

©Ф. О. Ханча

Донецький національний медичний університет, м. Лиман

ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ МАРКЕРА ЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ КЛІТИН CD34 У СУДИННОМУ РУСЛІ ВІЛЛЬОЗНОГО ДЕРЕВА ПЛАЦЕНТИ ПРИ ВАГІТНОСТІ, ІНДУКОВАНИЙ У ЦИКЛІ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Мета дослідження – вивчити особливості експресії маркера ендотеліальних клітин CD34 в судинному руслі вільозного дерева плаценти при доношеній вагітності після ДРТ.

Матеріали та методи. Матеріалом стали 65 плацент групи ДРТ від одноплідних доношених вагітностей, індукованих у циклах штучного запліднення, і 30 плацент від одноплідних доношених вагітностей після природної концепції в умовно здорових жінок. Плаценти групи ДРТ було розподілено на 2 підгрупи: від породілей із вилікуваним первинним безпліддям (n=33) і від породілей із вилікуваним вторинним безпліддям (n=32). За допомогою імуногістохімічних методів оцінювали площу експресії та оптичну щільність CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент.

Результати дослідження та їх обговорення. Найбільша площа експресії CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент спостерігалася в групі контролю і склала (9,49±0,47) %, в плацентах від жінок із вилікуваним первинним безпліддям вона була нижчою в 1,11 раза ((8,51±0,17) %, p<0,01) і з вилікуваним вторинним безпліддям – в 1,29 раза ((7,34±0,15) %, p<0,01). У свою чергу, площа експресії CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент від породілей із вилікуваним первинним безпліддям перевищувала таку від породілей із вторинним безпліддям в 1,16 раза (p<0,01). Найбільша оптична щільність експресії CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент відмічалася в жінок із вилікуваним первинним безпліддям – (0,22±0,01) ум. од., яка перевищувала аналогічну в пацієток із вторинним безпліддям ((0,19±0,01) ум. од.) в 1,33 раза (p<0,01) і в контролі ((0,20±0,01) ум. од.) – в 1,25 раза (p<0,01). Отримані дані схожі з результатами дослідження плацент від жінок із вагітністю після ДРТ та ранніми передчасними пологами, де спостерігалася висока частота диспластичних процесів із проявами альтерації, дисоційованим дозріванням ворсин вільозного дерева, склерозом строми ворсин, дисциркуляторними порушеннями та достовірним зниженням площі експресії CD34. Власні та літературні дані свідчать про те, що в плацентах жінок з індукованою в циклах ДРТ вагітністю мають місце порушення васкуляризації ворсинчастого хоріона зі змінами експресії CD34 різного ступеня вираження, які спостерігаються як при недоношеній, так і доношеній, як при першій, так і при повторній вагітності. Це вимагає проведення під час гестації відповідних лікувально-профілактичних заходів.

Висновки. Особливостями продукції CD34 в когорті жінок з вилікуваним в циклах ДРТ первинним безпліддям і доношеною вагітністю є зниження площі його експресії з одночасним збільшенням інтенсивності імунозабарвлення, а в когорті жінок з вилікуваним вторинним безпліддям – зниження площі експресії з інтенсивністю, яка не відрізняється від фізіологічної.

Ключові слова: безпліддя; допоміжні репродуктивні технології; вагітність; плацента; ворсинчастий хоріон; васкуляризація; ендотелій; CD 34.

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРА ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК CD34 В СОСУДИСТОМ РУСЛЕ ВИЛЛЕЗНОГО ДЕРЕВА ПЛАЦЕНТЫ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ В ЦИКЛЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Цель исследования – изучить особенности экспрессии маркера эндотелиальных клеток CD34 в сосудистом русле виллезного дерева плаценты при доношенной беременности после ВРТ.

Материалы и методы. Материалом стали 65 плацент группы ВРТ от одноплодных доношенных беременностей, индуцированных в циклах искусственного оплодотворения, и 30 плацент от одноплодных доношенных беременностей после естественной концепции в условно здоровых женщин. Плаценты группы ВРТ были распределены на 2 подгруппы: от рожениц с излеченным первичным бесплодием (n=33) и с излеченным вторичным бесплодием (n=32). С помощью иммуногистохимических методов оценивали площадь экспрессии и оптическую плотность CD34 в ворсинчатом хорионе плацент.

