

Ендоетріальні й плацентарні паралелі морфологічних та імуногістохімічних змін у жінок із гіперпроліферативними захворюваннями матки

Т. Д. Задорожна, О. В. Шевчук, А. Є. Дубчак, Ю. М. Бондаренко

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

Роль патології ендометрія в порушенні плацентації та розвитку ускладнень вагітності безсумнівна. Адже саме адекватний морфофункціональний стан ендометрія є одним з основних чинників, що забезпечує успішну імплантацію заплідненої яйцеклітини та розвиток ембріона.

Мета дослідження: вивчити морфологічні та імуногістохімічні (ІГХ) особливості ендометрія в жінок із гіперпроліферативними захворюваннями матки (ГПЗМ) та посліду в цих же жінок після проведеного персоналізованого лікування до вагітності.

Матеріали та методи. Морфологічні та ІГХ особливості ендометрія до вагітності були вивчені у 54 жінок із ГПЗМ (основна група) репродуктивного віку та посліди у цих же жінок після пологів. З них: у 43 жінок після проведення персоналізованого лікування до вагітності у зв'язку з виявленими змінами в ендометрії та відповідно до діагнозу ГПЗМ, після настання вагітності, яка завершилася терміновими пологами (1-ша група), та в 11 жінок, які не мали прегравідарної підготовки, і вагітність у яких завершилася передчасними пологами (2-га група). На 6–9-й день менструального циклу в жінок із ГПЗМ проводили гістероскопію з використанням апаратури Karl Storz (Німеччина) за суворими клінічними показаннями, основними з яких була підозра на патологію ендометрія матки. Таким чином, було обстежено певний «пласт» пацієнток репродуктивного віку, які перебували у відділенні планування сім'ї та оперативної реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України». Проводили морфологічне та ІГХ-дослідження ендометрія та послідів: визначення маркерів рецепторів естрогенів (estrogen receptors – RE) та прогестерону (progesterone receptors – RP), маркера гемопоетичних стовбурових і прогеніторних клітин CD34, фактора росту ендотелію судин (Vascular endothelial growth factor – VEGF), фактора проліферації – білка Ki-67, мезенхімального фактора віментину (Vimentin) та антиапоптозного антигену Bcl-2. ІГХ-дослідження проведено за допомогою мікроскопа Olympus BX51 (Японія).

Результати. Патологія ендометрія була виявлена в усіх пацієнток із ГПЗМ. Поєднану патологію ендометрія мали 20 (37,0%) обстежених жінок. Відзначено високу експресію стероїдних рецепторів до естрогенів і прогестерону в ядрах клітин залозистого епітелію. Виражена експресія VEGF та Vimentin виявлена у стінці клітин залоз і строми ендометрія, а також Ki-67 у клітинах строми ендометрія в жінок основної групи. Морфологічне та ІГХ-дослідження плацент свідчить про компенсаторні реакції в жінок 1-ї групи, що проявляється різною вираженістю експресії Vimentin та VEGF в усіх досліджуваних плацентах у синцитії ворсин та ендотелії деяких судин середніх ворсин порівняно з послідами 2-ї групи. Виявлено нижчу експресію CD34 у ворсинчастому хоріоні плаценти жінок 2-ї групи.

Висновки. В ендометрії жінок із ГПЗМ виявлено зміни проліферативної активності, регуляції клітинного циклу, що дало підстави для персоналізованого лікування до вагітності, що підтверджується компенсаторними змінами у плаценті у пацієнток, які отримували лікування.

Ключові слова: ендометрій, плацента, гіперпроліферативні захворювання матки, лейоміома, аденоміоз, імуногістохімічне дослідження, рецептори естрогенів, рецептори прогестерону, віментин, VEGF, Ki-67, CD34.

Endometrial and placental parallels of morphological and immunohistochemical changes in women with hyperproliferative diseases of the uterus

T. D. Zadorozhnaya, O. V. Shevchuk, A. Y. Dubchak, Y. M. Bondarenko

The role of endometrial pathology in placentation disorders and the development of pregnancy complications is undeniable. After all, it is the adequate morphofunctional state of the endometrium is one of the main factors that perform successful implantation of a fertilized egg and embryo development.

The objective: to study the morphological and immunohistochemical (IHC) features of the endometrium in women with hyperproliferative diseases of the uterus (HPDU) and the placenta in these same women after personalized treatment before pregnancy.

Materials and methods. Morphological and IHC features of the endometrium before pregnancy were studied in 54 women with HPDU (main group) of reproductive age and the placenta in these same women after childbirth. Of these, 43 women after personalized treatment before pregnancy due to the endometrium changes and according to the diagnosis of HPDU, after the onset of pregnancy, which ended in term labor (1 group) and 11 women who did not have pre-pregnancy preparation and whose pregnancy ended in premature labor (2 group).

On days 6–9 of the menstrual cycle, hysteroscopy was performed using Karl Storz equipment (Germany) according to strict clinical indications, the main of which was suspicion of uterine endometrial pathology. Thus, the patients of reproductive age who were in the department of rehabilitation of women's reproductive function of the SI "Ukrainian Center of Maternity and

Childhood of NAMS of Ukraine” were examined. Morphological and IHC examination of the endometrium and placentas was performed: determination of estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) markers, hematopoietic stem and progenitor cell marker CD34, vascular endothelial growth factor VEGF, proliferation factor – Ki-67 protein, mesenchymal factor vimentin and anti-apoptotic antigen Bcl-2. IHC examination was performed using an Olympus BX51 microscope (Japan).

