

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
„ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО”**

КУЩ ОКСАНА ГЕОРГІЇВНА

УДК 611.422:612.77]:618.36-008.64-091

**ЗАКОНОМІРНОСТІ БУДОВИ ПЛАЦЕНТИ
І ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИНИ, АСОЦІЙОВАНОЇ З НЕЮ,
ПРОТЯГОМ ТРЕТЬОГО ПЕРІОДУ ВАГІТНОСТІ**

(анатомо-експериментальне дослідження)

14.03.01- нормальна анатомія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора біологічних наук

Тернопіль - 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України

НАУКОВИЙ КОНСУЛЬТАНТ: доктор медичних наук, професор **Волошин Микола Анатолійович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри анатомії людини.

ОФІЦІЙНІ ОПОНЕНТИ:

доктор біологічних наук, професор **Волков Костянтин Степанович**, державний вищий навчальний заклад “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України, завідувач кафедри гістології, цитології, ембріології;

доктор медичних наук, професор **Черкасов Віктор Гаврилович**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри анатомії людини;

Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Козлов Володимир Олексійович**, Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри анатомії людини.

Захист відбудеться „25” вересня 2008 року о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у державному вищому навчальному закладі “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України за адресою: 46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України за адресою: 46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8.

Автореферат розісланий „08” серпня 2008 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Я.Я. Боднар

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. У період погіршення стану репродуктивного здоров'я населення України головними проблемними питаннями є невиношування плоду та ускладнення вагітності й пологів (Концепція державної програми „Репродуктивне здоров'я нації на 2006–2015 рр.”) (Гойда Н.Г., 2000; Бережной В.В., 2005; Черкасов В.Г., Лизин Т.М., 2007).

За даними провідних клінік України, фетальний період ускладнюється внутрішньоутробним інфікуванням у 10–12 % вагітних, досягаючи в групах високого інфекційного ризику 30 %, що є основним чинником високої перинатальної смертності та захворюваності новонароджених (Сельков С.А., 2000; Гнатюк М.С., Павлишин Г.А. 2005). Наукові дослідження, які спрямовані на моніторинг імунного статусу новонароджених, є пріоритетними для морфологів, імунологів, педіатрів (Яковцова А.Ф. з співав., 1999; Нагорный А.В. с соавт., 2006).

Одним із чинників погіршення репродуктивного здоров'я населення як в Україні, так і в інших країнах з несприятливими екологічними умовами, є тенденція відставання адаптивних можливостей імунної системи людини. Місцева імунна система репродуктивного тракту жінки, плаценти і плоду є найбільш вразлива під тиском антигенів різної природи (Тимошенко Л.В., 2001; Романенко Т.Г., 2003; Зубжицкая Л.Б. с соавт., 2005; Сміян І.С., Волков К.С., Павлишин Г.А., 2005). Дослідження будови плаценти та її лімфоїдної системи протягом третього періоду вагітності у людини практично неможливо, що обумовлює проведення анатомо–експериментального дослідження, з урахуванням даних про подібну будову плаценти у щурів і людини (Іванова А.Й., Чайковський Ю.Б., Луцик О.Д., 1993; Benirschke K., Kaufman P., 2006).

Однією із сучасних фундаментальних проблем імуноморфології є вирішення проблеми виношування плоду як алотрансплантату. Незважаючи на численні гіпотези, які пояснюють механізми невідторгнення плаценти, залишаються недослідженими механізми підтримки стану імунологічної толерантності материнського організму по відношенню до плоду (Глуховець Б.И., Глуховець Н.Г., 2002; Дранник Г.Н., 2006). Одну з головних ролей у виношуванні плоду відіграє лімфоїдна тканина плаценти. Плацента є органом з особливим подвійним походженням і має складну за будовою лімфоїдну тканину (Mincheva–Nilsson L., 2000), але до теперішнього часу мало вивчені закономірності будови лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою, та її роль у формуванні фето–плацентарно–материнських взаємовідносин в нормі і при дії антигенів на материнський та плідний організми.

Виходячи з концепції, що імунний нагляд лімфоїдної системи спрямовано на підтримку антигенної та структурної цілісності багатоклітинного організму (Донцов В.И., 1998; Волошин М.А., 2005), доцільно розглядати будову лімфоїдної тканини плаценти з двох позицій. По перше,

участі лімфоїдних утворень децидуальної тканини у формуванні імунологічної толерантності до антигенів трофобласту. По друге, ролі лімфоїдних утворень децидуальної пластинки в процесі розпізнавання, руйнації та елімінації чужорідних антигенів. Необхідно встановити участь дендритних клітин плаценти в різних формах імунної відповіді.

Недостатньо вивчені розвиток, топографія лімфоїдних утворень плаценти, їх будова, клітинний склад. Не з'ясована їх морфофункціональна характеристика і призначення в плаценті, особливо протягом третього періоду вагітності, коли імунна система плоду майже сформована і спроможна реалізувати повноцінну імунну відповідь (Голота В.Я., Половинка В.О., Бенюк В.О., 2004). До кінця не вивчена популяційна приналежність плацентарних лімфоцитів, їх взаємовідносини з децидуальними клітинами і клітинами позародкового походження. Не досліджено як впливає кількісний і якісний склад лімфоцитів на фето–плацентарний бар'єр.

Для розуміння процесу формування імунологічної толерантності материнського організму до плоду залишається мало дослідженим питання будови і структури фето–плацентарного бар'єру, як динамічної структури. До теперішнього часу не вивчалися композити фібриноїду плаценти за допомогою лектинової гістохімії та залишаються не дослідженими закономірності його змін будови і хімічного складу під тиском антигенів на материнський або плідний організм.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках комплексної науково–дослідної роботи кафедри анатомії людини та гістології, цитології, ембріології Запорізького державного медичного університету „Особливості морфогенезу органів лімфоїдної системи плодів та новонароджених після моделювання порушень в системі мати–плацента–плід” (№ державної реєстрації 0103 U 003927). Автором самостійно проведено дослідження будови плаценти протягом третього періоду вагітності з фізіологічним перебігом вагітності та при змінній імунній реактивності плодового або материнського організмів. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією АМН та МОЗ України „Морфологія людини” 4 червня 2004 р. (протокол № 60).

Мета дослідження. Встановити закономірності будови плаценти та морфогенезу лімфоїдної тканини, асоційованої з нею, розкрити її значення у формуванні фето–плацентарних відносин в нормі та після дії чужорідних антигенів на плід або материнський організм.

Завдання дослідження:

1. Дослідити морфологію плаценти породіль з фізіологічним перебігом вагітності та у жінок з вірогідною дією антигенів.
2. Встановити особливості будови лімфоїдної тканини та її реактивність під дією антигенів.
3. Вивчити розподіл, фенотип, кількісний склад, топографію клітин лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою.

4. Вивчити розподіл колагенів I, III, IV, V, і VI типів на клітинах в сполучній тканині плаценти породіль.

5. Дослідити морфометричні параметри плаценти в нормі та при внутрішньоплідному введенні імуноглобуліну людського плодам щурів, або після імунізації вагітних самиць стафілококовим анатоксином.

6. Вивчити морфофункціональні зміни лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою у щурів, залежно від спрямованості дії антигену.

7. Встановити закономірності будови фібриноїдного шару; його лектингістохімічну структуру і адгезивні властивості.

8. Показати особливості формування фето–плацентарно–материнських взаємовідносин в залежності від морфо–функціонального стану лімфоїдної тканини плаценти в нормі і при дії антигенів.

Об'єкт дослідження: морфогенез плаценти та лімфоїдної тканини, асоційованої з нею.

Предмет дослідження: морфологія плаценти і асоційованої з нею лімфоїдної тканини протягом третього періоду вагітності при фізіологічній вагітності та змінній імунологічній реактивності материнського та плідного організмів.

Методи дослідження: описовий метод – макромікроскопічним методом описані особливості морфології плацент і лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою. Морфометричним методом проведено кількісний аналіз морфологічних структур. За допомогою гістологічного, лектингістохімічного, імуногістохімічного методів описані структури плаценти і лімфоїдної тканини, асоційованої з нею. Отримані числові результати оброблені методами варіаційної статистики і кореляційного аналізу.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше описано будову лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою. При змінній імунологічній реактивності материнського і плодового організмів зростає кількість лімфоцитів, як з боку децидуальної пластинки, так і зі сторони плодової частини плаценти, що призводить до прискорення процесу дезорганізації фето–плацентарного бар'єру.

Вперше в плаценті описано імунологічно незрілі PNA+–лімфоцити, які здатні проходити антигеннезалежне диференціювання в децидуальній пластинці. Імунологічні реактивні зміни в організмі матері, або плоду супроводжуються зростанням чисельності імунологічно незрілих лімфоцитів. Збільшення цих лімфоцитів в плодовій частині плаценти вказує на здатність плоду формувати імунну відповідь на антиген.

Вперше описано цитотоксичні HPA+–лімфоцити в плаценті. Зростання чисельності HPA+–цитотоксичних лімфоцитів в материнській частині при антигенному впливі на організм вагітної

призводить до змін у морфо–функціональному стані фетоплацентарного бар'єру з надлишковим відкладанням фібриноїду.

Встановлено наявність SBA+ і SNA–лімфоцитів у плаценті, які відносяться до В–лімфоцитів. Встановлено зростання чисельності В–лімфоцитів в плодовій і материнській частині плаценти на тлі антигенного впливу на материнський, або плідний організм.

Вперше в плаценті описано морфологію, топографію і кількість CD5+–лімфоцитів, які ідентифікуються як В1–лімфоцити. Підвищення чисельності CD5+–лімфоцитів вказує на активацію неспецифічної гуморальної ланки імунітету, що корелює із надлишковим відкладанням фібриноїду і впливає на морфо–функціональний стан плацентарного бар'єру.

Вперше виявлені дендритні клітини в плаценті за допомогою реакції на АТФ–азу. Протягом третього періоду вагітності морфо–функціональна активність дендритних клітин зростає, в них збільшується кількість відростків та їх товщина, підвищується активність ферменту АТФ–ази і вони контактують з клітинами стромы ворсин трофобласту, що є морфологічною ознакою формування адаптивного імунітету.

Біологічний бар'єр в системі мати–плацента–плід формується на клітино–молекулярному рівні, який опосередкований рецепторами до лектинів на композитах фібриноїду. Імунізація вагітних тварин, або внутрішньплідне введення антигену плодам призводить до змін синтезу в просторі та часі лектинрозпізнаючих рецепторів на компонентах фібриноїду, що змінює властивості гематоплацентарного бар'єру.

Антигенний вплив призводить до збільшення вмісту лімфоцитів в плаценті й на цьому фоні до змін в синтезі колагенів I, III, IV, V і VI типів. Спостерігається посилення фібрилогенезу за рахунок колагенів I, III, V і VI типу та зменшується синтез колагену IV типу.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено методично обґрунтований підхід дослідження лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою, протягом третього періоду вагітності у породіль та у тварин з фізіологічним перебігом вагітності, при змінній імунологічній реактивності плідного, або материнського організмів. Виявлені особливості динаміки клітинного складу лімфоїдної тканини плаценти, з фізіологічним перебігом і після дії антигенів на організм плоду, або матері, доповнюють уявлення про будову плаценти. Дані про стан лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою, можуть слугувати діагностичним критерієм внутрішньоплідної дії антигенів на плід і враховуватися при розробці прогнозування розвитку інфекційно–алергічних, аутоімунних, хронічних запальних захворювань, імунодефіцитних станів у новонароджених, які перенесли внутрішньоутробну інфекцію, та корекції їх графіків вакцинації.

Дані про будову лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою, увійшли до методичних рекомендацій „Морфологические исследования для оценки иммунотоксичности лекарственных средств” (ГФЦ МЗ Украины. – Киев. – 2008.) Отримані результати досліджень використовуються

в навчальному процесі та при проведенні наукових досліджень на морфологічних кафедрах Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Дніпропетровської державної медичної академії, Запорізького державного медичного університету і Запорізької медичної академії післядипломної освіти, Івано-Франківського державного медичного університету, Кримського державного медичного університету імені С.І. Георгієвського, Луганського державного медичного університету, Української медичної стоматологічної академії та медичних факультетів Ужгородського національного університету і Сумського державного університету.