Результаты исследования и их обсуждение. Наибольшая площадь экспрессии CD34 в ворсинчатом хорионе плацент наблюдалась в группе контроля и составила (9,49±0,47) %, тогда как в плацентах от женщин с излеченным первичным бесплодием она была ниже в 1,11 раза ((8,51±0,17) %, p<0,01) и с излеченным вторичным бесплодием – в 1,29 раза ((7,34±0,15) %, p<0,01). В свою очередь, площадь экспрессии CD34 в ворсинчатом хорионе плацент от рожениц с излеченным первичным бесплодием превышала таковую от рожениц с вторичным бесплодием в 1,16 раза (p<0,01). Наибольшая оптическая плотность экспрессии CD34 в ворсинчатом хорионе плацент отмечалась у женщин с излеченным первичным бесплодием – (0,22±0,01) усл. ед., которая превышала аналогичную у пациенток с вторичным бесплодием ((0,19±0,01) усл. ед.) в 1,33 раза (p<0,01) и в контроле ((0,20±0,01) усл. ед.) – в 1,25 раза (p<0,01). Полученные данные схожи с результатами исследования плацент от женщин с беременностью после ЭКО и ранними преждевременными родами, где наблюдалась высокая частота диспластических процессов с проявлениями альтерации, диссоциированных созреванием ворсин виллезного дерева, склерозом строми ворсин, дисциркуляторными нарушениями и достоверным снижением площади экспрессии CD34. Собственные и литературные данные свидетельствуют о том, что в плацентах женщин с индуцированной в циклах ВРТ беременностью имеют место нарушения васкуляризации ворсинчатого хориона с изменениями экспрессии CD34 разной степени выраженности, которые наблюдаются как при недоношенной, так и доношенной, как при первой, так и при повторной беременности. Это требует проведения во время гестации соответствующих лечебно-профилактических мероприятий.

Выводы. Особенности продукции CD34 в плацентах женщин с излеченным в циклах ВРТ первичным бесплодием и

доношеної вагітністю являється зниження площі його експресії з одночасним збільшенням інтенсивності імунного окрашування, а в плацентах жінок з ліквідованим вторинним безпліддям – зниження площі експресії з інтенсивністю, не відмінною від фізіологічної.

Ключевые слова: безпліддя; допоміжні репродуктивні технології; вагітність; плацента; ворсинчатий хорион; васкуляризація; ендотелій; CD 34.

PECULIARITIES OF MARKER EXPRESSION OF CD34 ENDOTHELIAL CELLS IN THE VASCULAR LEVEL OF THE VILLOUS TREE PLACENTA DURING PREGNANCY INDUCED IN THE CYCLE OF AUXILIARY REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

The aim of the study – to learn the features of CD34 endothelial cell marker expression in the vascular bed of the placental villous tree in full-term pregnancy after ART.

Materials and Methods. The material was 65 placentas of the ART group from singleton full-term pregnancies induced in cycles of fertilization *in vitro*, and 30 placentas from singleton full-term pregnancies after natural conception in relatively healthy women. The placentas of the ART group were divided into 2 subgroups: from women in labor with cured primary infertility ($n = 33$) and from cured secondary infertility ($n = 32$). Immunohistochemical methods were used to assess the expression area and optical density of CD34 in the villous chorion of the placenta.

Research and Discussion. The largest area of CD34 expression in the villous chorion of the placenta was observed in the control group and amounted to $(9.49 \pm 0.47) \%$, in the placentas of women with cured primary infertility, it was lower by 1.11 times $(8.51 \pm 0.17) \%$, $p < 0.01$ and with cured secondary infertility – 1.29 times $(7.34 \pm 0.15) \%$, $p < 0.01$. In turn, the area of CD34 expression in the villous chorion of the placenta from women with cured primary infertility exceeded that from women with secondary infertility 1.16 times ($p < 0.01$). The highest optical density of CD 34 expression in the villous chorion of the placenta was observed in women with cured primary infertility – (0.22 ± 0.01) conventional units, which exceeded that in patients with secondary infertility (0.19 ± 0.01) conventional units 1.33 times ($p < 0.01$) and in the control (0.20 ± 0.01) conventional units – 1.25 times ($p < 0.01$). The obtained data are similar to the results of placental studies in women with pregnancy after ART and early preterm birth, where there was a high frequency of dysplastic processes with alteration, dissociated maturation of villous villi, sclerosis of the villous stroma, dyscirculatory disorders and significant reduction. Our own and published data indicate that in the placentas of women with pregnancy induced in ART cycles, there are violations of the vascularization of the chorionic villus with changes in the expression of CD34 of varying severity, which are observed both in premature and full-term, both during the first and during the second pregnancy. This requires the implementation of appropriate treatment and prevention measures during gestation.

Conclusions. Features of CD34 production in the cohort of women with primary infertility and full-term pregnancy cured in ART cycles are a decrease in its expression area with a simultaneous increase in the intensity of immunostaining, and in a cohort of women with cured secondary infertility – a decrease in expression area with intensity not different from physiology.

Key words: infertility; assisted reproductive technologies; pregnancy; placenta; chorionic villus; vascularization; endothelium; CD 34.

ВСТУП. Завдяки передовим технологіям і кількості існуючих репродуктивних центрів, у всьому світі в результаті процедур ДРТ народжується все більше дітей. У країнах із високим рівнем доходу на вагітності після ДРТ припадає від 1,5 до 5,9 % всіх пологів [1, 2].

ДРТ включають процедури і дії, не характерні для репродукції *in vivo*. Крім того, процедури ДРТ відбуваються, коли гамети й ембріони зазнають значного епігенетичного репрограмування. Окиснювальний, термічний і механічний стрес, викликаний процедурами ДРТ, може впливати на біологічні процеси росту, розвитку і функціонування плаценти з потенційно довгостроковими наслідками для здоров'я потомства [3, 4].