Results. Endometrial pathology was detected in all patients with HPDU. 20 (37.0%) of the examined women had combined endometrial pathology. High expression of steroid receptors for estrogen and progesterone in the nuclei of glandular epithelial cells was found. Strong expression of VEGF and Vimentin was determined in the cell wall of the glands and endometrial stroma and Ki-67 in the endometrial stromal cells in women of the main group. Morphological and IHC study of placentas indicates compensatory reactions in women of the 1 group, which is manifested by different expression of Vimentin and VEGF in all placentas in the syncytia of villus and endothelium of some vessels of the middle villi compared to placentas of the 2 group. Lower expression of CD34 was found in the villous chorion of the placenta of women of the 2 group.

Conclusions. In the endometrium of women with HPDU the changes in proliferative activity and cell cycle regulation were found, which gave grounds for a more accurate choice of treatment approach before pregnancy, which is confirmed by compensatory changes in the placenta in patients who received treatment.

Keywords: *endometrium, placenta, hyperproliferative diseases of the uterus, leiomyoma, adenomyosis, immunohistochemical study, estrogen receptors, progesterone receptors, vimentin, VEGF, Ki-67, CD34.*

Частота гіперпроліферативних захворювань матки (ГПЗМ) не знижується за останні десятиріччя [1, 2]. Дані літератури свідчать, що ендометріоз уражає 1 з 9 (11%) жінок [3], і в середньому минає 6,4 року від перших симптомів до встановлення діагнозу [3–5]. Міома матки поширена серед жінок фертильного віку, уражаючи 70% жінок віком до 50 років [6]. Гіперплазія ендометрія займає провідне місце серед ГПЗМ, що має актуальну медико-соціальну проблему, яка обумовлена клінічними маніфестаціями захворювання (аномальні маткові кровотечі у 26–47%), високою частотою рецидивів (від 25,9 до 78%), зниженням репродуктивного потенціалу [1, 6, 7].

В ендометрії, який є найбільш динамічною тканиною в організмі жінки, відбувається формування плаценти. Зміни в ендометрії можуть бути важливими у розвитку плаценти, яка, своєю чергою, забезпечує формування та дозрівання плода протягом усієї фізіологічної гестації [8]. Зміни у структурі ендометрія та плаценти можуть зумовлювати порушення адаптації в перинатальному періоді та виникнення захворювань у дитини [8–10].

Порушення плацентації пов'язано з основними акушерськими ускладненнями: передчасними пологами, гіпертонічними розладами, затримкою росту плода. Раннє виявлення порушення плацентації може покращити клінічну допомогу, запобігти або відтермінувавши несприятливий результат вагітності [11, 12].

Таким чином, важливим етапом прегравідарної підготовки жінок із ГПЗМ є діагностика патології ендометрія та адекватна і своєчасна терапія виявлених порушень. З огляду на це, необхідно своєчасно проводити діагностику ранніх ознак, які передують розвитку вираженого патологічного процесу, а також пошук ефективних методів лікування жінок із ГПЗМ. Для цього, крім рутинного гістологічного дослідження зіскрібків і біоптатів, в останні роки з різним успіхом застосовують численні імуногістохімічні (ІГХ) маркери, зокрема Ki-67, MUK1, LIF, MAG, P27, циклін E тощо [13, 14]. Особливе місце в цьому ряду займають показники рецепції до стероїдних гормонів. Для збереження гестації потрібна не тільки достатня кількість прогестерону, але і його рецепторів, адже саме їхнє пошкодження є причиною невиношування вагітності

в 70% випадків [9, 15]. Відомості про співвідношення між концентраціями гормонів у крові та показниками експресії рецепторів естрогенів (estrogen receptors – RE) і прогестерону (progesterone receptors – RP) при безплідності суперечливі та фрагментарні [1, 2].

Важливим показником повноцінності «вікна імплантації» є проліферативна активність ендометрія, основним маркером якого є білок Ki-67, що може бути застосовано для прогнозування ефективності лікування [12, 13, 16]. Визначення індексу Ki-67 є більш чутливим методом для оцінювання проліферативної активності, ніж підрахунок фігур мітозу, оскільки дозволяє виявляти клітини у всіх активних фазах клітинного циклу та зменшує ймовірність неправильної інтерпретації мікроскопічної картини [13, 17, 18].

У плаценті під час вагітності проходять процеси ангиогенезу з різною інтенсивністю. Відбувається новоутворення судин із клітин-попередниць ендотеліоцитів. Також відзначають процеси васкулогенезу – розвиток судин із вже наявних, які забезпечують постійне оновлення капілярного русла і добудову нових судин матково-плацентарного кровообігу [19]. Патологія кровоносних судин матково-плацентарного комплексу може призвести до недостатності посліду [19, 20].

Основна регуляторна роль у формуванні плацентарних судин відводиться ангиогенним чинникам, у тому числі найбільш вивченому фактору росту ендотелію судин (Vascular endothelial growth factor – VEGF) [18–21]. Віментин (Vimentin) – поширений в організмі цитрулінований білок [22, 23]. З одного боку, віментин є білком цитоскелета клітин мезенхіми та ендотелію, фібробластів, хондроцитів та остеоцитів. При цій локалізації він використовується як маркер пухлин м'яких тканин. З іншого боку, віментин синтезується та модифікується макрофагами під регуляцією прозапальних і запальних цитокінів [23].