Особистий внесок здобувача. Ідею, мету, завдання дисертаційної роботи висунуто та сформульовано за участі наукового консультанта доктора медичних наук, професора Волошина М.А. На підставі договору про співробітництво з Запорізьким обласним патологоанатомічним бюро автором самостійно здійснено макромікроскопічне дослідження плацент породіль. Проаналізовано історії пологів породіль. Автор дисертації самостійно провела експеримент по внутрішньоплідному введенню антигену плодам та імунізацію тварин стафілококовим анатоксином. Самостійно виконано забір матеріалу та здійснено органометричні, загальногістологічні, гістохімічні, лектингістохімічні, морфометричні, мікроденситометричні дослідження. Імуногістохімічні дослідження проведено згідно програми сумісних наукових досліджень кафедри нормальної анатомії та інституту клінічної патології Запорізького державного медичного університету. Здобувачем виконано статистичну обробку отриманих результатів, їх фотодокументацію, аналіз, узагальнення, сформовано головні положення і висновки роботи, написано дисертацію.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, а також актах впровадження, що стосується науково–практичної новизни, викладено дані, отримані автором у процесі виконання дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації. Результати роботи оприлюднено на: науково–практичній конференції морфологів „Роль імунної, ендокринної та нервової системи у процесах морфогенеза і регенерації” (Запоріжжя, 2003); VI Міжнародній науково–практичній конференції морфологів України (Львів, 2004); Всеукраїнській науковій конференції „Актуальні питання клінічної анатомії та оперативної хірургії” (Чернівці, 2004); Пироговських читаннях (Вінниця, 2004); Українській конференції, з міжнародним представництвом „Нейроендокринні і імунні механізми регуляції гомеостазу в нормі та патології” (Запоріжжя, 2005); I Всеукраїнській науковій конференції „Методологічні аспекти регуляції антиген структурного гомеостазу нервовою, ендокринною та імунною системами” (Запоріжжя, 2005); науково–практичній конференції, присвяченій 100–річчю з дня народження професора Е.Д. Бромберг „Актуальні питання функціональної морфології” (Полтава, 2005); Всеукраїнській науково–практичній конференції

молодих учених „Актуальні питання медицини і фармації – 2006” (Запоріжжя, 2006); Всеукраїнській науковій конференції „Актуальні питання вікової анатомії та ембріотопографії” (Чернівці, 2006); Всеукраїнській науково–практичній конференції „Сучасні методи в дослідженні структурної організації органів і тканини” (Судак, 2006); Российской научной конференции с международным участием „Вопросы морфологи” (Уфа, 2006); науково–практичній конференції „Впровадження досягнень морфологічної науки в навчальний процес та його значення для європейської інтеграції медичної освіти” (Тернопіль, 2006); Всеукраїнській науково–практичній конференції „Сучасні проблеми морфології” присвяченої 70–річчю з дня народження Заслуженого діяча науки і техніки України, д. мед. н., професора М.С. Скрипнікова (Полтава, 2006); IV Національному конгресі анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України (Сімферополь–Алушта, 2006); III Міжнародних Пироговських читаннях (Вінниця, 2006); науково–практичній конференції „Досвід і проблеми застосування сучасних морфологічних методів досліджень органів і тканин у нормі та при діагностиці патологічних процесів” (Тернопіль, 2007); VI Міжнародному конгресі з інтегративної антропології (Вінниця, 2007); Всеукраїнській науковій конференції „Актуальні проблеми сучасної морфології” (Луганськ, 2008). Апробація дисертаційної роботи відбулася на засіданні Запорізького відділення Українського товариства АГЕТ, сумісно з кафедрами медично-біологічного профілю ЗДМУ, ЗМАПО і ЗНУ (протокол №1 від 12.05 2008 р.)

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 35 наукових праць, з яких, 25 – у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України (7 статей без співавторів), 7 – у матеріалах конференцій, отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель і 2 патенти України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена державною мовою на 396 сторінках, з яких 345 основного тексту, і складається із вступу, 7 розділів, рекомендацій, щодо наукового і практичного використання здобутих результатів, висновків, списку літературних джерел та додатків. Список літературних джерел містить 434 бібліографічний опис, з яких 245 викладено кирилицею, 189 – латиною. Робота ілюстрована 69 рисунками, 20 таблицями та 101 фотографією.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Об'єктами дослідження стали плаценти породіль і тварин. Враховуючи подвійне походження плаценти, доцільно вивчати окремо – материнську і плодову частину плаценти. Беручи до уваги складну будову плаценти і використання великої кількості термінів в літературі, при описанні її структури дотримувалися Міжнародної гістологічної номенклатури (Гент, Бельгія, 1992).

Дослідження складалося з двох етапів. На першому етапі дослідження будови плаценти і лімфоїдної тканини, асоційованої з нею, вивчалися плаценти породіль з фізіологічним перебігом вагітності і після зміненої імунологічної реактивності материнського і плідного організмів. Досліджено 126 доношених плацент породіль. Були сформовані чотири групи дослідження: перша група – жінки, які мали в анамнезі антигенний вплив протягом третього періоду вагітності, що було зафіксовано в картах пологів, але, згідно патологоанатомічному дослідженню, не мали запального процесу в плаценті та плідних оболонках. Друга група – група порівняння – плаценти жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Третя група – плаценти жінок з резус–несумісністю, без наявності ознак гемолітичної хвороби у плодів і новонароджених та відсутністю патологічного процесу в плаценті. Четверта група – група порівняння – плаценти жінок з фізіологічним перебігом вагітності і без ознак гемолітичної хвороби у плодів і новонароджених.

Комісією з етичних питань та біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол № 3 від 17.04.2008 р.) встановлено, що проведені дослідження відповідають принципам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною Асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (2000 р.), Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних, наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України.

Другим етапом дослідження морфогенезу плаценти і її лімфоїдної тканини стали плаценти щурів. Плацента щурів за розвитком та будовою подібна до плаценти людини (дископодібна, хоріонічна, гемохоріальна), що дозволяє проводити порівняльний аналіз їх будови. При дослідженні експериментально отриманого матеріалу вивчали плаценти щурів, отриманих з „Біомодельсервісу” (м. Київ) з ветеринарним свідоцтвом про стан здоров’я тварин для подальшого утримання в умовах віварію згідно рекомендацій Ю.М. Кожем’якіна та ін. (2000). Догляд за тваринами здійснювали за спеціальними нормами і вимогами, розробленими згідно етичного кодексу Ради Міжнародних медичних організацій „Міжнародні рекомендації для проведення медико–біологічних досліджень із застосуванням тварин”. Забій тварин проводили шляхом декапітації після ефірного наркозу.

Об’єктом експериментального дослідження стали 146 плацент щурів племені Vistar на 18–у, 20–у, 22–у добу вагітності та на час пологів. На кожен строк дослідження забирали плаценти двох–трьох приплодів. Кількість плодів і новонароджених в приплодах становила 5–6 тварин. Тварини були поділені на п’ять груп. Перша група – інтактна. Друга експериментальна група представлена тваринами, яких імунізували комерційним стафілококовим анатоксином (Інститут епідеміології и мікробіології ім. Н.Ф. Гамалеї, Москва) за методикою В. А. Сіліна та ін. (1981). Третя група контрольна – плаценти тварин, яким вводили фізіологічний розчин замість стафілококового анатоксину. Четверта експериментальна група – плаценти, що отримані від

тварин, плодам яких вводили імуноглобулін за методикою М.А. Волошина (1981). П'ята група – контрольна по відношенню до четвертої, тваринам замість імуноглобуліну вводили фізіологічний розчин.

Дослідження плацент породіль і тварин починалося з огляду. До морфометричних показників відносили: масу плацент, її розміри, діаметр і об'єм плацент. Вимірювалася маса плодів і новонароджених, їх довжина тіла, обчислювався відносний показник: маса плаценти/маса плоду, або новонародженого і, відповідно, – плацентарно–плодовий коефіцієнт. Вимірювали товщину плодової і материнської частини.

Для гістологічного дослідження брали шматочки плаценти породіль розмірами 2x2 см з центральної зони плаценти, а плаценти тварин забиралися повністю. Отриманий матеріал від людини фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну (рН 7,0), при кімнатній температурі протягом 5–6 діб, або у рідині Карнуа. Анатоомо–експериментальний матеріал фіксували в розчині Буена, абсолютному спирті і розчині Карнуа. Виготовляли 150–200 серійних зрізів, товщиною 5 мкм.

Для оглядової мікроскопії проводили фарбування зрізів гематоксиліном і еозином, ШЙК–реакцію з додатковим фарбуванням ядер гематоксиліном Караці. Підраховували абсолютну площу, що припадає на строму ворсин, цито– і синцитіотрофобласт, синцитіальні вузли і материнські лакуни в плаценті людини на 10000 мм². Проводили гістометрію – підраховували відносну площу, що припадає на відкладання фібриноїду, материнські лакуни, плодові судини і сполучнотканину строму трабекул плаценти щурів. Для вивчення розподілу фібриноїду фібринового і матриксного типу гістологічні зрізи фарбували за Маллорі. Для специфічного виявлення вуглеводного компоненту композитів фібриноїду проводили лектингістохімічну реакцію з набором лектинів: кори бузини чорної (SNA), зародків пшениці (WGA), сої (SBA), ікри окуня (PFA), арахісу (PNA).

Для вивчення особливостей розподілу колагенів в плацентарних структурах проводили імпрегнацію сріблом за Лейдлоу. Лектингістохімічним методом досліджували розподіл колагенів III, V і VI типів з використанням комерційного набору „Лектинтест” (м. Львів). Для імуногістохімічного дослідження колагену IV типу (n=40) використовували первинні антитіла (DAKO) і систему візуалізації LSAB (Labelled Streptavidin-Biotin).

Для дослідження відкладень антирезусних імунних комплексів на поверхні ворсин цитотрофобласту застосовували лектингістохімічний метод, з використанням лектину еритроаглютинину. Площу відкладень антирезусних комплексів вираховували на площу 10000 мкм². Кількісну оцінку результатів лектингістохімічної реакції проводили методом комп'ютерної морфометрії та мікроденситометрії за допомогою ліцензійної копії комп'ютерної програми „Відеотест – Размер 5.0” (ООО Видеотест, Россия).

Для вивчення дендритних клітин лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою, шматочки плаценти фіксували у випарах рідкого азоту. Виготовляли криостатні зрізи товщиною 10 мкм, виявляли дендритні клітини за допомогою реакції на АТФ-азу (за методом Вахштейна–Мейзеля). Одночасно, дендритні клітини виявляли за допомогою лектинів сочевиці (LCA) і конконоваліну А (Con A).

Для кількісного і якісного вивчення лімфоцитів плаценти, використовуючи морфометричну сітку Глаголева в модифікації С.Б. Стефанова, підраховували загальну кількість лімфоцитів в децидуальній пластинці матки і в стромі ворсин хоріальної частини плаценти на умовну одиницю площі 10000 мкм² при імерсійному збільшенні мікроскопа (об. 100, ок.10). Для виявлення цитотоксичних лімфоцитів використовували альціанове забарвлення при критичній концентрації електроліта MgCl₂ 0,6М. Для вивчення розподілу плазматичних клітин проводили фарбування за Браше. Для виявлення лімфоцитів, які фенотипічно розрізняються за вуглеводними залишками, проводили дослідження із застосуванням лектинів арахісу (PNA), сої (SBA) та слимака (HPA).

Для дослідження популяції цитотоксичних лімфоцитів в плаценті аналізували рівень експресії маркера CD8⁺ на лімфоцитах (n=50); популяції В1–лімфоцитів – маркер CD5⁺ (n=75) в імуногістохімічних реакціях з моноклональними антитілами виробника DakoCytomation (Denmark – USA).

Мікрофотографування досліджуваних об'єктів виконано на відеосистемі „Aksiolap” (“Carle Ceis”, Німеччина).

Облік морфологічних ознак проводили методом морфологічного урахування структур за С.Б. Стефановим. Статистичну обробку отриманих числових результатів проводили методами варіаційної статистики. Для перевірки наявності зв'язку між перемінними, які були отримані, застосували кореляційний аналіз (коефіцієнт кореляції Пірсона). Достовірність різниці між групами оцінювали за методом Ст'юдента–Фишера для порогу вірогідності результатів не менше 95%, що є загальноприйнятою в біологічних і медичних розрахунках ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх аналіз. При дослідженні морфо–функціональних змін в системі "мати–плацента–плід", внаслідок антигенної стимуляції протягом третього періоду вагітності і при ізоімунній несумісності по резус фактору, встановлено, що вони залежать від реактивності імунної системи материнського і плідного організмів.