Вагітність після ДРТ має більш високий ризик несприятливих акушерських ускладнень, включаючи гестаційний цукровий діабет, гестаційну гіпертензію, відшарування плаценти, передчасний розрив плодових оболонок, передчасні пологи, багатоводдя, багатопліддя, низьку масу тіла при народженні, уроджені вади розвитку, післяпологову кровотечу [5–11]. Зростаюча кількість доказів підтримує гіпотезу про те, що різні несприятливі наслідки вагітності, які спостерігаються після ДРТ, відбуваються через неоптимальну плацентажію, викликану аномальною функцією трофобласта [5, 6, 9]. Автори при цьому виявляють зміни на ультраструктурному рівні, патологічні зміни у функціях плацентарних генів, але значна увага в основному приділяється процесам імплантації та раннього ембріонального періоду [12–16]. Даних про функціо-

нальну та структурну організацію плаценти при вагітності після ДРТ на доношеному терміні дуже небагато.

Відповідно до проведених досліджень Y. Zhang зі співавт. (2011) з вивчення структури плацент після проведення ДРТ, було встановлено, що в плацентах після ДРТ відбувається значне зменшення і зниження щільності синцитіотрофобласта, а також збільшення числа вакуолей у мікроворсинках [17]. При цьому зменшується протяжність плацентарного бар'єру. Це негативно відбивається на трансплацентарному метаболізмі. Використання генетичного мікроматричного аналізу показало зміни в генах, пов'язаних із регулюванням трансплацентарного обміну в плацентах після ДРТ [12, 17].

Одним із важливих параметрів функціональної активності плаценти є васкуляризація ворсинчастого хориона, яка оцінюється за характером експресії ендотеліального маркера CD34. CD34 – маркер раннього диференціювання клітин-попередників гемопоезу, ендотеліальних клітин. Доведена індукуюча роль ендотеліальних молекул адгезії в процесі цитотрофобластичної інвазії [18]. Підвищення або зменшення експресії цього маркера свідчить про патологічні зміни в мікроциркуляторному руслі ворсинчастого хориона.

CD34 візуалізує ендотеліальне вистелення судин усіх типів: широких артеріол та венул у складі опорних ворсин, другого і третього порядку та проміжних гілок. У проміжних і термінальних гілках в 25–30 % ворсин виявляють так звані синцитіокапілярні мембрани. Ворсини

характеризуються зближенням, синцитіотрофобласт при цьому стоншений і формує найтонші ділянки плацентарного бар'єру, які забезпечують максимальну дифузійну здатність плаценти наприкінці вагітності [19].

Лікування методами ДРТ зазвичай проводиться у жінок більш старшого віку. Відповідно до проведених досліджень вік жінки має прямий вплив на площу експресії маркера CD34, при цьому найменші показники експресії спостерігалися у жінок, старших сорока років [20].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчити особливості експресії маркера ендотеліальних клітин CD34 в судинному руслі вільозного дерева плаценти при доношеній вагітності після ДРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Матеріалом для дослідження стали 65 плацент групи ДРТ від одноплідних доношених вагітностей, індукованих у циклах штучного запліднення, і 30 плацент від одноплідних доношених вагітностей після природної концепції в умовно соматично і гінекологічно здорових жінок.

Плаценти групи ДРТ були розподілені на 2 підгрупи: підгрупа I – плаценти від породілей із вилікуванням первинним безпліддям ($n=33$); підгрупа II – плаценти від породілей із вилікуванням вторинним безпліддям ($n=32$). Серед плацент групи контролю 15 (50,00 %) були після першої одноплідної доношеної вагітності, 15 (50,00 %) – після повторної одноплідної доношеної вагітності.

Із дослідження були виключені плаценти від недоношеної (менше за 37 тижнів) і перенесеної вагітності (більше за 41 тиждень), інфіковані плаценти, плаценти від жінок з аутоімунними та ендокринними захворюваннями, плаценти від вагітності, індукованої у зв'язку з чоловічим фактором безпліддя.

Із відібраних для дослідження плацент вирізали по 5 шматочків невеликих розмірів (0,5 см×0,5 см×0,5 см) із крайової, парацентральної і центральної зони. Фіксацію матеріалу проводили в 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну з рН 7,4 протягом доби. Отримані зразки збездводнювали в спиртах зростаючої концентрації (70–96 %), заливали в рідкий парафін, виготовляли парафінові блоки. Парафінові зрізи товщиною 4–5 мкм фарбували гематоксилином та еозином, вивчали за допомогою світлової мікроскопії. Оцінювали морфологію амніотичної оболонки, хоріальної і базальної пластин, крайової зони, ворсин хоріона і стан міжворсинчастого простору.

Для імуногістохімічної (ІГХ) оцінки експресії в ендотеліальних клітинах судинного компонента ворсинчастого хоріона ендотеліального маркера CD34 використовували мишачі моноклональні антитіла (MAT) до CD34 (Dako, клон QVEnd-10, титр 1:25). Як вторинні антитіла застосовували антитіла, кон'юговані з пероксидазою (універсальний набір EnVision Flex, High pH, Dako). Мікропрепарати досліджували під мікроскопом AX70 Provis («Olympus», Японія) за допомогою програми аналізу зображення Analysis 3.2 Pro (Soft Imaging, Німеччина) відповідно до рекомендацій виробника програмного забезпечення. Фотозйомку здійснювали цифровим апаратом C2000 ZOOM Olympus Dp-Soft.