Для розвитку плода одним із важливих процесів є судинно-ендометріально-плацентарно-плодові відношення, що в нормі здійснюються без проблем [24]. Проте під дією впливу несприятливих факторів внутрішньоматкового середовища, які порушують життєдіяльність плода та призводять до зниження материнської судинної перфузії, можуть виникнути ускладнення перебігу вагітності та стану плода.

Мета дослідження: вивчити морфологічні та ІГХ особливості ендометрія в жінок із ГПЗМ та посліду в цих же жінок після проведеного персоналізованого консервативного лікування до вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У 54 жінок репродуктивного віку з ГПЗМ: ендометріозом матки (аденоміозом) (N80.0 за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), лейоміомою матки (D25), 4–7-й тип за класифікацією Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO), поліпами ендометрія (N84.0), залозистою гіперплазією ендометрія (N85.0) (основна група), були вивчені морфологічні та ІГХ особливості ендометрія до вагітності та посліду після розродження цих жінок. Середній вік пацієнток на час пологів становив $34,7 \pm 1,5$ року. Спонтанна вагітність в обстежених жінок обох груп настала через 7–15 міс. після проведення персоналізованого консервативного лікування у зв'язку з виявленими змінами в ендометрії та відповідно до діагнозу ГПЗМ у 43 жінок, вагітність у яких завершилася терміновими пологами (1-ша група) та в 11 жінок, які не лікувались до вагітності, що завершилася передчасними пологами (2-га група), були вивчені морфологічні та ІГХ особливості структур плаценти. Пацієнтки 1-ї групи отримували до вагітності консервативне лікування ГПЗМ: при лейоміомі матки з метою гальмування пухлинного росту та при аденоміозі матки з метою анальгезії при дисменореї. Протягом 3 міс. до вагітності вони отримували прогестагени або агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону, після цього – 2–3 цикли полівітамінотерапії. Під час вагітності в I триместрі пацієнтки 1-ї групи отримували гестагени, аспірин або транексамову кислоту залежно від особливостей перебігу вагітності та результатів обстеження. Обстежені пацієнтки 2-ї групи не отримували лікування з приводу ГПЗМ. У I триместрі вагітності з приводу загрози раннього абортів на стаціонарному лікуванні перебували 26 (60,5%) жінок 1-ї групи та 9 (81,8%) пацієнток 2-ї групи. Найчастішим ускладненням II та III триместрів вагітності в жінок основної групи були загроза викидня у 12 (21 + 6) тиж. (у 9 (20,9%) у 1-й групі та у 5 (45,5%) у 2-й групі) та передчасних пологів (МКХ-10 – O20.0 та O36), яка зустрічалась у терміні від 22 до 37 тиж. вагітності (у 2 (4,7%) у 1-й групі та в 11 (100%) у 2-й групі ($p < 0,005$)). Плацентарна дисфункція діагностована у 3 (8,9%) жінок 1-ї групи та у 4 (38,4%) пацієнток 2-ї групи ($p < 0,005$). Таким чином, був досліджений певний «пласт» пацієнток із ГПЗМ, які перебували у відділенні планування сім'ї та реабілітації репродуктивної функції жінок та у відділенні гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» в період із січня 2017 по вересень 2024 року. На 6–9-й день менструального циклу в жінок із ГПЗМ та підозрою на гіперпроліферативні процеси в порожнині матки гістероскопію проводили панорамним жорстким гістероскопом фірми Karl Storz (Німеччина). Під час гістероскопії виконано поліпектомію та біопсію ендометрія. Взяття посліду здійснювали під час пологів та операції

кесаревого розтину на підставі інформованої добровільної згоди вагітної жінки на взяття біоматеріалу.

Матеріал біоптатів ендометрія фіксували в 10% нейтральному формаліні, проводили по спиртовій батареї (процес зневоднення). Після цього матеріал заливали в парафін і готували зрізи, які фарбували гематоксилін-еозином та пікрофуксином за Ван Гізоном. Плаценту досліджували згідно з протоколом (форма № 013-2/0, що затверджено Наказом МОЗ України № 417 від 19.08.04 р.), що включає дані органометричних, макроскопічних і мікроскопічних досліджень. Зміни у плаценті оцінювали відповідно до адаптованої новітньої класифікації патології плаценти [25, 26]. Кількість синцитіальних вузлів і міжворсинчастих містків оцінювали в термінальних і незрілих проміжних ворсинках у 10 полях зору мікроскопа за збільшення $\times 200$.

ІГХ-методи полімерної детекції виявлення антигенів проводили за допомогою системи Ultra Vision Quanto Пероксидаза полімер і DAB плюс хромоген. Використовувалися реагенти фірми Thermo Scientific. Визначали маркери RE та RP, судинні маркери: фактор росту ендотелію судин (VEGF Ab-1) [27]; мезенхімальний фактор віментин (Clone SP20) [28]; маркер гемопоетичних стовбурових та прогеніторних клітин CD34; маркери стовбурових клітин CD44 (Clone 156-3C11), проліферативний маркер Ki-67 (Clone SP6) [29]. Інтенсивність ІГХ-реакції до білка Ki-67 оцінювали у відсотках (кількість забарвлених ядер на 100 клітин).