Плаценти групи жінок, які мали антигенний вплив протягом третього періоду вагітності і резус–несумісність, частіше, ніж у контролі, мали неправильну форму. У породіль з антигенним впливом виявлялось зростання середньої маси плацент 506,1±11,58 г, в групі порівняння – 486,0±16,41 г і збільшення товщини плодової частини плаценти до 16,50±1,00 мм; при резус–несумісності відбувалося збільшення її площі 349,5±1,66 мм², в групі порівняння 331,98±14,71 мм² і потовщення материнської частини плаценти до 14,50±1,10 мм. В першій групі

спостереження, після антигенного впливу на організм вагітної, відбувалося зменшення площини лакун до $445,72 \pm 45,58$ мм², в другій групі порівняння цей показник становив $524,82 \pm 9,68$ мм².

Материнські поверхні плацент жінок з резус–несумісністю часто мали неправильну форма. Товщина, розміри і розташування часточок відрізнялися значною варіабельністю.

При порівнянні гістологічних особливостей базальної пластинки першої групи і другої групи спостереження відзначено, що більшість плацент жінок (95 %) після антигенного тиску протягом третього періоду вагітності мають осередкові скупчення лімфоцито–макрофагальних клітин. В групі порівняння вони також є, але розташовуються дифузно, навколо якірних ворсин. Основна відпадна оболонка плацент третьої групи спостереження (резус–несумісність) рівномірно кровонаповнена і містить велику кількість фібриноїду.

В плаценті жінок з антигенною дією протягом третього періоду в товщі хоріонічної пластинки доволі часто виявляються осередки лейкоцито–лімфоцитарних інфільтратів (75 %, проти 40 % у контролі). Шар Лангханса хоріонічної пластинки є потовщеним (у 80 % випадків, проти 45 % у групі порівняння). При ізоімунній несумісності по резус–фактору він також представлений товстим шаром фібриноїда і хоріонічна пластинка завжди має нерівномірну товщину.

Проявом компенсаторно–приспосувальних механізмів в плаценті, на тлі дії антигенів на організм вагітної і зростання кількості лімфоцитів в ній, є зміна форми ворсин. Вони мають виражені вигини контурів, які включають численні опуклості та інвагінації, що надає таким ворсинам виду неправильної, зім'ятої форми. Одночасно такі ворсини є багатими на лімфоцити малого діаметру, особливо в прошарку синцитія.

Абсолютна площа, яка припадає на синцитіо– і цитотрофобласт в першій групі жінок (антигенний тиск на вагітну протягом останнього триместру вагітності), становить $343,06 \pm 67,68$ мм² абсолютної площі, в другій групі порівняння – $358,32 \pm 26,37$ мм². Абсолютна площа, що припадає на синцитіальні вузли в третій групі (резус–несумісність), становить $152,59 \pm 16,27$ мм², в контролі (четверта група) – $174,19 \pm 15,29$ мм².

Площа нашарувань антирезусних імунних комплексів в плацентах при резус–несумісності становить $240,76 \pm 23,09$ мкм². В плацентах групи порівняння – $182,62 \pm 23,56$ мкм². При порівнянні щільності таких нашарувань в одиницях яскравості, в третій групі цей показник становить – $308,55 \pm 45,09$ одиниць, а в контролі – $152,34 \pm 34,00$ одиниць.

Останнім часом особлива увага морфологів, ембріологів, клініцистів приділяється процесу колагенезу в плаценті (Ситнікова В.О., 2004). При дослідженні накопичення колагенових волокон, пофарбованих за Маллорі, встановлено, що в плацентах з антигенним впливом, в більшості випадках, волокна розрихлені, розпушені і потовщені.

У плацентах жінок з фізіологічним перебігом вагітності і без резус-несумісності колагеніві волокна при виявленні їх імпрегнацією азотнокислим сріблом за Лейдлоу мають вигляд лінійних, довгих, звивистих волокон світло-коричневого кольору, товщиною до 5 мкм. Волокна світло-коричневого кольору ідентифікуються як колаген I типу. В стромі стовбурових ворсин вони щільно прилягають одне до одного, утворюючи пучки.

При дослідженні плацент породілей з вірогідним антигенним впливом, встановлено, що в стромі ворсин зростає експресія колагену I типу (++) , порівняно з плацентами жінок другої групи (+). Спостерігається огрубіння цих волокон, щільність їх зростає, окремі волокна майже не розрізняються. Нерівномірне потовщення і огрубіння волокон колагену I типу також спостерігається в децидуальній пластинці.

При дослідженні розподілу колагену III типу за Лейдлоу в плацентах з фізіологічним перебігом вагітності, його волокна є тонкими і ніжними, порівняно з волокнами колагену I типу. Вони злегка звивисті, чорного кольору, товщиною до 1 мкм, радіально розташовані в товщі стінок судин стовбурових ворсин. В децидуальній пластинці вони локалізуються навколо судин і утворюють дрібнопетельний візерунок.

У жінок першої групи – з обтяжливим діагнозом, експресія колагену III типу в плаценті переважає (++) , порівняно з плацентами жінок контрольної групи (+). Волокна, частіше, ніж в нормі, потовщені; спостерігається їх фрагментація, розщеплення та огрубіння. В децидуальній пластинці волокна чорного кольору зберігають петельний малюнок в стінках судин. Отримані дані співпадають з клінічними даними інших авторів (Назаренко Л.Г., Неслова О.В., 2006; Задорожна Т.Д., Жук В.Ю., 2007).

При дослідженні колагену III типу лектингістохімічним методом встановлено, що топографія волокон співпадає з локалізацією волокон чорного кольору після імпрегнації сріблом. Оскільки приєднання лектину окуня після гідролізу відбувається до рецепторів-лігандів, розташованих на глікопротеїновій оболонці колагену III типу, волокна мають більш потовщений, огрубілий вигляд, ніж після імпрегнації сріблом, і завтовшки 3–5 мкм. Збільшення накопичення, ніж в нормі, колагену III типу просліджується в плацентах жінок першої і третьої груп (++, +++, відповідно). PFA+–волокна колагену III типу мають товщину до 7 мкм. Найчастіше вони фрагментовані й мають розщеплений характер.

При вивченні розподілу колагену IV типу, імуногістохімічним методом при фізіологічно перебігаючій вагітності встановлено, що інтенсивне накопичення колагену визначається в базальній мембрані судин ворсинчастого трофобласту (+++), базальній мембрані епітелію синцитіотрофобласту (+++), у складі міжворсинчастого фібриноїду та стромі ворсин, особливо стовбурових. В структурі базальної мембрани судин хоріону колаген IV типу нашаровується у вигляді суцільної смужки, товщиною 1,5–2 мкм. В товщі базальної мембрани

синцитіотрофобласту утворює суцільну смугу, товщиною 2-3 мкм, яка має нерівний, розшарований контур.

У складі міжворсинчастого фібриноїду, який нашаровується на поверхні ворсин, колаген IV типу має вигляд аморфних мас. Особливо інтенсивне відкладання колагену IV типу у складі фібриноїду відбувається на поверхні синцитіокапілярних мембран.

У плацентах першої групи (інфекційний процес у жінок протягом третього періоду вагітності) в структурі мембран синцитіотрофобласту колаген IV типу виявляється у вигляді грубих, розволоknених смужечок, порівняно з другою групою плацент. В місцях синцитіальних вузлів колаген IV типу відсутній в структурі базальних мембран. У складі фібриноїду ворсинчастого хоріону і основної відпадної оболонки інтенсивність накопичення колагену IV типу вища, порівняно з контрольною другою групою (+++).

У разі вивчення розподілу колагену V типу лектингістохімічним методом, встановлено, що топографія тоненьких (до 1 мкм завтовшки), звивистих, довгих, світло-коричневих SBA+—волокон співпадає з локалізацією волокон коричневого кольору після імпрегнації сріблом. В сполучнотканинній стромі стовбурових ворсин вони локалізуються навколо стінок судин, або вільно, неупорядковано розташовуються в сполучній тканині. В проміжних ворсинах вони ще тонші, звивисті і їх можна підраховувати (8–10 волоконець). В термінальних ворсинах їх або не видно, або вони ледь контуруються. В децидуальній пластинці майже не візуалізуються SBA+—волокна, але вони добре ідентифікуються в стромі якірних ворсин. В плацентах жінок після перенесеного гострого респіраторного захворювання протягом третього періоду вагітності інтенсивність експресії колагену V типу дещо вища.

При виявленні розподілу колагену VI типу лектингістохімічним методом у плацентах з фізіологічним перебігом вагітності встановлено, що LCA+—волокнисті структури зустрічаються в сполучній тканині ворсин і мають вигляд коричневих уривчастих смужечок. В децидуальній пластинці вони мають павутиноподібний вигляд. При резус-несумісності колагеніві LCA+—волокна VI типу мають темніший колір (коричневий) на поверхні синцитіокапілярних мембран (+++), порівняно з контрольною групою (+).

У породілей з антигенним впливом протягом третього періоду вагітності і резус-несумісністю спостерігається надлишковий, порівняно з нормою, синтез колагенів I, III, V і VI типів у плацентарних структурах, що сприяє прискореному старінню плаценти. Посилення фібрилоутворення в плаценті відбувається на фоні зростання кількості лімфоцитів в плодовій і материнській частинах плаценти.

Підтвердженням ролі лімфоїдної тканини в процесі морфогенезу плаценти є закономірність зміни морфології плацент на тлі зростання лімфоцитів в плаценті протягом третього періоду вагітності у тварин. В лабіринтній частині плаценти протягом третього періоду вагітності щурів

спостерігається стоншення гемато-плацентарного бар'єру за рахунок деструкції цито- і синцитіотрофобластичного прошарку клітин сполучної зони плаценти. З 18-ї доби вагітності і до пологів відносна площа, що займають клітини трофобласту, становить $31,87 \pm 0,34$ % і $16,43 \pm 1,33$ %, відповідно.

Імунізація вагітних тварин стафілококовим анатоксином призводить до змін в морфогенезі плаценти і плоду протягом третього періоду вагітності. Маса і товщина плацент експериментальної групи на 18-у добу становить $0,36 \pm 0,03$ г і $9,30 \pm 1,10$ мм. Дані показники менші від показників групи контролю ($0,65 \pm 0,01$ г; $16,40 \pm 3,10$ мм, відповідно), що призводить до порушення трофічної функції плаценти і зниження маси і довжини тіла у плодів ($1,68 \pm 0,12$ г, $24,00 \pm 1,20$ мм – в нормі, $0,80 \pm 0,03$ г, $21,00 \pm 2,30$ мм – в експерименті). Зміни в морфогенезі плаценти компенсуються зростанням її діаметру протягом всіх строків спостереження, порівняно з контрольною групою, що можна вважати компенсаторно-приспосувальною реакцією. Різниця в морфологічних показниках новонароджених практично нівелюється, але порушується механізм пологів, які стають невчасними. Порушення пологів відбувається на фоні більш прискореного потоншення шару клітин сполучної зони протягом третього періоду вагітності, відкладання більшої кількості фібриноїдних нашарувань в материнських лакунах, що змінює структуру гемато-плацентарного бар'єру.

Внутрішньоплідне уведення імуноглобуліну плодам на 18-у добу вагітності призводить до змін у морфо-функціональному стані плаценти. На 20-у добу вагітності, плаценти мають більшу масу ($0,91 \pm 0,03$ г; в нормі – $0,89 \pm 0,06$ г); більший діаметр ($18,33 \pm 1,12$ мм; в нормі – $13,92 \pm 1,16$ мм), але меншу товщину ($9,00 \pm 1,00$ мм; в нормі – $13,20 \pm 0,30$ мм), що призводить до перевищення показників маси і довжини тіла у плодів порівняно з контролем. Наприкінці вагітності, навпаки, всі морфологічні показники плаценти і плодів відстають від показників контрольної групи. Виявлені зміни плаценти супроводжуються стрімкою інволюцією шару „глікогенових” клітин і шару гігантських трофобластичних клітин, значним накопиченням материнського фібриноїду в лакунах на час пологів ($28,33 \pm 9,06$ % та $21,86 \pm 1,76$ % в нормі), що призводить до змін у структурі гемато-плацентарного бар'єру та закінчується невчасними і десинхронізованими пологами.