Кількісну оцінку результатів імуногістохімічної реакції проводили в 5 полях зору для кожного мікропрепарата. Оцінювали площу експресії та оптичну щільність CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент. Розрахунок відносної

площі експресії CD34 проводили як відношення площі, займаної імунопозитивними клітинами, до загальної площі клітин у полі зору і визначали у відсотках. Оптичну щільність експресії виявлених продуктів вимірювали в умовних одиницях. Перший показник показував експресію CD34 у клітинній популяції, другий показник – в окремих клітинах.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням загальноприйнятих параметричних методів із використанням стандартного пакета «Microsoft Excel» і пакета прикладних програм «Statistica For Windows» версія 6.0, StatSoft Inc. Проводили підрахунок середнього значення (M), помилки стандартного відхилення (SE), оцінку міжгрупових відмінностей значень із використанням t-критерію Стьюдента. Для аналізу спряження ознак, порівняння частот подій використовували χ^2 -критерій. Статистично значущими приймалися відмінності при $p<0,05$ (95,0 % рівень значущості).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Середній вік породілей групи ДРТ склав ($33,86\pm 0,50$) року і вірогідно не відрізнявся від такого в групі контролю – ($33,87\pm 0,54$) року. Однак у підгрупі I із вилікуванням первинним безпліддям середній вік породілей був ($32,81\pm 0,67$) року, а у підгрупі II із вилікуванням вторинним безпліддям вірогідно більшим – ($34,88\pm 0,70$) року ($p<0,04$). Жінки групи ДРТ лікувалися з приводу безпліддя у середньому впродовж ($5,71\pm 0,30$) року, в тому числі в підгрупі I – впродовж ($5,91\pm 0,48$) року, у підгрупі II – ($5,52\pm 0,38$) року ($p>0,05$). Середня кількість вагітностей на одну жінку в підгрупі II і в контролі не мала статистично значущих відмінностей ($0,73\pm 0,18$ і $0,87\pm 0,19$). Термін гестації на момент пологів у підгрупі I становив ($38,72\pm 0,20$) тижня, у підгрупі II – ($38,73\pm 0,33$) тижня, у групі K – ($38,80\pm 0,23$) тижня і не мав статистично значущої різниці.

Стан вільозного дерева – один із важливих критеріїв повноцінності плаценти. У плацентах групи ВРТ спостерігали збільшення генерацій проміжних зрілих і незрілих ворсин, характерних для більш ранніх термінів вагітності. Зміни в мікроциркуляторному руслі ворсин хоріона мали різний ступінь вираження – від слабкого до помірного та вираженого (рис. 1).

У досліджуваних плацентах групи ВРТ спостерігали такі інволюційно-дистрофічні зміни, такі як старі білі інфаркти, синцитіокапілярні мембрани в термінальних ворсинах хоріона, синцитіальні вузлики і бруньки, відкладення фібриноїду в інтравільозному просторі та солей кальцію в масах фібриноїду (рис. 2).

Позитивне імунозабарвлення з MAT до CD34 спостерігали у всіх препаратах в ендотелії капілярів ворсинчастого хоріона (рис. 3).

Встановлено, що ендотелій капілярів ворсинчастого хоріона у жінок із вилікуванням безпліддям у циклах ДРТ був менш залучений в експресію CD34, ніж у контролі.

Найбільша площа експресії CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент спостерігалася в групі контролю і склала ($9,49\pm 0,47$) %, у підгрупі з вилікуванням первинним безпліддям вона була нижчою в 1,11 раза ($(8,51\pm 0,17)$ %, $p<0,01$) і в підгрупі з вилікуванням вторинним безпліддям меншою в 1,29 раза ($(7,34\pm 0,15)$ %, $p<0,01$). У свою чергу, площа експресії CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент у підгрупі I перевищувала таку в підгрупі II в 1,16 раза ($p<0,01$).

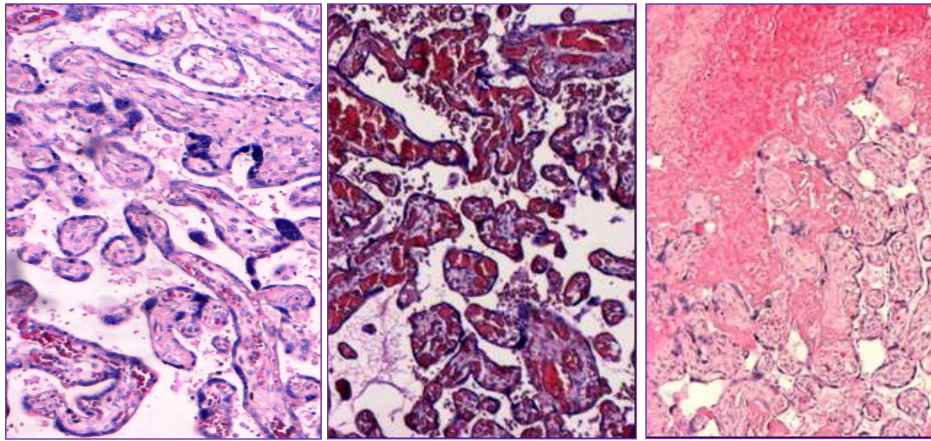


Рис. 1. Циркуляторні зміни у ворсинчастому хоріоні від породілей із вилікуваним безпліддям у циклах ДРТ і доношеній вагітності: А – помірно виражений ступінь; Б – виражений ступінь; В – міжворсинчастий тромб, оточений деякою кількістю некротизованих ворсин, замуrowаних у фібрин. Фарбування гематоксилином та еозином. Збільшення $\times 30$.