Оцінювання результатів гістопатологічних та ІГХ-змін проводили на мікроскопі Olympus BX43 за програмою Olympus cellSens Entry напівкількісним методом у балах. Для електронно-мікроскопічного дослідження плацент використовували ультратонкі зрізи плацент, що отримували на ультратомі LKB (Швеція), які вивчали на трансмісійному електронному мікроскопі JEM 1230 (Jeol, Токіо, Японія). Гістологічні висновки формували відповідно до сучасних стандартів, з урахуванням вимог Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10).

Морфологічні та ІГХ дослідження ендометрія та посліду виконували в лабораторії патоморфології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (зав. лабораторії патоморфології д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАМН України Т. Д. Задорожна).

Дослідження проведено з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біометричних досліджень і повноважень (1996) згідно з біометричними нормами з дотриманням принципів конфіденційності та етики (витяг із протоколу № 5 від 24.06.2020 р. засідання комісії з біоетики та деонтології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України»).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою програми Statistica 10.0. Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою програми Statistica 10.0 (StatSoft Inc.), використовували програмне забезпечення Microsoft Excel (Microsoft Office 2013 Professional Plus).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Патологія ендометрія була виявлена в усіх обстежених пацієнток із ГПЗМ. У результаті гістологічного аналізу ендометрія встановлено, що у 19 (35,2%) жінок основної групи були виявлені поліпи базального шару фіброзно-стромально-залозистого типу. Особливе значення мають поліпи базального шару з поширеним фіброзом стромального компонента з множинними фіброваскулярними структурами. У 15 (27,8%) жінок основної групи спостерігалася гіперплазія базального шару та вогнищева проста гіперплазія ендометрія. Поєднану патологію ендометрія діагностовано у 20 (37,0%) обстежених пацієнток. У 22 (40,7%) жінок основної групи виявлено хронічний ендометрит, підтверджений позитивною експресією CD138.

У 19 (35,2%) обстежених пацієнток було встановлено невідповідність фазі менструального циклу, причому прояви гіпоплазії ендометрія спостерігалися у 7 (12,9%) обстежених, нерівномірний дисхроноз розвитку залоз ендометрія виявлено в 11 (20,4%) пацієнток. Наявність неатипової кістозно-залозистої гіперплазії відзначалося у 21 (38,9%) обстежених жінок у поєднанні з поліпозом.

Виявлено високу експресію стероїдних рецепторів до естрогенів і прогестерону в обстежених жінок із ГПЗМ (рис. 1).

У кількісному вираженні експресія рецепторів до прогестерону виявлялась у середньому в меншому числі клітин, ніж експресія рецепторів до естрогенів. Співвідношення стероїдних рецепторів RE/RP в епітелії в жінок основної групи становило 0,86, співвідношення RE/RP у клітинах строми в цих жінок – 0,75.

Виявлено виражену експресію CD34 в ендотеліальних клітинах судин і функціональних стовбурових клітинах ендометрія в обстежених жінок.

У жінок із ГПЗМ відзначено рівномірно виражену експресію VEGF у стінці клітин залоз і строми ендометрія та рівномірно виражену експресію Vimentin у стінці клітин залоз і строми ендометрія (рис. 2).

Ki-67-позитивні клітини в жінок основної групи розміщувалися переважно в базальному шарі ендометрія, були локалізовані в ядрах клітин і забарвлювалися в коричневий колір.

У жінок основної групи експресія Ki-67 у клітинах залозистого та покривного епітелію була вищою ($27,5 \pm 2,6\%$), ніж у клітинах строми ендометрія ($16,8 \pm 1,5\%$) ($p < 0,005$).

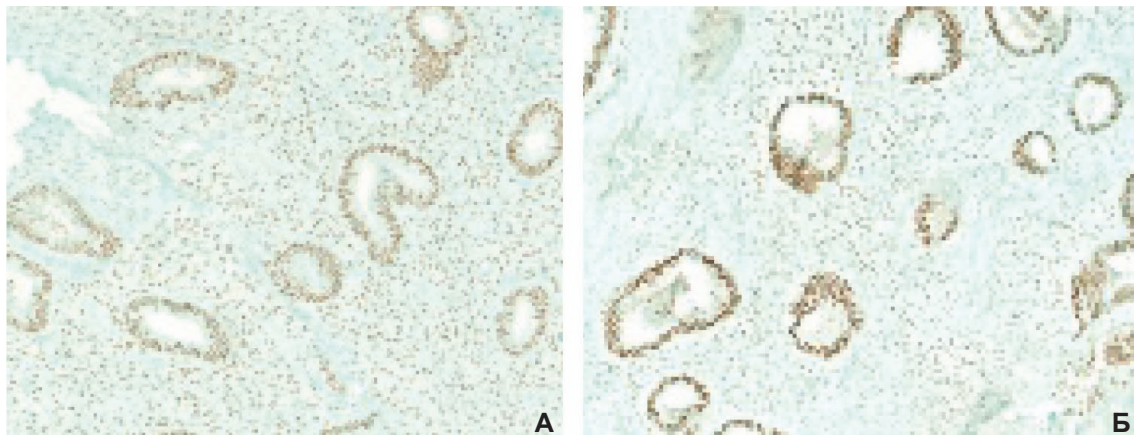


Рис. 1. Рівномірно виражена експресія RE (А) у ядрах залоз і строми ендометрія та виражена експресія RP у ядрах строми і більш виражена в ядрах залоз ендометрія (Б) жінок основної групи: А – моноклональні антитіла (МКАТ) Estrogen receptors $\times 200$; Б – МКАТ Progesterone receptors $\times 200$

