті хоріальних ворсин із вмістом цих гормонів у крові вагітних з невиношуванням, а також у дослідженнях молекулярних механізмів порушеного ангіо- та васкулогенезу хоріальних ворсин в зв'язку із змінами концентрацій вказаних гормонів.

#### Список використаної літератури

1. Заболотна М.Л. Пролактин, хоріонічний гонадотропін, кортизол та простагландин E2 в крові вагітних з галактореєю при недоношуванні вагітних / М.Л. Заболотна // ПАГ. – 2003. – № 1. – С. 89-91.
2. Zygmunt M. HCG increases trophoblast migration in vitro via the insulin-like growth factor-II/mannose-6 phosphate receptor / M. Zygmunt, T. McKinnon, F. Herr // *Mol. Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 11. – P. 261-267.
3. Каліновська І.В. Оцінка ендокринної функції плаценти і фетоплацентарного комплексу / І.В. Каліновська, О.В. Кравченко Р.М. Ніцович // *Клін. анатом. та оператив. хірург.* – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 91-95.
4. Шмагель К.В. Плацентарний лактоген: функції, клінічне значення / К.В. Шмагель, В.А. Черешнев // *Акушер. и гинеколог.* – 2003. – № 3. – С. 9-12.
5. Charlock-Jones D.S. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation / D.S. Charlock-Jones, P. Kaufmann, T.M. Mayhew // *Placenta.* – 2004. – Vol. 25. – P. 103-113.

#### ИЗМЕНЕНИЯ ГОРМОНОВ ТРОФОБЛАСТА ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

**Резюме.** Проведенные иммуногистохимические количественные исследования гормонов трофобласта хориальных ворсин в ранние сроки гестации (5-8 недель). Установлено, что может развиваться два типа плацентарной недостаточности, общими чертами которых есть снижение васкуляризации хориальных ворсин. Первый тип характеризуется снижением концентрации хорионического гонадотропина и плацентарного лактогена в трофобласте, морфологическими проявлениями торможения развития хориальных ворсин с усиленным образованием цитотрофобласта хориальных ворсин. Второй тип проявляется возрастанием концентрации указанных гормонов в трофобласте и снижением процессов образования цитотрофобласта хориальных ворсин.

**Ключевые слова:** хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген, трофобласт хориальных ворсин.

#### CHANGES OF TROPHOBLAST HORMONES IN CASE OF MISCARRIAGE

**Abstract.** Immunohistochemical quantitative investigations of trophoblast hormones of the chorionic villi were conducted at early stages of gestation (5-8 weeks). Two types of placental insufficiency were found to develop, and their common signs are decreased vascularization of the chorionic villi. The first type is characterized by a decreased concentration of chorionic gonadotropin and placental lactogen in the trophoblast, morphological signs of inhibited development of chorionic villi with increased formation of cytotrophoblast of the chorionic villi. The second type is demonstrated by increasing of concentration of these hormones in the trophoblast and decreasing of the processes of cytotrophoblast formation of the chorionic villi.

**Key words:** chorionic gonadotropin, placental lactogen, trophoblast of chorionic villi.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла 23.06.2015 р.

Рецензент – проф. Кравченко О.В. (Чернівці)