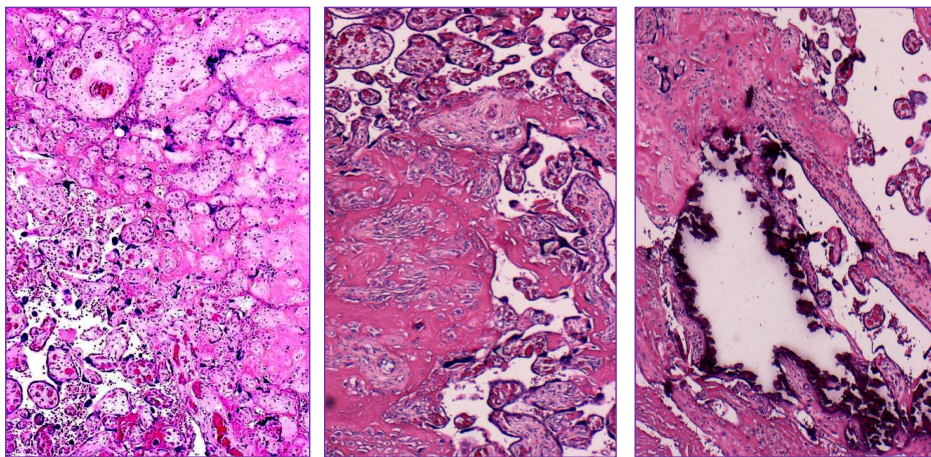


Рис. 2. Мікропрепарати зразків плацент з інволюційно-дистрофічними змінами від породілей із вилікуваним безпліддям у циклах ДРТ і доношеній вагітності: А – старі білі інфаркти з некротизованими, позбавленими синцитією, склеєними між собою рясним відкладенням фібриноїду вторинними ворсинами, у великих стовбурових ворсинах тромбоз судин, у деяких – облітерація судин. По периферії інфаркту визначаються збережені ворсини з наявністю синцитіальних бруньок, різким повнокрів'ям; Б – групи замуrowаних у фібриноїд ворсин із втратою синцитіотрофобласта, термінальні ворсини з наявністю синцитіальних вузликів; В – відкладення депозитів солей кальцію. Фарбування гематоксилином та еозином. Збільшення $\times 30$.

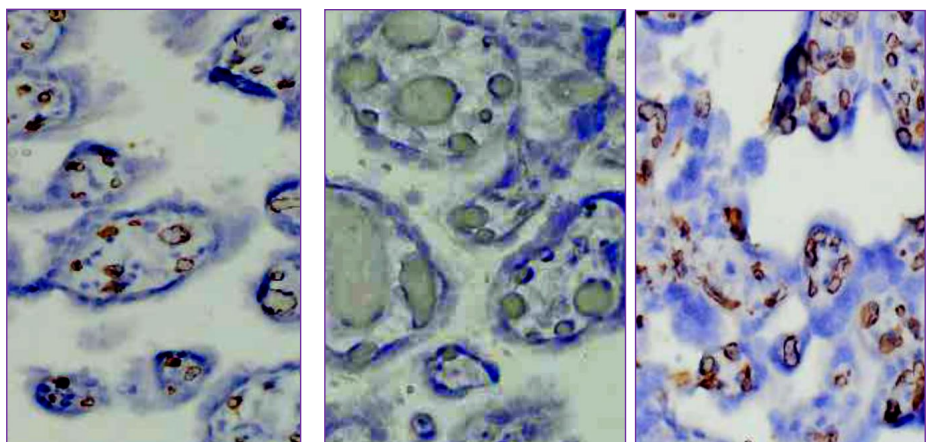


Рис. 3. Експресія CD34 в ендотелії капілярів ворсинчастого хоріона плацент: А – у породіллі П. віком 33 роки з вилікуваним у циклі ДРТ первинним безпліддям; Б – у породіллі Н. віком 32 роки з вилікуваним у програмі ДРТ вторинним безпліддям; В – у породіллі М. віком 34 роки контрольної групи. ІГХ із МАТ до CD34, $\times 150$.

Найбільша оптична щільність експресії CD 34 у ворсинчастому хоріоні плацент відмічалася в жінок із вилікуваним первинним безпліддям – $(0,22 \pm 0,01)$ ум. од., яка перевищувала аналогічну у пацієнток із вторинним безпліддям $((0,19 \pm 0,01)$ ум. од.) в 1,33 раза ($p < 0,01$) і в контролі $((0,20 \pm 0,01)$ ум. од.) – в 1,25 раза ($p < 0,01$).