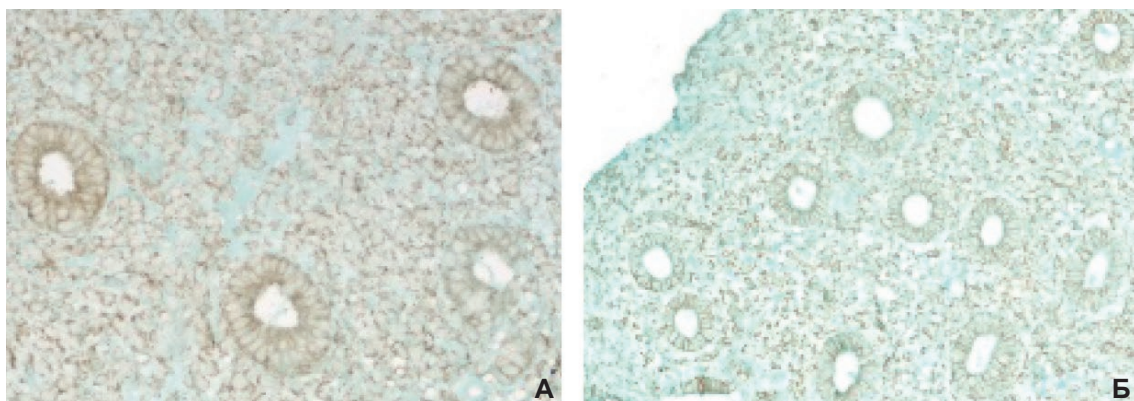


Рис. 2. Рівномірно виражена експресія VEGF (А) та Vimentin (Б) у стінці клітин залоз і строми ендометрія в жінок основної групи: А – МКАТ VEGF $\times 400$; Б – МКАТ Vimentin $\times 200$

Морфологічне дослідження плацент після настання вагітності та розродження в жінок основної групи, в яких вивчали стан ендометрія до вагітності, показало порушення дозрівання ворсин хоріона, мікровогнища відкладання фібриноїду під децидуальною оболонкою та ішемічних інфарктів (рис. 3).

Помірні або слабо виражені зміни в мікроциркуляторному руслі зустрічались майже в усіх групах. У 3 (27,3%) випадках у жінок 2-ї групи з ГПЗМ були різко виражені циркуляторні порушення. У плацентах жінок із ГПЗМ та передчасними пологамі відзначали розшарування децидуальної оболонки з відкладанням фібри-

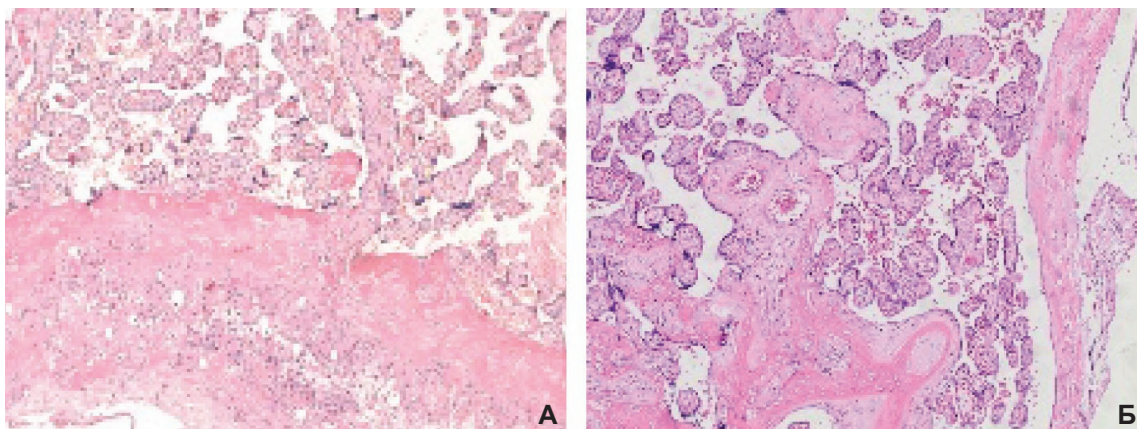


Рис. 3. набряк децидуальної оболонки та відкладання фібриноїдних мас під децидуальною оболонкою у плацентах жінок 1-ї групи (А) та набрякла децидуальна тканина з вогнищами розшарування й відкладанням фібриноїду у плаценті жінок 2-ї групи (Б). Вогнище внутрішнього материнського інфаркту. А, Б – фарбування гематоксиліном-еозином $\times 100$

