

Enzymes in the Human Feto-Placental Toxicity.- 1998.- Vol.28, №1.- P.35-72.  
Unit: Role in Intrauterine /J.Hakkola, Wloch S. Active and passive transport of  
O.Pelkonen, M.Pasanen [et al.] // drugs in the human placenta /

S.Wloch, A.Palasz, M.Kaminski // Ginekol. Pol.- 2009.- №80(10).- P.772-777.

**Герич Е.Ф., Григоренко А.П., Фещенко Н.Г.**

#### ФЕТОПЛАЦЕНТАРНЫЕ ЭНЗИМНЫЕ СИСТЕМЫ МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ

**Резюме.** В обзоре рассмотрены ксенобиотик-метаболизирующие энзимные системы фетоплацентарного комплекса. Так как на ранних сроках беременности плод и плацента имеют достаточно небольшие размеры, их функционирование не может оказывать существенное влияние на метаболизм химикатов в организме матери, но экспрессия цитохром P-450-зависимых энзимов (преимущественно изоформ CYP3A), а также UDP-глюкуронозилтрансферазы и сульфатазы в плаценте и органах плода обеспечивают их метаболическую защиту от вредных влияний окружающей среды. Так как известно, что все лекарственные средства проходят через плацентарный барьер, знания о зависимой от срока беременности активации энзимов 1 и 2 фазы метаболизма ксенобиотиков станут основой рационального медикаментозного лечения матери и плода.

**Ключевые слова:** плод, плацента, ксенобиотик, цитохром P450.

**Gerych O.H., Grigorenko A.P., Feschenko N.G.**

#### FETOPLACENTAL ENZYMES SYSTEMS OF METABOLISM OF XENOBIOTICS

**Summary.** In a review the enzymes systems of metabolism of xenobiotics in fetoplacental complex is considered. On the short terms of pregnancy a fetus and placenta have small enough sizes, then their functioning substantially does not influence on metabolism of chemicals in the organism of mother, but expression cytochrome P450 enzymes (mainly isoforms of CYP3A), and also UDP glutathione-S-transferase and sulphatases in a placenta and organs of fetus provide them metabolic protecting from harmful influences of external environment. As it is known that almost all medications pass through a placenta barrier, knowledge about the dependency upon the term of pregnancy activating of enzymes 1 and 2 phases of metabolism of xenobiotics will become basis of rational application of medicinal treatment of mother and fetus.

**Key words:** fetus, placenta, xenobiotics, cytochrome P450.

Стаття надійшла до редакції 04.12.2012 р.

© Король Т.М.

УДК: 618.3-06:616-007.5-071

**Король Т.М.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПЛАЦЕНТИ ТА РОЛЬ КЛІТИН КАЩЕНКО-ГОФБАУЕРА (ККГ) ПРИ АНТЕНАТАЛЬНОМУ ІНФІКУВАННІ З РОЗВИТКОМ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

**Резюме.** При вивченні плацентарної недостатності, що виникла внаслідок антенатального інфікування, особливе місце займають захисні механізми, які можуть компенсувати дію патогенних факторів. За допомогою літературних даних проаналізовано роль плацентарних макрофагів та основні ультраструктурні зміни плаценти при ФПН.

**Ключові слова:** фетоплацентарна недостатність (ФПН), клітини Кащенко-Гофбауера (ККГ), електронно-мікроскопічне дослідження, ультраструктурні зміни, плацента, ворсини хоріона.

### Вступ

Фетоплацентарна недостатність - одна з найважливіших проблем акушерства, неонатології та патологічної анатомії хвороб анте- та перинатального періоду, оскільки функціональна неспроможність цього органу призводить до загрози переривання або невиношування вагітності, затримки росту і розвитку плода або його загибелі [Белинская, Калашникова, 1992].

При вивченні плацентарної недостатності особливе значення мають захисні механізми (клітинні та гуморальні), які можуть компенсувати дію патогенних факторів. Серед клітинних агентів особливе значення відіграють плацентарні макрофаги, або клітини Кащенко-Гофбауера (ККГ), але в літературних джерелах інформації про них недостатньо [Глуховец, Глуховец 1997].

Метою нашого дослідження було відслідкувати за літературними даними ультраструктурні зміни плацен-

ти при антенатальному інфікуванні, що призвело до розвитку фетоплацентарної недостатності, а також роль клітин Кащенко-Гофбауера в компенсаторно-приспосувальних процесах в системі "мати-плацента-плід".