Формування толерогенних фето-плацентарно-материнських взаємовідносин залежить від біологічного бар'єру, центральне місце в якому посідає лектинрецепторна система трофобласту, що корелює зі змінами в функціонуванні різних відділів імунної системи плаценти протягом третього періоду вагітності. В децидуальній пластинці зростає кількість цитотоксичних НРА+–лімфоцитів, SBA+–B–лімфоцитів і плазматичних клітин материнського походження; в сполучній зоні плаценти збільшується число цитотоксичних НРА+–лімфоцитів плідного походження.

Залежно від динаміки вагітності змінюється топографія і функції фібриноїду, як механічного бар'єру для адгезії клітин або адсорбції речовин. Трофобласт вкрито шаром

фібриноїду, який має складну молекулярну, хімічну і стереохімічну будову. Імунозахисні функції фібриноїда визначаються якісним і кількісним складом речовин, що входять до його композитів – фібрином, фібронектином, ламініном, тенесцином, анексином, гепаран–сульфатом, протеогліканами, колагенами I, II, III, IV і V типів (Милованов А.П., 1999). В складі цих речовин є вуглеводвміщуючі біополімери, які забезпечують різні адгезивні властивості фібриноїду, ступінь компактності і просторову структуру його нашарувань. Вуглеводна композиція речовин, що входить до відкладань фібриноїду в материнських лакунах, в плодових судинах, на межі материнської і плодової частини плаценти та в децидуальній пластинці відтворює імуноморфологічні взаємовідносини в системі мати–плацента–плід.

Маскування антигенів клітин трофобласта шаром сіалоглікопротеїдів блокує аферентну ланку імунної реакції з боку материнського організму, в той час як шар фібриноїда, що фіксує антитрофобластичні антитіла і сенсibiliзовані лімфоцити матері, і виключає еферентну ланку імунної відповіді. Зовнішня поверхня трофобласта, що вкрита фібриноїдом, стає замаскованою і одночасно адгезивною, що сприяє зв'язуванню біополімерними молекулами рецепторів лімфоцитів, з подальшою їх інактивацію і відміною розвитку імунологічних реакцій з трофобластом.

Фібриноїд плаценти переважно складається із фібрину – глікопротеїну, у якого вуглеводна частина закінчується сіаловими кислотами, що є лігандом для лектину кори бузини чорної (SNA). Маскування рецепторів клітин трофобласту сіаловими кислотами захищає їх від різних руйнуючих факторів та забезпечує механізм формування імунного неспецифічного бар'єру в плаценті. Одним із агресивних факторів по відношенню до клітин трофобласту є дія материнських цитотоксичних лімфоцитів лакунарної крові і децидуальної пластинки, які проявляють тропність до рецепторів, що вміщують сіалові кислоти. Тому, у тварин експериментальної групи після імунізації вагітних стафілококовим анатоксином, інтенсивність накопичення рецепторів до лектину кори бузини чорної в структурі фібриноїдних мас збільшується в децидуальній оболонці і в сполучній зоні плаценти, що співпадає із зростанням загальної чисельності лімфоцитів.

При відсутності неспецифічного бар'єру фібринового походження на поверхні клітин трофобласту, імуноадсорбуючу функцію по відношенню до лімфоцитів виконують вуглеводні залишки рецепторів–інтегринів тенесцину і анексину. Вуглеводні залишки тенесцину і анексину V, які виявляються лектином пшениці (WGA), вибірково адгезують NK–клітини, B–лімфоцити, активовані T–лімфоцити (Erickson H.P., 1994; Cong-xiao Gao et al., 2005). Кількість та інтенсивність нашарувань WGA+–походження корелює із загальною кількістю лімфоцитів в децидуальній пластинці і в шарі гігантських трофобластичних клітин. У тварин експериментальної групи чисельність і щільність WGA+–нашарувань в децидуальній пластинці і в перехідній зоні більша, ніж у тварин контрольної групи.

Сорбція імуноглобулінів та імунних комплексів в фібриноїдних масах діагностується за SBA+—відкладаннями, тому що вуглеводні залишки конститутивних фрагментів імуноглобулінів проявляють специфічність до лектину сої (SBA). У тварин імунізованих стафілококовим анатоксином, щільність рецепторів до лектину сої збільшується порівняно з тваринами контрольної групи в фібриноїдних депозитах кожної окремої локалізації. Таким чином, накопичення SBA+—субстанцій в різних відділах плаценти на базальних мембранах відтворює інтенсивність адгезії імуноглобулінів та імуноглобулінових комплексів і корелює із кількістю В—лімфоцитів. Зростання кількості В—лімфоцитів і плазматичних клітин після імунізації вагітних стафілококовим анатоксином посилює антитілогенез в децидуальній пластинці матки, що впливає на інтенсивність відкладання фібриноїду в усіх частинах плаценти, та узгоджується з даними окремих авторів (Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002).

Якісний склад фібриноїду впливає на темпи інволютивних процесів у плаценті. Збільшення кількості неоднорідних за оптичною щільністю SBA+—агрегатів протягом третього періоду вагітності на межі материнської і плодової частин плаценти відображає неспроможність клітин трофобласту зруйнувати літичними ферментами імунні комплекси, які накопичуються в фібриноїдних масах. В свою чергу SBA+—субстанції можуть розпізнаватися як антигени макрофагами, що призводить до розвитку імунної реакції матері проти плоду, як алотрансплантату, наприкінці вагітності і до порушення цілісності тканинного бар'єру.

Специфічними маркерами до вуглеводного компоненту фібрoneктину, який є одним із компонентів фібриноїду, вважається лектин арахісу (PNA). Імунізація вагітних тварин стафілококовим анатоксином призводить до збільшення відкладань PNA+—речовин порівняно з тваринами контрольної групи серед гігантських трофобластичних клітин перехідної зони плаценти і в товщі децидуальної пластинки матки протягом всіх термінів спостереження. PNA+—вуглеводні залишки, які входять до складу молекули фібрoneктину, відтворюють експресію рецептору адгезії. Фібрoneктин є адгезином для активованих Т— і В—лімфоцитів, NK—клітин, для Т—лімфоцитів пам'яті та макрофагів. Посилене відкладання материнського і плодового PNA+—фібриноїду можливо розцінювати як результат напруження імунологічних взаємовідношень між матір'ю і плодом. Динаміка та інтенсивність накопичення PNA+—депозитів в різних частинах плаценти корелює із динамікою кількості лімфоцитів у тварин контрольної та експериментальної груп. Зростання протягом останнього періоду вагітності нашарувань PNA+—фібриноїду, опосередковано, вказує на початок процесу зриву імунологічної толерантності материнського організму стосовно плоду. Подібні дані отримані О.Д. Луцик, О.В. Смольковою, А.М. Яценко (2003).

Ламінін – глікопротеїн базальних мембран, вуглеводна частина якого адгезує NK—клітини і активовані лімфоцити і специфічно зв'язується з лектином ікри окуня (PFA). У тварин

експериментальних груп, після дії антигенів на материнський і плідний організм, збільшується інтенсивність відкладання часточок бензидину на мембранах клітин трофобласту і базальних мембранах плодових судин та судин децидуальної оболонки. Ламінін, як адгезивна молекула відіграє важливу роль для адсорбції лімфоцитів, кількість яких у експериментальних тварин вища, ніж у тварин контрольної групи.

Поява в фібриноїдних нашаруваннях SNA⁺-рецепторів до вуглеводних речовин з кінцевими залишками манози вказує на порушення трофічної функції плаценти, що пов'язано з відкладанням на поверхні лакун нерозчинних протеїнів і відповідає даним К.К. Mann, S. Andre et al. (2004).

Таким чином, проведені дослідження доводять, що морфофункціональний стан імунологічного бар'єру в системі мати-плацента-плід забезпечується давньою і консервативною системою лектинового розпізнавання „свого” – „не свого”. Пошкодження тканин трофобласту материнськими цитотоксичними лімфоцитами має постійний, каскадний характер, починаючи з глікокаліксу клітин, їх цитоплазматичних мембран та базальних мембран. Ієрархія лектинопосередкованих механізмів захисту трофобласту має також ступінчастий характер. Для підтвердження цих положень проведено експериментальне дослідження з внутрішньоплідним введенням плодам антигену, що призвело до зміни їх імунного стану і фібриноїду. Першим тканинним бар'єром є вуглеводні залишки з сіалірованими закінченнями. При зв'язуванні з лігандами такі лектини змінюють конформацію, що веде до відкриття нових детермінант для подальшого розвитку захисної реакції. Одним із механізмів зриву імунологічної толерантності наприкінці вагітності, можливо, є зростання SNA⁺-фібриноїдного нашарування в плаценті.

Синтез захисних лектинрозпізнаючих рецепторів носить постійний характер і залежить від напруженості імунологічних відносин в системі мати-плацента-плід.

Згідно сучасних уявлень відносно біології трансплантатів, при вагітності повинні одночасно включатися як реакції матері, направлені проти фетоплацентарних антигенів (класична реакція хазяїн проти трансплантата), так і реакції плоду, направлені проти антигенів матері (реакція трансплантата проти хазяїна).

Внутрішньоплідне введення антигену призводить до суттєвих змін в послідовності та інтенсивності накопичень різних речовин у фібриноїдних депозитах материнських лакун на фоні зростання кількості лімфоцитів у сполучнотканинній стромі трабекул лабіринтного відділу плаценти.

Зростання кількості цитотоксичних лімфоцитів у стромі трабекул призводить до підвищеного синтезу клітинами трофобласту ламініну. При руйнуванні синцитіотрофобласту та цитотрофобласту, що відбувається наприкінці вагітності, ламінін потрапляє у великій кількості до фібриноїдних депозитів. Після внутрішньоплідного введення антигену інтенсивність деструкції

клітин трофобласту протікає більш інтенсивно, порівняно з контрольними тваринами. Зростання ламінін–PFA+–депозитів плідного походження в складі фібриноїду протікає на фоні прискорених інволютивних процесів у плаценті в прямій кореляції із зростанням чисельності цитотоксичних HPA+–лімфоцитів.

При зниженні функціональної активності клітин трофобласту протягом третього періоду вагітності зменшується синтез WGA+–танесцину і анексину. В експериментальних тварин після внутрішньоплідного уведення імуноглобуліну цей процес протягом третього періоду вагітності протікає менш інтенсивно. Уведення білкового антигену плодам, супроводжується збільшенням інтенсивності відкладання SBA+–депозитів у складі фібриноїда материнських лакун. SBA+–композити є імуноглобулінової природи плідного походження. Надлишкове відкладання SBA+–речовин змінює морфо–функціональний стан трофобласту.

Таким чином, фібриноїд є складовою частиною біологічного бар'єру в плаценті, що має материнське та плідне походження. Неспецифічні імунні реакції менш вибіркові, проте більш надійні з позиції молекулярної регуляції. Тому поетапний процес лектинового розпізнавання фібриноїдом антигенів в лабіринтній частині плаценти відображає процес імунологічного захисту плоду. Зміни в структурі фібриноїду будуть залежати від того, яка ланка імунітету і яка популяція лімфоцитів буде активована. За характером та інтенсивністю накопичення того чи іншого композиту фібриноїду, їх топографією можна робити висновки щодо напруженості імунних відносин в системі мати–плацента–плід, реактивності імунної системи новонародженого і дитини.

При дослідженні будови **лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою**, яка має плодове і материнське походження, встановлено, що вона представлена наступними складовими частинами.

Антигенпрезентуючі клітини (макрофаги і дендритні клітини). Протягом третього періоду вагітності зростає кількість макрофагів в децидуальній пластинці і в стромі ворсинчастого хоріону, що пов'язано з інтенсивними процесами альтерації на тлі інволютивних процесів у плаценті.

На початку третього періоду вагітності (29 тиждень) в зоні базальної пластинки виявляються поодинокі якірні ворсини калібром 100–120 мкм, біля яких виявляються ATF–позитивні клітини. ATF–позитивні дендритні клітини розташовані на межі децидуальної пластинки і плодової частини плаценти, серед клітин позаворсинчастого трофобласту, які не несуть на своїй цитоплазматичній мембрані класичні рецептори головного комплексу гістосумісності першого класу, згідно літературних даних (Blois S. M., Kämmerer U., Soto C. A. et al., 2007). Встановлені особливості топографії дендритних клітин дозволяє блокувати розвиток імунної відповіді на антиген та підтримує стан імунологічної толерантності материнського організму до плоду.