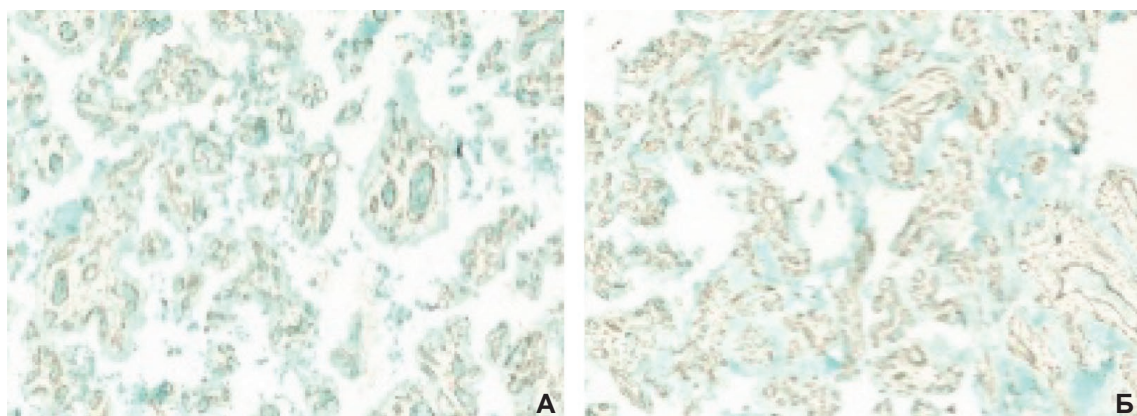


Рис. 4. Експресія віментину в ендотелії судин ворсин хоріона жінок 1-ї (А) (2 бали) та 2-ї (Б) груп (3 бали). А, Б – МКAT Vimentin $\times 400$

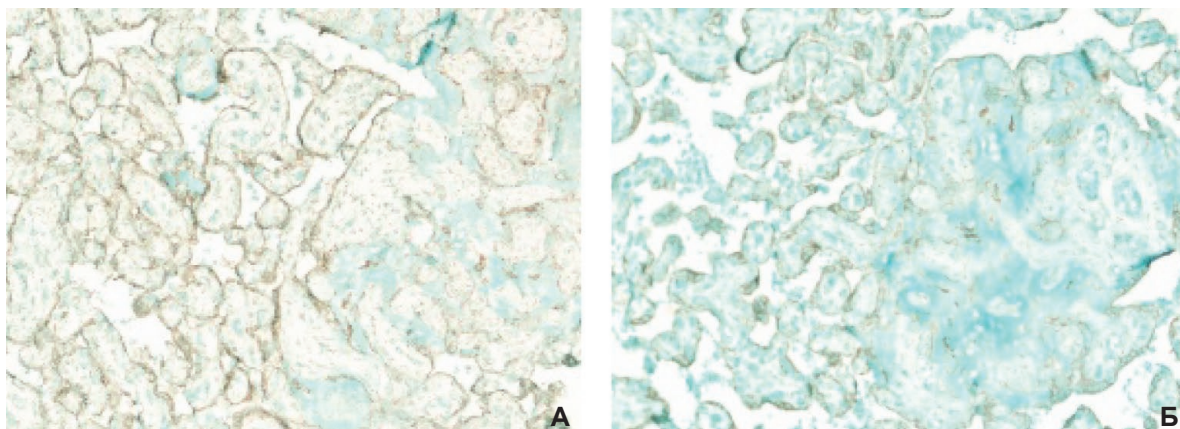


Рис. 5. Експресія VEGF у синцитії ворсин і ендотелії деяких судин ворсин у плаценті жінок 1-ї (А) та 2-ї (Б) груп. А, Б – МКAT VEGF $\times 200$

ноїду під децидуальною оболонкою, більшість судин була оточена фібриною, спостерігали великі вогнища внутрішніх інфарктів, більшість судин були ангіоматозні з розширеними кровонаповненими судинами, синцитіо-капілярні мембрани були потовщені. Виявлено потовщені плідні оболонки з відкладанням фібриноїду. У пуповині відзначено набряк драглів Вартона і порушення розвитку та архітекτονіки судин пуповини.

Віментин виявляли під шаром крайового фібриноїду в ендотелії артерій, вен, капілярів та у фібробластах. ІГХ-дослідження плацент свідчить про різну вираженість експресії віментину в жінок 1-ї та 2-ї груп (рис. 4).

Віментин в ендотелії судин ворсин хоріона в жінок із ГПЗМ 2-ї групи становив $0,289 \pm 0,003$ в одиницях оптичної густини, що значно перевищувало показники в жінок 1-ї групи ($0,268 \pm 0,002$) ($p < 0,05$).

Експресія CD34 у ворсинчастому хоріоні плаценти при ГПЗМ у жінок 2-ї групи була значно нижчою за 1-шу групу, що свідчить про патологічні зміни дихальної та трофічної функції плаценти й розвитку плацентарної дисфункції у вагітних із передчасними пологами. Особливо низькі показники експресії CD34 відзначають при ГПЗМ.

Встановлено експресію VEGF в усіх досліджуваних плацентах основної групи в синцитії ворсин (помірна реакція, 3 бали) та ендотелії деяких судин (2 бали) середніх ворсин (рис. 5).

ІГХ-дослідження ендометрія в жінок із ГПЗМ показало невідповідність фазі менструального циклу шляхом експресії RE та RP. Відзначено високу експресію стероїдних рецепторів до естрогенів і прогестерону в ядрах клітин залозистого епітелію в обстежених пацієнток основної групи до вагітності. Наявність змін у співвідношенні рецепторів до статевих стероїдів свідчить насамперед про дисфункціональні порушення тканинної рецепції в жінок із ГПЗМ.

Оскільки пацієнтки обох груп під час вагітності в I триместрі перебували на стаціонарному лікуванні з приводу загрози раннього викидня, наші дані узгоджуються з даними літератури, які свідчать, що для збереження гестації необхідна не тільки достатня кількість прогестерону, а і його рецепторів, при пошкодженні яких може бути невиношування вагітності [10, 14, 15].