Вперше великі овальні клітини в стромі плацентарних ворсин спостерігав і 1885 р. наш співвітчизник М.Ф.Кащенко, який назвав їх "блужаючими клітинами". У 1905 році Дж. Гофбауер опублікував детальний опис цих клітин в ворсинах плаценти людини в нормі, і в подальшому їх стали називати "клітинами Гофбауера". У вітчизняній літературі вживається термін клітини "Кащенко-Гофбауера". Походження цих клітин та їх функції в літературі ще й досі є предметом дискусій. Вважалося що вони походять з децидуальної тканини матері, або із синцитіотрофобласту ворсин, що свідчило про проліферативний ріст, оскільки ККГ завжди виявляють-

ся при пухирчастому заносі. Важливим фактором для встановлення походження цих клітин стала ідентифікація статевого хроматину, яка вказала на ембріональне, або плацентарне походження ККГ.

Перші ККГ виявляються в стромі ворсин з 18 дня після запліднення, а свого максимуму вони досягають на 4 місяці вагітності, і починають диференціюватися одночасно з ангиогенезом в стромі мезенхімальних ворсин. Найбільша їх кількість визначається на стадії проміжних незрілих ворсин приблизно на 12-13 тижнях гестації. Популяція цих клітин не зникає до середини терміну вагітності, а видиме зменшення кількості цих клітин пояснюється ущільненням стромі ворсин, тоді як електронно-мікроскопічно вони виявляються до кінця вагітності. При звичайних методах пофарбування ці клітини важко відрізнити від фібробластів, починаючи з 20-22 тижнів вагітності.

В нормі ККГ розміром 10-30 мкм в діаметрі, округлої або зірчастої форми, з великою кількістю вакуолей і гранул в їх цитоплазмі, які підтверджуються електронно-мікроскопічно. В різних за розміром, темних гранулах, виявлена висока активність кислотої фосфатази, що вказує на їх лізосомальне походження. Деякі гранули містять електронно-щільні включення гемосидерину і перетину. Багаточисленні вакуолі містять пластівцевий преципітат, або колабовані мембранні структури, або сферичні тільця. Вакуолі збільшуються в 1 триместрі вагітності, а потім зменшуються і концентруються по периферії цитоплазми ККГ. Імуно-гістохімічно в їх цитоплазмі знайдені цитоплазматичні філаменти і виментин, що підтверджує мезенхімальне походження цих клітин. Ядро, як правило, розташоване ексцентрично, округлої, або овальної форми, з крайовою орієнтацією хроматину. Іноді в ньому визначається ядерне тільце. Поблизу ядра спостерігається апарат Гольджи і мітохондрії різних розмірів з чіткими кристами. Гладка ендоплазматична сітка рівномірно розподілена по цитоплазмі, і рідко формує широкі канали [Кадыров и др., 1991].

На сучасному етапі загально прийнятою є думка про те, що камбіальним елементом для ККГ є мезенхімальні клітини стромі ранніх ворсин. Після встановлення плацентарного ембріонального кровотоку ці клітини, очевидно, можуть утворюватися, як і інші макрофаги інших тканин з моноцитів кісткового мозку ембріона і плода. Але цьому факту протистоїть те, що в кінці вагітності підвищується кількість моноцитів в плода, і різко зменшується в стромі ворсин плаценти при доношеній вагітності.

При електронно-мікроскопічному дослідженні плацент у жінок з хронічною фетоплацентарною недостатністю (ФПН) при антенатальному інфікуванні, яка призвела до народження дітей малої маси, термінальні ворсини хоріона були різні за формою, деформовані та короткі. Шар синцитіотрофобласту потоншений, вогнищево зруйнований, межа між синцитієм і трофобластом нечітка. Ядра синцитіотрофобласта видовжені, з нечіткими межами, базальна мембрана розпушена, потовще-

на. Візуалізується шар колагенових фібрил, він збільшений з розмитою ультраструктурою. Цистерни ендоплазматичного ретикула розширені, деформовані, з малою кількістю рибосом. Мітохондрії нерівномірно розташовані, місцями згруповані, різні за формою і величиною з нечіткими пошкодженими кристами. Електронна щільність їх низька. Зустрічалися мітохондрії з розрідженим матриксом, що свідчило про процес вакуолізації [Глуховец, Глуховец 1997, 1998; Кадыров и др., 1991].

Базальна мембрана фетального капіляра була закономірно переривчаста і волокниста. Ендотеліальні клітини капілярів містили цитоплазму низької щільності. Мітохондрії в них були різних розмірів з нечіткими контурами, інколи зі зруйнованими кристами, вакуолізовані [Глуховец, Глуховец, 1997].