Тіла клітин мають подовжену форму, нерівні контури цитоплазматичної мембрани. Ядро світлого тону і також має подовжену форму та хвилясті контури. Відростки орієнтовані переважно вздовж межі плодової і материнської частини плаценти. АТФ-позитивні відростки мають звивисті контури, що повторюють контури латеральної поверхні децидуальної пластинки. Довжина відростків становить 80-90 мкм, товщина – 2–4 мкм.

На 39–40 тиждень вагітності жінок АТФ-позитивні клітини виявляються на межі материнської і плодової частини плаценти. Тіло клітин має вигляд напівмісяця, від якого відходять 3–5 відростків. Відростки потовщуються порівняно з 29 тижнем вагітності. Так, в середньому кількість відростків становить 5–7, а їх товщина – 8–10 мкм. Інтенсивність накопичення АТФ-позитивної речовини у відростках стає вищою, ніж на 29 тиждень вагітності. Наприкінці вагітності та при порушенні структури фетоплацентарного бар'єру на тлі впливу антигенів і активації місцевої імунної системи децидуальної оболонки матки у дендритних клітин виникає передчасний, ніж в нормі, контакт з клітинами плідного походження, що несуть на своїй цитоплазматичній мембрані рецептори I і II класу головного комплексу гістосумісності (лімфоцити, фібробласти, макрофаги), що є стимулом їх активації і формуванням імунної відповіді, спрямованої на відторгнення плоду.

У плаценті щурів АТФ-позитивні дендритні клітини, також як і в плаценті людини, знаходяться на межі плодової і материнської частини – в сполучній зоні, що є важливою біологічною закономірністю. Сполучна зона представлена „глікогеновими” і великими трофобластичними клітинами, що не мають на своїй поверхні рецепторів головного комплексу гістосумісності I класу. Кількість відростків дендритних клітин становить, в середньому, два–три. Довжина відростків становить 70–80 мкм, а товщина – 9–10 мкм. В деяких випадках відростки дендритних клітин на кінцях мають багатоморфне потовщення: гудзикове, віялоподібне та ін., за рахунок чого вони контактують із децидуальними клітинами компактного шару і з клітинами трофобласту, а також між собою.

На 18–у добу вагітності антигенпрезентуючі клітини розташовані, приблизно, рівномірно, через однакові проміжки – 10–12 мкм. Кількість АТФ-позитивних клітин на умовну одиницю площини 100000 мкм² становить 1–2 клітини. Площу, яку займають дендритні клітини з відростками, становить $330,04 \pm 2,33$ мкм² на 100000 мкм². Активність АТФ-ази, вираженої в одиницях оптичної щільності – інтегральний денсимоетричний показник – становить $522,92 \pm 68,90$ од. опт. щіл.

На 20–у добу вагітності кількість дендритних клітин зростає порівняно з попереднім строком спостереження. Кількість відростків збільшується. Підвищується функціональна активність клітин. Площа, яку займає АТФ-позитивний матеріал в цитоплазмі дендритних клітин, збільшується вдвічі.

Наприкінці вагітності (22-а доба вагітності) кількість відростків у клітин продовжує зростати. У кожній клітині їх стає 4–5, що в два рази більше, ніж на 18-у добу вагітності. Товщина відростків зростає до $29,15 \pm 2,00$ мкм, а довжина коротшає до $57,09 \pm 6,32$ мкм, з чим і пов'язане зростання загальної площі, яку займає АТФ–позитивний матеріал в цитоплазмі, – $1005,33 \pm 1,54$ мкм². Одночасно зростає накопичення АТФ–позитивного матеріалу у відростках, порівняно з попередніми строками спостереження. Активність АТФ–ази становить $870,78 \pm 91,87$ од. опт. щіл. Відростки вже не утворюють на кінцях бляшки, а нагадують мережу, або павутинну структуру в товщі сполучної зони плаценти.

Під час пологів топографія дендритних клітин в плаценті принципово не змінюється. Як і при попередніх строках спостереження, вони локалізуються в сполучній зоні плаценти, товщина якої значно потоншується. Майже повна альтерація шару гігантських трофобластичних клітин супроводжується зростанням кількості АТФ–позитивного матеріалу в сполучній зоні на умовній одиниці площі. Відростки клітин розташовуються настільки щільно, що на межі плодової і материнської частин плацент формують єдину смугу чорного кольору. Відростки коротшають і потовщуються, за рахунок чого зростає абсолютна площа, яку займає АТФ–позитивний матеріал, – $3609,09 \pm 3,45$ мкм². Поодинокі трофобластичні клітини повністю оточені відростками дендритних клітин.

Незалежно від спрямованості дії антигенів: чи зі сторони материнського організму після імунізації вагітних стафілококовим анатоксином, чи зі сторони плоду – після введення імуноглобуліну плодам спостерігається прискорене стоншення сполучної зони плаценти, що призводить до передчасної активації АТФ–позитивних клітин і відміни імунологічної толерантності материнського організму до плоду. Зміни структури фетоплацентарного бар'єру супроводжуються змінами морфофункціонального стану АТФ–позитивних клітин. В дендритних клітинах збільшується накопичення АТФ–матеріалу, кількість відростків, їх товщина і довжина. Відростки замість гудзикової форми набувають віялоподібну форму.

При лектингістохімічному дослідженні дендритних клітин виявлено, що в децидуальній пластинці доношеної плаценти жінки (38–40 тижнів вагітності) клітини, які несуть рецептори до конконалівіну (Con A+), розташовуються в базальній частині децидуальної пластинки і не зустрічаються на межі материнської та плодової частини плаценти. Вони мають розміри 20–30 мкм, неправильну форму з трьома–чотирма виступами. Ядра клітин світлі. Контури ядер неправильної, лопатної форми. В цитоплазмі клітин в невеликій кількості накопичується речовина, яка виявляється лектином конкановаліну А. Вона має світло–рудий колір, що є свідченням вмісту манозних залишків рецепторів. Бензедінові часточки виявляються на поверхні цитоплазматичної мембрани в більшій кількості, ніж в цитоплазмі, тому вона має темно–коричневий колір, що

вказує на накопичення манозних залишків рецепторів, які розпізнають антигени, на поверхні цитоплазматичної мембрани.

На дендритних клітинах манозні залишки рецепторів також виявляються лектином сочевиці (LCA). При вагітності, яка була ускладнена антигенною дією протягом третього періоду вагітності, в плаценті кількість дендритних клітин, які виявляються лектинами конконоваліну А, або сочевиці більша, порівняно з фізіологічним перебігом вагітності.

За даними літератури, дендритні клітини децидуальної тканини можуть бути „толерогенного” типу і альтернативного „активууючого” типу (Kämmerer U. et. al., 2000). Вони відрізняються морфологією і функціями, що виконують. Дендритні клітини здатні виконувати роль сенсорів тканинного струсу і одночасно підтримувати імунологічну толерантність. Від цього залежить їх топографія: чи біля судин, з яких вони виходять при міграції і є ще неактивованими, або на межі материнської і плодової частин плаценти, де завжди відбуваються активні процеси руйнування клітин внаслідок інтенсивної інвазії клітин трофобласта.

За даними M. Kato, K. T. Neil D. Fearnley et al. (2000), незрілі дендритні клітини експресують рецептори, які допомагають адсорбувати екзогенні антигени. Такими рецепторами є С-тип лектинових рецепторів манозного походження – рецептори до лектину конканаваліну А. Тому Con A+–дендритні клітини в більшій кількості виявляються на початку третього періоду вагітності, ніж перед пологами. З переключенням процесу адсорбції антигену на його процесінг кількість манозних рецепторів на поверхні цитоплазматичної мембрани зменшується, але зростає кількість ферменту АТФази в цитоплазмі клітини для розщеплення та експресії на цитоплазматичній мембрані антигену, і дендритні клітини стають активовані.

Наприкінці вагітності механізм міграції незрілих дендритних клітин в децидуальну пластинку та їх активація обумовлені змінами в інтенсивності експресії неklasичних рецепторів HLA–G, HLA–E, HLA–F і „оголенням” класичних рецепторів HLA–A, HLA–B і HLA–C MHC на поверхні клітин трофобласту (Gardner L., Moffett A., 2003), що, також, спостерігається при порушенні фетоплацентарного бар'єру. При внутрішньоутробних інфекціях процес руйнування трофобластичного бар'єру може бути дуже інтенсивним і підтримка імунологічної толерантності дендритними клітинами в таких умовах відміняється і формується імунна відповідь на тканини плоду.

Лімфоцити основної відпадної оболонки. У породілей при фізіологічно перебігаючій вагітності лімфоцити децидуальної пластинки представлені лімфоцитами малого, середнього і великого діаметру. Максимально лімфоцити концентруються навколо судин матки, залоз, ближче до вільного краю відпадаючої оболонки і в місцях вrostання якірних ворсин. Лімфоцити розташовані дифузно, або утворюють невеликі скупчення з 4–7 клітин. Скупчення частіше виявляються біля судин, ближче до вільного краю відпадної оболонки. Відмічається полярне

розташування лімфоцитів в децидуальній оболонці – переважно біля вільного краю і ближче до позаворсинчастого цитотрофобласту. Серед лімфоцитів середнього і великого діаметру є лімфоцити з широким і вузьким обідком цитоплазми. Загальна кількість лімфоцитів становить $26,17 \pm 2,05$ клітин на умовну одиницю площі.

У породіль, вагітність яких була ускладнена антигенним впливом протягом третього періоду вагітності, зростає загальна кількість лімфоцитів децидуальної пластинки матки, особливо за рахунок малих і середніх лімфоцитів. При резус–несумісності їх кількість становить $51,34 \pm 4,55$ лімфоцитів, що більше, ніж в нормі на 15 %.

Як і в плаценті жінок, лімфоцити децидуальної пластинки плаценти щурів розташовані по всій її товщині. Загальна кількість лімфоцитів спонгіозного шару децидуальної пластинки на умовній площі становить $12,44 \pm 0,30$ клітин. Протягом третього періоду вагітності тварин, з 18–ї доби до пологів змінюються топографія і кількісний склад лімфоцитів. Їх кількість збільшується на межі материнської і плодової частини. В місцях контакту материнської тканини і трофобласту виявляються скупчення лімфоцитів малого діаметру з 7–9 клітин. Попередня імунізація вагітних тварин стафілококовим анатоксином призводить до зростання кількості лімфоцитів. В компактному прошарку децидуальних клітин, який тонший, ніж у тварин інтактної групи, за рахунок руйнування зовнішніх клітинних шарів, нараховується більша кількість лімфоцитів, ніж у тварин першої групи (малих лімфоцитів – $11,06 \pm 3,12$, середніх – $9,04 \pm 0,45$ і великих – $1,02 \pm 0,03$). У тварин третьої експериментальної групи після внутрішньоплідного уведення антигену кількість лімфоцитів на 18–у добу вагітності на 25 % більше, порівняно з контролем.

Лімфоцити плодової частини плаценти. Лімфоцити ворсинчастого трофобласту плацент породіль зустрічаються в стромі ворсин дифузно. Окремі лімфоцити виявляються серед синцитіотрофобласту і з великою частотою вони зустрічаються в синцитіальних вузлах. Кількісний аналіз лімфоцитів плодової частини плаценти показав, що в першій групі спостереження плацент – у жінок з впливом антигену протягом останнього триместру вагітності, чисельність лімфоцитів вища. При фізіологічно перебігаючій вагітності кількість лімфоцитів в стромі термінальних ворсин становить $12,09 \pm 0,50$ лімфоцитів.

В плацентах тварин в лабіринтному відділі плаценти лімфоцити виявляються в просвітах плодових судин, в сполучній тканині трабекул – поміж фібробластів, макрофагів, а також серед клітин цитотрофобласту і між клітинами багатоядерного синцитіотрофобласту. На умовній одиниці площі сполучної зони трабекул плаценти нараховується $5,71 \pm 0,45$ клітин. Протягом третього періоду в нормі кількість лімфоцитів лабіринтної частини зменшується вдвоє. В сполучній зоні плаценти, навпаки, кількість лімфоцитів зростає наприкінці вагітності і лімфоцити утворюють невеликі скупчення з 5–7 клітин навколо гігантських трофобластичних клітин.