Стан мікроциркуляторного русла, що визначає достатнє насичення плацентарної крові киснем, і, відповідно, адекватне забезпечення ним плода, є важливим компонентом в оцінюванні повноцінного функціонування плаценти. Після настання вагіт-

ності та розродження в жінок 1-ї основної групи, в яких вивчали стан ендометрія до вагітності, виявлено компенсаторні реакції у плаценті – проліферацію термінальних ворсин та кровонаповнення судин ворсин усіх типів.

Аналіз клітинного складу плаценти свідчить, що всі отримані первинні культури мають плацентарне походження (за маркером CD44 – рецептора гіалуронової кислоти) і несуть маркер мезенхімальних стовбурових клітин – віментин. Для визначення механізму морфогенезу матково-плацентарної форми недостатності посліду та оцінювання процесів ангіогенезу й васкулогенезу ми застосували методику ІГХ-візуалізації віментину.

За допомогою маркера CD34, експресія якого відбувається в ендотеліальних клітинах, оцінювали ступінь васкуляризації ворсинчастого хоріона, що є важливим параметром функціональної активності плаценти.

Наші дослідження показали, що зниження площі експресії маркера CD34 у 2-й групі жінок із ГПЗМ свідчить про порушення процесів васкуляризації ворсинчастого хоріона та про зниження функціональної активності плаценти, що підтверджується настанням передчасних пологів, попри проведені лікування.

ВИСНОВКИ

Отже, отримані нами морфоімуногістохімічні особливості ендометрія в жінок із ГПЗМ свідчать про зміни проліферативної активності, регуляції клітинного циклу, дисфункціональні порушення тканинної рецепції та дають підставу для персоніфікованого вибору тактики лікування кожної конкретної пацієнтки.

У вагітних жінок із ГПЗМ, які отримували лікування, виявлено компенсаторні реакції: проліферація термінальних ворсин та кровонаповнення судин ворсин всіх типів, що свідчить про позитивний ефект проведеної прегравідарної підготовки жінок із ГПЗМ після виявлених змін ендометрія.

У вагітних із ГПЗМ відзначено збільшення віментину в ендотелії судин матково-плацентарного комплексу, що свідчить про порушення ангіогенезу та васкулогенезу в матково-плацентарному комплексі при ГПЗМ. Зниження експресії CD34 в ендотелії судин ворсин хоріона може вказувати на порушення функціональної активності судинного русла і підвищення судинного спротиву в системі плацентарного кровообігу. Такі дані можуть свідчити про можливе ускладнення вагітності з ризиком розвитку передчасних пологів.

Відомості про авторів

Задорожна Тамара Данилівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (096) 483-52-88. E-mail: zadorozhna2018@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2787-603X

Шевчук Олександр Валерійович – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (063) 248-98-55. E-mail: ginekologalex@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0936-2759

Дубчак Алла Єфремівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (063) 256-96-02. E-mail: besplodiepag@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6643-7200

Бондаренко Юрій Михайлович – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (096) 488-33-34. E-mail: urabondarenko151@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0635-3969

Information about the authors

- Zadorozhnaya Tamara D.** – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (096) 483-52-88. E-mail: zadorozhnatd2018@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2787-603X
- Shevchuk Oleksandr V.** – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (063) 248-98-55. E-mail: ginekologalex@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0936-2759
- Dubchak Alla Y.** – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (063) 256-96-02. E-mail: besplodiepag@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6643-7200
- Bondarenko Yuriy M.** – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (096) 488-33-34. E-mail: urabondarenko151@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0635-3969

