

©О.П. Сарыева, А.П. Перетятко, И.А. Панова

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

*ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства
им. В.Н. Городкова» Минздрав России, г. Иваново, Россия*

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ. Проведено комплексне морфологічне, що включає імуногістохімію, дослідження 40 плацент від жінок з преєклампсією. Аналіз отриманих даних дозволив виявити ряд структурних особливостей: незавершену гестаційного перебудову спіральних артерій, прояви плацентарної гіпертензії, порушення дозрівання ворсинчастого хоріона і запалення. Преєклампсія також супроводжується порушенням процесу апоптозу та дисбалансом експресії апоптоз-регулюючих факторів в плаценті. В більшій мірі проапоптотическій білок p53 експресується в інвазивному цитотрофобласта базальної децидуальної оболонки, тоді як експресія антиапоптотического білка bcl-2 максимальна в синцитіотрофобластом ворсинчастого хоріона. Індекс експресії p53 і bcl-2 прямо пропорційний ступеню тяжкості преєклампсії. Припускаємо, що дисбаланс між досліджуваними факторами є однією з причин розвитку преєклампсії.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ. Проведено комплексное морфологическое, включающее иммуногистохимию, исследование 40 плацент от женщин с преэклампсией. Анализ полученных данных позволил выявить ряд структурных особенностей: незавершенную гестационную перестройку спиральных артерий, проявления плацентарной гипертензии, нарушения созревания ворсинчатого хориона и воспаление. Преэклампсия также сопровождается нарушением процесса апоптоза и дисбалансом экспрессии апоптоз-регулирующих факторов в плаценте. В большей мере проапоптотический белок p53 экспрессируется в инвазивном цитотрофобласте базальной децидуальной оболочки, тогда как экспрессия антиапоптотического белка bcl-2 максимальна в синцитиотрофобласте ворсинчатого хориона. Индекс экспрессии p53 и bcl-2 прямо пропорционален степени тяжести преэклампсии. Предполагаем, что дисбаланс между изучаемыми факторами является одной из причин развития преэклампсии.

PATHOMORFOLOGY IN THE PLACENTA AT PREECLAMPSIA. Forty placentas from women with a preeclampsia were studied by morphological and immunohistochemical methods. The insufficiency of spiral arteries remodelling, signs of the placental hypertension, disturbance of maturing of the villous chorion and the inflammation have been defined as some structural features of the placenta at preeclampsia. Moreover, the preeclampsia is accompanied by disturbance of the apoptosis and the disbalance of the apoptosis-regulating factors in the placenta. High expression of proapoptotic protein p53 is observed in the invasive cytotrophoblast of the basal decidua, whereas antiapoptotic protein bcl-2 is strongly expressed in the syntrophoblast of the villous chorion. The expression index of these factors is directly proportional to preeclampsia degree. We assume that the disbalance between studied factors is one of the reasons of preeclampsia development.

Ключові слова: плацента, апоптоз, преєклампсія, імуногістохімія.

Ключевые слова: плацента, апоптоз, преэклампсия, иммуногистохимия.

Key words: placenta, apoptosis, preeclampsia, immunohistochemistry.

ВЕДЕНИЕ. В современном акушерстве преэклампсия продолжает оставаться одним из самых грозных осложнений беременности. Несмотря на разрабатываемые и принимаемые меры профилактики, частота преэклампсии не снижается и составляет, по данным разных авторов, в структуре патологии беременности от 7 до 27 % [1]. В структуре причин материнской и перинатальной смертности по России преэклампсия стабильно занимает третье место и составляет 21,3 % и 12,1 % соответственно [2, 3].