Незалежно від спрямованості дії антигенів з боку материнського або плідного організмів кількість лімфоцитів в плодовій частині плаценти щурів зростає.

Домінуючою популяцією серед лімфоцитів децидуальної пластинки плаценти як людини, так і щурів є **цитотоксичні НРА+–лімфоцити**. Існує декілька типів цитотоксичних лімфоцитів, які зустрічаються в матково-плацентарному комплексі: $\gamma\delta$ -Т-лімфоцити, CD16-CD56+–NK-клітини та CD3+CD8+–лімфоцити. Універсальним маркером всіх популяцій цитотоксичних лімфоцитів є рецептор, що проявляє спорідненість до лектину слимака (НРА) (Paffaro V.A., Celina M., Naraguchi et al., 1999). НРА+–лімфоцити мають, переважно, середній і великий діаметр. У лімфоцитів середнього діаметру є широкий обідок цитоплазми, в якій спостерігається декілька НРА+–гранул, що мають світло-коричневий колір. НРА+–лімфоцити мають круглу або неправильну форму. Лімфоцити розташовуються дифузно, виявляються серед децидуальних клітин материнських котиледонів, навколо якірних ворсин. В плацентах жінок з антигенним впливом протягом третього періоду вагітності більша частина децидуальних НРА+–лімфоцитів виявляється на межі плодової і материнської частини плаценти. Лімфоцити утворюють фронтальний пояс навколо якірних ворсин. Між кількістю цитотоксичних НРА+–лімфоцитів і загальною кількістю лімфоцитів встановлюється міцний вірогідний кореляційний зв'язок ($r=0,97$), який вище, ніж у групі порівняння.

Протягом третього періоду вагітності в плаценті щурів чисельність НРА+–лімфоцитів в децидуальній пластинці збільшується, особливо в компактному шарі, який контактує з плодовою частиною плаценти. Змінена імунологічна реактивність материнського організму призводить до зростання чисельності НРА+–лімфоцитів на 6–7 %.

На тлі дії антигенів зростає кількість цитотоксичних НРА+–лімфоцитів в плодовій частині плацент породіль і тварин, що вказує на активацію клітинної ланки імунітету плодів і новонароджених. Імунна система плоду людини відповідає посиленням міграції цитотоксичних лімфоцитів як в плаценту, так і в інші органи. Тому кількість цитотоксичних НРА+–лімфоцитів в стромі ворсин плацент жінок, як з антигенним впливом, так і з резус-несумісністю, вища.

Цитотоксичні CD8+–лімфоцити переважно середнього діаметру з середнім, або широким цитоплазматичним обідком. Цитоплазматична мембрана має хвилясті контури. При фізіологічному перебігу вагітності CD8+–лімфоцити локалізуються, переважно, біля клітин цитотрофобласту якірних ворсин.

У плацентах жінок, вагітність яких була ускладнена антигенним впливом, кількість CD8+–лімфоцитів менша на 15 % ($3,88\pm 0,22$), оскільки як більша їх частина занурена у фібриноїдні депозити. Так як CD8+–лімфоцити становлять 20–25 % від загальної кількості цитотоксичних НРА+–лімфоцитів, то, вірогідно, із всіх цитотоксичних лімфоцитів в децидуальній пластинці домінують NK-клітини і, або $\gamma\delta$ -Т-лімфоцити.

Тривалий час підтримувалася точка зору, що в децидуальній пластинці відсутні В-лімфоцити (Mincheva–Nilsson L., 2003). Застосовуючи імуногістохімічний метод дослідження описано топографію CD5+–B1–лімфоцитів в основній відпадній оболонці і в стромі ворсин хоріону, що є підтвердженням функціонування гуморальної вродженої ланки імунітету в плаценті. CD5+–лімфоцити, або B1–лімфоцити децидуальної пластинки мають фенотип середніх лімфоцитів, ексцентричне ядро, широку хвилясту цитоплазму і повторюють морфологію плазматичних клітин. CD5+–лімфоцити локалізуються дифузно, переважно, в середній частині плаценти, в проміжках між материнських котиледонів і серед децидуальних клітин. Також CD5+–лімфоцити розташовуються навколо просвіту судин, ближче до вільного краю відпадної оболонки плаценти.

Антигенний вплив на організм матері призводять до активації гуморальної ланки імунітету імунної системи як матері, так і плоду. Підвищення чисельності CD5+–лімфоцитів вказує саме на активацію неспецифічної гуморальної ланки імунітету – B1–лімфоцитів, які синтезують слабо специфічні імуноглобуліни з класу M, які не проходять через фетоплацентарний бар'єр. Це призводить до збиткового відкладання SBA+–композиту фібриноїду, що було підтверджено в експерименті. Отримані дані співпадають з клінічними даними, які отримані Н.Ю. Сотниковою, А.В. Кудряшовою (2008).

Стосовно виявлення В-лімфоцитів в плодовій частині плаценти породиле питання залишалося до теперішнього часу дискусійним. Вважається, що гуморальна ланка імунітету у новонародженого є незрілою. Виявлені CD5+–B1–лімфоцити в основній відпадній оболонці і в стромі ворсин хоріону є підтвердженням існування гуморальної ланки імунітету у плоду і новонародженого. Фактично, це пов'язано з B1–лімфоцитами, які належать до вродженої ланки імунітету.

Застосовуючи лектингістохімічний метод дослідження, вперше описано розподіл всіх В-лімфоцитів в плаценті, які несуть на своїй поверхні рецептори до лектину сої (SBA) і бузини (SNA), а гістологічним методом виявлені поодинокі плазматичні клітини. **SBA+– і SNA+–B–лімфоцити**, які ідентифікуються, як В-лімфоцити виявляються в крайовій зоні плаценти, ближче до демаркаційної лінії, по якій відбувалося відокремлення плаценти. SBA+–лімфоцити мають малий і середній діаметр. SBA+–лімфоцити, інколи, утворюють скупчення з 2-3 клітин, частіше навколо судин. В зоні, що контактує з плодовими тканинами, вони не виявляються. SBA+– і SNA+–лімфоцити виявляються навколо мезометральних залоз і судин. Топографія SNA+–лімфоцитів співпадає з топографією SBA+–лімфоцитів. Кількість SBA+– і SNA+–лімфоцитів становить $5,03 \pm 0,3$ і $6,07 \pm 1,12$ клітин. Від загальної кількості лімфоцитів ($36,78 \pm 2,05$) вони становлять 14 %. У породілей третьої групи (матері не мали резус-фактору) SBA+–лімфоцити складають $10,03 \pm 1,09$ клітин на умовну одиницю площі. **Плазматичні клітини** в децидуальній

пластинці, з піронінофільною рожевою цитоплазмою, в кількості 3-5 клітин розташовані навколо просвітів судин, що локалізуються біля вільного краю децидуальної оболонки.

У тварин SBA+–лімфоцити зустрічаються лише в спонгіозному шарі децидуальної пластинки матки. SBA+–лімфоцити розташовані поодинокі і мають середній діаметр. На 18-у добу вагітності кількість SBA+–лімфоцитів становить $1,9 \pm 0,06$ клітин на умовну одиницю площі децидуальної пластинки матки. На 20–у, 22–у добу вагітності та під час пологів кількість SBA+–лімфоцитів поступово зменшується, що корелює з припиненням функціонування мезометральних залоз. У тварин другої експериментальної групи після імунізації самок стафілококковим анатоксином кількість SBA+–лімфоцитів на 18–у і 20–у добу вагітності зростає на 18 % і 23 %, відповідно, порівняно з тваринами інтактної та контрольної груп.

До складу лімфоїдної тканини плаценти входять імунологічно незрілі **PNA+–лімфоцити**. У породіль з обтяжливими діагнозами, на відміну від груп порівняння, в материнській частині плаценти збільшується кількість імунологічно незрілих PNA+–лімфоцитів (3–4 лімфоцити на умовну одиницю). Аналогічно, у тварин після імунізації вагітних стафілококковим анатоксином або після внутрішньоутробного уведення антигену плодам зростає кількість імунологічно незрілих PNA+–лімфоцитів в децидуальній пластинці матки.

Зростання чисельності імунологічно незрілих PNA+–лімфоцитів в плодовій частині плаценти людей після антигенного впливу на материнський організм, і особливо, при резус–несумісності, підтверджує, що імунна система плоду здатна відповідати посиленням імунної відповіді на дію антигенів. Зростання кількості імунологічно незрілих PNA+–лімфоцитів в стромі ворсин плацент після антигенного впливу на організм вагітної протягом третього періоду вагітності до $7,11 \pm 1,12$ лімфоцитів, проти групи порівняння – $5,38 \pm 0,13$ лімфоцитів, вказує на надлишкову міграцію імунологічно незрілих лімфоцитів з тимусу плоду в плаценту, як і в інші органи (Волошин Н.А., Карзов М.В., Григорьева Е.А. и др., 2002). Отримані дані співпадають з даними інших авторів – в крові новонароджених дітей, після внутрішньоутробної інфекції нараховується 25 % незрілих T–лімфоцитів, тоді як в нормі цей показник становить 10 % (Griffits-Chu S., Patterson J. A., Berger C.L. et al., 1984).

Узагальнюючи отримані факти та встановлені закономірності стосовно будови лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою (placenta associated lymphoid tissue – PALT), пропонуємо уніфіковану схему її будови із урахуванням даних літератури. Розподіл лімфоцитів за лектиновим фенотипом доповнює уявлення про будову лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою (рис. 1 а, б) і підкреслює зв'язок між вродженим і адаптивним імунітетом плаценти.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі розв'язана наукова проблема нормальної анатомії щодо закономірності будови плаценти і асоційованої з нею лімфоїдної тканини та показана її реактивність на дію антигенів; визначено роль дендритних клітин в підтримці імунологічної толерантності та доведено тісний зв'язок між морфо–функціональним станом плаценти та вмістом в ній лімфоцитів. Описано вроджену ланку імунітету, яка залежить від лектинопосередкованого розпізнавання.

1. Лімфоїдна тканина, асоційована з гемохоріальною плацентою, відноситься до лімфоїдної тканини дифузного типу, має подвійне походження (плодове і материнське) і представлена: макрофагами і дендритними клітинами; цитотоксичними НРА+–лімфоцитами, які є домінуючою популяцією; CD8+–лімфоцитами; SBA+– і SNA+–В–лімфоцитами; CD5+–лімфоцитами, та одиничними плазматичними клітинами; імунологічно незрілими PNA+–Т–лімфоцитами. На початку третього періоду вагітності в складі лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою превалює вроджена ланка імунітету, а наприкінці вагітності доповнюється адаптивною.

2. У породіль з антигенним впливом зростає середня маса плацент і плодів, площа плацент зменшується, порівняно з фізіологічним перебігом вагітності, на тлі зростання загальної кількості лімфоцитів у основній відпадній оболонці ($51,34 \pm 4,55$) і плодовій частині плаценти ($23,00 \pm 1,11$), що вдвічі більше, ніж у нормі.

3. Товщина плаценти, особливо материнської частини зростає до $37,10 \pm 1,30$ мм, проти $15,10 \pm 1,00$ мм; абсолютна площа материнських лакун до $503,51 \pm 45,86$ мм², порівняно з контролем, $445,16 \pm 52,45$ мм²; зменшується площа цито– і синцитіотрофобласту; зростає відносна площа строми ворсин у жінок з резус–несумісною вагітністю на тлі збільшення загальної кількості лімфоцитів до $23,90 \pm 0,83$ в основній відпадній оболонці і кількості НРА+–лімфоцитів і SBA+–В–лімфоцитів в плодовій частині до $28,92 \pm 5,55$ і $14,14 \pm 1,06$, порівняно з групами контролю – $21,79 \pm 0,65$ і $8,33 \pm 1,16$, відповідно, та числа CD8+–лімфоцитів до $5,55 \pm 0,36$ і до $6,44 \pm 0,24$ в плодовій частині плаценти лімфоцитів, що на 15 %, більше, ніж при фізіологічному перебігу вагітності.

