

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

на правах рукопису

КУЩ ОКСАНА ГЕОРГІЇВНА

УДК611.422:612.77]:618.36-008.64-091

**ЗАКОНОМІРНОСТІ БУДОВИ ПЛАЦЕНТИ  
І ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИНИ, АСОЦІЙОВАНОЇ З НЕЮ,  
ПРОТЯГОМ ТРЕТЬОГО ПЕРІОДУ ВАГІТНОСТІ  
(анатомо-експериментальне дослідження)**

16.03.01—нормальна анатомія

дисертація на здобуття наукового ступеня  
доктора біологічних наук

науковий консультант

Волошин Микола Анатолійович

доктор медичних наук, професор

Запоріжжя—2008

## ВСТУП

**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.”) [17, 73, 231].

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 [70, 190]. Наукові дослідження, які спрямовані на моніторинг імунного статусу новонароджених, є пріоритетними для морфологів, імунологів, педіатрів [243, 162].

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 [101, 184, 203, 214]. Дослідження будови плаценти та її лімфоїдної системи протягом третього періоду вагітності у людини практично неможливо, що обумовлює проведення анатома–експериментального дослідження, з урахуванням даних про подібну будову плаценти у щурів і людини [105, 261]. 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 [69, 87]. 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 [371], 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 [34, 86], 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 [76]. 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 морфо–функціональні 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<sup>+</sup>–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  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити в плаценті. Зростання чисельності  $\text{HRA}^+$ -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  $\text{SBA}^+$  і  $\text{SNA}^+$ -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  $\text{CD5}^+$ -лімфоцитів, які ідентифікуються як  $\text{B}_1$ -лімфоцити. Підвищення чисельності  $\text{CD5}^+$ -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 внутрішньоплідне 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 фібриногенезу 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 читань (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 читань (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.



## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	15
1.1. БУДОВА ПЛАЦЕНТИ ЛЮДИНИ	15
1.1.1. Особливості будови плаценти породілей з фізіологічним перебігом вагітності	15
1.1.2. Особливості будови плаценти породілей з антигенним впливом протягом третього періоду вагітності	31
1.1.3. Особливості будови плаценти породілей, вагітність яких була ускладнена ізоімунною несумісністю по резус фактору	41
1.2. ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ПЛАЦЕНТ ТВАРИН	52
1.2.1. Особливості будови плаценти щурів протягом третього триместру вагітності в нормі	52
1.2.2. Реактивність плаценти тварин на дію антигенів	56
1.3. БУДОВА ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИНИ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ПЛАЦЕНТОЮ	64
1.3.1. Особливості будови лімфоїдної тканини материнської частини плаценти	64
1.3.2. Особливості будови лімфоїдної тканини плодової частини плаценти	91
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	99
2.1. Об'єкти дослідження	99
2.2. Методи дослідження	105
2.2.1. Вивчення морфології плаценти	105
2.2.2. Способи вивчення будови лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою	112
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ПЛАЦЕНТИ ПОРОДІЛЬ З ФІЗІОЛОГІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ВАГІТНОСТІ, ВАГІТНІСТЮ ЯКА БУЛА	

УСКЛАДНЕНА АНТИГЕННОЮ ДІЄЮ У ТРЕТЬОМУ ПЕРІОДІ ВАГІТНОСТІ ТА РЕЗУС–НЕСУМІСНІСТЮ	117
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИНИ ПЛАЦЕНТИ ЛЮДИНИ	157
4.1. Характеристика лімфоїдної тканини материнської частини плаценти породіль	157
4.1.1. Характеристика дендритних клітин і макрофагів	157
4.1.2. Кількісний та якісний склад лімфоцитів материнської частини плаценти породіль	161
4.2. Лімфоїдна тканина плодової частини плаценти	178
4.3. Кореляційні зв'язки між кількісними показниками лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою у породіль	186
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ПЛАЦЕНТИ ЩУРІВ ПРОТЯГОМ ТРЕТЬОГО ПЕРІОДУ ВАГІТНОСТІ В НОРМІ, ПІСЛЯ ІМУНІЗАЦІЇ ВАГІТНИХ СТАФІЛОКОККОВИМ АНАТОКСИНОМ ТА ВНУТРІШНЬОПЛІДНОГО УВЕДЕННЯ АНТИГЕНУ	192
РОЗДІЛ 6. ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИНИ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ПЛАЦЕНТОЮ У ТВАРИН	239
6.1. Топографія і динаміка кількості макрофагів і дендритних клітин в основній відпадній оболонці матки щурів протягом третього триместру вагітності в нормі та в експерименті	239
6.2. Топографія і динаміка кількості лімфоцитів в основній відпадній оболонці в децидуальній тканині матки щурів протягом третього періоду вагітності при фізіологічно перебігаючій вагітності, після імунізації вагітних стафілококковим анатоксином та внутрішньоплідного уведення антигену	252
6.3. Топографія і динаміка кількості лімфоцитів у плодовій частині плаценти щурів протягом третього періоду вагітності при	

фізіологічно перебігаючий вагітності, після імунізації вагітних стафілококковим анатоксином та внутрішньоплідного уведення антигену	274
6.4. Кореляційні зв'язки між кількісними показниками лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою і морфо-функціональним станом плаценти	288
РОЗДІЛ 7. ОБГОВОРЕННЯ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	292
ВИСНОВКИ	342
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	345
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	346
ДОДАТКИ	397

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТФаза	– аденозинтрифосфатаза
Con A	– лектин конканаваліну А
CSF	– колоніестимулюючий фактор
HPA	– лектин виноградного слимака
IL	– інтерлейкін
INF	– інтерферон
LCA	– лектин із насіння сочевиці
LCL	– великі гранулоутримуючі лімфоцити
LHP	– лектин насіння фасолі
NK	– натуральний кілер
PGE	– простагландин
PNA	– лектин із насіння арахіса
SBA	– лектин із насіння сої
SNA	– лектин кори бузини чорної
TGF	– трансформуючий фактор росту
TNF	– фактор некрозу пухлин
MHC	– головний комплекс гістосумісності
од.опт. щіл.	– одиниці оптичної щільності

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. БУДОВА ПЛАЦЕНТИ ЛЮДИНИ

1.1.1. Особливості будови плаценти породілей з фізіологічним перебігом вагітності. Протягом третього періоду вагітності плацента набуває важливих структурних змін, які дозволяють забезпечити зростаючі потреби плоду і його значний приріст маси тіла. З іншого боку, протягом третього періоду відбувається старіння плаценти, яке впливає в рівних ступінях на її структуру та функції [71, 173, 341, 360].

На 37–40 тиждень вагітності відбувається прогресуюча дисоціація маси плоду і плаценти: так, якщо маса плаценти зростає з 390 до 415 г (15 %), то маса плаценти збільшується з 2300 до 3400 г (48 %). Остаточна товщина плаценти після її народження стає 25 мм. В структурному відношенні доношена плацента має добре виражену часточкову будову. На сьогоднішній момент загальноприйнятою є модель частки (згідно ембріологічній номенклатурі) – котиледона (згідно патанатомічній номенклатурі), або – структурно–функціональної одиниці плаценти [105, 159]. Котиледон трактується як структурно–циркуляторна одиниця і по аналогії з морфо–функціональними одиницями других органів називається „плацентон”. Треба зауважити, що ембріологічна і патологоанатомічна номенклатура дещо відрізняються одна від одної, що призводить до неоднозначного трактування фактів.

Зріла плацента складається з 30–50 часток, кожна з яких представлена деревоподібним розгалуженням ніжкової ворсинки (ембр.) – опорної ворсини I порядку (акуш.). Епітеліальний покрив крупних ворсин частіше за всього потоншений, одношаровий, нерідко з великими дефектами, закритий фібриноїдною речовиною. Бокові дрібні розгалуження у них відсутні. Від

ніжкових ворсини (ворсин I порядку), паралельно хоріонічній пластинці відходять розгалужені ворсинки (опорні ворсини II порядку), калібром від 500 до 1000 мкм. В них відбувається перехід плодових артерій в артеріоли, вен – у венули за рахунок потоншення м'язової оболонки. Кінцеві ворсинки (стовбурові ворсини III порядку), діаметром 160-500 мкм оточують центральну порожнину котиледона, а деякі з них доходять до базальної пластинки та утворюють якірні ворсини. В їх стромі, зазвичай, є одна артеріола і одна венула у щільному колагеновому каркасі. Епітелій цих ворсин одношаровий, ядра синцитіотрофобласту розподілені рівномірно. В мікропрепаратах доношеної плаценти стовбурові ворсини складають, приблизно, 20 %.

Проміжний рівень розгалуження ворсинчастого дерева представлений багаточисленими мілкими гілочками калібром 70–150 мкм, які відходять від опорних ворсин II і, особливо, III порядку. Головною їх особливістю є наявність розгалуженої капілярної сітки у стромі. За класифікацією Р. Kaufman et. al. (1994) [335], вони називаються проміжними зрілими ворсинами. За ембріологічною номенклатурою їх називають розгалуженими ворсинками. Вони складають до 40 % ворсин в плаценті. Кінцеві, або вільні (резорбтивні) ворсинки – найбільш багаточислена група ворсин в доношеній плаценті (приблизно 45–50 % усіх ворсин). Діаметр їх коливається від 30 до 80 мкм.

Особливої уваги заслуговують термінальні ворсини, які з'являються на 23–24 тижні гестації і послідовно їх кількість зростає до 36 тижня. В подальшому не змінючись у кількості, вони проходять значну трансформацію, що сприяє дифузії газів і поживних речовин від матері до плоду. А.П. Мілованов (1999) рекомендує класифікувати їх на два різновиди: термінальні і термінальні спеціалізовані. Термінальні ворсини складають вагому частину ворсинчастого дерева (95 %). В доношеній плаценті вони вкриті переважно цитотрофобластом, але більш 20 % їх поверхні займають двохшарові ділянки цитотрофобласта. Їх строма має 5–8 капілярів,

розташованих у центрі або під епітелієм. Калібр капілярів дуже різноманітний: одночасно можуть виявлятися капіляри з широкими синусоидами, або з вузьким просвітом. В таких ворсинах є одна, дві синцитіокапілярні мембрани, але довжина їх невелика [373].

Термінальні спеціалізовані ворсинки активно формуються в останні тижні вагітності; всі капіляри перетворюються у широкі синусоїди, які концентруються під потоншеними, без'ядерними ділянками синцитіотрофобласту, утворюючи справжні синцитіокапілярні мембрани.

Крім того, в таких ворсинах повністю зникає ворсинчастий трофобласт, а ядра синцитіотрофобласту перегруповуються і утворюють скупчення, обов'язково, в позасинцитіокапілярних мембранах. Такі ворсини часто дихотомічно розгалужуються. Крім ізольованих ворсин зустрічаються гроноподібні їх скупчення, поєднані синцитіальними бруньками–містками, як описують автори [69]. Більшість вчених притримується думки існування синцитіальних вузлів, які тісно примикають один до одного. Термінальні спеціалізовані ворсини в доношеній плаценті, приблизно, складають 20 %. Їх діагностика і кількісна оцінка важлива з двох причин: по–перше вони є своєрідним маркером зрілості ворсинчастого хоріону, так як максимум їх формування припадає на 38–40 тиждень вагітності; по–друге, вони вказують на компенсаторні механізми ворсинчастого дерева, якщо з'являються раніш 36 тижня вагітності, або якщо їх кількість переважає 21 % всіх ворсин.

Наприкінці вагітності в плаценті відбуваються компенсаторні реакції з урахуванням горизонтального і вертикального гетероморфізму, що на тканинному рівні проявляється у збільшенні об'єму термінальних спеціалізованих ворсин і розширенні просвіту плідних судин в різних ділянках плаценти.

На клітинному рівні компенсаторні реакції проявляються збільшенням числа синцитіальних вузлів чи бруньок – скупченням 8–15 ядер синцитіотрофобласту, що вважається маркером місцевої гіпоксії. В ембріологічній номенклатурі відсутні поняття синцитіальних бруньок.

Вважають, що синцитіальні брунькі – це випинання скупчень ядер у міжворсинчатий простір, а вузлів – у товщу сполучної тканини ворсин.

Таким чином, розподіл перерахованих типів ворсин не є випадковим, він жорстко відповідає їх функціональній спеціалізації. Всі крупні гілки і якірні ворсини грають головну роль, утворюючи каркас котиледонів навкруги центральної порожнини. Проміжні і багаточислені термінальні ворсини формують умовну стінку котиледону та є головним місцем дифузійних процесів.

Крім плацентарної частини до складу котиледона входить материнський компонент – карункул (матково–плацентарні артерії, вени та децидуальні клітини основної відпадної оболонки (ембр.) – базальної пластинки) і змішаний компонент – крипти, перегородки (ембр.) септи; фібриноїдна речовина (ембр.) шари фібриноїду Рора і Нітабух.

Враховуючи тривалий час існування плаценти і постійну мінливість її функціонування, повинні бути механізми заміни старих структур новими, їх оновлення або регенерація. Найбільше це стосується масивного епітеліального покриву ворсинчастого дерева (синцитіо– і цитотрофобласту), що знаходиться на межі з чужорідним середовищем – материнською кров'ю. Синцитіотрофобласт представлений високоспеціалізованим симпластом і не підлягає поділу, але він постійно відновлюється за рахунок ворсинчастого трофобласту, який є камбіальною зоною для синцитіотрофобласту і всіх субпопуляцій цитотрофобласту.

При вивченні цитотрофобласту, його розділяють на три утворення – шар Ланганса, цитотрофобласт тяжів і ворсинчастий трофобласт. Розрізняють 4 типи клітин цитотрофобласту плаценти при доношеній вагітності: 1) недиференційовані „стовбурові”, які трансформуються у синцитій; 2) диференційовані; 3) клітини з ознаками деструкції і 4) недиференційовані.

Наприкінці вагітності з фізіологічним перебігом, шар Ланганса повністю зникає, але при деяких захворюваннях (діабет, еритробластомоз)



зберігається до кінця вагітності і може бути важливим діагностичним критерієм.

Згідно більш сучасним уявлення Р. М. Johnes (1993) [329] ворсинчастий трофобласт розділяють на три різновиди: 1) недиференційовані клітини, які є стовбуровими ворсинами синцитіотрофобластичного покриття ворсин, вони виявляються лише в I та II триместрах вагітності; 2) проміжні клітини – складають найбільшу частину клітин серед ворсинчастого цитотрофобласту; 3) щільні клітини, які містять в цитоплазмі значну кількість цитокератину. В третьому триместрі переважають проміжні клітини.

В процесі регенерації ворсинчастого епітелію приймають участь лише недиференційовані і проміжні форми цитотрофобласту. Процеси росту епітелію тісно пов'язані з ростом нових, мілких за розміром ворсин. За даними К. Benirschke, Р. Kaufmann. (2006) [261] ріст ворсин пов'язано з впливом загального стимулюючого фактору – зниження парціального тиску кисню по обидві сторони плацентарного бар'єру. Якщо в якомусь відділі міжворсинчатого простору, або в плідному кровотоці на рівні проміжних чи термінальних ворсин виникає зниження градієнту парціального тиску і виникає місцева гіпоксія, вона є стимулом для росту капілярних петель, а потім і елементів строми ворсин, що в подальшому стимулює мітотичну активність цитотрофобласту.

Аналізуючи дані щодо гістогенезу ворсин хоріона за даними А. L. Karimu, G. L. Burton, (1994) [333] звертає увагу те, що головним „ініціатором” прогресуючого розгалуження виллезного дерева протягом всієї вагітності є спочатку ембріон, а потім плід. Обґрунтуванням для подібного висновку є відомі факти про те, що починаючи з 5–6 тижня вагітності, в основі новоутворення і наступної структурно–функціональної трансформації мезенхіальних ворсин лежить розростання і диференціровка спочатку ембріональних, а потім фетальних судин.

Доказом визначальної ролі плоду в розвитку виллезного дерева можуть слугувати наступні обставини. 1. При нормальному розвитку вагітності має

місце виражена кореляція між масою новонародженого і масою плаценти. 2. До моменту утворення синцитіокапілярних мембран розвиток плаценти випереджає темпи росту плоду. 3. Хронічна внутрішньочеревна гіпоксія плоду супроводжується передчасним дозріванням плаценти. 4. Анембріонія супроводжується гальмуванням формування ворсин на стадії мезенхіальних зачатків з наступною їх гідропічною або вакуольною дистрофією. 5. Загибель ембріона чи плоду під час незавершеності росту плаценти супроводжується припиненням росту ворсин хоріона з прогресуючими інволюційно–дистрофічними змінами. 6. Гемолітична хвороба новонародженого супроводжується гальмуванням дозрівання ворсин хоріона на стадії незрілих проміжних ворсин в прямій залежності від тяжкості внутрішньоутробного еритроцитолізу.

Таким чином, автори припускають, що в крові плоду, починаючи з 5–6 тижня розвитку, з'являється особливий фактор росту ворсин хоріона (вірогідно,  $\alpha$ -фетопротеїн), який стимулює проліферацію фетальних капілярів, генерує хоріальні відростки та в кінцевому результаті є головним регулятором гістогенезу ворсинчастого хоріону. Після досягнення необхідного урівноваження між метаболічними потребами плоду і функціональними можливостями плаценти дія фактора росту ворсин хоріона знижується, і в плаценті припиняються новоутворення та дозрівання ворсин.

Наявність рецепторів до чинників росту на тканинах фето–плацентарного комплексу підтверджує важливу роль – трансферину і епідермального фактору росту, у процесах росту і розвитку системи мати–плацента–плід [22, 82, 95].

Вочевидь, що не дивлячись на значну редукцію, в зрілій плаценті зберігаються камбіальні цитоторофобластичні елементи в якості джерела утворення синцитію, синцитіальних вузликів і синцитіальних бруньок [333]. А також диференційовані клітини з поліплоїдною кількістю ДНК і розвинутим пластинчатим комплексом, що не трансформується у синцитій.

Ознаки старіння плаценти можуть з'явитися в різний час, але частіше на початку третього триместру вагітності. Стосуються вони, в першу чергу, затримки росту плаценти по відношенню до плоду, зменшення функціонально–активної поверхні хоріону, а також зменшення ємності міжворсинчатого простору. Однією з головних причин затримки росту плаценти, є відкладання фібрину і фібринозних мас, які, починаючи з другої половини вагітності, стають все більш масивними і в останньому триместрі утворюють товстий шар, який не дає можливості росту нових ворсин з хоріальної пластинки [138, 159, 164].

Зменшення активної поверхні хоріону і ємності міжворсинчатого простору є найбільш суттєвим в процесі старіння плаценти. Такі зміни пов'язані з активацією процесів, які відбуваються при фізіологічних умовах і в молодій плаценті – некробіозом трофобласту, який є суттєвим джерелом виникнення фібриноїдних сполук і згортання плазми материнської крові, що призводить до масивних відкладань фібрину на стінках міжворсинчатого простору. Сумісний вплив обох процесів блокує доступ великих ділянок хоріону до материнської крові, яка його живить, наслідком чого є відмирання цих ділянок хоріального дерева і виникнення істинних інфарктів плаценти.

Згідно фізіологічним уявленням, утворення фібриноїдної сполуки – процес неспецифічний, який відбувається на кінцевому етапі багатьох фізіологічних процесів. В плаценті такими процесами можуть бути секреція і дегенерація трофобласту і децидуальної тканини, а також перетворення їх міжклітинної речовини. В.С. Рукосуев, Е.И. Фокин, А.П. Милованов, (1989), А.К. Nanaev, А.Р. Milovanov, S.P. Domogatsky (1993) вважають, що міжворсинчатий фібриноїд є продуктом тісної взаємодії материнських компонентів крові (лізовані еритроцити, тромбоцити, фібрин, плазма) з плацентарним клітинним компонентом. Присутність активного цитотрофобласту, який синтезує головні компоненти елемента матрикса (фібронектин, гепарансульфат–протеоглікан, колагени I, III, IV і V типів,

ентактин, ламінін, аннексин, тенасцин), відрізняє плацентарний фібриноїд від типового фібриноїдного набухання сполучної тканини в органах.

Фібриноїд – мультикомпонентна динамічна субстанція, що виконує роль неспецифічного імунологічного фільтру в плаценті [67, 75, 165]. Склад фібриноїда, який має материнське та плідне походження, залежить від напруженості імунологічних відносин в системі мати–плацента–плід [143, 168]. 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 виключає еферентну ланку імунної відповіді [84, 168]. Таким чином, зовнішня поверхня трофобласта, що складається з фібриноїду, стає замаскованою і одночасно адгезивною, що сприяє зв'язуванню біополімерними молекулами рецепторів лімфоцитів, з подальшою їх інактивацією і виключенням розвитку імунологічних реакцій з трофобластом.

Композити фібриноїдних утворень є протеогліканами, вуглеводна частина яких може бути лігандом до лектинів різних класів. Існують декілька робіт стосовно імуногістохімічного або імунофлюоресцентного виявлення їх якісного і кількісного складу у плаценті [297, 343, 344]. Лектингістохімічний метод досі не використовувався. Крім того, не досліджено, як змінюється кількісний і якісний склад фібриноїдних сполучень протягом третього періоду вагітності і при змінній реактивності материнського та плідного організмів.

В наш час особлива увага морфологів, ембріологів, клініцистів, що займаються аналізом закономірності морфо–функціональних кореляцій в системі мати–плацента–плід, була звернена на особливості фібрилогенезу в плаценті при фізіологічній і патологічній вагітності [163, 199, 235]. Одним із розповсюджених ускладнень вагітності є пізній гестоз вагітних на тлі неявного або маніфестного інфекційного процесу у вагітної [29, 72, 73, 77, 114, 115, 227]. Отримані клінічні та експериментальні данні доводять

залежність між зрілістю органів плоду і новонародженого та функціональною активністю плаценти [106, 111, 120, 150, 198, 204, 221]. Інфекційне захворювання, пізній гестоз негативно впливають на розвиток плода, наслідки вагітності та пологів, стан здоров'я матері [177, 183, 186, 187]. В більшості літературних джерел висвітлюються суперечливі питання етіопатогенезу пізнього гестозу вагітних, особливостей структурних змін - колагенів різних типів в плацентарному бар'єрі, децидуальному шару і в плацентарному ложі [15, 99, 100, 140, 153, 163].

Одним із недостатньо вивченим є питання особливостей фібрилогенезу в нормі та при пізніх гестозах вагітних. На сьогоднішній день з використанням імуофлюорисцентного та імуногістохімічного методу досліджено розподілення колагенів I, III, IV, V типів у складі міжворсинчатого фібриноїду, стромі ворсин, у складі базальних мембран епітелію і судин [96, 163, 199, 327, 401, 415]. Менш дослідженим є питання визначення колагену VI типу в плаценті, який виявляє імуногенні властивості [241]. Вивченню розподілу колагенів із використанням лектингістохімічного методу присвячена невелика кількість робіт [241, 245]. Л.Г. Назаренко з співавт. (2006) вважають, що вивчення розподілу колагенів різних класів в плаценті дозволить на ранньому етапі прогнозувати розвиток сполучнотканинних дизплазій у новонароджених [159].