Важным механизмом регуляции гестационного процесса является апоптоз. Последний необходим для децидуализации стромы эндометрия, адекватного ремоделирования спиральных артерий и децидуальной оболочки, а также инвазии развивающегося эмбриона. Нарушение апоптоза отмечено при различных осложнениях беременности, в том числе и при преэклампсии [4]. Несмотря на большое количество литературных данных, до сих пор остаются не исследованными механизмы данного процесса, до конца не выяснена регуляция апоптоза отдельных клеток в целостном организме [5, 6]. Практически не исследованы особенности экспрессии про- и антиапоптотических факторов в плаценте при беременности,

осложненной преэклампсией. Изучение морфологических изменений, а также экспрессии апоптоз-регулирующих белков в плаценте и явилось целью настоящего исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Проведено комплексное морфологическое исследование 40 плацент от женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией (22 последа при легкой преэклампсии, 2 гр. и 18 – при тяжелой преэклампсии, 3 гр.). Группу сравнения (1 гр.) составили 22 последа, полученные от женщин, беременность которых не осложнена преэклампсией. В комплексное исследование последов входило: визуальный осмотр, органометрия, обзорная гистология и морфометрия. Последнюю осуществляли с помощью системы анализа видеоизображений «ВидеоТест – Мастер Морфология 4.0». Экспрессию апоптоз-регулирующих белков p53 и bcl-2 определяли иммуногистохимическим методом на парафиновых срезах после предварительной демаскировки в СВЧ-печи. В качестве первичных антител использовались мышиные моноклональные антитела класса IgG_{2a} к p53 в рабочем разведении 1:50 и антитела класса IgG к bcl-2 в разведении 1:100 («Дак», Германия). Визуализацию комплексов анти-

ген-антитело проводили при помощи системы детекции LSAB2 System, HRP (Dako) по стандартному протоколу. Оценка результатов осуществлялась полуквантитетивным методом с расчетом индекса экспрессии по формуле: $ИЭ = \sum P(i) \cdot i / 100$, где ИВ – индекс экспрессии; i – интенсивность окрашивания в баллах от 0 до 3; $P(i)$ – процент структур, окрашенных с разной интенсивностью. Полученные результаты обработаны с помощью методов вариационной статистики. Различия между сравниваемыми величинами считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Исследование плацент в группе сравнения и

основных группах позволило выявить достоверное различие между такими органомерическими параметрами как масса, объем и площадь материнской поверхности (табл. 1). В основных группах достоверно увеличено количество последов аномальных форм, таких как окруженная валиком и ободком – во второй группе до 28 %, в третьей – до 48 %. В последах при тяжелой преэклампсии (3 гр.) достоверно чаще, по сравнению с первой и второй группами, обнаружена такая патология пуповины как варикозное расширение вены (52 %), гипоплазия вартонова студня в зоне прикрепления (22 %) и оболочечное прикрепление (17 %).

Таблица 1. Органомерические показатели плацент женщин

Параметры	Группы		
	1 (группа сравнения)	2 (легкая преэклампсия)	3 (тяжелая преэклампсия)
Масса, г	594,87±17,34	587,6±21,73	349,05±22,65 *
Объем, см ³	527,61±16,74	510,5±19,74	295,75±18,53 *
Площадь материнской поверхности, см ²	319,15±8,18	306,07±11,39	214,44±7,39 *

Достоверность различий между группами:

* – группа сравнения и 2 группа; группа сравнения и 3 группа

В обзорных препаратах плацент 2-ой группы (легкая преэклампсия) выявлен ряд морфологических особенностей. Так нарушения созревания ворсинчатого хориона (по типу промежуточных незрелых ворсин и диссоциированного нарушения созревания) диагностированы в 4 раза, а воспаление в 1,3 раза чаще, чем в плацентах группы сравнения.

Анализ структурных изменений в плацентах при тяжелой преэклампсии (3 гр.) позволил выявить достоверное увеличение встречаемости вирусно-бактериального базального децидуита (в 2 раза чаще) по сравнению с 1 и 2 группами. Вместе с тем частота нарушений созревания ворсинчатого хориона статистически не отличалась от подобной в группе с легкой преэклампсией. В базальной децидуальной оболочке трети плацент выявлена незавершенная перестройка эндометриальных сегментов спиральных артерий. В таком же количестве последов диагностирована хроническая плацентарная гипертензия, проявляющаяся облитерацией артерий стволовых ворсин и варикозным расширением вен стволовых ворсин и хориальной пластинки. Обращала на себя внимание неравномерная толщина цитотрофобластического слоя базальной пластинки, в которой участки истончения с расположением клеток в 2–3 ряда, чередовались с зонами пролиферации цитотрофобласта.