4. Встановлено надлишковий вміст колагенів I, III, V і VI типів у сполучній тканині строми ворсин, децидуальній пластинці, в структурі фібриноїду і базальних мембран в плаценті породіль, які зазнали антигенного впливу, що сприяє прискореній інволюції плаценти. Вміст колагену IV типу зменшується при резус–несумісності і супроводжується зростанням площі нашарувань антирезусними комплексами до $182,62 \pm 23,56$ мкм², проти групи порівняння

240,76±23,09 мкм² на фоні зростання кількості CD5+–лімфоцитів до 6,44±0,24 в плодовій частині плаценти, що на 16 % більше, ніж у групі порівняння.

5. Протягом третього періоду вагітності в плаценті щурів відбуваються зміни від адаптивно–компенсаторних до інволютивних, що проявляється зменшенням маси і зростанням її діаметру; накопиченням фібриноїду до 28,80±9,33 %; звуженням сполучної зони до 0,34±0,02 мм, в якій виявляються активовані дендритні клітини в кількості 4,23±1,90 і цитотоксичні лімфоцити, кількість котрих стає максимальною на час пологів – 7,00±0,36, порівняно з іншими частинами плаценти, що сприяє відміні імунологічної толерантності при вагітності.

6. Після імунізації вагітних самок щурів стафілококовим анатоксином спостерігається збільшення діаметру плаценти на 16 % на фоні підвищеного в два–три рази вмісту лімфоцитів у плаценті. Зростає кількість нашарувань фібриноїду до 37,67±3,71 %, що позитивно корелює із кількістю цитотоксичних HPA+–лімфоцитів в плодовій частині плаценти ($r=0,9$). Прискорюється звуження сполучної зони до 0,25±0,02 мм із зменшенням кількості в ній цитотоксичних лімфоцитів на час пологів до 5,29±1,06.

7. Внутрішньоутробне уведення антигену призводить до: зменшення маси плаценти, зростання її діаметра на тлі потрійного збільшення лімфоцитів плодової частини плаценти, зростання кількості PNA+–лімфоцитів (5,86±0,76), що корелює із кількістю фібриноїдних нашарувань (35,34±3,67 %); прискореного звуження сполучної зони плаценти до 0,24±0,02 мм і значного зростання цитотоксичних лімфоцитів в ній з 20–ї до 22–ї доби вагітності, що закінчується передчасними пологами.

8. Дендритні клітини знаходяться на межі плодової і материнської частини плаценти. Протягом третього періоду вагітності їх кількість збільшується в чотири рази. Зростає кількість, товщина і довжина відростків; збільшується активність АТФ–ази до 883,27±54,91 од. оп. щіл., що відображає зміни в морфо–функціональному стані дендритних клітин.

9. Протягом третього періоду вагітності змінюється структура фето–плацентарного бар'єру: зростає кількість нашарувань фібриноїду, з'являються нашарування, які мають рецептори до лектинів SBA+ і PNA+, споріднених до імунних комплексів і фібронектину. Імунізація вагітних стафілококовим анатоксином призводить до надлишкового відкладання SBA+– і WGA+–нашарувань на межі плодової і материнської частини плаценти, які споріднені до імунних комплексів та тенасцину і анексину V. Після внутрішньоутробного уведення антигену збільшується інтенсивність накопичення композитів фібриноїду в лабіринтній частині плаценти, споріднених до лектинів сої та ікри окуня, який тропний до ламініну.

10. Реактивні зміни лімфоїдної тканини впливають на морфогенез плаценти щурів протягом третього періоду вагітності: реактивність імунної системи плоду супроводжується зменшенням маси плаценти, але зростанням її площі і збільшенням маси плодів. Реактивність

лімфоїдної тканини материнської частини плаценти тварин закінчується зростанням діаметру плаценти і зменшенням розмірів плодів.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. Морфогенез плаценти пов'язано з морфо–функціональним станом лімфоїдної тканини, асоційованої з нею, яка представлена вродженою і адаптивною ланками імунітету.

2. Вплив антигенів під час вагітності з боку материнського або плідного організмів викликає реактивність лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою, що може бути морфологічним критерієм внутрішньоплідної дії антигенів.

3. Підтримка імунологічної толерантності при вагітності обумовлена морфо–функціональним станом дендритних клітин, які є загальним елементом вродженої і адаптивної ланок імунітету.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Волошин М. А. Динаміка кількості лімфоцитів у плаценті в третьому триместрі в нормі і під дією антигенів з боку плода / М. А. Волошин, О. Г. Куц // Вісник морфології. – 2003. – Т. 8, № 2. – С. 194-195. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання статі).

2. Волошин М. А. Компенсаторно-приспосувальна реакція плаценти на внутрішньоплідне уведення антигену / М. А. Волошин, О. Г. Куц // Наук. вісн. Львівської нац. академії ветеринарної медицини ім. С.З. Гжицького. – 2004. – Т. 6 (№1). Ч. 1. – С. 56–59. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання статі).

3. Куц О. Г. Вплив лімфоцитів на морфо-функціональний стан плаценти щурів після імунізації вагітних стафілококковим анатоксином / О. Г. Куц, М. А. Волошин // Таврич. медико–биол. вестн. – 2004. – Т. 7, № 4. – С. 69–72. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання статі).

4. Волошин М. А. Взаємозв'язок між інтенсивністю відкладання фібриноїду в лабіринтному відділі плаценти щурів та вмістом лімфоцитів в компактному шарі децидуальної оболонки матки протягом третього триместру вагітності / М. А. Волошин, О. Г. Куц // Світ медицини та біології. – 2005. – № 3. – С. 95–99. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання статі).

5. Куц О. Г. Лектингістохімічна характеристика лімфоцитів лімфоїдної тканини асоційованої з плацентою / О. Г. Куц // Вісник морфології. – 2005. – № 11 (2). – С. 238–241.

6. Волошин М. А. Особливості розподілу В-лімфоцитів в децидуальній оболонці матки протягом третього періоду вагітності в нормі та після імунізації вагітних стафілококовим анатоксином / М. А. Волошин, О. Г. Куц // Світ медицини та біології. – 2006. – № 1. – С. 11–13. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання статі).

7. Куц О. Г. Динаміка кількості макрофагів в децидуальній тканині матки протягом третього періоду вагітності в нормі та при імунізації вагітних стафілококовим анатоксином / О. Г. Куц // Вісник проблем біології та медицини. – 2006. – Вип. 2. – С. 232–234.

8. Волошин М. А. Динаміка НРА+–цитотоксичних лімфоцитів у матково-плацентарному інтерфейсі протягом третього періоду вагітності / М. А. Волошин, О. Г. Куц // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : тр. Крымского гос. мед. ун-та им. С. И. Георгиевского. – 2006. – Т. 142, ч. 1. – С. 10–13. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання статі).

9. Волошин М. А. Лектингістохімічна характеристика фібріноїду / М. А. Волошин, О. Г. Куц // Вісник морфології. – 2006. – № 12 (1). – С. 49–53. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання статі).

10. Волошин М. А. Топографія дендритних клітин в плаценті / М. А. Волошин, О. Г. Куц // Вісник морфології. – 2006. – № 12 (2). – С. 165 – 167. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання статі).

11. Волошин М. А. Фібріноїд плаценти – фактор неспецифічного імунного захисту материнського і плідного організмів / М. А. Волошин, О. Г. Куц // Таврический медико-биологический вестн. – 2006. – Т. 9, № 3. Ч. III. – С. 34–39. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання статі).

12. Куц О. Г. Особливості синтезу колагенів в плаценті при фізіологічно перебігаючий вагітності та при пізніх гестозах / О. Г. Куц // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2006. – № 2 (6). – С. 148–151.

13. Волошин М. А. Виявлення В-лімфоцитів у плаценті при резус–ізоімунному конфлікті матері та плоду / М. А. Волошин, О. Г. Куц // Вісник морфології. – 2007. – № 13 (2). – С. 290–293. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання статі).

14. Куц О. Г. Взаємозв'язок між кількістю лімфоцитів компактного і спонгіозного шарів децидуальної оболонки матки протягом третього триместру вагітності в нормі та в експерименті / О. Г. Куц // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2005. – № 1 (5). – С. 94-96.

15. Волошин М. А. Динаміка товщини сполучної зони плаценти щурів і вміст в ній лімфоцитів протягом третього періоду вагітності / М. А. Волошин, О. Г. Куц // Запорож. мед. журн. – 2005. – № 3. – С. 26–28. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання статі).

16. Куц О. Г. Особливості будови і реактивності лімфоїдної тканини, асоційованої з децидуальною тканиною / О. Г. Куц, М. А. Волошин // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2007. – № 2 (7). – С. 105–107. (Самостійно проведене дослідження, обробка результатів, написання статті).

17. Волошин М. А. Морфологія дендритних клітин плаценти щурів протягом третього триместру вагітності / М. А. Волошин, О. Г. Куц // Журн. АМН України. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 327–336. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання статті).

18. Волошин М. А. Особливості будови лімфоїдної тканини асоційованої з плацентою у породіль при фізіологічно перебігаючій вагітності та при змінній імунологічній реактивності материнського та плодового організмів / М. А. Волошин, О. Г. Куц // Український морфологічний альманах. – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 64–67. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання статті).

19. Волошин М. А. Розподіл дендритних клітин та лімфоцитів децидуальної тканини матки в третьому періоді вагітності людини / М. А. Волошин, О. Г. Куц // Науковий вісник Ужгородського ун-ту, серія „Медицина” – 2008. – Вип. 33. – С. 18–21. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання статті).

20. Куц О. Г. Особенности распределения лимфоцитов в плаценте / О. Г. Куц // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: зб. наук. ст. – Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2003. – Вип 9. – С. 93-96.

21. Волошин М. А. Особливості розподілу лімфоцитів у лабіринтному відділі плаценти в нормі і після імунізації вагітних стафілококовим анатоксином / М. А. Волошин, О. Г. Куц // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 53–56. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання статті).

22. Волошин М. А. Динаміка кількості лімфоцитів в децидуальній оболонці протягом третього триместру вагітності в нормі і при змінній імунореактивності материнського і плодового організмів / М. А. Волошин, О. Г. Куц // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: зб. наук. ст. – Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2005. – Вип. XIV – С. 171–177. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання статті).

23. Куц О. Г. Кількісний та якісний склад лімфоцитів децидуальної тканини матки породіль при фізіологічно перебігаючій вагітності та при пізніх гестозах / О. Г. Куц, М. А. Волошин // Вісник наук. досліджень. – 2006. – № 3 (44). – С. 16–18. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання статті).

24. Куц О. Г. Реакція фібріноїду після внутрішньоплідного уведення антигену / О. Г. Куц // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: зб. наук. ст. – Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2006. – Вип. XVII – С.161–165.

25. Куц О.Г. Особливості синтезу колагену IV типу в плаценті при фізіологічно перебігаючій вагітності та при резус-конфлікті / О.Г. Куц // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2007. – Т. 143, ч.IV. – С. 53–55.

26. Патент на корисну модель № 19482 Україна, МПК (2006) G 01N 21/00. Спосіб виявлення ламініну в гістологічних препаратах / Волошин М. А., Куц О. Г.; заявник і патентовласник Запорізький державний медичний університет. – № у 2006 07176; заявл. 27.06.2006 ; опубл. 15.12.2006, Бюл. № 12. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання формули патенту).

27. Патент на корисну модель № 21635 Україна, МПК (2006) G 01N 21/00. Спосіб виявлення колагену III типу в гістологічних препаратах / Волошин М.А., Куц О.Г.; заявник і патентовласник Запорізький державний медичний університет. – № у 2006 11423; заявл. 30.10.2006 ; опубл. 15.03.2007, Бюл. №3. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання формули патенту).

28. Деклараційний патент на корисну модель № 13282 Україна, МПК (2006) G 01N 21/00. Спосіб виявлення В-лімфоцитів в гістологічних препаратах / Волошин М. А., Куц О. Г.; заявник і патентовласник Запорізький державний медичний університет. – № у 2005 09959 ; заявл. 24.10.2005 ; опубл. 15.03.2006, Бюл. № 3. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання формули патенту).

29. Волошин Н.А. Внутриутробное введение антигена – модель для изучения роли лимфоцитов в процессах морфогенеза внутренних органов / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева, О.Г. Куц, М. Б. Вовченко, А. О., Светлицкий С. В. Чугин // Запорож. мед. журн. – 2005. – № 3. – С. 12. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів).

30. Волошин М. А. Динаміка кількості цитотоксичних лімфоцитів у плаценті протягом третього періоду вагітності в експерименті / М. А. Волошин, О. Г. Куц // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2006. – Т. 5, – № 2. – С. 23–24. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання тез).