Морфо-функціональна недостатність плаценти, що супроводжується змінами синтезу колагенів в структурних компонентах органу може бути пов'язана з генетичними чинниками, а також із змінами в імунологічних відносинах в системі мати-плацента-плід [112]. У сполучній тканині існує авторегуляція синтезу і розпаду колагену, завдяки колагеназам. Вирішальну роль у синтезі колагеназ відіграють макрофаги. Для розвитку активної колагеназсинтезуючої властивості макрофагів необхідною умовою є їх контакт з Т-лімфоцитами, які є потужними модуляторами фібрилогенезу [143]. Відомо, що домінуючою популяцією лімфоцитів в децидуальній тканині та в ворсинчастому хоріоні є натуральні кілери [18, 23, 79, 230, 397].

Але до теперішнього часу не вивчався кореляційний зв'язок між інтенсивністю синтезу колагенів в плаценті та кількістю натуральних кілерів в материнській та плодовій частині плаценти у породіль при фізіологічно перебігаючій вагітності та з діагнозом – вірогідний антигенний вплив на організм вагітної протягом третього триместру вагітності і резус–конфлікт. До теперішнього часу не встановлені істинні причини посилення фібрилоутворення наприкінці вагітності при фізіологічно перебігаючій вагітності.

Особливе значення у розвитку порушень в системі мати–плацента–плід належить змінам у бар'єрній структурі плаценти. До гемато–плацентарного бар'єру належать базальні мембрани ворсин хоріону і плодових судин. Одним із компонентів базальних мембран є колаген IV типу. Досліджено розподіл колагену IV типу в плаценті, але відсутні дані щодо його розподілу при вірогідній антигенній стимуляції материнського організму і при резус–конфлікті [346].

Цікавим є питання контролю виникнення та росту трофобластичних пухлин. Виникнення пухлин в соматичних тканинах, загальновідомо, пов'язане з послабленням імунного контролю над процесами проліферації і диференціації клітин. Трофобластичні новоутворення характеризуються тим, що в чомусь їх морфологічна картина повторює картину ранніх етапів формування плаценти і матково–плацентарної зони; так, хоріонепітеліома нагадує по будові доворсинчасту стадію і клітинні колони (первинні ворсини) плаценти, інвазивний пузирний заніс найбільше відповідає цитотрофобластичному щиту, а повний пузирний заніс відповідає зупинці розвитку на етапі мезенхіальних ворсин з вираженою вакуольною трансформацією строми. Вірогідно, що порушуються механізми регуляції збиткової проліферації клітин трофобласту. Але і досі не відомо, порушення яких морфогенетичних факторів призводить до виникнення трофобластичних пухлин.

На сьогодні, механізми, що регулюють інвазію цитотрофобласту в матковоплацентарну зону, вивчені лише в загальному плані. Проліферація та інвазія інтерстиціального цитотрофобласту і внутрішньосудинного цитотрофобласту є унікальним прикладом жорстко дозованого і прицільного на визначений об'єкт пухлинного росту. Поки що не відомо, з яких причин цитотрофобластична інвазія затримується, що призводить до неадекватного матково–плацентарного кровотоку, ранньому перериванню вагітності або затримці внутрішньочеревного розвитку плоду. В такій же мірі залишаються нез'ясованими причини необмеженої інвазії цитотрофобласту, яка призводить до виникнення передпухлинних станів або розвитку хоріокарциноми.

C. H. Damsky et al. (1992) [287] мають своє пояснення інвазії трофобласту. Просторове просування цитотрофобласту від базального шару епітелію до основи якірної ворсини та до ендо– і міометрію супроводжується експресією у часі інвазивного фенотипу цитотрофобласту, подібно тому, який притаманний злоякісним пухлинним клітинам. Цей незвичайний феномен в матковоплацентарній зоні до кінця не вивчено, хоча доведено участь в ньому зміненого складу інтегрин–рецепторів, появу колагенази IV типу у клітин цитотрофобласту. Для розуміння вірогідних механізмів регуляції інвазивного росту цитотрофобласту важливо з'ясувати особливості будови екстрацелюлярного матриксу і децидуальних клітин в складі матковоплацентарної зони. В одній з перших робіт V.M. Wewer et. al. (1985) [428] продемонстрували імуногістохімічними і ультраструктурними методами трансформацію децидуальних клітин епітеліоїдного типу з надбанням характерної перицелюлярної оболонки, що складається з ламініну, колагену IV типу, гепарин–сульфат–протеоглікану, тенесцину, фібронектину. Перераховані компоненти матриксу за рахунок адгезивних рецепторів впливають на мобільність та інвазивність цитотрофобласту, що підтверджено в культурі клітин. Підтверджується також факт вираженого лізису матрикса в зоні інвазуючого цитотрофобласту, так як він виділяє

протеази,  $\alpha$ -1-антитрипсин і колагенази [22, 98, 355], які розчиняють місцеві компоненти матриксу і „протравлюють” дорогу інтерстиціальному цитотрофобласту. Інвазуючий цитотрофобласт синтезує особливий онкофетальний фібронектин, який концентрується в культурі цих клітин, і, вірогідно, сприяє їх проліферації [342]. Разом з тим багаточисленні дослідження інвазивної активності цитотрофобласту в культурі лише частково можуть бути використані для реальної оцінки цих процесів у вагітної жінки.

Інтерстиціальний цитотрофобласт виявляє імунопозитивну реакцію з I-м класом антигенів МНС, в той час як його послідовник – ворсинчастий хоріон імунологічно ареаактивний до I-го і II-го класів антигенів МНС.

В подальшому J. D. Aplin et. al. (1988) [248] підтвердили появу в складі матрикса ендометрію інтерстиціальних колагенів III і V типів. В працях L. L. Kísalus et. al. (1988) [339] описується виявлення колагену I, III і IV типів навкруги зрілих децидуальних клітин і в складі оточуючого матриксу. Таким чином, децидуальні клітини продукують таке матриксне мікрооточення, що сприяє міграційній і адгезивній функції інтерстиціального цитотрофобласту.

Постійне співіснування в одній плаценті безсудинних ворсин, а також фібриноїдних субстанцій в острівцях і колонах трофобласту, ілюструє постійний взаємозв'язок здатності трофобласту до вторгнення і гальмування цього процесу. Але що корегує цей процес? Одним з механізмів, що детермінує тривалість життя трофобласту та визначає строк пологів є генетичні механізми, що було доведено при вивченні плаценти мишей.

З іншого боку це можуть бути зміни в імунологічних відносинах між материнським і плідним організмами. Побічними доказами цієї версії є посилення відкладань фібриноїду при інфекційних процесах в фето-материнській інтерфазі, що супроводжується зростанням лімфоїдних інфільтратів. Але залишається не вивченим, за рахунок яких лімфоцитів – за походженням, розташуванням, субпопуляційною приналежністю. Відомо, що при хворобі нирок вагітної спостерігається передчасне старіння плаценти,



виключне посилення процесів старіння відбувається при токсикозах вагітних [101, 116, 134, 154, 155].

Але й досі залишається не вирішеним питання, як реалізується регуляція інвазії цитотрофобласту, що спрямована виключно в ендо- і міометральні сегменти спіральних артерій? Існує безумовний зв'язок гормонально обумовленої децидуалізації стромальних клітин та інвазією цитотрофобласту [260]. Вірогідно, що мало диференційовані децидуальні клітини, продукуючи білок PP12 [328], який є паракриним детектором інвазії цитотрофобласту, а зрілі децидуальні клітини, які мають колагенову „ауру”, навпроти, утворюють компактні бар'єри для просування інтерстиціального цитотрофобласту. Підтвердженням регулюючої ролі децидуальних клітин в інвазії цитотрофобласту є продукція ними особливого трансформуючого фактору росту – TGF- $\beta$ , який є місцево діючим регулятором проліферації і інвазії цитотрофобласту [98, 362]. При доношеній вагітності цей фактор продукується подовженими децидуа-дериватними клітинами і лімітує просування в глибину строми цитотрофобласту [160].

Для повного розуміння механізму інвазії цитотрофобласту та його контролю допомагає вивчення патологічних станів в матковоплацентарній зоні. При ранніх спонтанних викиднях спостерігалось комбінування хромосомних порушень і поява лімфоцитотоксичних антитіл в крові матері. У жінок, що страждали прееклапсією, системним червоним вовчаком, при затримці розвитку плоду, ідіопатичній затримці розвитку плоду, багато авторів розцінюють недостатність другої хвилі інвазії трофобласту як прояв імунологічної атаки матері [301, 416]. При атерозі в біоптатах плацентарного ложа виявляють велику кількість макрофагів, Т-лімфоцитів і депозитів імуноглобулінів, комплементу, що дозволяє висунути гіпотезу, що атероз є наслідок імунної агресії матері на цитотрофобласт [348], але необхідних доказів ще не існує. При запальних процесах в зоні контакту плацентарних і материнських тканин також виявляються в великій кількості імунокомпетентні клітини.

Існують уявлення про механізми імунного контролю на території фетоплацентарного трансплантату. Велика кількість макрофагів в материнських і фетальних тканинах передбачає їх роль в процесах гестації. Завдяки фагоцитарній і секреторній активності, макрофаги приймають участь в ремодулюванні тканини [323]. Продукуючи PGE 2, макрофаги суттєво послабляють ефекти цитотоксичних лімфоцитів [280]. Важливою функцією макрофагів є синтез і секреція монокінів, які не тільки регулюють міжклітинні взаємовідносини лімфоцитів в фетоплацентарному компарменті, а впливають на репаративні і рістіндукуючі ефекти по відношенню до фетального трансплантату [321, 324]. Доведено, що утероплацентарні макрофаги продукують фактор некрозу пухлин – TNF- $\alpha$ , який стримує синтез ДНК в деяких лініях трофобластичних клітин, і відповідно, його функція при фізіологічно перебігаючій вагітності – гальмування „невідповідної” (потенційно загрозливої) проліферації трофобластичних клітин в матці [263, 325]. Є данні стосовно TNF- $\alpha$ , що при деяких обставинах він може бути не тільки інгібітором ростових процесів, а і стимулятором росту [325]. Макрофаги продукують CSF-1– колонії стимулюючий фактор, який розпізнає рецептори на диференційованих трофобластичних клітинах [388, 398]. IL-1 продукуємий макрофагами активує синтез ДНК в трофобластичних клітинах [362].

Доведено, що НК-клітини здійснюють негативний контроль за інвазією трофобласту, до того моменту як в дію підключаються антиінвазивні продукти децидуальних клітин [349]. При ранніх строках гестації децидуальні великі гранулярні лімфоцити (LGL) і Т-лімфоцити представлені клонами активованих клітин, здатних до контактної взаємодії з ендотелієм і стромою децидуальної тканини, що вказує на складні механізми контролю LGL і Т-лімфоцитами за ростом трофобласту і розвитком плацентарної тканини [18, 213, 307].

LGL децидуальної оболонки відводиться важлива роль в регуляції взаємодії трофобласта з материнськими клітинами і тканинами. Молекула

HLA-G, що експресується на інвазійному трофобласті, є головним лігандом для LGL, які через його розпізнавання контролюють процеси міграції трофобласта в децидуальну тканину [338].

Морфогенетична роль лімфоцитів стверджується в постулюванні механізму фетопротекції, який був названий імутрофізм. Вихідним спостереженням для цієї концепції був факт посилення T-лімфоцитами плацентарного росту і їх функцій на рівні паракринної регуляції за рахунок цитокінової секреції [425]. В експериментах були представлені данні, які повністю підтверджують цю точку зору. *In vivo* встановлено, що елімінація материнських T-лімфоцитів за допомогою ін'єкцій як поліклональними так і моноклональними антитілами, спрямованими проти T-лімфоцитів матері, призводить до зниження плацентарної проліферації і плацентарного фагоцитозу [253]. Крім того, подібна маніпуляція призводить до зростання спонтанної резорбції плодів у мишей. І навпроти, у лінії аутоімунних мишей велика кількість активованих лімфоцитів призводить до формування масивних плацент з високим рівнем фагоцитозу. Крім того, імунізація мишей анти-T-лімфоцитарними mAb значно знижує розміри плаценти і рівень плацентарного фагоцитозу [276].

Багочислені спостереження за тим, як T-лімфоцити опосередковують різноманітні свої ефекти, привели вчених до створення гіпотези, що фізіологічна імунна відповідь матері також може впливати на ріст і виживання фетоплацентарної одиниці через локальний синтез цитокінів [210]. Ця гіпотеза була підтримана і отримала свій розвиток, коли виявили, що GM-CSF, IL-3 і CSF-1 можуть сприяти росту і (або) диференціюванню трофобласту миші і людини [252, 253]. Більш того, доведено, що ін'єкція GM-CSF або IL-3 вагітним мишам, які генетично детерміновані до плодової резорбції, посилюють процеси виживання зародків і сприяють внутрішньоутробному росту [252, 253]. В той же час такі цитокіни, як IL-2, TNF- $\alpha$  і  $\gamma$ -INF володіють руйнівним ефектом, що призводить до загибелі плоду при нормально перебігаючій вагітності [276].

Хоча Т-лімфоцити можуть бути важливим джерелом як „корисних”, так і „руйнівних” регуляторних цитокінів, в процесі досліджень встановлено факт спрямованого синтезу трофобластстимулюючих цитокінів клітинами репродуктивного тракту, включаючи епітелій матки і тканини самого трофобласту (пара- і аутокринні ланцюги регуляції) [270, 388, 400]. Т-лімфоцити матері можуть, таким чином, потрапляти в поле плацентарних цитокінів і рекрутуватися в домінуючому Th2-напрямку.

В протилежному випадку голі миші (nude) мають маленькі плаценти і ніяк не реагують на обробку анти-Т-лімфоцитарними антитілами [152, 254].

Таким чином, взаємовідношення фетоплацентарної одиниці з клітинами імунної системи матері, опосередковані цитокінами, знаходяться на рівні крихкого балансу, здатного в любий момент перейти від імуотрофічного до імуноцитотоксичного [7].

1.1.2. Особливості будови плаценти породілей з антигенним впливом протягом третього періоду вагітності.

Однією із ведучих причин, що призводять до формування плацентарної недостатності і визначає стан здоров'я новонароджених в сучасній популяції вагітних є інфекція [28, 74]. Частота хронічної плацентарної недостатності у пацієнток з вірусною і бактеріальною інфекцією становить – 50–60 % [73]. Під час вагітності жінка може заболіти любою інфекцією, кожна з яких може несприятливо вплинути як на хід вагітності, так і на розвиток плоду [234]. Цей феномен в значній мірі обумовлено тропізмом збудника до ембріональних тканин, а також тим, що клітини плоду, з їх високим рівнем метаболізму і енергії є ідеальним середовищем для розмноження мікроорганізмів [229]. До особливостей патогенезу хронічної плацентарної недостатності при інфекційних захворюваннях відноситься виражена токсинемія, розлад метаболізму, циркуляторні порушення в системі мати-плацента-плід [234, 236].

Важливе значення мають захисні механізми матері і внутрішньоутробного організму [120, 158, 226, 232]. До пошкоджуючих факторів відносять антигени збудника (антигенемія спостерігається при всіх інфекційних захворюваннях), які при особливих умовах можуть привести в подальшому до розвитку у плода імунологічної толерантності [183, 215, 220, 225].

Не дивлячись на велику кількість досліджень, присвячених внутрішньоутробним інфекціям і їх впливу на морфогенез плаценти, залишається не вивченим питання впливу лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою на морфо–функціональний стан плаценти при фізіологічно перебігаючій вагітності і вагітності ускладненої інфекційним захворюванням. Особливої уваги потребує третій період вагітності, коли імунна система плоду майже сформована і може відповідати на дію антигенів. Кореляція між функціональним станом лімфоїдної тканини децидуальної оболонки і лімфоїдною тканиною плаценти та морфо–функціональним станом плаценти залишається не дослідженою.

В нормальному розвитку вагітності значна роль належить функції фетоплацентарного комплексу. В системі мати–плацента–плід функція плаценти займає центральне місце. Висновки щодо функціональних можливостей плаценти можливо роботи за її структурою.

Маса плаценти має безпосередній взаємозв'язок з масою тіла новонародженого, впливає на ступінь його зрілості. Маса плаценти при фізіологічно перебігаючій вагітності становить  $467,7 \pm 9,1$  г [95]. Підвищення маси плаценти пояснюють ростом ворсин, що збільшує обмінну поверхню плаценти. Це в свою чергу поліпшує обмінні процеси в фетоплацентарній системі і проявляється підвищенням маси новонародженого. Тому важливе значення має обчислення плацентарно–плодового коефіцієнта, який в нормі становить  $0,137 \pm 0,02$  [170]. Зниження зазначеного коефіцієнта свідчить про старіння плаценти. Об'єм плаценти дозволяє обчислювати її резорбційну поверхню. Одним із основних морфометричних показників, за яким з

достовірністю можна робити висновок про фетоплацентарну недостатність, є площа плаценти [82]. За даними Е. Говорка, функціональна поверхня становить  $13 \text{ м}^2$ , а площа –  $282,5 \pm 5,1 \text{ см}^2$  [71]. Площа материнської сторони впливає на резорбційну поверхню. Обчисливши площу резорбційної поверхні можна одержати уявлення про її проникливість. Товщина в центральних відділах становить  $2,9 \text{ см}$ , а в краєвих –  $1,3 \text{ см}$ . Об'єм плаценти становить  $425,8 \pm 8,8 \text{ см}^3$ .

Так, дослідження плацент при наявності внутрішньоутробної інфекції показують, що форма цього органа частіше неправильна [99]. Визначенню маси, об'єму плаценти, площі поверхні ворсин приділяється важлива роль в діагностиці внутрішньоутробної інфекції. Багато дослідників в результаті своїх спостережень звертають увагу на те, що при інфекційних хворобах вагітної підвищені маса, об'єм плаценти та площа поверхні ворсин. До гіпоплазії плаценти призводить оболонкове прикріплення короткого пупкового канатика. Часткове передчасне відшарування плаценти також веде до гіпотрофії. При ускладненій вагітності гострими респіраторними інфекціями встановлено, що плаценти мали круглу або овальну форму з центральним або параумбікальним прикріпленням. На плодовій поверхні виявлявся білястий обідок, шириною  $0,5\text{--}0,8 \text{ см}$ , який розповсюджувався на  $1/2\text{--}2/3$  довжини кола. Одночасно виявлялися розсіяні осередками бугорки аналогічного кольору в параумбікальній і краєвид зонах [346]. Органометричні параметри плацент відповідали гестаційній нормі і становили: маса –  $456,6 \pm 21,01 \text{ г}$ , об'єм –  $445 \pm 17,41 \text{ см}^3$ , площа материнської поверхні  $252,3 \pm 14,11 \text{ см}^2$  [21]. За даними І. В. Левицького (2000) у породіль з фізіологічним протіканням вагітності плацента важить  $535,8 \pm 22,3 \text{ г}$ , а площа з боку материнської поверхні – складає  $274,5 \pm 7,3 \text{ см}^2$ . Одночасно в  $30,2 \%$  випадках виявлена гіпоплазія плаценти I–II ступеня, що співпадало із зниженням лінійних параметрів [134]. При наявності герпетичної інфекції, викликаной герпесом простим 2-го типу макроскопічно в  $45 \%$  досліджень відмічалось збільшення маси плаценти до  $550 \pm 16,5 \text{ г}$ , (у контролі –  $450 \pm 13,5$

г), що пов'язано головним чином, з повнокров'ям венозних судин ворсин. Плаценти здебільшого округлої форми, чи – неправильної, – з додатковими долями. Іноді плацента оточена обідком. Забарвлення плодової поверхні в 70 % плацент – сірувато–біле, у 5 % – з жовтуватим відтінком, розташованими в парацентральної і крайовій зонах плодової поверхні. В 70 % плацент борозни на материнській поверхні – переважно неглибокі з наявністю ішемічних інфарктів (розміром від 0,5x0,5, до 2x2 см), що розташовані переважно в парацентральної та крайовій зонах материнської поверхні. У 45 % досліджень відмічено повнокров'я тканини плаценти [153].

Багато дослідників при вивченні плацент приділяють особливу увагу товщині цього органа. При наявності інфекційного процесу у вагітних спостерігається раннє дозрівання плаценти, її потовщення [70]. За даними С.А. Селькова (2000) [190] при загостренні хронічної інфекції у вагітних (ангіна, пієлонефрит, герпетична інфекція, вагінальний кандидоз, бактеріальний вагіноз та при гострій респіраторно–вірусній інфекції) часто розвивається хронічна плацентарна недостатність. В 11,5 % плацента мала потовщення, а 10,1 % потоншення.

Ряд дослідників відзначають, що наявність кіст в плаценті може привести до затримки розвитку плода [155]. В 60 % спостережень при наявності герметичної інфекції виявлені кісти розмірами від 0,2x0,2 до 1,0–0,5 см, які розташовані в центральній та парацентральної зонах.

При вагінальних інфекціях грибової і хламідійної природи хоріонічна пластинка утворює великі пучки колагенових волокон з невеликою кількістю клітин – фіброцитів і макрофагів. Волокна хоріонічної пластинки представлені розділеними на окремі пучки набряклою рідиною Судини хоріонічної пластинки характеризувалися повнокров'ям. Просвіти таких судин були розширені, заповнені еритроцитами. Шар Лангханкса значно товщий ніж при фізіологічному перебігу вагітності [109].

Багато авторів у своїх дослідженнях прийшли до висновку, що при наявності внутрішньоутробної інфекції спостерігається затримка

внутрішньоутробного розвитку плода. Причиною є порушення дозрівання плаценти в результаті первинної гіповаскуляризації ворсин при первинній плацентарній недостатності [155]. Про те які чинники викликають гіпоплазію судин – залишається питанням відкритим.

При оглядовому гістологічному дослідженні в плацентах жінок, що перенесли ГРВІ виявлено два порушення дозрівання ворсинчастого дерева: 8,4 % – дисоційоване порушення дозрівання ворсин, 14,2 % – недорозвиток спеціалізованих термінальних ворсин. Порушення дозрівання ворсинчастого дерева виявлені при гіпоплазії плаценти [156].

При гістологічних дослідженнях в плаценті з герпетичною інфекцією в більшості спостережень відмічені масивні запальні процеси. В децидуальній тканині – у вигляді васкуліта з ділянками набряку і виразними дистрофічними змінами децидуальних клітин. У 30 % плацент в децидуальній оболонці відмічені вогнища коагуляційного некрозу, іноді розповсюджені, у 15 % – відмічені явища тотального мембраніту з запальною інфільтрацією і загибеллю епітелію [116].

При дослідженні периферичного трофобласта привертає увагу виражений дефіцит його питомої ваги в більшості випадків [155]. При хламідійному вагініті і вагінальному кандидозі на фоні лімфомакрофагальних скупчень, які носили невеликі розміри до великих осередків, в порівнянні з контролем, навпаки, зростає доля периферійного трофобласту до  $4,9 \pm 0,6$  відносної площі, в порівнянні з контролем –  $2,6 \pm 0,7$ . Поблизу периферійного трофобласту виявляються ворсини, склеєні масами фібриноїду. Одночасно в таких ворсинах спостерігались дистрофічні і некротичні зміни. Товщина базальної пластинки не однорідна, її товщина становить  $6,4 \pm 0,6$  мм, тоді як в нормі  $6,9 \pm 1,0$  мм.