При анализе данных иммуногистохимического исследования установлено, что в децидуальных клетках базальной пластинки экспрессия проапоптотического белка p53 и антиапоптотического белка bcl-2 не обнаружена ни при неосложненной беременности, ни при преэклампсии. Как в группе сравнения, так и в основных группах положительная реакция с антителами к p53 максимально выражена в клетках цитотрофобласта базальной децидуальной оболочки и минимально – в клетках синцитиотрофобласта ворсинчатого хориона. В отношении экспрессии bcl-2

наблюдалась обратная зависимость, несмотря на идентичную локализацию.

Положительная иммуногистохимическая реакция с p53 в структурах последа при легкой преэклампсии существенно увеличилась и наблюдалась в 65 % цитотрофобластических клеток. Экспрессия bcl-2 в клетках трофобласта также значительно увеличилась, при этом количество позитивных клеток достигло 60 %. Индексы экспрессии p53 и bcl-2 достоверно превышали подобные значения группы сравнения и составили $2,0 \pm 0,021$ и $1,8 \pm 0,023$ соответственно ($p < 0,05$).

При тяжелой преэклампсии экспрессия p53 и bcl-2 также достоверно увеличивалась по сравнению с группой сравнения. При этом значения индексов экспрессии p53 и bcl-2 достоверно превысили показатели, как группы сравнения, так и группы с легкой преэклампсией ($2,4 \pm 0,019$ и $2,2 \pm 0,023$ соответственно; $p < 0,05$). Увеличение экспрессии проапоптотического фактора p53 и антиапоптотического фактора bcl-2 в зонах формирования синцитиальных почек расценены нами как компенсаторная реакция в связи с усилением интенсивности апоптоза.

ВЫВОДЫ. Таким образом, в плацентах, полученных от женщин с преэклампсией выявлен ряд морфологических особенностей: незавершенная гестацонная перестройка спиральных артерий, проявления плацентарной гипертензии, нарушения созревания ворсинчатого хориона и воспаление. Иммуногистохимически установлено увеличение экспрессии апоптоз-регулирующих белков. При этом индекс экспрессии проапоптотического фактора p53 превалирует над недостаточной продукцией антиапоптотического белка bcl-2. Можно предположить, что дисбаланс между изучаемыми факторами является одной из причин развития преэклампсии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. Результаты настоящего исследования планируется

внедрить в практику для диагностики преэклампсии. В дальнейшем планируется иммуногистохимическое

исследование состояния спиральных артерий и эндотелия в сосудах плаценты при преэклампсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К. Гестоз. Теория и практика [Текст] / Э.К. Айламазян, Е.В. Мозговая. – Изд-во МЕДпресс-информ. – 2008. – 272 с.

2. Савельева Г.М., Шалина Р.И. Современные проблемы этиологии, патогенеза терапии и профилактики гестозов [Текст] // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 5. – С. 3–6.

3. Савельева Г.М. Проблема гестоза в современном акушерстве [Текст] / Г.М. Савельева // Материалы 36-го ежегодного конгресса международного общества по патофизиологии беременности организации гестоза. – М., 2004. – С. 194–196.

4. Expression of nuclear factor kappa B and placental apoptosis in pregnancy complicated with intrauterine growth restriction and preeclampsia: an immunohistochemical study / Abah M. [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 204. – P. 195–202.

5. Atypathu, H A study of the incidence of apoptosis in the human placental cells in the last weeks of pregnancy / H. Atypathu, M.A. Jayawardana, L. Senenayaka // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2003. – Vol. 23. – № 5. – P. 515–517.

6. Ashton, V. The effect of personal characteristics on reporting child maltreatment / V. Ashton – *Child Abuse & Neglect*, 2004. – Vol. 28 (9). – P. 985–997.

Отримано 23.02.2013