Цистерни ендоплазматичного ретикула розширені, з невеликою кількістю рибосом.

Ядра ендоплазматичних клітин містили незначну кількість хроматину на периферії. Ендотеліоцити низької електронної щільності, з'єднані між собою розширеними десмосомами. Цитоплазма ендотеліальних клітин майже не утворювала виростів у простір капіляру. Траплялися порожні капіляри. Кількість фетальних судин в одній термінальній ворсині була зменшена і дорівнювала в середньому  $3.8 \pm 0.12$ . Просвіти капілярів неоднакові. Частина фетальних судин прилягала безпосередньо до базального синцитіотрофобласту і утворювала синцитіокапілярні мембрани [Белинская, Калашникова, 1992; Kesson et al., 1993].

Таким чином, перераховані зміни мікроструктур характерні для інволютивно-дегенераторних процесів, які набувають свого максимуму в 40 тижнів гестації [Бунин и др. 1988].

У базальній пластині, хоріальних ворсинах і септах зустрічалися кальцинати, що було пов'язано з гальмуванням розвитку хоріальних ворсин, а саме варіант з переважанням проміжних незрілих ворсин, як генералізований процес у всіх котилейдонах, а також дисоційований варіант розвитку котилейдонів [Бунин и др. 1988; Глуховец, Глуховец, 1997].

Перші ККГ виявлялися в стромі ворсин з 18 дня після запліднення, а їх максимальна кількість - на 16 тижні вагітності. Вони починають диференціюватися одночасно з ангиогенезом у стромі мезенхімальних ворсин. Найбільша їх кількість визначається на стадії проміжних незрілих ворсин, приблизно на 12-13 тижні гестації. Найбільший інтерес викликає реакція ККГ при антенатальному інфікуванні і плацентитах [Вартанов и др., 1999].

Ці клітини, можливо, є резервуарами для деяких вірусів і можуть передавати вірусний антиген Т-лімфоцитам. Про можливе розмноження вірусів в ККГ свідчить збільшення розмірів цих клітин і їх ядер, а також виявлення антигенів збудників при імунофлюоресценції. Наприклад, при герпетичній інфекції однією з діагностичних ознак є мілкоглибчастий розпад ККГ в складі запального інфільтрату ворсин [Kesson et al., 1993].

ККГ можуть бути вхідними воротами і накопичувачами для вірусу імунодефіциту людини при антенатальному інфікуванні плаценти у ВІЛ-позитивних вагітних жінок [Белинская, Калашникова 1992; Вартанов и др. 1999].

В деяких публікаціях [Глуховец, Глуховец, 1997; Kesson et al., 1993] підтверджена локалізація антигену ВІЛ в цитоплазмі ККГ з максимумом вірусної реплікації в культурі плацентарних макрофагів на 3-7 день після інфікування, що свідчить про можливість трансплацентарного поширення ВІЛ через ККГ від матері до плоду.

Цікаві результати отримані при інфікуванні простим вірусом герпесу (2 тип) . При електронно-мікроскопічному дослідженні виявилось, що плацентарні макрофаги фагоцитували ці віруси. Вони виявились у багаточисельних лізосомальних гранулах і вакуолях, таким чином ККГ виконували роль типових тканинних макрофагів, які не допускали реплікації вірусу [Kesson et al., 1993].

Підтверджується подвійна роль ККГ при антенатальному інфікуванні (типового макрофага і можливого накопичувача вірусів) і очевидна захисна роль цих клітин при проникненні вірусів і інших патологічних агентів із міжворсинчастого простору плаценти через епітелій ворсин і стінку капілярів, тобто в плацентарно-плідний кровообіг [Мельникова, Аксенов, 1993].

Гістологічно типовими були порушення синхронного розвитку сполучно-тканинного і капілярного компонентів строми: в незрілих ворсинах зберігались стромальні канали з ККГ і примітивними вузькими капілярами в центрі, в хаотичних склерозованих ворсинах переважали активні фібробласти і множинні колагенові волокна, що стискають ззовні капіляри до повної їх облітерації.

Ультраструктурна патологія ворсин проявлялася різким потовщенням плацентарного бар'єру за рахунок накопичення колагенових волокон, що значно погіршувало його дифузійні властивості; в синцитіотрофобласті ворсин відмічалось розрідження цитоплазми над розширеним базальним шаром а також нерівномірне розширення ендоплазматичної сітки і своєрідна

компенсаторна трансформація мікроворсинок у вигляді додаткового їх розгалуження, утворення вторинного додаткового ряду. Збіднення цитоплазми органелами (мітохондрії, гранулярна сітка, лізосоми) свідчили про зниження ендокринної функції епітелію ворсин [Глуховец, Глуховец, 1997; 1998; Киншт и др., 1999].