При герпетичній інфекції на епітелій ворсин приходиться  $8,5 \pm 0,25$  відносної площі, в контролі –  $16,29 \pm 0,48$ . Ушкодження ворсинчастого хоріону стосується здебільшого змін у стовбурових та термінальних ворсинах у вигляді гіперхроматоза ядер синцитію, з наступною загибеллю



частини клітин та відкладання на ушкоджених ділянках фібриноїдних мас ( $1,6 \pm 0,48$ ; в контролі –  $1,02 \pm 0,15$ , відповідно). Дані співпадають з даними других авторів –  $1,50 \pm 0,20$  [75, 156, 162, 180]. При бактеріальних вагінітах кількість лакунарного фібриноїду становить  $8,4 \pm 0,3$  відносної площі.

Відмічений набряк ендотелію судин з гіперхроматозом ядер. Характерним для плацент з герпетичною інфекцією є наявність васкулітів в судинах ворсин різного калібру з фібриноїдними змінами їх стінки, навколо яких розташовані розповсюджені інфільтрати з лімфоцитів, лейкоцитів і плазматичних клітин. Плодовий фібриноїд при інфекції становить  $2,8 \pm 0,08$  відносної площі, а в контролі – в сім разів менше за даними О.П. Ліпко [143].

Судинне русло займає –  $9,1 \pm 0,27$  відносної площі, в контролі –  $12,08 \pm 0,32$ , відповідно. В стромі ворсин виявлені поодинокі фібробласти, а також незначна лімфоцитоплазмоцитарна інфільтрація. Строма ворсин займає  $36,30 \pm 1,08$  відносної площі, в контролі –  $26,6 \pm 0,79$ , відповідно. У міжворсинчатому просторі при герпетичній інфекції запальні зміни носили вогнищевий характер і представлені лімфоцитароноплазмоцитарною інфільтрацією. В 30 % плацент відмічено вогнищеві крововиливи у міжворсинчатий простір, який становить  $34,21 \pm 1,26$  відносної площі, в контролі –  $39,68 \pm 0,19$ . За даним других авторів міжворсинчатий простір займає  $26,9 \pm 1,9$  відносної площі в нормі [198]. При кандидозних і бактеріальних вагінітах міжворсинчатий простір зменшується –  $20,7 \pm 0,5$  відносної площі.

Зрілість ворсинчастого дерева у 30% випадках при герпетичній інфекції була з домінуванням ворсин з поодинокими капілярами, розташованими центрально, тобто зменшена кількість синцитіокапілярних мембран і сприяє зменшенню спеціалізованих термінальних ворсин і порушенню проникливості в плацентарному бар'єрі. Кількість синцитіокапілярних мембран при інфекції становить  $0,3 \pm 0,09$ , в контролі –  $0,77 \pm 0,09$  в плацентарній тканині. Одночасно, в плацентарній тканині були виявлені хаотично склерозовані, розгалужені, дрібні, гіповаскульозовані

ворсини, що розподілялися нерівномірно, й перемежались з типовими термінальними ворсинами. Кількість синцитіальних вузликів більша ніж в контролі –  $93,2 \pm 0,09$ ;  $1,61 \pm 0,09$ , відповідно. В 40 % – діагностується відносний варіант незрілості ворсин хоріона за типом дисоційованого розвитку котиледонів.

При кандидозних вагінітах в окремих проміжних ворсинах відмічаються ознаки дистрофічних змін в синцитії, що призводить до часткової або повної десквамації хоріального епітелію. Одночасно з деструктивними процесами в хоріонічного епітелію, виявляються ділянки з посиленою проліферацією епітеліальних клітин. Такі явища відмічені більше, ніж в половині проміжних ворсин. Доволі поширені по площі лімфоцито–макрофагальні і макрофагально–плазмоцитарні інфільтрати, характерні для вагінальних кандидозів.

Розладнання материнського кровообігу у вигляді хронічних осередкових геморагічних інфарктів, тромбозу міжворсинчатого простору, осередкових крововиливів в базальну пластинку, в міжворсинчатий простір суббазальних і центральних зон з осередковим інтранатальним відшаруванням плаценти виявляються при герпетичній інфекції в 67,9 % плацент.

Запальні зміни в материнській частині плаценти діагностовано у 71,7 % випадків. Базальний децидуїт виявляється в 45,3 % плацент, інтервілезит в – 15 % плацент. При цьому, в базальній пластинці виявлені лімфоцитолейкоцитарні інфільтрати, а також гіперхромність ядер цитотрофобласту із зміною їх форми, з нерівномірним розподілом хроматину і базофільними включеннями у ядрі. Такі зміни співпадали з розширенням зони фібриноїду в базальній пластинці на фоні зниження її товщини. Базальний децидуїт проявляється гіпоплазією трофобластичного шару позаплацентарних оболонок, в якому вакулізовані клітини трофобласту становили 85 %.

Проліферативний вілузіт діагностовано в плацентах в 24,5 % випадках. Одночасно з вілузітом запальні зміни виявлені в стінках фетальних судин. Проліферативний стенозуючий васкуліт мав місце в 45,3 % випадках.

Ворсини, склеєні фібриноїдом, у 3 рази частіше відзначаються в групах плацент з наявністю інфекційного процесу, ніж при фізіологічному перебігу вагітності [70, 169]. Дистрофічні зміни трофобластичного епітелію ворсин з відкладаннями фібрину були виявлені в 61,5 % випадках [143].

Патологічні зміни в плаценті співпадали з розвитком процесів адаптації і компенсації. Доволі часто визначалась гіперплазія термінальних ворсин (69,2 %) і виникнення синцитіальних бруньок (57,7 %). До компенсаторно–приспосувальних процесів у плаценті при зростанні тяжкості перебігу гіпотрофії плода відносять збільшення кількості синцитіальних вузликів, а потім і синцитіокапілярних мембран до 56–80% і 42–64% (відповідно у нормі 34–40% і 8–36%) [180, 236]. Зростання відносної кількості синцитіокапілярних мембран було за рахунок не гіперплазії капілярів, а лише за зростання їх площі, обумовленої дилатацією капілярів. Повнокров'я капілярів термінальних ворсин діагностовано в 34,6 % випадках [207]. При вивченні гістологічних особливостей ворсинчастого хоріону плацент жінок, які мали інфекційні процеси у піхві при вагітності, відмічено, що величина плацентарного бар'єру при хламідіозі достовірно зростає. Одночасно, виявлялось, що проміжні ворсини мають листовну форму, більш крупні розміри в порівнянні з контролем. Вони характеризуються рихлою, мало волокнистою стромою, що вміщує в себе багато пустот. Одночасно, з вказаним типом ворсин в плацентах реєстрували проміжні ворсини, строма яких утримувала велику кількість колагенових волокон і клітин фібробластичного ряду.

Ю.С. Парашук з співавторами (2000) [170] констатує, що при материнській інфекції різної природи: бактеріальної, вірусної або змішаної в плаценті розвиваються плацентити, децидуїт, вілузіт, інтервілузіт, хоріоамніоніт на фоні появи запальних інфільтратів, в яких виявляються зрілі

T– і B–лімфоцити, активовані лімфоцити, плазматичні клітини, цитотоксичні лімфоцити і T–хелпери. Одночасно, в плацентах виявлялась проліферація ендотелію судин з облітерацією їх просвітів, дистрофічні і склеротичні зміни у всіх відділах плаценти. Але не встановлено – залежать такі зміни в плаценті від кількості і природи лімфоцитів.

В плацентах при наявності інфекційного процесу у вагітної багатьма авторами відзначаються значні склеротичні зміни судин ворсин всіх типів, а також велика кількість безсудинних ворсин, особливо стовбурових і середніх, відсутність синцитіокапілярних мембран [7]. Відзначається також зниження загального об'єму фетального судинного русла, що поєднується зі зниженням судинного і мембранного індексу [99]. При бактеріальних вагінітах в 39 % спостерігався кальциноз плаценти. Хронічна плацентарна недостатність характеризується патологічною незрілістю плаценти, що проявляється дисоційованим розвитком ворсинчастого хоріону, інволютивно–дистрофічними процесами і циркуляторними розладами з редуцією судинного русла і наявністю осередків хаотично склерозованих ворсин. Характер запальних змін плаценти залежить від виду інфекційного збудника. Літературні дані підтверджують роль інфекційного фактора в етіології структурних змін плаценти з розвитком ознак хронічної плацентарної недостатності [92].

При морфологічному дослідженні плацент новонароджених, які були у задовільному стані – з масою тіла більше 3000 г, були виявлені одночасно порушення дозрівання плаценти, пошкодження та запалення і, одночасно, добре розвинуті компенсаторно–приспосувальні процеси. Плаценти в 11,4 % були потоншені, в 3,5 % – потоншенні. В 8,8 % відмічався кальциноз плаценти. Більша частина термінальних ворсин була добре васкуляризована. Морфометрично встановлено, що  $6,0 \pm 0,95$  % термінальних ворсин були безсудинними,  $12,2 \pm 1,4$  % ворсин мали 1–2 капіляри;  $51,8 \pm 2,4$  % – 3–5 капілярів,  $14,6 \pm 1,1$  % – 6–10 капілярів і  $15,4 \pm 0,94$  % – більше 10 капілярів на умовній одиниці площі. Це вказує на значну гіперваскуляризацію

термінальних ворсин, що забезпечувало добрий внутрішньоутробний розвиток плоду. Крім того, відмічається відносно низький коефіцієнт щільності розташування ворсин ( $2,41 \pm 0,08$ ), що вказує на великий об'єм материнської крові в інтервільозному просторі. Добре виявляється проліферація синцитіотрофобласта з утворенням бруньок і містків [14, 74, 139].

Стосовно внутрішньоутробного інфікування кількість ускладнень становила від 17,5 – 40, 4 %. В 2,6–23,4 % у новонароджених діагностувався імунодефіцитний стан [28]. Але досліджень стосовно лімфоїдної тканини плаценти і децидуальної тканини не існує.

При гістологічному дослідженні встановлено в 9,5–21,2 % випадків наявність білих інфарктів, в 6,1 % – лимфоцитарного осередкового хоріоамніоніту, в 3 % – базального децидуїту, в 3,0 % – виражених фіброзних змін [70].

Таким чином, при наявності інфекційного процесу у вагітних спостерігаються зміни у морфогенезі плаценти, на фоні зміненого кількісного і якісного складу лімфоїдної тканини плаценти. На сьогоднішній момент центральною проблемою імунології репродукції є дослідження імунних процесів, що забезпечують нормальне протікання вагітності та пологів, а також дослідження патогенетичних механізмів, що призводять до відхилень від фізіологічних норм. З іншого боку, при наявності декілька гіпотез, стосовно пояснення феномену вагітності, як імунологічного процесу, ні одна з них не дає вичерпного пояснення. Беручи до уваги, що лімфоцит контролює процеси морфогенезу, не виключно, що морфо–функціональний стан плаценти пов'язано із функціонуванням лімфоїдної тканини, асоційованої із плацентою. Дослідити вплив лімфоцитів на стан плаценти людини важко по причині мультифакторного впливу чинників екзогенного і енодогенного походження на організм вагітної, а також по причині неможливості збору біопсійного матері протягом досліджуемого періоду спостереження. Виникає необхідність експериментального дослідження, в якому на імунологічні

відносини між материнським і плодовим організмами впливатиме екзогенний чинник інфекційної природи, який не сприятиме розвитку патологічного процесу, а викличе реактивні зміни в лімфоїдній тканині плаценти.

1.1.3. Особливості будови плаценти породілей, вагітність яких була ускладнена ізоімунною несумісністю по резус фактору.

Ізоімунні конфлікти матері та плоду по резус–фактору є поширеними ускладненнями вагітності. По розповсюдженості, прямому і побічному впливу на перинатальну захворюваність і смертність, а також соціально–економічним наслідкам вагітність ускладнена резус–конфліктом є однією із актуальних проблем світової охорони здоров'я. Складність і важність проблеми визначається існуючими об'єктивними умовами розвитку резус–сенсibiliзації і реалізації її в гемолітичну хворобу плода і новонародженого [8, 19, 31, 189]. На сьогоднішній день накопичено великий матеріал по вивченню особливостей порушень в будові плаценти при ізоімунноконфлікті, але відсутні данні стосовно будови лімфоїдної тканини децидуальної оболонки і лімфоїдної тканини плаценти при даній формі імунологічних взаємовідносин між материнським і плідним організмами.

За ступенем прояву резус–конфлікту між матір'ю і плодом можливо їх розділити на три групи [189]. До першої групи належать діти без ознак гемолітичної хвороби. При макроскопічному дослідженні плацент не відмічалось видимих патологічних змін. Плацентарно–плодовий індекс залишався нормальним і становив 1:5,2 до 1:6. При гістологічному дослідженні будови плаценти виявлялось, що в ній відсутні ознаки порушення будови. В другій групі, в якій діти народжувалися з гемолітичною хворобою, в плацентах були виявлені характерні особливості, що проявлялися у затримці дозрівання і набряку. Особливими ознаками плаценти в таких випадках була їх недостатня васкуляризація. В залежності від ступеня прояву ознак затримки дозрівання ворсин були виділені два типа плацент: „Maturitas placentaе retardate”, тобто спостерігалась інволютивні процеси і „дисоційоване порушення дозрівання плаценти”.

Термін „Maturitas placentae retardate” автори застосовували для визначення структур плаценти з найбільш різко виразною затримкою дозрівання ворсин. Макроскопічно такі плаценти відмічались великими розмірами і масою, вираженою часточковою будовою, бляклим кольором і значним набряком тканини. Мікроскопічно плаценти доношених плодів склалися виключно з ворсин ембріональної структури, характерних для 1–го і 2–го триместрів вагітності. Кінцеві ворсини були дуже великими, обриси ворсин – фестончастими, строма – дуже набряклою, в якій було більш–менша кількість клітин Кащенко–Гофбауєра [93]. Капілярів мало, в судинах нерідко виявлялися ядерні форми еритроцитів, ретикулоцитів.

Плаценти з „дисоційованим порушенням дозрівання плаценти” були побудовані з ворсин, які знаходилися на різних ступенях дозрівання. Одночасно з добре васкуляризованими ворсинами виявлялися групи ворсин з ознаками недостатнього дозрівання. Найбільш постійними такими ознаками були дефекти розвитку судинної системи: капіляри в кінцевих ворсинах були малочислені, з вузьким просвітом і займали центральне положення у стромі. В деяких плацентах виявлялися вогнища ворсин с компенсаторною гіперплазією капілярів. Автори підкреслюють, що ворсини з різним ступенем дозрівання були виявлені у всіх шматочках, забраних з різних місць плаценти. Одночасно в другій групі були плаценти, які не відрізнялись від нормальної. Маса плацент становила 600 г при плацентарно–плодовому коефіцієнті 1:5, 1:7.

В третій групі були плаценти плодів які загинули внаслідок резус–конфлікту. При мікроскопічному дослідженні було виявлено значне зростання маси плаценти по відношенню до маси плоду. Плацентарно–плодовий коефіцієнт дорівнював 1:1,5 до 1:4. Гістологічне дослідження будови плаценти показало виражену затримку її дозрівання.

Згідно даним М.В. Федорової, Е.П. Калашникової (1986) [218] характерними морфологічними змінами плаценти при гемолітичній хворобі є уповільнене дозрівання з наявністю елементів ембріонального

кровотворення, набряк і дистрофія структурних елементів хоріона. Глибина їх залежить від ступеня тяжкості захворювання. Найбільш виражені зміни спостерігаються при тяжкій жовтушній і набряклій формах хвороби.

При набряклій формі маса плацент нерідко дорівнює 2000–2600 г, при жовтушній – 800–1000 г. В діаметрі плаценти збільшується до 25 см товщина – до 3–5 см. Макроскопічно, при набряклій формі гемолітичної хвороби плацента має м'ясисту консистенцію, сірувато-рожевий колір, грубу нерівномірну дольчастість з боку материнської поверхні. При жовтушній формі захворювання макроскопічні зміни виражені в меншому ступені, а при анемічній формі плацента зовнішньо може бути без змін.

Мікроскопічно при еритробластозі відмічається різноманітність осередкових змін і різний ступінь їх прояву в рамках однієї плаценти. В хоріальній пластинці строма набрякла та присутні клітини Кащенко–Гофбауера, накопичуються ШЙК–позитивні речовини. Ворсини хоріона крупні, набряклі, зближені одна з одною, внаслідок чого міжворсинчатий простір містами різко звужений [238]. Строма стовбурових ворсин розрихлена, утримує велику кількість фіброцитів, клітин Кащенко–Гофбауера.

Іноді при мікроскопічному дослідженні, крім набряклих ворсин, диференціюють гіперпластичний тип ворсин, притаманних тяжкій гемолітичній жовтяниці, яка характеризується рясністю клітинних елементів строми.

В судинах хоріонічної пластинки, стовбурових і середніх ворсин стінка потовщена, ендотелій проліферує. Просвіт судин звужено до абсолютної облітерації. Іноді він наповнен тромботичними масами. Діаметр кінцевих ворсин збільшується в 2–3 рази в порівнянні з нормою. Серед клітинних елементів переважають клітини Кащенко–Гофбауера.

Кількість капілярів в одній ворсині зазвичай не перевищує 4–6. В одних ворсинах капіляри відсутні, в других – добре диференціюються, розширені, наповнені еритробластами. Рідше скупчення незрілих



еритроцитів виявляється поза судинами – в стромі ворсин. Капіляри розташовані місцями у центрі ворсин, місцями ближче до периферії, але окремо від базальної мембрани трофобласта широким шаром набряклої строми. Ендотелій капілярів набряклий, з явищами некробіозу.

Хоріонічний епітелій багатьох ворсин двохшаровий, із збереженими клітинами цитотрофобласту. Синцитіотрофобласт місцями широкий. Місцями різко потоншений, з рівномірним розташуванням ядер. Ядра синцитія великі, пухлякі, блідо пофарбовані. Кількість синцитіокапілярних мембран і функціонуючих синцитіальних вузликів зменшено в порівнянні з нормою, але синцитіальні вузлики мають дистрофічно змінені ядра і осередки вапна.

Групи ворсин без епітелію, замуровані серед мас фібриноїда. Зустрічаються істинні інфаркти (осередки некрозу ворсин). З'являються „юні” ворсини–регенерати, які відбруньковуються від головних ворсин. Децидуальна оболонка плаценти набрякла, вміщує осередки некрозу, лімфоїдні скупчення.

За даними літератури відомо, що гемолітична хвороба плоду і новонародженого залежить не тільки від ступеня ізоімунізації матері, але від якихось додаткових умов. І.Т. Рябцева І.Т. та ін. (1976) [185] вважають, що до таких порушень можливо віднести порушення бар'єрної функції плаценти внаслідок її патоморфологічних змін.

Ми вважаємо, що одним із механізмів порушення плацентарного бар'єру може бути активація лімфоїдної тканини плаценти, внаслідок реактивних змін імунної системи плоду під дією материнських антирезусних антитіл.

При вагітності не сумісній по резус-фактору відмічають різноманітність патоморфологічних змін в плаценті [93]. Одночасно, з нормально розвиненими ворсинами виявляються гідропічні, гіперпластичні з вираженою проліферацією хоріонічного епітелію. Такі зміни поєднуються з нерівномірним розвитком судинної системи ворсин, що призводить до

порушення матково–плацентарного кровообігу. Зміни в будові структур супроводжувались порушенням обмінних процесів. В судинах виявлялись ядерні форми еритроцитів, що вказує на посилення еритропоезу. Поєднувальна несумісність по факторам крові АВО і резус–фактору супроводжувалась більш розвинутими компенсаторно–приспосувальними реакціями, які виражались в подовженні кінцевих ворсин, зростаючий васкуляризації більшої частини ворсин. Одночасно з компенсаторно–приспосувальними реакціями виявлялось порушення синтезу білка. Спостерігається надмірне випадіння фібриноїдних мас, що за поглядом авторів пов'язано із змінами кровопостачання в таких ділянках, а також служить проявом морфологічних реакцій материнського організму у відповідь на присутність плоду з чужорідним несумісним антигенним складом [16, 19].

Всі автори, які характеризують зміни в будові плаценти при ізоімунізації вважають, що причиною їх є імунна реакція материнського організму [111]. Але, можливо, що імунна система плоду, яка вже майже сформована у третьому періоді вагітності, також приймає участь у ізоконфлікті, що проявляється змінами в будові плаценти і плацентарного бар'єру.

При гістологічному дослідженні М.Д. Андрєєвим, О.Г. Курик, Т.В. Полковою (2000) [8] встановлено, що в плацентах при ізоімунному конфлікті по резус–фактору визначено вірогідне збільшення загального об'єму структур периферичного цитотрофобласту до 21,2 % у порівнянні з контрольною групою. В нормальних доношених плацентах загальний об'єм субпопуляції периферичного цитотрофобласту склав 17,8 %. При ізоімунному конфлікті визначено також вірогідне збільшення об'єму таких структур, як клітинні острівці та септи –  $1,22 \pm 0,26$  %, псевдоінфаркти –  $2,16 \pm 0,38$  %, міжворсинчатий фібриноїд –  $9,24 \pm 0,66$  % та потовщення базальної пластинки на  $6,32 \pm 0,68$  %. При фізіологічно перебігаючий вагітності відносна площа структур становить, відповідно,  $0,58 \pm 0,66$  % –

клітинні острівки та септи;  $2,67 \pm 0,42$  % – смуга фібриноїда Лангханкса;  $5,87 \pm 0,48$  % – базальна пластинка;  $6,87 \pm 0,47$  – міжворсинковий фібриноїд;  $1,07 \pm 0,26$  % – псевдоінфаркти. При визначені морфо–функціональної активності цитотрофобласту відмічено вірогідне зменшення функціонально активного цитотрофобласту при ізоімунному конфлікті. У клітинних острівцях та септах функціонально активні цитотрофобласт складають  $0,58 \pm 0,32$  %, в контролі при фізіологічно перебігаючій вагітності –  $0,66 \pm 0,32$  %. Аналогічна тенденція відмічається і щодо проміжних форм цитотрофобласту. При резус–конфлікті спостерігається визначено збільшення клітинних форм цитотрофобласту, що загинули –  $21,25 \pm 1,22$  %, у порівнянні з контролем –  $18,32 \pm 1,74$  %.

У базальній пластинці плаценти при ізоімунному конфлікті визначено вірогідне зниження функціональної активності цитотрофобласту. Виявляється невелика кількість проміжних форм ворсин і більшість клітин цитотрофобласту з ознаками деструкції, яких у резус–конфліктних групах вірогідно більше, ніж в контролі –  $16,68 \pm 1,04$  %. При резус–конфлікті –  $21,36 \pm 1,22$  %.

У псевдоінфарктах визначено також значне збільшення клітин цитотрофобласту, які загинули в групах по ізоімунному конфлікті –  $0,26 \pm 0,13$  %, в контролі –  $0,46 \pm 0,24$  %. І відповідно, збільшення форм цитотрофобласту, які загинули. При резус–конфлікті –  $18,32 \pm 1,16$  %, в контролі –  $15,62 \pm 0,88$  %.