При використанні методів ДРТ, у зв'язку із застосуванням великої кількості гормональних препаратів та активацією інфекційних процесів, виникають патологічні зміни процесів імплантації, васкуляризації, а потім і плацентарної дисфункції, що може привести до формування плацентарної дисфункції. Одним із важливих параметрів функціональної активності плаценти є васкуляризація ворсинчастого хоріона, яка оцінюється за характером експресії ендотеліального маркера CD34.

Отримані в проведеному дослідженні дані свідчать про більш інтенсивне накопичення CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент при зменшенні площі експресії, що особливо проявляється при первинному безплідді. Статистично значуще зниження площі експресії маркера CD34 в обох підгрупах при зіставленні з групою контролю, найімовірніше, свідчить про порушення процесів васкуляризації ворсинчастого хоріона і про зниження функціональної активності плаценти при індукованій у циклах ДРТ вагітності.

Представлені результати можна зіставити з іншими проведеними дослідженнями.

При вивченні морфофункціональних особливостей стану фетоплацентарного комплексу у жінок з вагітністю після ДРТ та ранніми передчасними пологамі встановлена висока частота диспластичних процесів із проявами альтерації, дисоційованим дозріванням ворсин вільнозого дерева, склерозом строми ворсин, дисциркуляторними порушеннями та достовірним зниженням площі експресії ендотеліальних маркерів CD34 та NOS-3, що свідчило про порушення васкуляризації ворсинчастого хоріона зі зниженням функціональної

активності плаценти на фоні передчасного розриву плодових оболонок [21, 22].

Зниження експресії маркера CD34 спостерігали в плацентах при пролонгованій та істинно перенесеній вагітності, що свідчило про виражені патоморфологічні порушення в плацентарному комплексі [19].

Згідно з іншими проведеними дослідженнями [20], при перенесеній вагітності рівень CD34 й інших маркерів (пролактин, мелатонін, NO-синтаза, CD35 та ін.) залишався на такому ж рівні, як і при доношеній вагітності, що могло розглядатися як показник збереження ростової і функціональної активності хоріона.

Був оцінений вплив віку жінки на ступінь васкуляризації ворсинчастого хоріона. Найменша площа експресії спостерігалася у жінок, старших 40 років, а найбільша – у жінок активного репродуктивного віку (18–28 років). Крім того, були статистично значущі відмінності в площі експресії CD34 у вікових групах 29–35 років і 36–40 років. При оцінці оптичної щільності CD34 було виявлено статистично значуще зниження даного показника зі збільшенням віку жінок [20]. У нашому дослідженні ми спостерігали достовірне зниження оптичної щільності експресії маркера CD34 в плацентах при вторинному безплідді, при цьому більший відсоток жінок у даній групі був у віці 36–40 років.

ВИСНОВКИ. Особливостями експресії CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент від породілей із доношеною вагітністю, індукованою в циклах ДРТ, в когорті жінок із вилікуваним первинним безпліддям є одночасне зниження площі і збільшення інтенсивності експресії CD34, а в когорті жінок із вилікуваним вторинним безпліддям – зниження площі експресії CD34 з інтенсивністю, яка не відрізняється від фізіологічної.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Розробка лікувально-профілактичних методик попередження порушень васкуляризації та плацентарної під час виношування індукованої в циклах ДРТ вагітності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE / C. Calhaz-Jorge, C. de Geyter, M. S. Kupka [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 31 (8). – P. 1638–1652.
2. Maternal and child-health outcomes in pregnancies following Assisted Reproductive Technology (ART): a prospective cohort study // S. G. da Silva, M. F. da Silveira, A. D. Bertoldi [et al.] // *BMC. Pregnancy Childbirth.* – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 106.
3. Increased blood pressure and impaired endothelial function after accelerated growth in IVF/ICSI children / H. Zandstra, A. P. A. van Montfoort, J. C. M. Dumoulin [et al.] // *Hum. Reprod. Open.* – 2020. – Vol. 2020 (1). – P. hoz037.
4. Riesche L. Assisted reproductive technologies and the placenta: clinical, morphological, and molecular outcomes / L. Riesche, M. S. Bartolomei // *Semin. Reprod. Med.* – 2018. – Vol. 36 (3–4). – P. 240–248.
5. Correlation of hypertensive disorders in pregnancy with procedures of in vitro fertilization and pregnancy outcomes / F. Xiong, L. Hu, Y. Zhang, X. Xiao // *Exp. Ther. Med.* – 2017. – Vol. 14. – P. 5405–5410.
6. In vitro fertilization and embryo transfer alter human placental function through trophoblasts in early pregnancy / L. Zhao, L. Sun, X. Zheng [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2020. – Vol. 21 (4). – P. 1897–1909.
7. Obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies conceived via assisted reproductive technology complicated by gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study / A. Kouhkan, M. E. Khamseh, R. Pirjani [et al.] // *BMC. Pregnancy Childbirth.* – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 495.
8. Perinatal complications and live-birth outcomes following assisted reproductive technology: a retrospective cohort study / L. L. Lei, Y. L. Lan, S. Y. Wang [et al.] // *Chin. Med. J.* – 2019. – Vol. 132 (20). – P. 2408–2416.
9. Relationship between resistin and IL-23 levels in follicular fluid in infertile patients with endometriosis undergoing IVF-ET / Q. F. Zhang, G. Y. Chen, Y. Liu [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2017. – Vol. 26. – P. 1431–1435.
10. Shinohara S. Association between infertility treatment and intrauterine growth: a multilevel analysis in a retrospective cohort study / S. Shinohara, S. Hirata, K. Suzuki // *BMJ. Open.* – 2020. – Vol. 10 (4). – P. e033675.
11. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis /

- J. B. Qin, X. Q. Sheng, D. Wu [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2017. – Vol. 295 (2). – P. 285–301.
12. Altered global gene expressions of human placenta subjected to assisted reproductive technology treatments / Y. Zhang, Y. Cui, Z. Zhou [et al.] // Placenta. – 2010. – Vol. 31 (4). – P. 251–258.
13. Assisted reproduction technologies impair placental steroid metabolism // A. C. Collier, S. J. Miyagi, Y. Yamauchi, M. A. Ward // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2009. – Vol. 116 (1–2). – P. 21–28.
14. Expression of factors involved in the regulation of angiogenesis in the full-term human placenta: Effects of in vitro fertilization / C. Li, Y. Zhang, L. Tang [et al.] // Reprod. Biol. – 2016. – Vol. 16 (2). – P. 104–112.
15. First trimester trophoblast and placental bed vascular volume measurements in IVF or IVF/ICSI pregnancies / M. S. Rifouna, A. D. Reus, A. H. Koning [et al.] // Hum. Reprod. – 2014. – Vol. 29 (12). – P. 2644–2649.
16. The placenta: phenotypic and epigenetic modifications induced by Assisted Reproductive Technologies throughout pregnancy / C. Choux, V. Carmignac, C. Bruno [et al.] // Clin. Epigenetics. – 2015. – Vol. 7 (1). – P. 87.
17. Ultrastructural study on human placenta from women subjected to assisted reproductive technology treatments / Y. Zhang, W. Zhao, Y. Jiang [et al.] // Biol. Reprod. – 2011. – Vol. 85 (3). – P. 635–642.
18. Особенности строения плаценты при переносной беременности / А. М. Буркитова, В. О. Полякова, В. М. Болотских, И. М. Кветной // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – № 68 (6). – С. 73–86.
19. Федорова М. В. Иммуногистохимические различия плацент при пролонгированной и истинно переносной беременности / М. В. Федорова, Т. Л. Смирнова // Вестник Чувашского университета. – 2013. – № 3. – С. 560–563.
20. Кветной И. М. Сигнальные молекулы-маркеры зрелости плаценты / И. М. Кветной. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – 96 с.
21. Мандрикова А. С. Морфологічні особливості стану фетоплацентарного комплексу у жінок з ранніми передчасними пологами після допоміжних репродуктивних технологій / А. С. Мандрикова // Здоров'я жінки. – 2016. – № 8. – С. 79–81.
22. Мандрикова А. С. Оптимізація тактики ведення вагітності та ранніх передчасних пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій / А. С. Мандрикова // Здоров'я жінки. – 2018. – № 5 (131). – С. 104–107.