ФПН характеризувалася облітераційною ангіопатією стовбурових ворсин, а також гемодинамічними порушеннями в судинах пуповини [Мельникова, Аксенов, 1993].

Електронно-мікроскопічно для фетоплацентарної дисфункції також характерна патологія мікроворсинок хоріального епітелію у вигляді потоншених, хаотично розгалужених цитоплазматичних виростів з вогнищевими розширеннями, що є свідченням пошкодження синцитіотрофобласту з послідуємим набряком навколо ядерних цистерн ендоплазматичної сітки і загибеллю епітеліального шару ворсин [Белинская, Калашникова, 1992; Kesson et al., 1993].

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Таким чином, при антенатальному інфікуванні плацентарна дисфункція характеризується гіпоплазією плаценти внаслідок незрілості ворсин хоріона а також склеротичними процесами з редукцією просвітів капілярів, ультраструктурною патологією синцитіотрофобласта значним розширенням та ущільненням плацентарного бар'єру.

2. Роль ККГ при даній патології і досі є дискусійною і потребує вивчення в майбутньому. Необхідне комплексне електронно-мікроскопічне та імуногістохімічне дослідження ККГ і їх значення в морфогенезі фетоплацентарної недостатності при антенатальному інфікуванні.

Наявність важких порушень дифузійної здатності плаценти диктує необхідність подальшої розробки профілактичних і лікувальних заходів, направлених на корекцію даних змін.

## Список літератури

- Белинская А.М. Морфология компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте многоплодных женщин при неосложненной беременности / А.М.Белинская, Е.П.Калашникова // Арх. патол.- 1992.- №8.- С.11-15.
- Бунин А.Т. Особенности центральной гемодинамики и функциональное состояние фетоплацентарной системы у беременных с артериальной гипотонией /А.Т.Бунин, В.А.Клейн, С.А.Маразин //Акуш. и гинекол.- 1988.- №5.- С.50-53.
- Вартанов В.Я. К вопросу оценки степени тяжести гестоза /В.Я.Вартанов, Н.Н.Хуторская И.В.Вартанова//Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного: Сб. научн. тр.: Екатеринбург, 1999.- С.73-75.
- Глуховец Б.И. Патогенетические особенности внутриутробных инфекций / Б.И.Глуховец, Н.Г.Глуховец //Архив патологии.- 1997.- №5.- С.74-77.
- Глуховец Б.И. Экссудативный фуникулит плодов и новорожденных /Б.И.Глуховец, Н.Г.Глуховец /Учебно-метод. пособие.- СПб, 1998.- 28с.
- Ивановская Т.Е. Принципы построения патологоанатомического диагноза в перинатологии и педиатрии /Т.Е.Ивановская, А.Г.Талаев, Л.Н.Каск //Арх. патол.- 1992.- Т.54, №8.- С.34-36.
- Киншт Д.Н. Клинико-биохимические аспекты системной воспалительной реакции при гестозе /Д.Н.Киншт, Е.И.Верещагина, Н.М.Пасман /Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного.- Екатеринбург, 1999.- С.105-110.
- Мельникова В.Ф. Инфекционные плацентиты, особенности плаценты как иммунного барьера /В.Ф.Мельникова, О.А.Аксенов //Архив патологии.- 1993.- №5.- С.78-81.
- Патоморфология спиральных артерий матки, пупочных сосудов и плаценты при нарушениях материнско-плодового кровотока /М.К.Кадыров, А.П.Милованов, И.Н.Волощук [и др.] //Арх. патол.- 1991.- Т.53, №11.- С.42-49.
- Human immunodeficiency virus type 1 infection of human placental macrophages in vitro /A.M.Kesson, W.R.Fear, F.Kazazi [et al.] /J. Infect Dis.- 1993.- №3.- P.571-579.

*Король Т.М.*

#### УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ И РОЛЬ КЛЕТОК КАЩЕНКО-ГОФБАУЕРА (ККГ) ПРИ АНТЕНАТАЛЬНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ С РАЗВИТИЕМ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Резюме.** При изучении плацентарной недостаточности, возникшей вследствие антенатального инфицирования, особое место занимают защитные механизмы, которые могут компенсировать действие патогенных факторов. С помощью литературных данных проанализирована роль плацентарных макрофагов и основные ультраструктурные изменения плаценты при ФПН.

**Ключевые слова:** фетоплацентарная недостаточность (ФПН), клетки Кащенко-Гофбауера (ККГ), электронно-микроскопическое исследование, ультраструктурные изменения, плацента, ворсины хориона.