Позаворсинковий цитотрофобласт у складі смуги фібриноїда Лангханкса також показав тенденцію до зниження морфо–функціональної активності в плацентах при ускладненій вагітності. Отже, автори відмічають, що при вагітності, яка ускладнена ізоімунним конфліктом матері та плоду по резус–фактору визначено збільшення загального об'єму структур позаворсинкового цитотрофобласту переважно за рахунок міжворсинкового фібриноїду, псевдоінфарктів та базальної пластинки. J. Vulmer et al. (1988) [272] вважають, що позаворсинковий цитотрофобласт виділяє

глікопротеїнові продукти і бере участь в утворенні фібриноїду, який здійснює місцеву блокаду імунної реакції матері на клітини і тканини плоду, тому у плаценті при ізоімунному конфлікті об'єм його структур компенсаторно збільшується. М.Д. Андрєєв відмічає значне зниження морфо–функціональної активності клітин цитотрофобласту. В.І. Гавалло (1987) [67] вважає, що зниження морфо–функціональної активності клітин цитотрофобласту пов'язано з тим, що позаворсинковий цитотрофобласт бере участь в імунних реакціях не лише за рахунок утворення фібриноїда, але й за рахунок утворення імунних комплексів, що здійснюють блокаду імунного конфлікту і яких недостатньо при такій патології вагітності як резус–конфлікт [277]. Дослідники вважають, що збільшення загального об'єму структур позаворсинкового цитотрофобласту не забезпечує блокаду імунних реакцій на клітини і тканини плоду при ізоімунному конфлікті, оскільки значно знижується утворення імунних комплексів за рахунок зменшення морфо–функціональної активності цитотрофобласту.

На сьогоднішній момент залишається не дослідженим питання про роль лімфоцитів децидуальної тканини і лімфоцитів плаценти при ізоімунному конфлікті в морфогенезі плаценти протягом третього періоду вагітності. Враховуючи морфогенетичну роль лімфоцитів [38], вірогідно, що вони мають впливати на процеси проліферації, або апоптозу клітин децидуальної тканини і клітин трофобласту.

В роботах А.Д. Макаричева, А.Т. Васильєвої (1975) [150] є дані стосовно відсоткового складу лімфоцитів в формулі крові з пуповини в залежності від характеру комбінації груп крові матері та плоду. При співпаданні груп крові матері та плоду кількість лімфоцитів в артерії пуповини становить 41,8 %, у вени пуповини – 40,8 %. Венозно–артеріальна різниця становить – 1,1. Лімфоцити плоду задержуються в плаценті лише при сумісних для плоду комбінаціях груп крові. При несумісній для матері і сумісній для плоду комбінації кількість лімфоцитів в артерії пуповини становить 44,1 % , а у вени 43,5 %. Венозно–артеріальна різниця становить –

0,6. вірогідно, що зростання кількості лімфоцитів в плаценті повинно впливати на морфогенез плаценти. Але на сьогоднішній момент не відомо які саме лімфоцити мігрують в плаценту, де вони в ній розташовуються, яку роль виконують. Позитивна венозно–артеріальна різниця в кількості лімфоцитів зареєстровано при несумісних з позиції плоду комбінаціях груп крові, особливо чітко – при несумісних комбінаціях і для матері, і для плоду (+5,0). Кількість лімфоцитів в артерії пуповини становить 42,5 %, а у вени – 47,5 %. В ситуації несумісної для плоду і сумісної для матері кількість лімфоцитів в артерії пуповини становить 39,6 %, а у вени – 42,6 %; венозно–артеріальна різниця становить – +3,0. Відмічається зростання кількості лімфоцитів у вени пуповини при конфліктній імунологічній ситуації. Але за рахунок яких лімфоцитів це відбувається і в наслідок якого процесу, як це впливає на морфо–функціональний стан плацент на сьогоднішній день достеменно не відомо.

Роботи К.Д. Сейтжанової (1972) [189] присвячені вивченню морфологічних змін в зрілій плаценті при ізоантигенній несумісності крові матері і плоду без клінічного прояви гемоконфлікту. Виявлені автором морфологічні зміни в плацентах були віднесені до тромботичних, циркуляторних, трофічних та імунологічних. Порівняльне дослідження морфологічної картини плаценти в залежності від різних групових і резус–комбінацій крові матері і плоду доводить, що тромботичні процеси у вигляді тромбозу судин базальної пластинки і ворсин виявляються при всіх комбінаціях груп крові. Але особливо тромботичні процеси виражені при резус–несумісних комбінаціях. Найбільше тромбози виявляються в міжворсинчатому просторі. Циркуляторні зміни (повнокров'я, набряк) особливо були виражені при резус–конфлікті і при різногрупних комбінаціях. Трофічні зміни проявлялися дистрофічними і некробіологічними процесами (відкладаннями фібриноїда, солей вапна, розростання сполучної тканини і некроз). Такі зміни мали місце при у всіх комбінаціях груп крові матері і

плоду. Але при несумісних комбінаціях такі зміни були масивними і займали великі ділянки плацентарної тканини.

Імунологічні процеси у вигляді проліферації клітин ендотелію судин, строми ворсин, синцитія були менш виражені в плацентах з одноступенюю комбінацією і в групі з різними групами крові, але сумісними. Рідко у ворсинах виявлялись вогнища скупчень моноклеарних клітин. При комбінації груп крові несумісних і при резус-конфлікті доволі часто в плацентах виявлялися скупчення у вигляді інфільтрації клітин лімфоїдного ряду. Часто виявлялась проліферація клітинних елементів строми, ендотелію, синцитію. При резус-конфлікті в набряклих роздутих ворсинах клітинні елементи були в незначній кількості.

Таким чином, витікає ствердження, що при різноманітних комбінаціях крові матері і плода в плацентах при строкових нормальних пологах виявляються ті чи інші мікроскопічні зміни меншого чи більшого ступеня і в різних комбінаціях. Але прояви їх знаходяться в прямій залежності від ступеня чужерідності антигенів матері і плоду. При сумісних комбінаціях, коли організми матері і плоду генетично більш близькі, зміни в плацентах виражені в меншому ступені. Для плацент від АВО-несумісної вагітності характерні більш виражені дистрофічні зміни на фоні посиленої проліферації клітинних елементів синцитія, строми і ендотелію судин. Для плацент від резус-несумісної вагітності одночасно з дистрофічними і некробіотичними процесами характерні більш виражені циркуляторні порушення: повнокров'я, набряк [185, 189].

Наявність перерахованих морфологічних змін в плаценті підтримується багатьма авторами. Тим паче патогенез їх виникнення до останнього часу залишається не з'ясованим. Вірогідно, що одна з причин у морфо-функціональному стані плацент при резус-конфлікті – активація лімфоїдної тканини, асоційованої із плацентою. Враховуючи морфогенетичну роль лімфоцитів, не виключно, що вони впливають на процеси проліферації і апоптозу клітин плаценти.

Досліджуючи показники згортаючої і протизгортаючої системи крові у взаємозв'язку з морфологічними і серологічними змінами у експериментальних тварин, імунізованих гомо- і гетерологічним плацентарним білком, було встановлено [189], що при імунологічній реакції настає зростання тромбопластичної активності. При цьому у випадку тромбоутворення в органах, тканинах і плацентах цих імунізованих тварин морфологічні зміни ідентичні змінам в плаценті людини (тромботичні, циркуляторні, трофічні і клітинні інфільтрати). На основі отриманих даних автор прийшла до висновку, що надходження антигенних сполук плоду в організм матері в залежності від імунологічного фону, кількості антигену по аналогії з даними, отриманими в експерименті, може привести до тромбоутворення і як наслідок – до циркуляторних, трофічних порушень і реакції імунокомпетентних клітин. Тому більш глибокі пошкодження плацентарної тканини відбуваються при ізоантигенній несумісності крові матері і плоду.

Так як, наприкінці вагітності імунній системі плоду притаманна визначальна ступінь зрілості, плід приймає активну участь в регуляції імунологічних взаємовідносин з материнським організмом – опосередковано через лімфоїдну тканину плаценти. Як імунологічні взаємовідносини при резус-конфлікті, у формі особливостей функціонування лімфоїдних тканин децидуальної тканини матки і плаценти, впливають на морфо-функціональний стан плаценти до теперішнього часу не вивчався. Постає актуальна задача – вивчення закономірності впливу лімфоїдної тканини децидуальної тканини матки і лімфоїдної тканини плаценти на морфо-функціональний стан плаценти породілей при резус несумісній вагітності.

Підводячи підсумок сказаному, необхідно відзначити, що одностайно, визнаючи важливу роль лімфоїдної тканини плаценти в генезі порушення антенетального росту і розвитку плода внаслідок перенесеної вагітною інфекційної хвороби протягом третього періоду вагітності, або при наявності

ізоімунного конфлікту між материнським і плідним організмом, дослідники, як правило, обмежуються вивченням ворсинчастого хоріона і відпадної децидуальної тканини при термінових чи передчасних пологах. Це пояснюється природною складністю отримання матеріалу плаценти у третьому періоді вагітності людини при обмеженості використання методів біопсії плаценти. Дана обставина слугувала стимулом дослідження імунної системи плодів, плацент, матки в умовах експерименту на тваринах.

## **1.2. ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ПЛАЦЕНТ ТВАРИН**

1.2.1. Особливості будови плаценти щурів протягом третього триместру вагітності в нормі. Гемохоріальний тип плаценти виник на самих високих шаблях еволюційної ланки плацентарних тварин: у людини та приматів. У гризунів плацента має схожу будову до плаценти людини [105, 200, 261], що має виключне значення для вивчення будови і функції плаценти людини. Розкриття механізмів морфологічної перебудови плаценти в третьому періоді вагітності, коли імунна система плоду практично сформована, за фізіологічних умов та при змінній імунологічній реактивності материнського і плідного організмів під дією антигенів у людини не можливо з причин високого ризику зриву вагітності при діагностичному втручанні при заборі біопсійного матеріалу. Тому виникає необхідність дослідження морфогенезу плацент саме у щурів протягом третього періоду вагітності.

Плаценти гемохоріального типу об'єднує ряд характерних особливостей. До них відноситься те, що плаценти формуються у визначеному місці на поверхні матки і приймають форму диску; розвиток плаценти супроводжується прогресуючим руйнуванням слизової оболонки матки трофобластом. У формуванні плаценти щурів приймає участь алантоїс. З проникненням алантоїса з його судинами в ектоплаценту, тяжі клітин цитотрофобласту при контакті з кров'ю матері перетворюються в синцитій,



що відокремлює материнську кров від капілярів плоду. Виникаючи таким чином структури називаються лабіринтами, а плаценти цього типу – лабіринтними [71, 105, 261].

У третьому періоді вагітності (з 18-ї доби і до пологів) плацента щурів вважається зрілою. За даними різних авторів пологи у щурів відбуваються на 21–22-у добу вагітності [108, 237]. Зріла плацента щурів виглядає як диск округлої форми.

При макроскопічному дослідженні плацент звертають увагу на плодову і материнську поверхню плаценти: (її розміри, форму, діаметр, товщину, характер поверхні, колір, блиск). Про функціонування плаценти судять з її маси, краніо–каудальних показників плодів і новонароджених і підраховують плодово–плацентарний коефіцієнт. В нормі довжина тіла новонароджених становить 54 мм, а маса – 5,3 г [216]. Плодово–плацентарний коефіцієнт –10.

При гістологічному дослідженні плаценти щурів вчені використовують різні терміни для назви відділів плаценти. Частину плаценти, що примикає до материнської тканини в літературі називають – проміжна [108], сполучною [103], як губчастий шар клітин [237] чи гладкий відділ плаценти [201]. В сучасній вітчизняній та іноземній літературі притримуються класифікації плаценти на дві частини: сполучну і лабіринту зону [71, 108, 262]. Сполучна зона представлена безсудинною частиною, які складається з гігантських трофобластичних клітин і шару глікогенових клітин. Лабіринта частина плаценти є плодовою частиною плаценти, що має трабекулярну структуру. Найбільш крупні за розмірами трабекули проміннево збігаються до пуповини [133, 237]. Також треба враховувати, що трофобластичні клітини і клітини позаембріональної сполучної тканини хоріона мезенхіального походження відрізняються по морфологічним ознакам, цито– і гістохімічним показникам [201].

Сполучна зона плаценти у третьому періоді вагітності, переважно, представлена вторинними гігантськими клітинами і тільки вони мають полігональну форму. Гігантські клітини – крупні цитотрофобластичні

клітини овальної або круглої форми, з великим базофільним ядром і слабкобазофільною цитоплазмою. Ядра витягнуті, повторюють форму клітини. В гігантських трофобластичних клітинах, розміром до 40 мкм, добре видно одно, два і більше ядерце, які фарбуються еозинофільно і локалізуються не тільки в середній частині ядра, але і на периферії [102].

Гігантські трофобластичні клітини виникають із камбіальних клітин шляхом поліплоїдизації, коли повні мітози чергуються з неповними. Гігантським трофобластичним клітинам притаманна чітка програма розвитку. Вони мають обмежену тривалість життя, яка відповідає нормальному часу існування плаценти і демонструють запрограмовану клітинну смерть з 18-ї доби вагітності. Остання була доведена експериментами шляхом трансплантації плаценти щурів в різні органи: в печінку, під капсулу нирки. Не дивлячись на різний ступінь проліферації гігантських клітин трофобласта, в різних органах тварин, незалежно від статті тварини, час їх існування завжди залишався постійним. Але одночасно відмічається, що деякі ознаки клітин трофобласта залежать також і від зовнішніх умов. Так, наприклад, у випадку культивування бластоцисти миші *in vitro*, коли можливості фагоцитозу гігантськими трофобластичними клітинами обмежені, поліплоїдизація клітин трофобласту завершується швидше після проходження меншої кількості раундів редуплікації ніж при нормальних умовах. Це в свою чергу вказує на існування тісної кореляції між здатністю клітин трофобласту до фагоцитозу і числом циклів ендореплікації хромосом [104]. Вірогідно, що мікрооточення гігантських трофобластичних клітин впливає на їх життєвий цикл. Серед їхнього мікрооточення зустрічаються лімфоцити. Існують гіпотези про роль лімфоцитів у відносинах між децидуальною тканиною і клітинами трофобласту [39, 40]. Крім того показано, що NK-клітини приймають участь в морфогенезі зони контакту організмів матері і плода у людини, регулюючи диференціювання клітин цитотрофобласту [250, 251].

Також, до складу сполучної зони плаценти входять клітини полігональної форми, які тісно контактують одна з одною і утворюють скупчення. Знаходяться вони на межі з лабіринтовою зоною плаценти. Клітини контактують з кров'ю матері. Їх розміри до 9 мкм. Вони мають слабо базofilьну цитоплазму і ядро круглої форми. В окремих цитотрофобластичних клітинах добре видно одне або два ядерця круглої форми. Клітини сполучної зони поділяються на два типа: ті що містять в цитоплазмі глікоген і їх називають „глікогеновими” і ті що не мають глікогену. За даними Л.М. Бадаєва, Н.І. Нероденко (1994) площа „глікогенових” клітин та їх ядер становить  $117,1 \pm 4,54 \text{ мм}^2$  і  $48,9 \pm 2,39 \text{ мм}^2$ ; периметр клітин –  $44,7 \pm 0,79 \text{ мм}$ , а ядерно–плазматичне співвідношення –  $0,41 \pm 0,01$  і  $0,64 \pm 0,01$  [11]. При дії пестицидів на організм самиці в „глікогенових” клітинах спостерігається зменшення площин клітин і ядер ( $89,4 \pm 4,5 \text{ мм}^2$  і  $30,9 \pm 2,18 \text{ мм}^2$ , відповідно), периметру клітин  $38,1 \pm 0,95 \text{ мм}$ , а також ядерно–плазматичного співвідношення ( $0,35 \pm 0,02$  і  $0,58 \pm 0,01$ ). Такі зміни серед „глікогенових” клітин під дією пестицидів авторами пояснюються зниженням вмісту глікогену, збільшенням ролі анаеробних процесів, а також тенденцію до прискореного потоншення шару глікогенових клітин під впливом пестициду, що може бути одним із критеріїв плацентарної дисфункції [181].

Структура лабіринтової зони представлена трабекулами, центральну частину яких складають плодові капіляри. Зверху трабекули вкриті шаром цитотрофобластичних клітин, які контактують з кров'ю матері. Розміри цитотрофобластичних клітин становлять 35 мкм, що в 5–6 разів більше еритроцитів матері зі слабкою базofilьною цитоплазмою. Ядра локалізовані по центру, овальної форми, розміром до 14 мкм, з чітко контурованою ядерною мембраною. В ядрі гетеро– і еухроматин знаходяться приблизно в співвідношеннях 1:1, з чітко розрізняюваємим ядрцем.

Симластичні епітеліальні шари лабіринтової зони представлені чіткими, окремо розташованими ядрами, розташованими по одній лінії, або

круглими ядрами, які утворюють скупчення. Розмір ядер становлять 7 мк, хроматин їх фарбується слабобазофільно, тому каріоплазма виглядає ніби пустою.

Відомо, що в нормі проліферація епітеліальних структур плаценти щурів завершується на 16–17 добу вагітності [102]. Дані Г.К. Ісакової, Т.Е. Скворцової (2003) підтверджують, що маса плаценти лабораторних мишей максимальна на 16–у добу вагітності, що корелює з підвищеним вмістом аміотичних поділів (15,6 %). З 18–ї доби маса плацент мишей зменшується ( $86,5 \pm 3,5$  мг) і зменшується кількість амітозів. Автори не пояснюють з чим пов'язано припинення проліферативної активності клітин на початку третього триместру. Але відомо, що при дії антигенів на плід у внутрішньоутробному періоді відбуваються зміни у масі, площі, об'ємі плацент та також проліферативній активності клітин плаценти.

Строма лабіринтної зони представлена клітинами (макрофагом, фібробластом), фібрилярними елементами і міжклітинною речовиною. В просвітах капілярів лабіринта плаценти виявляються формені елементи крові плоду, деякі еритроцити мають ядра, що полегшує диференціювання плодових судин і материнських лакун.

Кількісний морфологічний аналіз лабіринтового відділу плаценти щурів на 21–у добу вагітності показав, що відсоток площі материнських лакун становить  $30,7 \pm 0,90$  %, серед яких площі кровонаповнених лакун належить –  $19,7 \pm 1,44$  %, а пустим лакунам –  $11,1 \pm 0,99$  % [133].

1.2.2. Реактивність плаценти тварин на дію антигенів. Під дією різних факторів і антигенів відбуваються зміни в морфології і структурі плаценти. В експерименті вивчався вплив сенсibiliзації материнського організму вакциною БЦЖ на розвиток зародків білих щурів [12]. Було встановлено, що маса плодів не мала достовірної різниці з контролем. Аналогічні дані були отримані при вивченні плацентарно–плодового коефіцієнту. При гістологічному дослідженні було виявлено, що після імунізації вагітних

вакциною БЦЖ в цитоплазмі клітин трофобласту лабіринтного відділу плацент виявлялися зерна гемосидерину, в просвітах лакун з материнською кров'ю виявлялись зруйновані еритроцити. Спостерігався також гемоліз плодових еритроцитів [12].

При дослідженні впливу нікотину на стан плаценти було встановлено, що у щурів після дії нікотину, протягом з 1-го по 17-й день вагітності, в дозі 5,0 мг/кг, спостерігалось достовірне зниження продольного ( $4,0 \pm 0,66$  мм; в контролі  $7,87 \pm 0,99$  мм), поперекового ( $3,66 \pm 0,17$  мм; в контролі –  $7,87 \pm 0,99$  мм) розмірів плаценти, а також товщини лабіринтового відділу ( $2,64 \pm 0,19$  мм, в контролі  $4,70 \pm 0,48$  мм) і губчастого шару ( $1,14 \pm 0,07$  мм, в контролі  $2,2 \pm 0,19$  мм). Аналіз плацент щурів 21-го дня вагітності, що отримували нікотин, виявив тільки достовірне зменшення товщини лабіринтового відділу плаценти тварин ( $4,0 \pm 0,08$  мм, в контролі –  $4,43 \pm 0,08$ ). Таким чином, під дією токсичної дози нікотину ( $5,0$  мг/кг) виникає відставання розвитку плаценти в цілому, та лабіринтної і сполучної зон [237]. Автори дослідження не коментують отримані дані: чи відбуваються такі зміни внаслідок токсичної дії нікотину, чи можливо дія нікотину опосередкована на клітини плаценти. У тварин, що отримували нікотин під час вагітності в лабіринтному відділі плаценти щурів, зростає відсоток площини, яку займає материнські лакуни ( $35,4 \pm 1,04\%$ ), а також відсоток площини кровонаповнених лакун ( $29,3 \pm 0,93\%$ ), що вказує на застій материнської крові у лабіринті.

При імунізації вагітних стафілококковим анатоксином за В.А. Сіліним (1981) не виявлялось вираженого негативного впливу на внутрішньоутробний розвиток плоду. Загибель плодів в приплоді експериментальних і контрольних тварин відповідно становила 1,9 і 1,6%. Середня маса плодів 21-ї доби розвитку була в експерименті  $4,18 \pm 0,08$  г, в контролі  $4,31 \pm 0,09$  г. Зміни в стані плацент залишилися не дослідженими [198]. Але відомо, що плацента гемохоріального типу практично непрониклива для стафілококкового анатоксину в різні строки вагітності. Тому якщо якісь зміни і відбуватися в морфогенезі плаценти, вони, можливо,

можуть бути наслідком реактивності імунної системи материнського організму.

При експериментальному ендотоксикозі, що був спричинений перегріванням, маса плацент була на 13,4 % менша, ніж в контролі. Також знижується маса плодів на 14,9 % і їх довжина – на 6 %. Відбувався ріст зони гігантських клітин і клітин з включеннями глікогену. Кількість глікогену була вдвічі більша ніж в контролі, що вірогідно компенсує недоліки трофіки. Відносний об'єм лабіринтної зони був нижчий, ніж в контролі. Значно нижчою, ніж в контролі, була об'ємна щільність фетального ( $11,9 \pm 0,9$ ;  $14,9 \pm 0,7$ , відповідно) і материнського кровоносного русла ( $18,6 \pm 0,8$ ;  $20,3 \pm 1,5$ , відповідно). Всі ці ознаки вказують на функціональну напруженість на рівні материнського організму і плаценти [88].

При внутрішньовенному та інтравагінальному введенні гемолітичного стрептококку вагітним самкам на 4-й день вагітності виникають різні порушення в розвитку плаценти. Децидуальні клітини знаходяться в стані некробіозу. В шарі гігантських клітин зустрічаються поодинокі невеликі скупчення сегментоядерних лейкоцитів. Елементи лабіринтного відділу плаценти в стані аутолізу. В лабіринтному відділі спостерігається нерівномірне розширення трофобластичних тяжів, заповнених гемолізованою кров'ю. В деяких плацентах спостерігається поява крупних лакун, заповнених кров'ю. При інтравагінальному шляху інфікування на відміну від внутрішньовенного спостерігалось значне зростання товщині децидуального шару і потоншення спонгіозного і лабіринтного відділу плаценти [115].