ПОСИЛАННЯ

- Tatarchuk TF, Dubossarska YuO, Dubossarska ZM, Regeda SI, Zanko OV. Endometrial hyperplasia: modern approaches to diagnosis and treatment. Literature review and personal experience. *Reprod Endocrinol.* 2021;58(2):18-27. doi: 10.18370/2309-4117.2021.58.18-27.
- Beniuk V, Kurochka V, Susak K, Drupp Y, Bala O. Hormonal homeostasis in women of reproductive age with adenomyosis. *Reprod Health Woman.* 2022;(7):6-9. doi: 10.30841/2708-8731.7.2022.272463.
- Rowlands IJ, Abbott JA. Prevalence and incidence of endometriosis in Australian women: a cohort study using data linkage. *BJOG.* 2021;128(4):657-65. doi: 10.1111/1471-0528.16447.
- Evans SF, Brooks TA, Esterman AJ, Hull ML, Rolan PE. The comorbidities of dysmenorrhea: a clinical survey comparing symptom profile in women with and without endometriosis. *J Pain Res.* 2018;11:3181-94. doi: 10.2147/JPR.S179409.
- Hull ML, Nguyen TT. The Continuous Textbook of Women's Medicine Series – Gynecology Module. Vol. 3. In: Horne A, Whitaker L, editors. Chapter Management of Endometriosis-associated Infertility. *Glob Libr Women's Med.* 2023. doi: 10.3843/GLOWM.417703.
- Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG.* 2017;124(10):1501-12. doi: 10.1111/1471-0528.14640.
- Semenyuk AO. Tactic of conduct of women of genesial age with the hyperplastic processes of endometrium on background surplus mass of body. *Reprod Health Woman.* 2020;(3):28-31. doi: 10.30841/2708-8731.3.2020.215009.
- Borzenko IB. Prognosis and early diagnosis of placental dysfunction (literature review). *Ukr J Med Biol Sports.* 2020;5(2):7-17.
- Zadorozhna TD, Podolsky W, Parnytska OI, Eschenko OI, Kylyhevič SM, Archakova TM, et al. Morphological and immunohistochemical peculiarities of placental-endometrial structures in women with benign and malignant tumors. *Pathologia.* 2015;(1):48-52. doi: 10.14739/2310-1237.2015.1.42879.
- Hassani ME, Drissi J, Benali S, Habib AB, Kouach J, Moussaoui D. Delayed delivery in multiple pregnancy: about a case and literature review. *Pan Afr Med J.* 2020;36:373. doi: 10.11604/pamj.2020.36.373.19797.
- Leijnse JEW, de Heus R, de Jager W, Rodenburg W, Peeters LLH, Franx A, et al. First trimester placental vascularization and angiogenic factors are associated with adverse pregnancy outcome. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:87-94. doi: 10.1016/j.preghy.2018.04.008.
- Enciso M, Aizpurua J, Rodríguez-Estrada B, Jurado I, Ferrández-Rives M, Rodríguez E, et al. The precise determination of the window of implantation significantly improves ART outcomes. *Sci Rep.* 2021;11(1):13420. doi: 10.1038/s41598-021-92955-w.
- Miller I, Min M, Yang C, Tian C, Gookin S, Carter D, et al. Ki67 is a Graded Rather than a Binary Marker of Proliferation versus Quiescence. *Cell Rep.* 2018;24(5):1105-12.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2018.06.110.
- Uxa S, Castillo-Binder P, Kohler R, Stangner K, Müller GA, Engeland K. Ki-67 gene expression. *Cell Death Differ.* 2021;28(12):3357-70. doi: 10.1038/s41418-021-00823-x.
- Tkalich VO, Poladych IV. Immunohistochemical features of progesterone receptor expression in placental structures in preterm labor. *Reprod Health Women.* 2022;(6):18-21. doi: 10.30841/2708-8731.6.2022.267680.
- Suhag A, Berghella V. What's new in the multiple gestations literature? *J Perinat Med.* 2018;46(8):823-4. doi: 10.1515/jpm-2018-0304.
- Sun X, Kaufman PD. Ki-67: more than a proliferation marker. *Chromosoma.* 2018;127(2):175-86. doi: 10.1007/s00412-018-0659-8.
- Kreipe H. Ki67: biological intertumor variance versus variance of assay. *Pathologie.* 2018;39(Suppl 2):272-7. doi: 10.1007/s00292-018-0502-2.
- Raguema N, Moustadraf S, Bertagnoli M. Immune and apoptosis mechanisms regulating placental development and vascularization in preeclampsia. *Front Physiol.* 2020;11:98. doi: 10.3389/fphys.2020.00098.
- Yarotska Y, Zahorodnia O. Placental morphology – from theory to practice. *Reprod Health Woman.* 2021;(9-10):67-72. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252595.
- Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370(1663):20140066. doi: 10.1098/rstb.2014.0066.
- Sahay AS, Jadhav AT, Sundrani DP, Wagh GN, Mehendale SS, Chavan-Gautam P, et al. VEGF and VEGFR1 levels in different regions of the normal and preeclampsia placentae. *Mol Cell Biochem.* 2018;438(1-2):141-52. doi: 10.1007/s11010-017-3121-y.
- Parvanian S, Coelho-Rato LS, Eriksson JE, Patteson AE. The molecular biophysics of extracellular vimentin and its role in pathogen-host interactions. *Curr Opin Cell Biol.* 2023;85:102233. doi: 10.1016/j.ceb.2023.102233.
- Tyuleneva OA, Davydenko IS, Yasniovskaya SM, Tiulienieva VO. Immunohistochemical evaluation of vimentin in endothelium of vessels of utero-placental bed during the iron deficiency anemia in pregnancy. *Clin Experimental Pathol.* 2022;21(2):22-7. doi: 10.24061/1727-4338.XI.2.80.2022.04.
- Khong TY, Mooney EE, Nikkels PGJ, Morgan TK, Gordijn SJ. Pathology of the placenta. A Practical Guide [Internet]. Springer Nature; 2019. 395 p. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-97214-5>.
- Antipkin YG, editor. Academic lectures on obstetrics and gynecology. 2nd Edition. Kyiv: LLC Creative Media; 2023. 424 p.
- Chiumia D, Hanneke AK, Groebner AE, Schulke K, Reichenbach HD, Giller K, et al. Vascular endothelial growth factor a and vegfr-1 change during preimplantation in heifers. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):544. doi: 10.3390/ijms21020544.
- Lien HE, Berg HF, Halle MK, Trovik J, Haldorsen IS, Akslen LA, et al. Single-cell profiling of low-stage endometrial cancers identifies low epithelial vimentin expression as a marker of recurrent disease. *EBioMedicine.* 2023;92:104595. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104595.
- Kitson S, Sivalingam VN, Bolton J, McVey R, Nickkho-Amiry M, Powell ME, et al. Ki-67 in endometrial cancer: scoring optimization and prognostic relevance for window studies. *Mod Pathol.* 2017;30(3):459-68. doi: 10.1038/modpathol.2016.203.

Стаття надійшла до редакції 06.02.2025. – Дата першого рішення 12.02.2025. – Стаття подана до друку 20.03.2025