*Korol T.M.*

#### ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF PLACENTA AND THE PART KASHENKO-HOFBAUER CELLS IN ANTENATAL INFECTING WITH DEVELOPMENT OF FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY

**Summary.** In the research of placental insufficiency originated from antenatal infecting, protective mechanisms stay a special place that can compensate for the action of pathogenic factors. According to published data has been analyzed the part of placental macrophages and main ultrastructural changes of the placenta in fetoplacental insufficiency.

**Key words:** fetoplacental insufficiency (FPI), Kashchenko-Gofbauer cells (KGC), electron - microscopic examination, ultrastructural changes, placenta, chorionic villi.

Стаття надійшла до редакції 13.11.2012р.

© Мнихович М.В., Циперович К., Яхонсон М., Гитерман Ц., Гаврилюк А.А., Фомина Л.В., Гуминский Ю.И., Вернигородский С.В., Тернов М.М., Мигляс В.Г.

УДК: 616.33-006.6+616.345-006.6]-091.8

**Мнихович М.В.<sup>1</sup>, Циперович К.<sup>2</sup>, Яхонсон М.<sup>2</sup>, Гитерман Ц.<sup>2</sup>, Гаврилюк А.А.<sup>3</sup>, Фомина Л.В.<sup>3</sup>, Гуминский Ю.И.<sup>3</sup>, Вернигородский С.В.<sup>3</sup>, Тернов М.М.<sup>1</sup>, Мигляс В.Г.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ "Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН" (ул. Цюрупы, 3, г. Москва, 117418, РФ); <sup>2</sup> Научно-исследовательский центр биологии развития и исследования рака Медицинского факультета Тель-Авивского университета (Рамат Авив, 69978, Тель-Авив, Израиль; Ramat Aviv 69978, Tel-Aviv, Israel); <sup>3</sup> Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И.Пирогова (ул. Пирогова, 56, г. Винница, 21018, Украина); <sup>4</sup> Медицинский факультет Ужгородского национального университета (ул. Подгорная, 46, г. Ужгород, 88000, Украина)

#### МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ИНВАЗИИ КЛЕТОК: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

**Резюме.** В статье представлен обзор современной литературы, посвященной клеточным взаимодействиям при инвазии клеток. Особое внимание посвящено инвазии клеток в опухолевом росте и в процессе метастазирования. Обсуждается роль компонентов микроокружения, молекул межклеточной или клеточно-матриксной адгезии в инвазии и метастазировании.

**Ключевые слова:** инвазия, метастазирование, клеточная адгезия, внеклеточный матрикс, опухоль, миграция.

Одной из основных задач современной онкологии является изучение наиболее опасного свойства злокачественных опухолей - способности к инвазии и метастазированию. Разрушение стабильной межклеточной адгезии и приобретение способности к миграции играет существенную роль в развитии инвазивного потенциала трансформированных эпителиоцитов.

Ключевыми факторами, влияющими на инвазивные способности раковых клеток, являются белки межклеточной адгезии, ферменты внеклеточного матрикса, компоненты системы активации пламиногена, структурные компоненты базальных мембран, белки - супрессоры опухолевого роста и метастазирования.

Инвазивный рост является комплексной морфогенетической программой, в которой пролиферативные процессы интегрированы в такие, казалось бы, независимые процессы, как миграция, естественный отбор, деградация внеклеточного матрикса (ВКМ) и индукция клеточной полярности [Коган, 1998; Абелев, 2000; Куликова, 2011; Groce, 2008].

Проблеме инвазивной и метастазирующей способности опухолевых клеток посвящено большое количество публикаций. Большинство авторов четко указывают на то, что феномен инвазии и метастазирования опухолевых клеток является следствием приобретения ими целого ряда фенотипических характеристик: дисрегуляция адгезивных взаимодействий клеток опухоли друг с другом, с нормальными клетками микроокружения и с ВКМ; продуцирование протеолитических ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс; приобретение клеткой локомоторного фенотипа, включающего в себя изменения морфологии и цитоскелета; индуцирование ангиогенеза, обеспечивающего дополнительные пути эвакуации клеток первичной опухоли. Все эти признаки определяются экспрессией различных молекул, кодируемых генами-активаторами и генами-супрессорами инвазии и/или метастазирования [Коган, 1998; Абелев, 2003; Kenny, Bissel, 2003; Alberts, 2005; Campbell, Polyak, 2007; Micalizzi, Ford, 2009; Furata, 2010; Pietras, 2011].