При гематогеному шляху інфікування найбільш виражені патологічні зміни відбувалися в центральній частині плаценти. В материнській частині плаценти виявлялись розсіянні лімфоцитарно–лейкоцитарні інфільтрати, в деяких плацентах зустрічались мікроабсцеси і осередки лейкоцитарних інфільтратів у складі фібриноїда децидуальної тканини. Часто на межі материнської частини і шару гігантських трофобластичних клітин

виявлялись лейкоцитарні інфільтрати, які розповсюджувалися в спонгіозний шар. В інших випадках в спонгіозному шарі мали місце масивні скупчення лейкоцитів і явища лейкоцитостазу. В лабіринтному і спонгіозному відділах плаценти спостерігались явища дистрофії.

В децидуальній тканині, в зоні великих судин лабіринтного відділу спостерігався периваскулярний набряк, некробіотичні і некротичні явища Шар гігантських трофобластичних клітин, а в окремих випадках лабіринтний і спонгіозні відділи також знаходилися в стані некробіоза і некроза. В хоріонічній пластинці спостерігалось повнокров'я судин, випрямлення трофобластичних тяжів лабіринтного відділу. При висхідному шляху інфікування, стрептококк мігрував з вагіни і проникав до тканин плаценти через зовнішній край Рейхертової мембрани внаслідок утворення запального валу з лейкоцитів, тому запальні зміни локалізуються в периферійних відділах плацентарного диску. При цьому виявляється вакуолізація децидуальних клітин поблизу Рейхертової мембрани і утворення „пінистої” цитоплазми клітин. В цьому місці клітини розташовувалися розрізнено. Гігантські клітини знаходилися в стані активного поділу. Вони проникали в лабіринтний відділ через Рейхертову мембрану, яка набувала фестончастого характеру [115].

При модулюванні гіпотензивного синдрому у вагітних тварин накладанням лігатури на задню полу вену в плаценті відбувалися наступні зміни. Зростала абсолютна площа поперекового зрізу алантоїсної плаценти. Також зростала площа лабіринтої та сполучної зони плаценти. Поблизу магістральних судин лабіринту алантоїсної плаценти венули розширювалися, в паравазальній сполучній тканині виявлялися макрофаги, подібні до клітин Гофбауєра. Виявлено підепітеліальне розташування кровоносних судин великого калібру. Капілярна сітка була розвинута по краю лабіринта, перекапілярні простори поблизу хоріонічної пластинки – розширені, спостерігався набряк перекапілярної сполучної тканини. Хоріонічна пластинка мала преривчасту будову. В епітеліальній прошарку хоріонічної

пластинки з боку мезометрального синусу спостерігалися клітини в стані мітозу. Материнські лакуни були найбільшими навколо синуса, термінальна частина якого було гіпертрофована. Фетальні судини вросли у вісцеральний листок плаценти. З'являлися ділянки псевдобагатошарового епітелію трофобласту із збільшеним міжклітинним простором. Мітози зустрічалися і серед поверхневих клітин двухшарового епітелію трофобласту. В деяких місцях спостерігалось розташування кровоносних капілярів під базальною мембраною епітелію трофобласту. В ядрах цитотрофобластичних клітин трабекул лабіринта хроматин розподілявся рівномірно. Ядра мали великі ядерця. Балки лабіринта розташовувалися дуже щільно. Навколо плодових судин утворювалися широкі перекапілярні простори.

В сполучній зоні утворювалися великі порожнини на місці глікогенових клітин, або зберігалися багаточислені клітини. Міжклітинний простір був розширений, особливо в краєвій частині плаценти, де клітини набували відростатого вигляду. Широкі материнські лакуни були оточені щільними тяжами спонгіотрофобластичних клітин. Васкулярний трофобласт не мав ознак реактивних змін.

У основі пуповини і на поверхні хоріонічної пластинки виникали вогнища багатошарового епітелію. В плацентарній частині вісцеральний листок жовточного мішка доповнювався мілкими ворсинами, біля фетальної поверхні плацентарного диску відбувалося посилення розгалуження його ворсин. Міжворсинковий епітелій був представлений клітинами кубічної і призматичної форми, грушеподібними і плоскими. Зустрічались гіпертрофовані, гігантські клітини. Як і в ранні строки вагітності, при модулюванні гіпотензивного синдрому, виявлялись мітози, що не характерно для норми. У багатьох клітин в апікальній частині цитоплазми клітин накопичувалися середні або великі цитоплазматичні вакуолі. Кровоносні судини жовточного мішка розширені. Під безструктурною оболонкою, що покриває фетальну поверхню плацентарного диску виявлялися нейтрофіли.



Встановлені зміни дослідники пояснюють компенсаторними механізмами, по аналогії з компенсаторними перетвореннями ворсин при гіпоксії у людини [7].

В роботах І.А. Лебедевої і Н.А. Трипольської (1973) досліджено зміни площі різних компонентів в плацентах під впливом короткочасної фіксації тварин і масивної крововтрати на фоні фіксації. Встановлено, що на долю фетальних судин у трабекулах лабіринтної частини плаценти приходиться  $32,8 \pm 0,83$  % відносної площі. При фіксації самок цей показник становить  $26,7 \pm 0,67$  %, при гострій крововтраті –  $34,6 \pm 0,69$  %. Материнські лакуни займають в нормі  $30,8 \pm 0,85$  % відносної площі, в експерименті –  $34,5 \pm 0,76$  % і  $26,7 \pm 0,83$  %. На елементи трофобласту приходиться  $36,4 \pm 0,82$  % в нормі, в експерименті –  $38,8 \pm 0,83$  % і  $38,7 \pm 0,77$  % відносної площі.

Аналіз експериментальних даних з позиції імунології і клітинної біології показує, що процеси регуляції клітинного росту в дефінітивних тканинах організму підпорядковуються дії спеціалізованих Т-лімфоцитів [86, 176], які виконують морфогенетичну функцію [34]. Зниження кількості, або функціональної активності функції таких регуляторних Т-лімфоцитів з віком може бути основним механізмом для старіння самостійно оновлюваних соматичних тканин багатоклітинного організму і визначається обмеженням зниження ростового потенціалу клітин з віком.

На сьогоднішній день не визначено чи впливають лімфоцити плаценти і якого антигенного профілю на стан клітин плаценти та їх проліферативну активність. Але існують деякі данні стосовну впливу чинників біологічного, фізичного і хімічного профілю на стан плаценти [27, 133]. Враховуючи загальну біологічну закономірність про вплив лімфоцитів на морфогенез тканин і органів [34] доцільно вивчити вплив лімфоцитів на провізорні органи [25].

Стосовно будови децидуальної тканини матки щурів існують роботи В.М. Михайлова із співавторами (1985, 1989) [161]. За їх даними на 9–у – 12–у добу вагітності популяція великих децидуальних клітин розташовується в

антимезометральній частині децидуальної тканини. Найбільш диференційовані децидуальні клітини локалізуються навколо ембріонального циліндру, формуючи епітеліальну клітинну зону [161]. Попередниками децидуальних клітин епітеліальної зони є клітини, що розташовані ближче до міометрію. На основі цитохімічних і морфологічних ознак автори диференціювали периферійну зону, розташовану біля міометрію і перехідну, локалізовану між периферійною і епітеліальною зонами. Для периферійної зони характерні окремо розташовані децидуальні клітини. В перехідній зоні клітини локалізуються групами. В епітеліальній зоні клітини щільно примикають одна до одної. Виникнення епітеліальної зони антимезометральної децидуальної тканини супроводжується змінами цитохімічних ознак клітин–попередників: клітини перехідної зони не синтезують глікоген, з їх поверхні зникають рецептори конканаваліну А. Децидуальні клітини епітеліальної зони контактують одна з одною за допомогою щілинних щільних контактів. В порівнянні з клітинами перехідної і периферійної у децидуальних клітин епітеліальної зони подовжується  $G_2$ -період клітинного циклу, знижується інтенсивність включення  $^3H$ -уридину у ядра і накопичення мітки у цитоплазмі.

В епітеліальній зоні розрізняють дві зони – А і Б. Зона А контактує з ембріоном, зона Б розташована між зоною А і перехідною зоною децидуальної тканини. Зони були виділені на основі різниці розмірів ядер великих децидуальних клітин. Для зони Б характерні ядра максимальні за розмірами для великих децидуальних клітин. Ядра децидуальних клітин зони А менші за розмірами. Стосовно будови децидуальної тканини матки, плацентарного ложа у щурів протягом третього триместру вагітності дані відсутні. На сьогоднішній момент не відомо, чи впливають зміни в імунореактивності лімфоїдної тканини, асоційованої з децидуальною тканиною матки на морфогенез тканини плацентарного ложа. Зміни в функціонуванні лімфоїдної тканини децидуальної тканини матки частіше пов'язані із впливом антигенів бактеріальної і вірусної природи, що

неодноразово відмічалось на клінічному матері. У породіль, яким ставився діагноз – екстрагенітальна або генітальна інфекція, в децидуальній тканині завжди виявляється зростання вмісту лімфоцитів [18]. Як впливають зміни в кількісному і якісному складі лімфоїдної тканини децидуальної тканини матки на морфогенез децидуальної пластинки матки людини дослідити не можливо. Виникає необхідність проведення експерименту на вагітних тваринах із зміненою імунореактивністю.

Таким чином, у щурів в третьому триместрі плацента представлена материнською і плодовою частинами. Але не відомо, яка зона децидуальної тканини матки є відпадною. Плодова частина плаценти складається із сполучної зони і лабіринтної частини. Будова лімфоїдної тканини плаценти в нормі і під дією антигенів не вивчалась.

При експериментальних дослідженнях встановлено, що при зміненому гомеостазі материнського організму в плаценті відбуваються морфо–функціональні зміни на рівні структур і клітин плаценти. На сьогодні взаємозв'язок між лімфоїдною тканиною плаценти та морфо–функціональним станом залишається не встановленим і потребує дослідження.

### **1.3. БУДОВА ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИНИ, АСОЦЬОВАНОЇ З ПЛАЦЕНТОЮ**

1.3.1. Особливості будови лімфоїдної тканини материнської частини плаценти. В масштабах всієї планети і особливо в Україні забруднення навколишнього середовища приймає все більші розміри в наслідок багатьох екологічних катастроф. Інфекції, хімічний вплив, застосування різних лікарських препаратів, психогенні стреси, радіаційний вплив і т.п. можуть призводити до значних, іноді малозворотних змін (адаптивних або патологічних) загального імунного стану в організмі вагітної жінки [2, 3, 73]. Значення цих порушень безпосередньо ілюструється тим, що дефекти

розвитку ембріону і плоду, які мають суґубо генетичні природу, становлять 2–3% від загальних випадків дизонтогенезу, тоді як останні в 97–98 % є природженою патологією епігенетичного походження і пов'язані з різними несприятливими впливами зовнішнього середовища на організм вагітної [4, 80, 81, 177, 214].

На сьогоднішній день достатньо вивчені функціонально–метаболічні зміни в імунній системі вагітних жінок під дією різних екзогенних впливів, що призводять до фето–плацентарної недостатності [30, 94]. З іншого боку існує багато свідочтв безпосереднього залучення гуморальних і клітинних імунних механізмів ембріону і плоду у відповідь на реактивні зміни імунної системи материнського організму, але залишаються мало дослідженими закономірності будови, кількісні і якісні показники лімфоїдної системи плаценти, особливо плодової її частини. Не має даних про вплив лімфоїдної системи плаценти на розвиток плоду.

В 1953 р. П. Брайан Медавар вперше висунув гіпотезу, згідно якої плід розглядається як напіалогений трансплантант. Незважаючи на те, що з цього часу було проведено багато досліджень в галузі імунології репродукції, на сьогоднішній момент не встановлені механізми імунологічної толерантності материнського організму до плоду.

Розуміння проблеми аллотрансплантації між материнським організмом і плодом залишається досі таємницею для біологів та імунологів. R. Billingham (1964), всебічно дослідивши проблему невідторгнення плаценти, висунув чотири гіпотези виживання плоду при розвитку плаценти: 1) плід є імунологічно незрілим; 2) матка – імунопривілейований орган; 3) існує фізіологічний бар'єр між материнським організмом і плодом і 4) під час вагітності відбувається послаблення та зміна імунологічної реактивності материнського організму. На сьогоднішній момент імуноморфологами запропоновано гіпотезу – про роль лімфоїдної тканини, асоційованої з децидуальною оболонкою і плацентою в підтримці імунологічної толерантності материнського організму по відношенню до плоду [58].

Взаємодія між матір'ю та зародком розвивається в двох головних і дещо протилежних напрямках. Фетоплацентарні тканини, крім обміну речовини, потребують, з одного боку, надійного антиінфекційного захисту, а з іншого наявності імунологічної толерантності до плацентарних аллоантигенів [195].

На стадії імплантації на ранніх стадіях розвитку ембріона толерантність забезпечується переважно неспецифічними механізмами, такими як гормональна імуносупресія (хоріонічний гонадотропін, прогестерон) [98], певними специфічними властивостями трофобласта та інших клітин плаценти [187], а також (навіть з моменту інсемінації) відбувається імпринтинг ефекторів адаптивного імунітету [220]. З моменту плацентарної імунної реакції материнського організму на вагітність можна розділити на периферичну (системну) – на рівні організму, та реакцію місцеву (тканинну) на материнсько–плацентарному кордоні [67]. Особливе значення відводиться імунним реакціям в місці контакту материнської і плодової тканини, які залежать від морфо–функціонального стану лімфоїдної тканини, асоційованої з децидуальною тканиною і лімфоїдною тканиною, асоційованою з плодовою частиною плаценти.

З 2003 року в науковій літературі використовують термін – лімфоїдна тканина, асоційована з децидуальною тканиною матки (DALТ – decidua associated lymphoid tissue ) [367]. За даними L. Mincheva–Nilsson та ін. (2003) вона представлена НК–клітинами,  $\gamma\delta$ –,  $\alpha\beta$ –Т–лімфоцитами, дендритними клітинами і макрофагами. Автори зауважують, що В–лімфоцити майже відсутні в децидуальній тканині. За одиничними даними 10–15 % децидуальних клітин є клітинами лімфоїдного ряду [18, 290]. Лімфоцити DALТ утворюють скупчення і локалізуються біля базальної мембрани епітелію маткових залоз, або внутрішньоепітеліально; навколо судин [369, 432].

В сучасних вітчизняних підручниках з імунології використовують класифікацію органів і тканин імунної системи із зазначенням терміну

„неінкапсульована лімфоїдна тканина слизових оболонок” з урахуванням GALT, BALT, MALT, SALT – лімфоїдних тканин, асоційованих з кишківником, бронхами, шкірою [212, 223]. Але термін DALT досить не широко використовується у вітчизняній літературі для описання імунної системи плаценти. Застосування цього терміну цілком виправдано, тому що в кожній тканині популяція лімфоцитів має свої особливості. Для того щоб лімфоциту мігрувати у визначену тканину, йому необхідно експресувати на мембрані специфічний homing–рецептор [20]. Для антигензалежного дозрівання непримійованом Т–лімфоцитам необхідні клітини–партнери (ендотелій, макрофаги, антигенпрезентуючі клітини, стромальні клітини, які утворюють специфічне мікрооточення для лімфоцитів). Вивчення будови DALT важливе для розуміння, і в теоретичному аспекті, і в прикладному – клінічному. Наприклад, в рутинних клініко–імунологічних аналізах при вагітності в якості біологічного матеріалу використовують периферичну кров з вени. Якщо імунні аномалії пов’язані з тканинними лімфоцитами, чи клітинами мікрооточення, то лімфоцити, що циркулюють у крові, лише в мінімальній мірі можуть нести на собі (або не нести зовсім) ознаки тканинних змін, що не дозволяє в певній мірі оцінити імунний стан вагітної. Тому, велике клінічне значення має оцінка морфо–функціонального стану DALT при фізіологічно перебігаючих пологах та при невиношуванні вагітності. Але на сьогоднішній момент багато аспектів будови лімфоїдної тканини, асоційованої з децидуальною тканиною залишаються не вивченими.

Лімфоїдна тканина децидуальної оболонки матки, згідно імунного паспорту органу [34], характеризується: 1. анатомічною локалізацією; 2. ранньою закладкою в ембріогенезі – матка утворюється з пара–мезонефрального протоку і має мезенхіально–целомічне походження; стромальні клітини і епітелій матки створюють мікрооточення для лінії клітин–попередників В<sub>1</sub>–лімфоцитів, які протягом онтогенезу підтримують чисельність цих лімфоцитів в слизовій оболонці матки і реалізують місцевий імунітет; 3. наявністю антигенпрезентуючих клітин; 4. утворенням

ретикулярними волокнами строми; 5. здатністю лімфоцитів до проліферації і антигензалежного та антигеннезалежного диференціювання [157, 274, 286, 297, 335, 369, 426]. Дослідження будови лімфоїдної тканини материнської частини народженої плаценти гістологічними, лектингістохімічними, імуногістохімічними методами дозволяло б визначити зміни в кількості лімфоцитів різних субпопуляцій і передбачати та коректувати у новонародженого зміни в його імунореактивності, які можуть проявитися внаслідок імунологічного конфлікту між матір'ю та плодом.

Лімфоїдна тканина децидуальної тканини представлена двома типами імунної системи: первинною (примордіальною) і дефінітивною. Вірогідно, що первинну роль в формуванні толерантності відіграють найбільш філогенетично ранні ланки імунної системи –  $V_1$ -лімфоцити і  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцити [68, 83, 191, 193, 205]. Такі фетальні лімфоцити здатні розпізнавати „своє – не своє” на доімунному, лектинопосередкованому рівні, тому що їх клітинні рецептори з вуглеводними залишками є найбільш ранніми механізмами підтримки існування цілісності багатоклітинного організму [40].

В наш час широко використовують вивчення мембранного фенотипу лімфоцитів, застосовуючи моноклональні антитіла, та одночасно важливо застосовувати речовини, які специфічно з'єднуються з різноманітними вуглеводними залишками поверхневих глікокон'югантів – клітинних рецепторів – лектини. Відкритим залишається і питання зв'язування лектинових рецепторів з рецепторами-лігандами, що даватиме можливість зрозуміти механізми міграції, адгезії, проліферації різних за походженням, морфо-функціональним станом лімфоцитів плаценти в залежності від клітинного і тканинного мікрооточення.

Досліджено, що в дефінітивних тканинах головні популяції лімфоцитів (Т-, В-лімфоцити, НК-клітини) мають топографічні особливості та не конкурують між собою. Популяції наївних Т-клітин та Т-клітини пам'яті також характеризуються особливостями розміщення в різних частинах

органів [217, 284, 287, 305]. Висунута гіпотеза про рециркуляцію лімфоцитів пам'яті в плаценті [374], але виникає питання: чи можливо при наявності лімфоцитів пам'яті повторна вагітність?

Топографія різних популяцій і субпопуляцій лімфоцитів в тканинах жорстко детермінована і чисельно регламентована, тому що лімфоцитам притаманна морфогенетична функція [37]. Для провізорних органів і тканин така особливість розподілу лімфоцитів різного морфо–функціонального стану не досліджена. До теперішнього часу не вивчалась топографія лімфоцитів різного походження і ступінню імунологічної зрілості в плаценті: в материнській і плодовій частинах протягом третього періоду вагітності. З'ясування характеру розподілу лімфоцитів різного антигенного профілю дозволить досконало вивчити імунологічні взаємовідносини в системі мати–плацента–плід.

Для виявлення лімфоцитів, як в крові, так і в органах, які фенотипічно розрізняються за вуглеводними залишками рецепторів, раціонально проводити дослідження із застосуванням наступних лектинів: арахісу, сої, слимака, доліхосу, пшениці, сочевиці, бузини та ін. Для виявлення імунологічно незрілих лімфоцитів можливо застосовувати лектин арахісу (PNA) [308, 395]; для виявлення цитотоксичних лімфоцитів – слимака (HLP) [311, 380, 381]; для виявлення стовбурових клітин і В–лімфоцитів – сої (SBA) і кори бузини чорної (SNA) [400]. Для виявлення цитотоксичних лімфоцитів застосовують лектин *Vicia Villosa*, який виявляє специфічний мембраноасоційований глікопротеїд T 145 [336]. Зрілі і незрілі NK–клітини несуть на своїй цитоплазматичній мембрані рецептори до лектину *Dolichos biflorus* [379, 380]. Відомо, що імунологічно незрілі CD8<sup>+</sup>–лімфоцити і CD8<sup>+</sup>–лімфоцити пам'яті відрізняються експресією рецепторів до лектину арахісу [302]. CD4<sup>+</sup>–лімфоцити селективно приєднують лектин *Phaseolus vulgaris* (L–PNA) [354].

Роботами I.I. Slavkin, V.P. Chernyshov, A.A. Merculova. et al. (1994), доведено, що існують хомінг–ефекти, які притягують лімфоцити в



децидуальну тканину. Для децидуальних лімфоцитів CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup> адгезивними молекулами виступають – L-селектин і CD44<sup>+</sup>, які за фенотипом є мукозо-хомінг-рецепторами і присутні на децидуальних клітинах. Для T-лімфоцитів децидуальної тканини і NK-клітин адгезивною молекулою виступає CD54<sup>+</sup>, яка регулює міграцію цих клітин з периферичної крові в децидуальну тканину. Хемоаттрактантами для NK-клітин з фенотипом CD16<sup>-</sup> виступають молекули протеїну CXCL12, що експресуються децидуальними клітинами і залежать від рівня IL-15. Завдяки цьому рецептору NK-клітини (CD 16<sup>-</sup>) проходять ендovasкулярну інвазію, потрапляють у міжворсинчатий простір плодової частини плаценти і набувають фенотипу [328].

Для NK-клітин адгезивною молекулою виступає CD11b-рецептор, який присутній на ендотелії та антигенпрезентуючих клітинах [171]. Автори цього дослідження звертають увагу, що для перспективної вагітності велике значення має антигеннезалежна клітинно-клітина адгезія лімфоцитів децидуальної тканини матки і оточуючого мікрооточення. Тому доцільно вивчити на лектингістохімічному рівні лектин-лігандну-рецепторну взаємодію лімфоцитів і клітин та міжклітинної речовини (колагенів, глікозаміногліканів, полісахаридів) децидуальної зони, щоб зрозуміти причини вибіркової міграції, розташування, функціональної активності лімфоцитів різних субпопуляцій в децидуальній тканині [393, 410, 411].

При вивченні міграції Th2-лімфоцитів в децидуальну тканину встановлено, що існує хемоаттрактант – CRTN2, який забезпечує спрямовану міграцію цих клітин в децидуальну тканину. При недостатності його експресії на децидуальних клітинах спостерігаються повторні аборти на тлі зсуву імунної відповіді в бік Th1-лімфоцитів [366].