31. Волошин М. А. Роль лімфоїдної тканини асоційованої з децидуальною оболонкою в формуванні імунологічної толерантності між материнським організмом і плодовим організмом / М. А. Волошин, О. Г. Куц // Друга Всеукраїнська морфологічна наукова конференція „Карповські читання”, : 12–15 квіт. 2005 р. матеріали конф. – Дніпропетровськ. – 2005. – С. 13–14. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання тез).

32. Волошин М. А. Динаміка кількості лімфоцитів в децидуальній оболонці протягом третього триместру вагітності в нормі та після внутрішньоутробного введення антигену / М. А. Волошин, О. Г. Куц // Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині: наук.–практ.

конф. з міжнародною участю, присвяченої 200-річчю з дня заснування Харківського державного медичного університету, 17-18 січн. 2005. : матеріали конф. – X., 2005. – С. 13–14. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання тез).

33. Куц О.Г. Динаміка товщини перехідної зони лабіринтного відділу плаценти щурів у III триместрі вагітності в нормі та після імунізації стафілококовим анатоксином / О.Г. Куц, Т.М. Матвейшина // „Молодь – медицині майбутнього” : Тези доп. міжнар. наук. конф. 21–22 квіт. 2005. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2005. – С. 35. (Самостійно проведене дослідження, обробка результатів, написання тез).

34. Куц О. Г. Морфологические аспекты строения плаценты при физиологическом течение беременности и при сопутствующем гестозе / О. Г. Куц, Т. М. Матвейшина // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2006. – Вип. XVII – С.188–189. (Самостійно проведене дослідження, обробка результатів, написання тез).

35. Куц О. Г. Макроморфология плаценты при физиологическом течение беременности и при наличии позднего гестоза / О. Г. Куц, Т. М. Матвейшина // „Карповські читання” Третя Всеукраїнська морфологічна наукова конференція, 11–14 квіт. 2006: матеріали конференції. – Дніпропетровськ, 2006. – С. 37–38. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, підготовлено тези до друку).

36. Волошин Н.А. Внутриутробная антигенная стимуляция как модель для изучения морфогенеза органов / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева, О. Г. Куц, М. С. Щербаков, М. Б. Вовченко, А. А. Светлицкий, С. В. Чугин // Морфологические ведомости. – 2006. – № 1–2. – С. 57-58. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів).

37. Волошин М. А. Динаміка кількості імунологічно незрілих PNA⁺-лімфоцитів у лабіринтному відділі плаценти в нормі і після імунізації тварин стафілококовим анатоксином / М. А. Волошин, О. Г. Куц // Вісн. Запорізького нац. ун-ту. Біологічні науки. – 2006. – № 1. – С. 168. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання тез).

38. Волошин М. А. Особенности строения лимфоидной ткани, ассоциированной с плацентой в третьем периоде беременности у крыс / М. А. Волошин, О. Г. Куц // Актуальные вопросы эволюционной, возрастной и экологической морфологии. – Белгород, 2006. – С. 34. (Самостійно проведено дослідження, обробка результатів, написання тез).

АНОТАЦІЯ

Куц О.Г. Закономірності будови плаценти і лімфоїдної тканини, асоційованої з нею, протягом третього періоду вагітності (анатомо-експериментальне дослідження). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія. Державний вищий навчальний заклад „Тернопольський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України, Тернопіль, 2008.

Дисертація присвячена вирішенню наукової проблеми нормальної анатомії стосовно закономірності будови плаценти і асоційованої з нею лімфоїдної тканини і показана реактивність лімфоїдної тканини плаценти на дію антигенів. Досліджено роль дендритних клітин у підтримці імунологічної толерантності і встановлено тісний кореляційний зв'язок між морфофункціональним станом плаценти і кількістю лімфоцитів в ній. Описано вроджену ланку імунітету, яка залежить від лектинопосередкованого розпізнавання.

Спираючись на проведений комплекс досліджень (макро–мікроскопічний, гістологічний, лектингістохімічний і імуногістохімічний) проаналізовано особливості морфогенезу плаценти протягом третього періоду вагітності у людини і щурів залежно від активації різних ланок імунітету. Встановлено, що дендритні клітини децидуальної пластинки плаценти активуються наприкінці вагітності, на тлі потоншення сполучної зони плаценти і збільшення в ній цитотоксичних лімфоцитів, що призводить до відміни імунологічної толерантності материнського організму до плоду.

Антигенний вплив, незалежно від направленості дії, на організм матері чи плоду призводить до проявів компенсаторно–приспосувальних змін в плаценті – збільшення її маси і площі: зменшення площі лакун, синцитіотрофобласту, збільшення площі строми ворсин; збиткове накопичення фібриноїду, антирезусних імунних комплексів і колагенів I, III, V і VI типів, що змінює структуру фето–плацентарного бар'єру.

Виявлені зміни морфо–функціонального стану плаценти відбуваються на тлі реактивних змін лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою, – збільшення кількості НРА+–цитотоксичних лімфоцитів в материнській частині плаценти і CD5+–лімфоцитів в плодовій частині плаценти, що вказує на активацію вродженої адаптивної ланки імунітету.

Ключові слова: плацента: лімфоїдна тканини, асоційована з плацентою, лімфоцит, антигенний вплив.

АННОТАЦІЯ

Куш О.Г. Закономерности строения плаценты и лимфоидной ткани ассоциированной с ней, в течении третьего периода беременности (анатомо-экспериментальное исследование). – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени доктора биологических наук по специальности 14.03.01 – нормальная анатомия. Государственное высшее учебное заведение „Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского” МЗ Украины, Тернополь, 2008.

Диссертация посвящена решению научной проблемы нормальной анатомии, которая касается закономерности строения плаценты и ассоциированной с ней лимфоидной ткани и показана реактивность лимфоидной ткани плаценты на действие антигенов. Изучена роль дендритных клеток в поддержании иммунологической толерантности и установлена тесная взаимосвязь между морфо–функциональным состоянием плаценты и содержанием в ней лимфоцитов. Описано врожденное звено иммунитета, которое зависит от лектирецепторного распознавания.

На основании проведенного комплекса исследований (макро–микроскопического, гистологического, гистохимического, лектингистохимического и иммуногистохимического) проанализованы особенности морфогенеза плаценты в течение третьего периода беременности у человека и крыс в зависимости от активации разных звеньев иммунитета. Установлена, что дендритные клетки децидуальной ткани плаценты активируются в конце беременности, на фоне истончения соединительной зоны плаценты и увеличения в ней цитотоксических лимфоцитов, что приводит к отмене иммунологической толерантности материнского организма по отношению к плоду.

При изменении структуры фетоплацентарного барьера на фоне действия антигенов и активации местной иммунной системы децидуальной оболочки матки у дендритных клеток возникает опережающий, нежели в норме, контакт с клетками плодного происхождения, которые несут на своей цитоплазматической мембране рецепторы I и II класса главного комплекса гистосовместимости (лимфоциты, фибробласты, макрофаги), что является стимулом их активации и формирования иммунного ответа, направленного на отторжение плода.

Формирование толерогенных фето–плацентарно–материнских взаимоотношений зависит от биологического барьера, центральное место в которой занимает лектинрецепторная система трофобласта, что коррелирует с изменениями в функционировании разных отделов иммунной системы плаценты в течение третьего периода беременности.

В зависимости от динамики беременности изменяется топография и функции фибриноида как механического барьера для адгезии клеток и сорбции веществ. Трофобласт покрыт слоем фибриноида, который имеет сложную молекулярную, химическую и стереохимическую структуру. Иммунозащитные функции фибриноида определяются количественным и качественным составом веществ, что входят в его структуру. В состав этих веществ входят углеводсодержащие соединения, которые имеют рецепторы к лектинам разных типов и обеспечивают разные адгезивные свойства фибриноида. Углеводная композиция рецепторов к лектинам, что входят в состав композитов фибриноида, отражает иммуноморфологические взаимоотношения в системе мать–плацента–плод.

Выявленное изменение морфо–функционального состояния плаценты происходит на фоне реактивных изменений лимфоидной ткани ассоциированной с плацентой – увеличению количества HPA+–цитотоксических лимфоцитов в материнской части плаценты и SBA+–B–лимфоцитов и CD5+–лимфоцитов в плодовой части плаценты, что указывает на активацию врожденного звена иммунитета.

Выявленные B–лимфоциты в плодной части плаценты являются подтверждением существования гуморального звена иммунитета у плода и новорожденного. Фактически, это связано с B1–лимфоцитами, которые принадлежат к врожденному звену иммунитета.

В течение третьего периода беременности изменяется структура фето–плацентарного барьера, увеличивается количество отложений, что проявляют сродство к лектинам сои и арахиса, которые идентифицируются как иммунные комплексы и фибронектин. Иммунизация беременных стафилококковым анатоксином приводит к избыточному отложению SBA+– и WGA+–отложений на границе плодовой и материнской части плаценты, которые определяются как тенасцин и аннексин V. После внутриутробного введения антигена увеличивается интенсивность обложений композитов фибриноида в лабиринтной части плаценты, проявляющих сродство к лектину сои и икры окуня, что указывает на избыточное отложение ламинина и изменяет структуру фетоплацентарного барьера.

Доминирующей популяцией среди лимфоцитов децидуальной пластинки как у человека, так и у крыс являются цитотоксические HPA+–лимфоциты. CD8+–лимфоциты составляют 20-25 % от общего количества цитотоксических HPA+–лимфоцитов.

К лимфоидной ткани плаценты относятся иммунологически незрелые PNA+–лимфоциты. Увеличение их количества в плодовой части плаценты подтверждает, что иммунная система плода и новорожденного способна отвечать усилением иммунного ответа на действие антигенов.

Ключевые слова: плацента, лимфоидная ткань, ассоциированная с плацентой, лимфоцит, антигенное воздействие.

SUMMARY

Kusch O.G. Morphological patterns of placenta and lymphoid tissue associated with it during the third pregnancy period (anatomic-experimental investigation). – Manuscript.

Thesis for competition of a scientific degree of Doctor of Biological Sciences in speciality 14.03.01. – Normal Anatomy. the State Higher educational establishment „Ternopil State medical University, named after I. Ya. Gorbachevsky”. MHP of Ukraine Ternopil, 2008.

The thesis is devoted to the descision of normal anatomy scientific problem, concerning of placenta and placenta associated lymphoid tissue structure patterns. Reactivity of placenta associated lymphoid tissue on antigen influence is shown. Role of dendritic cells in establishment of immunological

tolerance is examined. Intimate correlation between morpho-functional state of placenta and amount of lymphocytes is settled. Innate immunity chain depended on lectinreceptor recognition is described.

On the base of modern morphological, hystochemical, lectin–hystochemical and immune–hystochemical methods we have examined peculiarities of women and rats' placenta morphogenesis during the third period of pregnancy, depending of activation of different immunity chains. It is settled, that dendritic cells activate at the end of pregnancy when connective zone of placenta turns thinner and number of cytotoxic lymphocytes increases. All these lead to regection of immunological tolerance of maternal organism in relation to foetus.

Antigen influence notwithstanding direction of influence, weather it is on maternal or foetal organism, changes adoptive functions of placenta: weight and square of placenta increase, lacunes' square and square of scincitiotrophoblast decrease, square of strome villies decreases. It is determined an excess accumulation of fibrinoid and anti Rh immune complexes, collagens of I, III, V and VI types. All these change the structure of foeto–placental barrier.

Revealed changes of morpho-functional condition of placenta take place on the background of placenta associated lymphoid tissue changes (augmentation of HPA+–cytotoxic lymphocytes number in maternal part of placenta and SBA+–B–lymphocytes and CD5+–lymphocytes in foetal part of placenta), which points on activation of innate immunity.

Key words: placenta, placenta associated lymphoid tissue, lymphocyte, antigen influence.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТФаза	– аденозинтрифосфатаза
Con A	– лектин конканаваліну А
HPA	– лектин виноградного слимака
LCA	– лектин із насіння сочевиці
LHP	– лектин насіння фасолі
MHC	– головний комплекс гістосумісності
NK	– натуральний кілер
PNA	– лектин із насіння арахіса
SBA	– лектин із насіння сої
SNA	– лектин кори бузини чорної
од.опт. щіл.	– одиниці оптичної щільності