REFERENCES

1. Calhaz-Jorge, C., de Geyter, C., Kupka, M.S., de Mouzon, J., Erb, K., ..., & Goossens, V. (2016). Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. *Hum. Reprod. (Oxf., Engl.)*, 31 (8), 1638-1652. DOI:10.1093/humrep/dew151.
2. da Silva, S.G., da Silveira, M.F., Bertoldi, A.D., Domingues, M.R., & Dos Santos, I. (2020). Maternal and child-health outcomes in pregnancies following Assisted Reproductive Technology (ART): a prospective cohort study. *BMC. Pregnancy and Childbirth.*, 20 (1), 106. DOI:10.1186/s12884-020-2755-z.
3. Zandstra, H., van Montfoort, A., Dumoulin, J., Zimmermann, L., & Touwslager, R. (2020). Increased blood pressure and impaired endothelial function after accelerated growth in IVF/ICSI children. *Hum. Reprod. Open*, 2020 (1), hoz037. DOI:10.1093/hropen/hoz037.
4. Riesche, L., & Bartolomei, M.S. (2018). Assisted reproductive technologies and the placenta: clinical, morphological, and molecular outcomes. *Semin. Reprod. Med.*, 36 (3-04), 240-248. DOI:10.1055/s-0038-1676640.
5. Xiong, F., Hu, L., Zhang, Y., & Xiao, X. (2017). Correlation of hypertensive disorders in pregnancy with procedures of in vitro fertilization and pregnancy outcomes. *Exp. Ther. Med.*, 14 (6), 5405-5410. DOI:10.3892/etm.2017.5204.
6. Zhao, L., Sun, L., Zheng, X., Liu, J., Zheng, R., Yang, R., & Wang, Y. (2020). In vitro fertilization and embryo transfer alter human placental function through trophoblasts in early pregnancy. *Mol. Med. Rep.*, 21 (4), 1897-1909. DOI:10.3892/mmr.2020.10971.
7. Kouhkan, A., Khamseh, M.E., Pirjani, R., Moini, A., Arabipour, A., Maroufizadeh, S., ..., & Baradaran, H.R. (2018). Obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies conceived via assisted reproductive technology complicated by gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *BMC. Pregnancy and Childbirth.*, 18 (1), 495. DOI:10.1186/s12884-018-2115-4.
8. Lei, L.L., Lan, Y.L., Wang, S.Y., Feng, W., & Zhai, Z.J. (2019). Perinatal complications and live-birth outcomes following assisted reproductive technology: a retrospective cohort study. *Chin. Med. J.*, 132 (20), 2408-2416. DOI:10.1097/CM9.0000000000000484.
9. Zhang, Q.F., Chen, G.Y., Liu, Y., Huang, H.J., & Song, Y.F. (2017). Relationship between resistin and IL-23 levels in follicular fluid in infertile patients with endometriosis undergoing IVF-ET. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 26 (9), 1431-1435. DOI:10.17219/acem/41149.
10. Shinohara, S., Hirata, S., & Suzuki, K. (2020). Association between infertility treatment and intrauterine growth: a multilevel analysis in a retrospective cohort study. *BMJ. Open*, 10 (4), e033675. DOI:10.1136/bmjopen-2019-033675.
11. Qin, J.B., Sheng, X.Q., Wu, D., Gao, S.Y., You, Y.P., Yang, T.B., & Wang, H. (2017). Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 295 (2), 285-301. DOI:10.1007/s00404-016-4250-3.
12. Zhang, Y., Cui, Y., Zhou, Z., Sha, J., Li, Y., & Liu, J. (2010). Altered global gene expressions of human placenta subjected to assisted reproductive technology treatments. *Placenta*, 31 (4), 251-258. DOI:10.1016/j.placenta.2010.01.005.
13. Collier, A.C., Miyagi, S.J., Yamauchi, Y., & Ward, M.A. (2009). Assisted reproduction technologies impair placental steroid metabolism. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 116 (1-2), 21-28. DOI:10.1016/j.jsbmb.2009.04.005.
14. Li, C., Zhang, Y., Tang, L., Zhao, H., Gao, C., Gao, L., ..., & Liu, J. (2016). Expression of factors involved in the regulation of angiogenesis in the full-term human placenta: Effects of in vitro fertilization. *Reprod. Biol.*, 16 (2), 104-112. DOI:10.1016/j.repbio.2016.02.003.
15. Rifouna, M.S., Reus, A.D., Koning, A.H., van der Spek, P.J., Exalto, N., Steegers, E.A., & Laven, J.S. (2014). First trimester trophoblast and placental bed vascular volume measurements in IVF or IVF/ICSI pregnancies. *Hum. Reprod. (Oxf., Engl.)*, 29 (12), 2644-2649. DOI:10.1093/humrep/deu273.
16. Choux, C., Carmignac, V., Bruno, C., Sagot, P., Vaiman, D., & Fauque, P. (2015). The placenta: phenotypic and epigenetic modifications induced by Assisted Reproductive Tech-

nologies throughout pregnancy. *Clin. Epigenetics.*, 7 (1), 87. DOI:10.1186/s13148-015-0120-2.

17. Zhang, Y., Zhao, W., Jiang, Y., Zhang, R., Wang, J., Li, C., ..., & Wang, L. (2011). Ultrastructural study on human placenta from women subjected to assisted reproductive technology treatments. *Biol. Reprod.*, 85 (3), 635-642. DOI:10.1095/biolreprod.110.090589.

18. Burkitova, A.M., Polyakova, V.O., Bolotskikh, V.M., & Kvetnoy, I.M. (2019). Osobennosti stroeniya platsenty pri perenoshennoy beremennosti [Features of the structure of the placenta in post-term pregnancy]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney – Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, 68 (6), 73-86. DOI:10.17816/JOWD68673-86 [in Russian].

19. Fedorova, M.V., & Smirnova, T.L. (2013). Immunogistokhimicheskiye razlichiya platsent pri prolongirovannoy i istinno perenoshennoy beremennosti [Immunohistochemical differences between placentas in prolonged and truly post-term pregnancy]. *Vestnik Chuvashskogo*

universiteta – Bulletin of the Chuvash University, 3, 560-563 [in Russian].

20. Kvetnoy, I.M. (2005). *Signalnyye molekuly-markery zrelosti platsenty [Signal molecules markers of placenta maturity]*. Moscow: MEDpress-inform [in Russian].

21. Mandrikova, A.S. (2016). Morfolohichni osoblyvosti stanu fetoplatsentarnoho kompleksu u zhinok z rannimy peredchasnymy polohamy pislia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii [The morphological features of the fetoplacental complex in women with early pre-canopies for additional reproductive technologies]. *Zdorovia zhinky – Woman's Health*, 8, 79-81 [in Ukrainian].

22. Mandrikova, A.S. (2018). Optyimizatsiia taktyky vedennia vahitnosti ta rannikh peredchasnykh polohiv u zhinok pislia zastosuvannia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii [Optimization of the tactics of conducting vaginosti and early prehistoric canopy in women for the preservation of additional reproductive technologies]. *Zdorovia zhinky – Woman's Health*, 5 (131), 104-107 [in Ukrainian].

Отримано 14.09.20

Прийнято до друку 16.10.20

Електронна адреса для листування: fedorhancha@gmail.com