Одним важливим хомінг-фактором для лімфоцитів є Ca<sup>2+</sup>-залежний, мембраноасоційований лектин, який впливає на фертилізацію [291]. Для NK-клітин, дендритних клітин, макрофагів і незначної популяції CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів децидуальної тканини фактором адгезії виступають сialовані

молекули – сіглетики–7, родом із імуноглобулінового сімейства. Ці адгезивні молекули є гомологічними, тобто вони присутні на клітинах імігрантах, що несуть подібні рецептори [340]. Для НК–клітин з фенотипом CD16<sup>neg</sup>CD56<sup>bright</sup> виявлені хемоатрактанти, які синтезуються децидуальними макрофагами. Такими хемоатрактантами виступає білок MIP–1 $\beta$  [301].

Плід сам по собі не вступає у прямий контакт з материнськими тканинами. Для цього існує ембріональний трофобласт, який формує взаємозв'язок між материнським і фетальним компартментами. Тому трофобласт повинен бути місцем презентації фетальних антигенів, а також вірогідною мішенню материнських антифетальних ефекторних імунних механізмів. Тому постає два питання: перше, що розпізнається лімфоцитами, і друге: які клітини є ефекторами?

Відповіддю на перше запитання має бути розкриття механізмів експресії молекул головного комплексу гістосумісності на поверхні клітин трофобласту. Проте синцитіотрофобласт і вілорний цитотрофобласт не мають HLA антигенів, тоді як екстравілорний цитотрофобласт експресує HLA молекули [347, 311]. В окремих субпопуляціях клітин трофобласту на рівні транскрипції можуть виявлятися HLA–A, –B, –C, –E і –G–гени, але в білковий продукт, вірогідно, транслуються лише HLA–E и HLA–G [311]. HLA–E транскрипти 1.7 і 2.7 kВ були виявлені в першому триместрі і названі плацентарними антигенами людини [352]. Внутрішньоклітинні і мембраноасоційовані HLA–E продукти різних субпопуляцій клітин трофобласту знаходяться в стадії дослідження.

Більш детально досліджені молекули HLA–G [278]. Поліморфізм HLA–G має низькій рівень, виявлено всього декілька алелей. Трофобласт не індукує трансплантаційний імунітет і стійкий до дії НК–клітин і також до опосередкованого лізису CTL – цитотоксичними лімфоцитами. Трансфекції клітинам HLA – G геному, які первинно були НК– або CTL– чутливими, надає їм стійкості до лізису. Крім того, HLA–G може бути причиною розвитку алергії и викликати апоптоз аллогенних цитотоксичних CD8<sup>+</sup>–T–

лімфоцитів [434]. Висновок – стійкість клітин трофобласту до цитотоксичних ефекторів є наслідок присутності HLA-G антигену. Розпізнавання антигенів цитотоксичними T-лімфоцитами є MHC-залежним, в той час як активація NK-клітин відбувається тільки у відсутності експресії класичних рецепторів MHC на клітинах-мішенях.

Феномен стійкості до CTL і NK-опосередкованого лізису може бути обумовлено блокуванням механізму розпізнавання антигену. Так, *in vitro*, клітини трофобласту знешкоджуються лимфокін-активованими кілерами. HLA-G може індукувати стійкість до лізису децидуальними NK-клітинами опосередковано, через експресію KIR-рецептору [273, 281]. Зв'язування ліганду цими рецепторами посиляє негативний сигнал і формується, переважно, Th-2-відповідь [361, 281].

Таким чином, присутність HLA-G-рецепторів може захищати трофобласт від NK-опосередкованого лізису. Супресивну активність по відношенню до NK-клітин також проявляють естрогени і кортикостероїди. На тлі зміни гормонального фону при початку пологів, вірогідно, змінюються активність NK-клітин, що може бути одним із механізмів відміни імунологічної толерантності [233]. Висока реактивна зміна функціонального стану лімфоцитів, здатних до реакції на антигени, має відношення до зміни саме активності NK-клітин, які є дуже лабільною системою і здатні проявляти також імуnoreгуляторну дію [151].

HLA-G-рецептор презентує антигени і впливає на регуляцію експресії HLA-E [353]. NK-клітини здатні взаємодіяти з тими молекулами HLA-E, які зв'язали специфічні пептиди на клітинах-мішенях, і ця взаємодія опосередкована CD 94/ NKG 2 рецепторами, що надає анергії NK-клітинам [351, 353].

Поліморфний клас MHC відсутній на поверхні трофобласту [266], таким чином, MHC-залежне розпізнавання фетальних антигенів материнськими  $\alpha\beta$ -T-лімфоцитами при фізіологічно перебігаючій вагітності є мало вірогідним. Лише при порушенні гематоплацентарного бар'єру,

наприклад, при інфекційних процесах, гестозах активується специфічна ланка імунітету [356]. Напроти,  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцити розпізнають обмежену групу лігандів з меншим репертуаром рецепторів, ніж у  $\alpha\beta$ -Т-лімфоцитів, і, відповідно, відіграють іншу, ніж  $\alpha\beta$ -Т-лімфоцити роль в імунітеті [387].  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцити здатні розпізнавати без процесингу і без участі МНС чужорідні антигени [357].

В децидуальній тканині кількість  $\gamma\delta$ -TCR<sup>+</sup>-лімфоцитів значно підвищена, ніж в інших тканинах [368, 359]. За існуючими даними, приблизно 60 % лімфоцитів децидуальної тканини є  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцити, 40 % – NK-клітини [370]. Кількість цих лімфоцитів в матці вища при алогенній, ніж при сингенній вагітності, і експресія  $\gamma\delta$ -TCR<sup>+</sup>-лімфоцитів у вагітній матці знаходиться під гормональним контролем [339]. Більшість децидуальних  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів є активованими [339, 368, 358]. Присутність плоду змінює експресію поверхневих клітинних маркерів на ендометріальних імунологічно незрілих  $\gamma\delta$ -TC<sup>+</sup>-інтраепітелиальних лімфоцитах протягом вагітності, які чутливі до плідіндукованої активації [368]. Ці данні вказують на роль  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів у розпізнаванні фетальних антигенів. Описано значне зростання кількості  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів в периферійній крові вагітних жінок, вагітність яких перебігала без ускладнень. Практично всі  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцити експресують рецептори до прогестерону, що вказує на їх активацію при вагітності [388].

Так як популяція  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів в децидуальній тканині є домінуючою, а процеси, що відбуваються в материнсько-плодовій інтерфазі багатогранними та скороплинними – проліферація, диференціювання, апоптоз клітин, треба очікувати, що і популяція  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів буде не однорідна за морфо-функціональним станом [268].

L. Mincheva-Nilsson з співав. [368] і S. Hayakawa [312] висунули гіпотезу, що децидуальна оболонка матки людини є місцем позатимусного дозрівання  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів. Wen з співав. [427] довели, що, на відміну від  $\alpha\beta$ -лімфоцитів, активація  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів не потребує постійної

присутності антигенпрезентуючих клітин. Таким чином, данні вказують на те, що  $\gamma\delta$ -T-лімфоцити можуть проходити антигеннезалежне диференціювання в децидуальній оболонці, і після активації виходити в периферичну циркуляцію.

Незрілі  $\gamma\delta$ -T-лімфоцити можуть мігрувати в децидуальну тканину з кісткового мозку і дозрівати в епітеліальному оточенні маткових залоз. Стимулом дозрівання  $\gamma\delta$ -T-лімфоцитів є глікопротеїд 60, який продукується епітеліальними клітинами [368]. Мігруючи, імунологічні незрілі лімфоцити мають цитоплазматичний рецептор, який споріднений до лектину арахіса. На сьогоднішній момент не вивчався розподіл імунологічно незрілих лімфоцитів в децидуальній тканині матки, їх кількісний склад. Не з'ясовано чи не змінює збиткова міграція, з якихось причин, імунологічно незрілих лімфоцитів в децидуальну тканину матки, перебіг вагітності. Не досліджено динаміку кількості імунологічно незрілих лімфоцитів протягом третього триместру вагітності. Спираючись на роботи по вивченню імунологічно незрілих лімфоцитів в дефінітивних тканинах, можливо робити попередні висновки, що збиткова міграція імунологічно незрілих лімфоцитів здатна суттєво змінити протікання вагітності, так як саме імунологічно незрілі лімфоцити здатні впливати на морфогенез органів і, можливо, не тільки дефінітивних. Адже саме необхідність регуляції клітинного росту в багатоклітинному організмі стала еволюційною причиною виникнення складної T-системи імунітету [84]. Тому стає актуальною тема дослідження імунологічно незрілих лімфоцитів в децидуальній тканині матки як у породіль, так і при анатомо-експериментальному дослідженні у лабораторних тварин.

$\gamma\delta$ -T-лімфоцити децидуальної тканини вагітних тварин лінії CBA/jxDBA/2, які схильні до викиднів, були виявлені в переважній кількості, ніж в нормі, що призвело до збиткового накопичення в тканинах матки фактору некрозу пухлин –  $\beta$ -TGF, що доводить, що  $\gamma\delta$ -T-лімфоцитам притаманний цитотоксичний потенціал [368]. На поверхні всіх

цитотоксичних лімфоцитів є мембранний глікопротеїд T145, який виявляє спорідненість до лектину *Vicia villosa*, що має велику діагностичну цінність і має бути використане в описанні цитотоксичних лімфоцитів лімфоїдної тканини, асоційованої з децидуальною тканиною матки [336].

Розпізнавання антигенів фетального трофобласту є TCR–залежним і не MHC–обмеженим процесом та опосередковане Hsp 60–активною V гамма1 субпопуляцією  $\gamma\delta$ –Т–лімфоцитів. Більшість авторів вважають, що для розпізнавання антигенів головного комплексу гітосумісності  $\gamma\delta$ –Т–лімфоцити не потребують участі антигенпрезентуючих клітин. Але є роботи, які доводять, що між  $\gamma\delta$ –Т–лімфоцитами і дендритними клітинами при алотрансплантації упорядковується тісний клітинний контакт і за рахунок хемокінової секреції відбувається активація  $\gamma\delta$ –Т–лімфоцитів [319].

К. Neuberger з співав. (1994) і А. Barakonyi з співавт. (1999) продемонстрували, що  $V\gamma$ –1–Т–лімфоцити вагітних жінок розпізнають різні HLA антигени трофобласту, тоді як  $V\gamma$ –2–лімфоцити переважно розпізнають HLA–E рецептори. Тому виникає потреба класифікувати  $\gamma\delta$ –Т–лімфоцитів на Th1/Th2 популяції. Людські та мишинні  $\gamma\delta$ –Т–лімфоцити виконують хелперні функції по відношенню до В–лімфоцитів [319, 385, 428], і сумісно з ними продукують IL–4 [319, 385]. Існують дослідження які вказують на продукцію Th1 и Th2 цитокінів популяціями  $\gamma\delta$ –Т–лімфоцитів [320]. Таким чином і серед  $\gamma\delta$ –Т–лімфоцитів, як і серед  $\alpha\beta$ –Т–лімфоцитів відбувається імунологічна девіація.

В децидуальній тканині мишей виявлено дві популяції  $\gamma\delta$ –Т–лімфоцитів [250]: абортотрофна популяція, яка на ранніх строках продукує Th<sub>1</sub> цитокіни, і субпопуляція, що становить третю частину, від всіх  $\gamma\delta$ –Т–лімфоцитів, яка з'являється пізніше і виявляє протективні властивості по відношенню до вагітності. Після формування плаценти децидуальні  $\gamma\delta$ –Т–лімфоцити продукують TGF– $\beta$ –подібні молекули і IL10 [250]. Данні Т. Suzuki з співав. [420]. вказують, що  $\gamma\delta$ –Т–лімфоцити з числа маткових

інтраепітеліальних лімфоцитів блокують антифетальну імунну відповідь на антигени батька за рахунок продукції TGF- $\beta$ .

В периферійній крові вагітних жінок також існує дві функціонально обособлені субпопуляції  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів. Активація периферичних  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів через V $\gamma$ 1/V $\delta$ 1-рецептор призводить до зростанням продукції IL10 і знижкою цитотоксичних функцій, тоді як активація через V $\gamma$ 2/V $\delta$ 2-рецептор веде до зниження синтезу IL10 і зростанню цитотоксичної активності [258]. Це є свідомством того, що Th1/Th2 класифікація може бути застосована до  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів при відсутності специфічної презентації антигенів стандартними рецепторами МНС I и II класів. Wen з співав. [427] виявили окремі  $\gamma\delta$ -Т-клони, що підтвердило Th1/Th2 переключення через зміну експресії цитокінів та через функціональну активність [390].

Потенційно цитотоксичні V $\delta$ 2<sup>+</sup>-лімфоцити розпізнають HLA-E на поверхні трофобласту. NK-клітини також можуть взаємодіяти з HLA- через специфічні пептиди на клітинах-мішенях. Це розпізнавання обумовлене CD 94 молекулою лектин-подібного CD 94/ NKG 2 інгібіторного рецептору [358, 271]. Експресія CD94 була виявлена не тільки на NK-клітинах, а також на більшості циркулюючих  $\gamma\delta$ -TCR-Т-лімфоцитах людини. Експресія CD94 на  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитах значно вища (~80%) ніж на  $\alpha\beta$ -Т-лімфоцитах. NK клітини практично всі експресують CD94 [249].

Блокування CD94 молекули V $\gamma$ 2<sup>+</sup>-лімфоцитів при нормально перебігаючій вагітності приводить до зниження здатності цих клітин зв'язуватися з HLA-E. При хоріокарциномі, також проявляється низьке розпізнавання HLA-E V $\gamma$ 2<sup>+</sup>-лімфоцитами, але зростає цитотоксична активність V $\delta$ 2<sup>+</sup>-лімфоцитів. Зростання цитотоксичної активності, не дивлячись на знижену здатність зв'язуватися з клітинами мішенями, вірогідно, може бути пояснено змінами в продукції цитокінів, що призводить до пригнічення рецептору KIR при HLA-E взаємодії [269]. Блокування CD94 рецептора знижує V $\gamma$ /V $\delta$ 2-Т-лімфоцитару проліферацію у відповідь на

мікобактериальні фосфоантигени, а також ВІЛ-індуковану Т-лімфоцитарну проліферацію [386].

Таким чином, при розпізнаванні неklasичних МНС молекул через CD94 рецептори потенційно цитотоксичні  $V\gamma/V\delta 2$ -Т-лімфоцити будуть анергічними, зі зниженим синтезом Th1 цитокінів, що дозволить вагітності розвиватися [394].

Не дивлячись на те, що  $V\delta 2^+$ -Т-лімфоцити при звичному невиношуванні експресують CD94/NKG, KIR в тій же кількості, що і у здорових вагітних жінок, лімфоцити цим рецептором, з якихось причин, не розпізнають продукт гену HLA-E на клітинах трофобласту. Цей феномен може відігравати роль в неадекватній материнській  $V\gamma\delta 2$  антифетальній імунній відповіді, що спостерігається у вагітних з патологією, а також пояснювати роль і значення  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів протягом вагітності.

В останній час великий інтерес викликає дослідження популяції Т-регуляторних лімфоцитів, в тому числі і в плаценті. Регуляторну роль віддають  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитам, інтраепітеліальним лімфоцитам [420], якими і можуть бути  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцити. Серед регуляторних CD-25<sup>+</sup>-лімфоцитів виявляють як імунологічні незрілі, так і імунологічно незрілі [222]. Імунологічно незрілі лімфоцити взаємодіють з неактивованими дендритними клітинами і підтримують стан периферичної імунологічної толерантності. Імунологічно зрілі регуляторні клітини отримують активуючий сигнал від активованих антигенпрезентуючих клітин. Не виключно, що подібна кооперація клітин відбувається і в плаценті. Регуляторні лімфоцити мають фенотип CD4<sup>+</sup>. За новітніми дослідженнями, регуляторні CD4<sup>+</sup>-CD25<sup>+</sup>-Т-лімфоцити плаценти впливають на проліферацію аутологічних Т-лімфоцитів [406]. Процес залежить від кількості тих і інших лімфоцитів. Виявлено, що 14 % CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів децидуальної оболонки мають маркер CD25<sup>+</sup> [313].

Роль гуморальної ланки імунітету в розвитку вагітності ще є мало з'ясованою. Показано, що на ранніх етапах вагітності децидуальна оболонка



людини має 5–15 % В–лімфоцитів [372]. Інші автори стверджують, що В–лімфоцитів менше 1 % від загальної кількості лімфоцитів [369].

Теоретично, при фізіологічно перебігаючій вагітності мають домінувати найбільш еволюційно архаїчні ланки імунітету –  $V_1$ – і  $\gamma\delta$ –Т–лімфоцити, що забезпечує вроджений імунітет, та як більш відповідальні за розвиток імунологічної толерантності, а при вагітності, що ускладнюється інфекційним процесом активуються  $V_2$ – і  $\alpha\beta$ –лімфоцити, які відповідають за первинну і вторинну імунну відповідь (адаптивний імунітет). Баланс між двома системами місцевого імунітету матки та децидуальної тканини – природного і надбаного, може привести к двом наслідкам вагітності: розвитку патології або формуванню компенсаторно–приспосувальних механізмів, які збережуть вагітність.

Не дивлячись на антигенрозпізнаючу і елімінуючу, навіть цитотоксичну функцію антитіл, плацента еволюційно добре адаптована до дії антитіл, так як вона виконує функції імуносорбенту, що здатний елімінувати велику кількість антифетальних антитіл без ознак пошкодження плаценти [424].

L. Frängsmyr et. al. (2005) пояснює феномен формування імунологічної толерантності наявністю лігандів для Fas–фрагменту на поверхні синцитіо– і цитотрофобласту в першому триместрі вагітності. Таким чином, антифетальні антитіла адсорбуються на поверхні клітин трофобласту і блокуються наступним випадінням фібриноїду [299].

Стосовно сироваткових імуноглобулінів, виявляються антитіла проти батьківських аллоантигенів МНС, антигенів групи крові АВО плоду, антигенів D системи резус (Rh) і мінорних аллоантигенів комплексу гістосумісності. Вірогідність проникнення плодових антигенів в кровообіг матері призводить до формування клонів плазматичних клітин, що секретують специфічні анти–HLA–антитіла, які за даними ІФА–методу виявляються у 70 % вперше народжуючих і у 80 % багатонароджуючих жінок [299]. Зростання кількості антитіл вказує на формування клітин пам'яті

і довготривале їх персистування, тобто гуморальні реакції при вагітності повноцінні. Загальний вміст імуноглобулінів А, М, G в сироватці периферійної крові вагітних жінок практично не змінюється [219]. Головні відмінності стосуються імуноглобулінів G і M. Рядом авторів доведено, що у передпологовий період знижується концентрація IgG [430], а кількість IgM, навпаки, зростає.

Експериментальні данні отримані на мишах доводять, що тимусзалежні антигени призводять до статистично значимого зниження специфічних IgG, в той час як імунізація тимуснезалежними антигенами не впливала на синтез імуноглобулінів цього класу [256]. Одночасно, було встановлено, що рівень IgM тримається на постійному рівні, а число плазматичних клітин при імунізації тимусзалежними антигенами не змінюється. Інші дослідники доповідають про зниження рівня IgM і В-лімфоцитів у гвінейських свиней на тимусзалежні антигени [317].

При дослідженні великих пре-В-клітин виділених із кісткового мозку у вагітних тварин на 6,5 день гестації встановлено, що їх кількість в середньому становить 10 % від нормальних рівнів [206]. Ще більші зміни стосувалися малих пре-В-лімфоцитів з незрілим фенотипом – IgM<sup>+</sup>, IgD<sup>-</sup>. Функції цих клітин були пригнічені як в кістковому мозку, так і в селезінці [204]. Це означає, що як продукція нових лімфоцитів, так і їх експорт в периферичні лімфоїдні тканини під час вагітності знижується.

Але при патологічних станах вагітних, навпаки, зростає кількість В-лімфоцитів в периферичній крові, рівень IgG знижується, а рівень Ig A незначно підвищується [85].

З клінічної практики відомо, що пацієнок із загрозою переривання вагітності та безпліддям в анамнезі лікують внутрішньовенним введенням імуноглобуліну людини [210]. Імуномодуляція нормальним імуноглобуліном відбувається завдяки пасивно перенесеному блокуванню, або антиідіотипним антитілами, блокадою Fc рецептора, зниженням В-клітинної функції та/або редукцією активації компонентів комплементу [184, 283].

З іншого боку ретроплацентарна кров суттєво відрізняється від периферійної по рівню імуноглобулінів. Лише в ретроплацентарній сироватці вагітних жінок в 50 % детектуються цитотоксичні антитіла до Т- або В-лімфоцитів плоду [277]. Такі факти вказують на наявність гуморального імунітету матки і децидуальної тканини. До місцевого гуморального імунітету матково-плацентарної зони належать В<sub>1</sub>-, В<sub>2</sub>-лімфоцити та антитіла, які вони синтезують.

За даними Л.Б. Зубжицької та ін. (2005) при хламідійній інфекції в базальній пластинці плаценти спостерігаються скупчення лімфоїдних клітин, серед яких зустрічаються плазматичні клітини. При імуногістохімічному дослідженні встановлено, що в плаценті формується патологічний процес, обумовлений формуванням патогенних імунних комплексів, фіксованих в плаценті і представлених комбінацією імуноглобулінів IgM, IgG і IgA і С3 фракції комплементу. В контрольній групі відмічаються лише окремі імуноглобуліни без фіксації С3 фракції комплементу [101].

В периферичній крові при фізіологічній вагітності відбувається статистично значиме зниження рівня В<sub>1</sub>-лімфоцитів, в той час як кількість зрілих В<sub>2</sub>-лімфоцитів змінюється незначно [265].

При дослідженнях на мишах доведено, що хоча пул зрілих В-лімфоцитів в селезінці мишей не міняється при вагітності, рівно як і під дією естрогенів, цей стан призводить до селективного зниження попередників В-лімфоцитів в кістковому мозку [192], тому кількість В-лімфоцитів і рівень антитіл при вагітності особливо не змінюється, не дивлячись на імунізацію материнського організму антигенами плоду. Натуральні антитіла, що синтезуються В<sub>1</sub>-лімфоцитами, підтримують динаміку імунної відповіді через сіль ідіотип-антиідіотип-взаємодій.

В<sub>1</sub>-лімфоцити, знаходячись в перитонеальній порожнині, виконують важливу роль як фактори природної резистентності, необхідної при вагітності. Селективне зниження циркулюючих В<sub>1</sub>-лімфоцитів під час вагітності в периферичній крові і зростання чисельності в децидуальній

тканині матки у людини може бути одним із механізмів, що відповідають за підтримку імунологічного балансу, необхідного для виживання плоду як чужорідного трансплантату.

В роботах Н.Ю. Сотникової та ін. (2003) вивчались механізми участі  $V_1$ -лімфоцитів в підтримці гестаційного процесу. На ранніх термінах вагітності спостерігалось достовірне збільшення кількості лімфоцитів з маркерами  $CD20^+$  в децидуальній оболонці в порівнянні з периферійною кров'ю. В той же час рівень  $CD20^+CD5^+$ -лімфоцитів в децидуальній тканині був достовірно вищий ніж в крові. На відміну від периферійної крові спостерігалось домінування  $V_1$ -пула над пулом  $V_2$ -лімфоцитів в децидуальній оболонці. Співвідношення двох популяцій  $V$ -лімфоцитів ( $V_1/V_2$ ) в периферичній крові становить 0,57, а в децидуальній оболонці – 1,76. Таким чином, відбувається на локальному рівні заміщення в бік клітин з класичним фенотипом  $V_1$ -лімфоцитів, які синтезують низкоафінні антитіла широкої специфічності. Такі антитіла можуть мати відношення як до захисту плоду проти інфекцій, так і проти материнського імунної відповіді на аллоантигени за рахунок регуляції рецепторного репертуару  $T$ -лімфоцитів, або за рахунок антиідіопатичних взаємодій [194]. Вірогідно, при вагітності включаються філогенетично більш древні механізми, а адаптивний імунітет відіграє меншу роль. Індукція  $V_1$ -лімфоцитів під час вагітності на локальному рівні може бути обумовлена змінами гормонального фону. Можливо, що на співвідношення  $V_1$ - і  $V_2$ - лімфоцитів впливає рівень  $IL-4$  [205].

Є декілька механізмів, що впливають на позитивний розвиток аллогенної вагітності і спрямовані проти потенційно активної імунної системи матері. Один з них антиідіопатичний механізм контролю, якій здійснюється на рівні секретуємих імуноглобулінів [418]. Найбільше даних отримано в експерименті. Так, доведено, що у мишей під час вагітності виявляється посилення гуморальних імунних реакцій, а також зміщення ізотипу імуноглобулінів від комплементфіксуючого  $IgG2\alpha$  до

комплементнефіксує IgG1-ізотипу, особливо в групі імунних антитіл, реактивних у відношенні аллоантигенів плоду. Експерименти, проведені Bell і Billington, показали, що плацентарні клітини, але не клітини селезінки, можуть ініціювати у невагітних тварин механізми переключення ізотипів в бік IgG1 [259].

За морфологією, на відмінну від більшості „звичайних” В-лімфоцитів, які представлені неактивованими „наївними” клітинами, В<sub>1</sub>-лімфоцити мають характеристику активованих лімфоцитів: вони більше за розміром, більш гранульовані і конститутивно експресують STAT-3 (сигнал активації) [194]. Але більш надійним засобом, який дозволяє диференціювати В<sub>1</sub>- і В<sub>2</sub>-лімфоцити є імуногістохімічний засіб. В<sub>1</sub>-лімфоцити мають маркери Mac-1, IgM<sup>higt</sup>, B220<sup>lov</sup> і CD5<sup>+</sup>[170].

Одним із аргументів ролі В<sub>1</sub>-лімфоцитів в підтримці гестаційного процесу говорить факт, що популяція В<sub>1b</sub>-лімфоцитів продукує нормальні антитіла, які мають епітопи, що відіграють головну роль при ксенотрансплантації [377].

Відомо, що у людей на поверхні еритроцитів, а також на решті клітин організму є групові антигени системи АВО. Специфічність антигену системи АВО обумовлює вуглеводень, який приєднується до одного з двох вуглеводів-прекурсорів, які мають ідентичні вуглеводні ланцюги (Gal-N-AcClu-Cal), а відрізняються з'єднанням між кінцевими вуглеводними залишками ланцюга. З глікопротеїнами антигенних детермінант системи АВО тісно зв'язуються антигени Rh. На антигени системи АВО і Rh утворюються як „природні” антитіла, які найчастіше, належать до класу Ig M і не проходять крізь плаценту та Ig G [242, 377]. Природні, низькоавидні, слабкоспецифічні антитіла синтезуються В<sub>1</sub>-лімфоцитами [193]. Яку роль відіграють В<sub>1</sub>-лімфоцити в ізоімунологічному конфлікті між материнським організмом і плодом на цей час не встановлено.

З приєднанням інфекційного процесу активується адаптивний імунітет, який є більш спеціалізованим по відношенню до розпізнавання антигенів.

В першому триместрі вагітності в ендометрії жінок, які не були вагітні кількість  $CD3^+CD4^-CD8^-$  (NK  $56^+$ ) при цитофлюорометричному аналізі становить 40,3 % всіх клітин, у жінок вагітністю 17 діб – 56,5 %. Кількість  $CD4^+IFN-\gamma$  28,4 % і 39,5 %, відповідно і  $CD4^+TNF-\alpha$  32,9 % і 45,8 %, відповідно [408]. В роботах Бондаренко Г. І. із співав. (1993) також підтверджується домінування популяції  $CD4^+$ -лімфоцитів над  $CD8^+$ -лімфоцитами в децидуальній тканині матки в першому триместрі вагітності при фізіологічно перебігаючій вагітності. При застосованні проточної цитофлюорометрії встановлено, що кількість  $CD4^+$ -лімфоцитів становить  $9,1\pm 1,5$  %:  $CD8^+$  –  $15,21\pm 0,8$ %, кількість  $CD3^+$  –  $10,8\pm 0,9$  % [24]. В першому періоді вагітності переважають природні кілери, які приймають участь у процесах прикріплення, росту фето–плацентарного комплексу, обмежуючи проростання ворсинок трофобласту через усю товщину стінки матки. У жінок з нормальним перебігом вагітності (аж до 38 тижнів) спостерігається прогресуюче зниження активності природних кілерів, що сприяє фізіологічному перебігу вагітності. В 39–40 тижнів вагітності відбувається підвищення активності природних кілерів, що впливає на початок пологів [220].

За даними Ю.С. Березовського (2001) Т-лімфоцити складають 10 % клітин децидуальної тканини матки в першому триместрі вагітності.  $CD56^+$  мають вузький обідок цитоплазми, велике кругле або бобовинне ядро. При фарбуванні азуром-еозином в цих клітинах виявляються мілкі азурпозитивні дифузно розташовані цитоплазматичні гранули. При імуногістохімічному дослідженні кількість їх при фізіологічній вагітності становить  $5,12\pm 1,32$  в полі зору. Кількість  $CD4^+$ -лімфоцитів становить  $4,6\pm 1,3$  і  $CD8^+$ -лімфоцитів –  $1,6\pm 0,8$ . При патологічних станах – наявності антифосфоліпідних антитіл, кількість  $CD56^+$ -лімфоцитів зростає вдвічі і вони навіть утворюють великі скупчення. Кількість  $CD4^+$ -лімфоцитів знижується до 3,2, співвідношення  $CD4/CD8$  зменшувалося до 2,5/1.

При хламідійній інфекції протягом першого триместру вагітності кількість CD56<sup>+</sup> становить  $4,9 \pm 4,4$  на поле зору, а макрофагів –  $11,8 \pm 4,6$ , тоді як при фізіологічно перебігаючій вагітності кількість CD56 –  $23,4 \pm 8,75$  і макрофагів –  $8,2 \pm 4,57$  [158].

При завмерлій вагітності, що супроводжується хламідійною інфекцією кількість CD56<sup>+</sup>-клітин навпаки в чотири рази знижується в порівнянні з нормою. Кількість CD4<sup>+</sup> – лімфоцитів становила 1,2. Співвідношення CD4/CD8 – 1/1 [18].

Досліджено спектр цитокінів, синтез яких регулюється гестацією. Встановлено, що при сумісному культивуванні лімфоцитів матері з клітинами аллогенної плаценти, перші активно секретують ІЛ-5, який належить до цитокінів Th2-типу [423].

При вагітності тип імунної відповіді матері зсувається від клітинноопосередкованих реакцій в бік гуморальних, які в силу змінення ізотипу антитіл до комплементнефіксуючих, які менш безпечні для розвитку ембріону. Подібне домінування типу імунних реакцій можливе при участі CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів, які функціонують як Th2-лімфоцити. При гестації домінують Th2-лімфоцити, які потенціюють розвиток В-лімфоцитів. Останні в свою чергу секретують переважно ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-10 [298]. Перші три цитокіни приймають участь в різних фазах розвитку В-лімфоцитів, а ІЛ-10 здатен попереджати спонтанну резорбцію плоду і виявляє явні фетотрофічні ефекти [275]. Для вивчення патології вагітності велике значення має вивчення цитокінового профілю, але переважно система цитокінової регуляції вивчається по периферійній крові, а деякі цитокіни мають короткодистанційний та коротковплинний вплив, що не може достовірно вказувати на стан імунної системи децидуальної тканини [144]. Отримані данні були встановлені при дослідженні лімфоцитів периферійної крові. Рівень цитокінів також досліджували в крові. Для перевірки фактів на рівні механізмів, що забезпечують процеси гестації, були культивовані тканини фетоплацентарної одиниці і материнська лімфоїдна тканина на

різних строках вагітності мишей. Виявлено, що фетоплацентарна тканина спонтанно секретувала цитокіни Th2-типу: переважно IL-4, IL-5 і IL-10 протягом всієї гестації, які впливають на лімфоцити [423]. В інших дослідженнях виявлено конститивна присутність IL-6 в жіночих тканинах репродуктивних органів [432]. Не виключено, що ініціаторами по рекрутуванню наївних Th0 в Th2 є клітини децидуальної оболонки і трофобласту, які формують локальний каскад цитокінів Th2-типу, які впливають на наївні лімфоцити і блокують функціональну активність цитотоксичних ефекторів в регіональних лімфотичних вузлах і матковом компартменті.

В роботах А. В. Кудряшової. (2003) із співав. встановлено, що при вагітності ускладненої затримкою внутрішньочеревного розвитку плоду серед Т-хелперів децидуальної тканини переважають Th2 субпопуляції. При цьому спостерігалась невелика знижка рівня CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-лімфоцитів, а кількість CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів, що експресують CD71-молекулу, вдвічі переважала показники при необтяжливій вагітності. В децидуальній тканині із затримкою розвитку плоду спостерігалось зниження числа наївних Т-лімфоцитів і достовірне збільшення лімфоцитів із фенотипом CD4<sup>+</sup>CD 45RO<sup>+</sup> в порівнянні з жінками, які народили здорових дітей. Данні імуноферментного визначення цитокінів показали різке падіння концентрації IFN- $\gamma$  на фоні зростання IL-6. Автори допускають, що затримка розвитку плоду відбувається на фоні аутоімунного зсуву, а в якості тригера аутоімунного процесу може виступати вплив чужерідного антигену, інфекційної і неінфекційної природ, на ранніх строках вагітності. Виявлення і зростання при патології числа клітин-пам'яті вказує на розвиток адаптивного імунітету. Дані були отримані методом проточної цитофлюориметрії, але при дослідженні гістологічних препаратів відсутні данні стосовно топографії і кількісного складу клітин пам'яті, до яких належать CD45<sup>+</sup>RO<sup>+</sup>-лімфоцити [318].



Одночасно, розвиток імунної реакції Th2–шляхом, веде до продукції антитіл, що сприятливо для плоду, так як антипатогенні і формоутворюючі антитіла, які ще не синтезуються самим плодом, легко проходять через плацентарні Fcγ–рецептори.

При вагітності, яка обтяжлива впливом шкідливих екзогенних факторів спостерігається імунна дизадаптація, що проявляється збільшенням імунорегуляторного коефіцієнту ( $CD4^+/CD8^+$ ), підвищенням відсоткового вмісту В–лімфоцитів( $CD19^+$ ), дисімуноглобуленемією, яка супроводжується високими показниками загальної гемолітичної активності класичного шляху активації комплементу [184]. Активації  $CD8^+$ –лімфоцитів може сприяти інфекційний агент, стрес, зміна гормонального фону, що призводить до функціональної активності адаптивної ланки імунітету і позначається на протіканні вагітності [184].

З іншого боку  $CD8^+$ –лімфоцити виконують регуляторну функцію і розпізнають як класичні так і некласичні молекули головного комплексу гістосумісності. Ці зв'язки відрізняються силою зв'язування. І можливо це є ініціацією розвитку імунної відповіді. [356, 383, 432]. Спостерігали навіть агрегати, утворені  $CD8^+$ –лімфоцитами в децидуальній тканині [356].

Таким чином, для взаємодії між імунною і фетоплацентарною системами під час фізіологічно перебігаючої вагітності є однозначно виражена компартменталізація лімфогемопоетичних цитокінів і їх рецепторів на межі децидуальна тканина – фетоплацентарна зона. Існує класичний парааутокринний зв'язок між двома системами. Крім того, в плаценті, де стимуляція  $IL-2R$  транскриптів відбувається на фоні низької локальної продукції молекул  $IL-2$  [396] і таким чином створюються додаткові умови анергії  $CD4^+(Th1)$  і  $CD8^+\alpha\beta$  TCR Т–лімфоцитів. Паралельно  $IL-4$  ініціюють процеси формування толерантності до полуаллогенних антигенів клітин трофобласту [410]. Високі рівні синтезу  $IL-4$  в плаценті тісно пов'язані з високою концентрацією глюкокортикоїдів і прогестерону [422], які

пригнічують продукцію Т-лімфоцитами ІЛ--2 і активують секрецію ІЛ--4 [289, 290].

Зміщення акценту імунної відповіді материнського організму в один із боків – в Th1 або Th2 має важливе значення у відношенні фертильності. Якщо інфекційне захворювання індукує персистентний стан популяцій Th1–, або Th2–лімфоцитів у жінки, це може відповідно послабляти або посилювати наступну фертильність.

Домінування Th2–ланки імунітету повинно сприяти зростанню кількості В–лімфоцитів, плазматичних клітин, рівня гаммаглобулінів. При дослідженні периферичної крові вагітних жінок отримані неоднозначні результати. З одного боку не встановлені достовірні зміни в кількості В–лімфоцитів у вагітних і невагітних жінок [395]. З іншої сторони доведено, що в третьому триместрі спостерігається достовірне зниження числа зрілих В–лімфоцитів [218].

За даними Ю.С. Парашук та ін. (2000) при змішаній вірусно–бактеріальній інфекції вагітної в плаценті спостерігається зростання кількості В–лімфоцитів (CD22) і плазматичних клітин, частіше з антитілами IgM, IgG і рідше IgA [170].

Цікаво, що у вагітних при урогенітальній інфекції і загрозі переривання вагітності в крові зростає рівень лімфоцитів з фенотипом CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD16/56<sup>+</sup>, CD 69<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> і спостерігається гіпер–М–імуноглобулінемія. Експресія CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, рівень IgA, Ig G суттєво не відрізнявся від контрольної групи [136].

При гістологічному дослідженні децидуальної тканини при фізіологічній вагітності М.А. Лизин, І.Г. Дацун (2001) спостерігали значну кількість лімфоцитів, особливо лімфобластів, а деколи лімфоїдних фолікулів [140]. Ці ж автори виявляли лімфоїдні вузлики і в ендометрії та в міометрії, розцінюючи лімфоїдну тканину матки і плаценти біологічно спорідненими тканинами. В тканинах біометрії та септ ендометрії по ходу спіральної петлі вчені спостерігали скупчення лімфоїдних острівців, які розглядалися

авторами як лімфоїдні вузлики з чітко визначними гермінативними центрами розмноження з лімфобластами і плазмоцитами. В їх мантиї переважають малі, середні і великі лімфоцити здатні до лімфобластної трансформації. Лімфоїдні вузлики в більшості оточуються децидуальними тканинами, в центрі яких знаходяться глобусні клубочкові канали.

В секреторних залозах ендометрію зустрічаються міжепітеліальні лімфоцити. Автори вказують, що регулюючий вплив лімфоїдної системи матки на ті процеси, що відбуваються в динаміці вагітності. На 38–40 тижні вагітності капіляри хоріальних ворсин та матково–плацентарні артерії редукуються, що може бути впливом з боку лімфоїдної системи матки. При цьому зростає максимальна кількість лімфоцитів в залозистих криптах ендометрію у кореляційному зв'язку з лімфоїдними вузликами і хемобарорецепторами та лімфобластами [140].

В роботах М.М. Медведєвої (1991) в плаценті шурів під час функціональної зрілості плаценти кількість лімфоцитів на 500 епітеліальних клітин становить  $57,06 \pm 0,5\%$  клітин, число гранулоутримуючих лімфоцитів становить  $14,5 \pm 2,6\%$ . В останньому триместрі вагітності кількість дифузної лімфоїдної тканини стає найменшою в порівнянні з другим і третім періодом вагітності. За даними автора плазматичні клітини і проліферуючі лімфоцити вже не виявляються. Практично зникають міжепітеліальні лімфоцити. Дуже рідко виявляються гранулоутримуючі лімфоцити. Але залишається високий вміст макрофагів і лімфоцитів ( $41,0 \pm 3,9\%$ ), які виявляються теофіліновим тестом. В цій же роботі вивчали лімфоїдну тканину ендометрію матки в першому і третьому триместрах вагітності людини. У першому триместрі вагітності в ендометрії виявляли лімфоїдні вузлики, в яких переважно спостерігалися малі лімфоцити ( $60,4 \pm 3,6$ ), середні лімфоцити ( $28,2 \pm 1,2$ ), великі лімфоцити і бласти ( $2,0 \pm 1,2$ ). За даними інших авторів виявлялися лише невеликі агрегати лімфоцитів навколо мезометральних залоз [416]. Кількість міжепітеліальних лімфоцитів в базальній пластинці зменшується, в порівнянні з фазою секреції. Спостерігалось зростання кількості

теофілінчутливих лімфоцитів до  $67,5 \pm 6,5$  % від загальної кількості лімфоцитів. В місті імплантації – значна доля гранулоутримуючих лімфоцитів –  $44,5 \pm 3,9$  %. В третьому триместрі вагітності лімфоїдні вузлики не виявляли. Кількість лімфоцитів зменшувалася в 15 разів. Але кількість теофілінчутливих лімфоцитів зберігалась на високому рівні –  $38,0 \pm 3,9$  %. Таким чином, автор притримується імуносупресивної теорії підтримки імунологічної толерантності [154].

За останнє десятиріччя були отримані данні стосовно знаходження дендритних клітин в плаценті [303]. Найбільша кількість інформації отримана при вивченні дендритних клітин імуногістохімічним методом в гістологічних препаратах та в клітинних суспензіях [5, 246, 331]. Антигенпрезентуючі клітини обрисовують як кулясті клітини розмірами 12–18 мкм, але до теперішнього часу повністю не з'ясована морфологія цих клітин. Які вони мають відростки, їх кількість, довжина, товщина – що є одним з провідних ознак морфо–функціонального стану дендритних клітин. [171, 172], що дозволяє їх відрізнити від макрофагів [418]. Одночасно, існує лектингістохімічний метод по виявленню на поверхні цитоплазматичних мембран клітин рецепторів з кінцевими манозоутримуючими залишками, що проявляють спорідненість до лектину сочевиці (LCA), конканаваліну і арахісу [35, 242, 334]. З літературних джерел відомо, що дендритні клітини захоплюють антигени рецепторами для манози [242], тому LCA<sup>+</sup>–дендритні клітини можливо вважати дозрілими високоактивними, готовими до презентації антигену клітинами.

Дендритні клітини є важливою складовою імунної системи плаценти, що обумовлює їх багаточисленими регуляторними та ефекторними функціями [331]. Плюрипотентність плацентарних дендритних клітин полягає, з одного боку, в презентації антигена лімфоцитам і активації імунної відповіді, а з іншого в розвитку імунологічної толерантності материнського організму по відношенню до плоду завдяки: контролю над Th<sub>1</sub>/ Th<sub>2</sub> балансом і регуляції активації проліферативної відповіді аутологічних NK–клітин, що

розпізнають клітини трофобласту [148]. При імуногістохімічному дослідженні виявлено розетки клітин в децидуальній тканині матки, в центрі яких були антигенпрезентуючі клітини, а навколо них, у кількості 5–6 – імунологічно незрілих лімфоцитів.

В яких випадках дендритні клітини викликають індукцію імунної відповіді на антигени, а в яких вони забезпечують толерантність, на даний момент не визначено. Дискусія про роль дендритних клітин в імунологічних взаємовідносинах між материнським і плідним організмами в сучасній науковій літературі має гіпотетичний характер [267, 306].

Можливо, що дендритні клітини плаценти відрізняються походженням та ступенем зрілості. Не виключено, що для дендритних клітин плаценти характерна поетапна міграція через різні шари плаценти, що супроводжується змінами клітинного мікрооточення, яке може бути як материнського (децидуальні клітини), так плодового походження – клітини трофобласту. Мікрооточення суттєво впливає на морфо–функціональний стан дендритних клітин, впливає на виконання їх специфічних функцій. В материнсько–плодовій зоні антигенпрезентуючі клітини стикаються з клітинами трофобласту, які не несуть на собі рецептори головного комплексу гістосумісності, що можливо і є одним із механізмів підтримки імунологічної толерантності. Не відомо як змінюється морфо–функціональний стан дендритних клітин при порушенні гемато–плацентарного бар'єру, наприклад, під дією антигенів та під час пологів. Не з'ясовані які фактори відмінюють імунологічну толерантність і активують імунну відповідь, та як змінюється при цьому морфологія дендритних клітин. В наш час всі данні отримані стосовно виявлення антигенпрезентуючих клітин стосуються плаценти людини і повністю відсутні експериментальні дані.

1.3.2. Особливості будови лімфоїдної тканини плодової частини плаценти. Серед проблем сучасної еволюційної біології актуальною є проблема ролі історично сформованого імунітету в еволюції тварин, а саме в процесу виношування плоду [200]. Розвиток плоду залежить від

благополучного розвитку його позазародкових органів. На рівні плаценти реалізуються механізми коадаптації імунних систем організму матері та плоду.

В наш час спостерігаються стрімкі темпи розвитку ноосфери. Наслідки хімічної революції привели до крайньої біохімічної нестабільності умов існування. Дія зростаючої маси екзо- і ендогенних факторів, які порушують сформований гомеостаз організму, призводить до збільшення кількості патологій вагітності, причиною яких є неблагополуччя системи позазародкових органів. В імунології репродукції залишається відкритим питання: яку роль відіграє імунна система зародку і плоду в підтримці гестаційного процесу з плацентарним типом виношування. Імунна система є загальнорегуляторною системою на рівні організму. Чи підтримується цей принцип в період існування організму як плоду з його провізорними органами)? Чи приймає імунна система плоду участь в процесі становлення і розвитку плаценти і чи може плацента мати свою окрему лімфоїдну тканину?

Імунна система плоду приймає участь в ремодельованні матково-плацентарних відношень. Захист плоду від інфекцій, участь у отриманні пасивного імунітету, вибіркоче зв'язування антиплодових антитіл і комплексів антиген-антитіло, презентація антигену і імунносупресія – ці функції реалізуються на рівні лімфоїдної тканини, асоційованої з плідною частиною плаценти. У третьому періоді вагітності вона представлена клітинами: переважно, вродженої ланки імунітету – макрофагами, натуральними кілерами,  $B_1$ -лімфоцитами,  $\gamma\delta$ -T-лімфоцитами і лімфоцитами специфічного, адаптивного імунітету – антигенпрезентуючими клітинами,  $\alpha\beta$ -T-лімфоцитами,  $B_2$ -лімфоцитами.

В сучасній літературі відсутні факти, що підтверджують наявність існування лімфоїдної тканини плаценти. Але є данні, стосовно виявлення імунокомпетентних клітин в плаценті, в тому числі дендритних клітин [250, 309, 364, 387]. Описується можливість контакту лімфоцитів плоду, що проникають в тканину ворсин хоріону, зі ствольними клітинами

цитотрофобласту, які зберігаються в зрілій плаценті всередині ворсин під шаром синцитіотрофобласту. *In vivo* встановлено, що клітини цитотрофобласту зрілої плаценти, на відміну від незрілої, здатні стимулювати перехід плодових лімфоцитів в фазу S, G<sub>2</sub>, M клітинного циклу. Данні авторів збігаються з результатами дослідження фенотипу T-лімфоцитів, що інфільтрують тканину плаценти *in vivo*.

При дослідженні фенотипу T-лімфоцитів в пробах плаценти зареєстровано наявність значної кількості HLA-DR<sup>+</sup>-лімфоцитів [295]. Частіше розподіл лімфоцитів в плаценті описано при різних формах патології вагітності. В плацентах жінок з герпетичною інфекцією [175] в ворсинах плацент виявляються розповсюджені інфільтрати з лімфоцитів, лейкоцитів та плазматичних клітин. Одночасно, в досліджених плацентах, виявляється досить високий рівень компенсаційних процесів у вигляді ангіоматоза судин ворсин та проліферації синцитія (синцитіальні вузли). При ВІЛ-інфекції в ворсинах хоріону відмічається значна кількість лімфоцитів [29]. При цьому ворсини хоріону є гіперклітинні за рахунок проліферації фібробластів, частина ворсин має значно розвинуту строму. Після дії інфекційних і деяких неінфекційних факторів, які спричиняють розвитку патології плаценти (плацентити і хоріоамніоніти) описуються лімфоїдні інфільтрати [158]. За даними О.П. Ліпко (1995) при пізньому гестозі в плаценті серед T-лімфоцитів переважають CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>. Їх кількість у перерахунку на 100 клітин становить: 40,0±5,0; 6,0± 1,6; 12,0±2,1, відповідно. У здорових вагітних ці показники складають, відповідно, 42,0±4,0; 5,0±1,2; 16,7±2,0. При гестозі серед B-лімфоцитів переважають CD 22<sup>+</sup> (29,8±3,0), в нормі – 25,1±2,0. При гестозі зустрічаються поодинокі плазматичні клітини з імуноглобулінами G і M, причому їх кількість при пізньому гестозі виявляється достовірно вищою (4,0±0,6; 4,0±0,5, відповідно), ніж при фізіологічній вагітності (2,2±0,2; 2,0±0,3, відповідно). Крім того, при пізньому гестозі відмічаються електронікроскопічні ознаки підвищеної активності синцитію, виражена вакуолізація цитоплазми, фрагментація

гетерохроматину, багато субхроматину у ядрі. Цим же автором встановлено, що при пізньому гестозі посилюється лімфоцитопоез в тимусі і зростає міграція Т-лімфоцитів з медулярної зони тимуса.

При дослідженні особливостей імунного стану новонароджених у жінок з пізнім токсикозом [109] було встановлено, що при обтяжливому перебігу вагітності активується імунна система плоду, що проявляється початком синтезу Ig A, чого не спостерігається в нормі і посиленням продукції Ig M. Імуноглобуліни виявляли в пуповинній крові, що може побічно вказувати на напруження імунологічних відносин в плаценті [429].

Існує думка, що морфогенез алергічних захворювань у новонароджених тісно пов'язано з імуно-морфологічними особливостями плаценти. Колективом авторів було встановлено значне зростання концентрації Ig E і рівня циркулюючих імунних комплексів в сироватці пуповинної крові новонароджених від матерів, які страждали алергічними захворюваннями. Вірогідно, що за походження це могли бути антитіла новонародженого, тому що протягом першого року життя у дітей клінічно підтвердився діагноз – алергічне захворювання [85, 359]. При проведенні кордоцентезу у плодів з групи ризику по внутрішньоутробним інфекціям було виявлено лейкоцитоз і абсолютний лімфоцитоз, відповідно  $\geq 4,5$  і  $3,0 \times 10^9/\text{л}$ . В нормі лейкоцитоз становив  $\leq 3,0 \times 10^9/\text{л}$ . Абсолютна кількість CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів становила  $\geq 1,9 \times 10^9/\text{л}$ , в нормі –  $\leq 1,2 \times 10^9/\text{л}$ . Концентрація Ig A в крові 0,3 г/л, в нормі  $\geq 0,4$  г/л. Відмічалось зростання відносної кількості HLA-DR<sup>+</sup> – моноцитів HLA-DR<sup>+</sup>-лімфоцитів у крові від плодів з групи ризику [90]. Такі дані вказують на активацію імунної системи плоду, не виключно і в плаценті.

Між провізорними і дефінітивними тканинами може існувати завжди або частково онтогенетичний та філогенетичний зв'язок. Використовуючи принцип збереження архаїчних ознак при філогенетичному розвитку імунної системи, можливо спробувати відтворити вірогідний шлях онтогенетичного розвитку імунної системи зародку і плоду на рівні провізорного органу – плаценти. Розвиток плаценти відбувається в стерильних умовах, тому імунні



реакції по перше будуть спрямовані не проти інфекційних антигенів, а для контролю генетичної цілісності органу. Лімфоцитам, крім загальновідомої функції – імунологічної реакції на чужорідні антигени, притаманна і морфогенетична функція – здатність впливати на процеси проліферації та диференціювання соматичних клітин. Максимально морфогенетичні потенції лімфоцитів виявляються при інтенсивних проліферативних процесах, які потребують активних стимулів диференціювання: розвиток плоду, регенерація тканин та пухлинний ріст. Завдяки унікальним властивостям до міграції і інвазії тканин, лімфоцит здатний реалізувати контактний морфогенетичний ефект практично в любых проліферуючих або регенеруючи тканинах. Лімфоцити можуть передавати другим клітинам необхідний пластичний матеріал у вигляді нуклеїнових кислот або білків і тим самим контролювати їх елімінацію або ремодулювання змінених структур. Тому в філогенезі саме у лімфоцита морфогенетичні функції досягли найвищого розвитку. В плаценті – органу з високим проліферативним потенціалом лімфоцити повинні контролювати цей процес. Феномен морфогенетичного впливу лімфоцитів не є однозначним, а регулюється процесом, який залежить від умов напрямку: чи в сторону посилення або послаблення диференціації. В плаценті інтенсивно протікають процеси проліферації і процеси альтерації тканини. Так чи можуть лімфоцити плідного походження впливати на становлення і розвиток провізорного органу – плаценти?

Первинне розпізнавання свого і чужого відбувалось за принципом „що не своє – чуже”. Становлення імунної системи відбувається від природної резистентності до проєктивного імунітету. В такому випадку повинні розпізнаватися маркери „свого”, загальні для всього організму. Найбільш пристосовані для цієї функції – молекули міжклітинної адгезії, наприклад, кадгерини. Це найбільш древній лектиновий доімунний механізм підтримки цілісності багатоклітинного організму. Так як на деяких клітинах трофобласту відсутні класичні молекули головного комплексу

гістосумісності, то лектиновий механізм контролю генетичної цілісності плаценти є одним із домінуючих.

У зв'язку з тим, що еволюція імунної системи тісно пов'язана з розвитком антигенрозпізнаючих рецепторів, то послідовно за лектиновим розпізнавання відбувається становлення розпізнавання „свого – чужого” за рахунок розпізнаючих рецепторів неанеанжированої форми. В якості таких неанеанжированих предкових молекул можуть виступати виявлені у ссавців імуноглобулінподібні рецептори, які названі PIR (paired immunoglobulin-like receptor), що експресуються на В-клітинах і клітинах мієлоїдної лінії. При цьому експресія PIR на  $CD5^+$  ( $B_1$ ) клітинах вища, ніж на  $CD5^-$  ( $B_2$ ) –клітинах. В ході ембріогенезу  $CD5^+$  В-лімфоцити з'являються раніше „звичайних”  $CD5^-B_2$ -лімфоцитів. По-перше, вони виявляються в жовточному мішку і омментумі, пізніше – в ембріональній печінці. В пуповинній крові людини  $B_1$ -лімфоцити домінують серед В-лімфоцитів. Протягом становлення імунної системи плоду В-лімфоцити з'являються одночасно з Т-лімфоцитами в печінці плоду на віці 5–6 тижні вагітності. Але В-лімфоцитів в чотири рази більше, ніж Т-лімфоцитів [224]. Не виключно, що  $B_1$ -лімфоцити циркулюють в плаценті і виконують якусь функцію.

Плід і плацента стерильні, але не безантигенні. Регулюючий вплив анти-тіл на проліферативну активність і диференціювання ембріональних, пухлинних і інших проліферуючих тканин продемонстровано багатьма дослідженнями. Вплив В-лімфоцитів на морфогенез плаценти доцільно дослідити.  $B_1$ -лімфоцити здатні презентувати антигени, в наслідок чого премійовані Т-лімфоцити активуються, а наївні, навпаки, стають толерантними. На екзогенні білкові антигени  $CD5^+B_1$ -лімфоцити не відповідають, а їхнім об'єктом розпізнавання є Т-незалежні вуглеводні детермінанти, якими багаті не тільки рецептори антигенів мікроорганізмів, але і також тканини плідного і позаплідного походження [192]. Чи не відповідають  $CD5^+B_1$ -лімфоцити одними із перших лімфоцитів за контроль розвитку плаценти? Аутоантитіла, що виникають при пошкодженні тканин, які можуть продукувати  $B_1$ -

лімфоцити сприяють елімінації безповоротно пошкоджених структур. Якщо титр таких антитіл з якихось причин чомусь більше ніж в нормі, чи не завдасть це шкоди непошкодженим клітинам, що може привести до альтерації нормальної тканини [277]. За морфологією  $V_1$ -лімфоцити виявляють характеристики активованих лімфоцитів: вони більші за розміром та більш гранульована цитоплазма. До теперішнього часу не з'ясовано чи присутні  $V_1$ -лімфоцити в плодовій частині плаценти і яка їх роль.

Від нереанжуємих антигенрозпізнаючих рецепторів в процесі еволюції виникли рецептори комбінаторного типу, які представлені T-клітинними рецепторами, по-перше, імуноглобулінами, по друге  $\gamma\delta$ -рецепторами. Найбільш древніми антиген-розпізнаючими рецепторами комбінаторного типу є  $\gamma\delta$ -T-клітинні рецептори. Для  $\gamma\delta$ -T-лімфоцитів не має потреби в антиген-презентуючих клітин для представлення антигенів в асоціації з молекулами головного комплексу гістосумісності, які просто відсутні на деяких клітинах трофобласту.  $\gamma\delta$ -T-лімфоцити протягом онтогенезу з'являються перед появою T-лімфоцитів, які несуть  $\alpha\beta$ -TCR рецептори. Репертуар розпізнаваних антигенів  $\gamma\delta$ -T-лімфоцитами представлено молекулами CD1 типу, або теплового шоку Hsp-60. При активації  $\gamma\delta$ -T-лімфоцити виявляють здатність до цитолізу. Вірогідно,  $\gamma\delta$ -T-лімфоцити в синцитіотрофобласті розпізнають філогенетично консервативні молекули ссавців, таких як Hsp. Експресовані на клітинах трофобласту, і внаслідок цього активуються. При характеристиці плацентарних T-лімфоцитів у вагітних мишей було показано, що частота  $\gamma\delta$ -T-лімфоцитів відносно всієї популяції в порівнянні з невагітними зростала в два рази [425].  $\gamma\delta$ -T-лімфоцити мають позатимічне походження і можуть проходити антигенезалежну диференціювання. Чи не може тканина трофобласту – синцитіо– і цитотрофобласт, які за походженням є епітеліальними тканинами [26] бути місцем диференціювання T-лімфоцитів. Серед  $\gamma\delta$ -T-лімфоцитів виявлені NK-клітини, які здатні розпізнавати ліпідні структури, презентовані CD1-молекулами.

До теперішнього часу не з'ясовано, чи присутні CD5<sup>+</sup>-B-1-лімфоцити, γδ-T-лімфоцити в плаценті, не визначена їх топографія, не встановлене мікрооточення.

Протягом внутрішньоутробного розвитку плоду продовжує формуватися імунна система плоду. З появою системи адаптивного імунітету виникає можливість розпізнавання антигенів, наприклад, великих класів патогенів, таких як гриби, Gr (+) і Gr (-) бактерії, які не виключно, можуть проходити через плацентарний бар'єр. Чи формується імунна відповідь на рівні плаценти при проникненні цих антигенів? Через плаценту проходять антигени материнського походження. Як плід на них реагує? Для формування імунної відповіді необхідна присутність професійних антиген-презентуючих клітин. Чи присутні вони в плаценті і яка їх роль?

Не дивлячись на те, що більшість T-лімфоцитів плоду експресує CD45RA антиген, що вказує на їх імунологічну незрілість, але T-лімфоцити плоду здатні відповідати на інфекційні стимули. Так T-лімфоцити плодів, які перенесли внутрішньоутробну інфекцію, з 20-го тижня внутрішньоутробного розвитку експресують CD45RO фенотип, що відповідає за антигенну активацію [89].

Індукція толерантності у плодів і новонароджених до антигенів шигел, лейшманій, мікобактерій знижує опірність до наступного інфікування відповідними збудниками після народження і знижує, або зовсім відміння протективний ефект вакцинації. Чи можливо за морфо-функціональним станом плаценти оцінити імунологічний стан новонародженого та індивідуально підійти до процедури вакцинації?

Отже, на сьогоднішній момент не вивчено, які клітини вродженого і адаптивного імунітету присутні в плодовій частині плаценти, їх локалізація в нормі та при змінній імунореактивності плідного організму і як реактивність лімфоїдної частини плаценти впливає на морфо-функціональний стан плодової частини плаценти.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

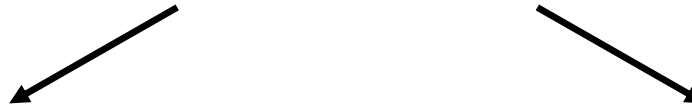
2.1 **Об'єктами дослідження** стали плаценти породіль і тварин. Враховуючи подвійне походження такого органу як плацента, методично правильно вивчати окремо – материнську і плодову частину плаценти. Беручи до уваги складну будову плаценти і використання великої кількості термінів доцільно притримуватися Міжнародної гістологічної номенклатури (Гент, Бельгія, 1992).

Для дослідження морфогенезу плаценти і лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою, вивчалися плаценти породіль з фізіологічним перебігом вагітності і після зміненої імунологічної реактивності материнського і плідного організмів. Дизайн дослідження (рис. 2.1).

Матеріал плацент породіль був зібраний у період 2003–2007 років у 5-му клінічному пологового будинку м. Запоріжжя згідно договору про виконання забору патологоанатомічного матеріалу між Запорізьким державним медичним університетом і Комунальною установою Запорізької обласної ради „Запорізьке обласне патологоанатомічне бюро”. За цією договором отримано 151 парафіновий блок і 100 крио–шматочків плаценти для виконання наукових досліджень. Відповідно, проаналізовано 151 історій пологів і 160 висновків патологоанатомічного дослідження плаценти. 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.

## ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ

**Етап I.** Вивчення будови плаценти породіль та лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою



1-а група спостереження – плаценти породіль після антигенної дії на організм вагітної протягом третього триместру вагітності	3-а група спостереження – плаценти породіль з резус-несумісністю
2-а група – група порівняння до 1-ї групи – плаценти породіль з фізіологічним перебігом вагітності	4-а група – група порівняння до 3-ої групи – плаценти жінок з фізіологічним перебігом вагітності та без резус-несумісності

**Етап II.** Експериментальне вивчення будови плаценти та лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою у щурів протягом третього триместру вагітності.



1-а група – інтактна	
2-а група – експериментальна – імунізація вагітних стафілококовим анатоксином	3-а група – експериментальна – внутрішньоплідне введення плодам імуноглобуліну
3-а група – контрольна до 2-ї – введення фізіологічного розчину замість стафілококового анатоксину	4-а група – контрольна по відношенню до третьої групи – введення фізіологічного розчину замість гамма-глобуліну

Рис. 2.1. Дизайн дослідження.

Згідно отриманих даних були сформовані чотири групи дослідження плацент породіль за наступними ознаками: перша група – жінки які мали в анамнезі антигенний вплив протягом третього періоду вагітності (грип, ГРЗ, ангіна, загострення хронічних інфекцій та ін.), що було зафіксовано в картах полог, але згідно патологоанатомічному дослідженню, не мали патологічного процесу в плаценті і плідних оболонках. Друга група – група порівняння – плаценти породіль, вагітність яких перебігала фізіологічно. Третя група – плаценти жінок з резус–несумісністю без наявності гемолітичної хвороби у плодів і новонароджених та відсутністю патологічного процесу в плаценті. Четверта група – група порівняння до третьої групи – плаценти породіль, вагітність яких перебігала фізіологічно, без імунологічного конфлікту. Згідно сформованим групам жінок були відібрані репрезентативні вибірки плацент. Розподіл плацент породіль по групам спостереження, їх кількість представлено в табл. 2.1.

У зв'язку з неможливістю проведення вивчення та встановлення закономірностей морфогенезу плаценти і лімфоїдної тканини асоційованої з плацентою протягом третього періоду вагітності у людей, проведено анатоמו-експериментальне дослідження на білих лабораторних щурах лінії Вістар. Дизайн дослідження (рис. 2.1). Плацента тварин 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. Щурів отримано з „Біомодельсервісу” (м. Київ) з ветеринарим свідоцтвом про стан здоров'я тварин для подальшого утримання в умовах віварію згідно з рекомендаціями Ю.М. Кожем'якіна та ін. [113]. Догляд за тваринами здійснювали за спеціальними нормами і вимогами, розробленими згідно етичного кодексу Ради Міжнародних медичних організацій „Міжнародні рекомендації для проведення медико–

Таблиця 2.1

**Розподіл плацент породіль по групам дослідження та їх кількість в залежності від анамнезу вагітних**

№ з/п	Група	Анамнез породіль	Кількість
1	I – група спостереження	жінки, вагітність яких супроводжувалася антигенним впливом протягом третього періоду вагітності	43
2	II – група порівняння до I групи	породілля, вагітність яких перебігала фізіологічно	27
3	III – група спостереження	жінки у яких була резус-несумісність без гемолітичної хвороби плоду і новонародженого	20
4	IV – група порівняння до III групи	жінки, вагітність яких перебігала фізіологічно і без імунного конфлікту	36
Разом			126



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 і на час пологів. Датований строк вагітності визначали методом вагінальних мазків. На кожен строк дослідження забирали плаценти двох-трьох приплодів впершенароджуючих тварин. Кількість плодів і новонароджених в приплодах становила 5–6 тварин. Тварини були поділені на п’ять груп (дизайн дослідження, рис. 2.1). Перша група – інтактна. Друга експериментальна група представлена тваринами яких імунізували комерційним стафілококовим анатоксином (Институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва) за методикою В. А. Сіліна та ін. [32, 197]. За два тижня до вагітності, та на перший і шостий день вагітності тваринам вводили 0,5 мл 200З стафілококового анатоксину підшкірно. Стафілококовий анатоксин не виявляє ембріотоксичного ефекту, стимулює як клітинну, так і гуморальну ланку імунітету, викликаючи реактивну зміну в морфо–функціональному стані імунної системи. Третя контрольна група – плаценти тварини яким замість стафілококового анатоксину вводили фізіологічний розчин. Четверта експериментальна група – плаценти, що отримані від тварин, плодам яким вводили імуноглобулін за методикою М.А. Волошина [35]. Імуноглобулін людини нормальний (комерційний препарат) виявляє виражені антигенні властивості, та не має токсичної, пірогенної і ад’ювантної дії. Препарат вводили тваринам в кількості 0,165 мг білка в 0,05 мл розчину. П’ята група є контрольною до четвертої – плаценти тварин, плодам яким внутрішньоплідно вводили фізіологічний розчин. Розподіл плацент тварин по групам, видам експерименту, їх кількість на кожен строк спостереження представлено таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

## Розподіл плацент по групам спостереження в залежності від виду експерименту

№ з/п	Група	Вид експерименту	Кількість плацент у групах
1	I – інтактна група	Інтактні тварини	43
2	II – експериментальна	Імунізація вагітних тварин стафілококковим анатоксином	27
3	III – контрольна до II групи	Контрольна група – введення вагітним фізіологічного розчину	20
4	IV – експериментальна	Внутрішньоплідне уведення імуноглобуліну	36
5	V – контрольна до IV групи	Контрольна група – внутрішньоплідне уведення фізіологічного розчину	20
Разом:			146

## **2.2. Методи дослідження**

**2.2.1. Вивчення морфології плаценти.** Методи дослідження, використанні в роботі, приведені в табл. 2.3. Дослідження плацент породіль і тварин починалося з огляду, потім відсікалася її пуповина та плідні оболонки. Далі у роботі розглядалися: материнська та плодова поверхні, пупковий канатик, оболонки, був визначений вигляд плаценти на розрізі. При описанні плодової поверхні плаценти увага зверталася на її забарвлення, наявність або відсутність гематом, валика, обідка, варикозного розширення вен, кіст, набряку, осередкових ущільнень, пухлин. Під час огляду плодових оболонок констатувалася їх товщина, колір, включення, дані про набряк, наявність слідів меконію, крові та ін. Під час дослідження пупкового канатику визначалася його довжина, діаметр, місце прикріплення до плаценти. Крім того, фіксувалися наявність або відсутність набряку, тромбозу судин, істинних та несправжніх вузлів, гематом, пошкоджень та варикозного розширення вен.

Огляд материнської поверхні давав уяву про форму плаценти, наявність або відсутність додаткових часток, особливості борозни, наявність інфарктів, згустків крові та їх кількості, а також про кровонаповнення досліджуваної поверхні. Під час дослідження вигляду плаценти на розрізі зверталася увага на кровонаповнення, розподіл забарвлення тканини на шари, наявність інфарктів та кіст.

До морфометричних показників відносили: масу плацент, її розміри, довжина пупкового канатику; при дослідженні експериментального матеріалу також і 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.

Товщину плодової і материнської частини плаценти вимірювали на поперекових зрізах макропрепаратів з використанням розміченої товстої

**Методи дослідження, які використовувалися для вивчення морфо–функціонального стану плаценти**

№ з/п	Методи дослідження (спосіб фарбування та вивчення)	
1	Оглядова мікроскопія	гематоксилін і еозин
2	макромікроскопічний метод (органометрія, мікрометрія, гістометрія, комп'ютерна мікроденситометрія)	морфометрія, кількісний, візуальний (фарбування за Маллорі)
3	гістохімічне виявлення глікозаміногліканів	фарбування альціановим синім з критичною концентрацією $MgCl_2$ 0,6 М
4	гістохімічне виявлення глікопротеїдів	ШІК–реакція (пряма реакція, після обробки зрізів фенілгідразинном, діастазою, пепсином і кислотним гідролізом)
5	лектиністохімічне виявлення рецепторів до лектину арахіса, сої, пшениці, кори бузини чорної, сочевиці, ікри окуня, конкановаліну колагенів III, V, VI типів	Пряма реакція з кон'югантами і в присутності відповідного вуглеводу–інгібітору
6	гістохімічне виявлення АТФ–ази	метод Вахштейна-Мейзеля
7	гістохімічне виявлення глікогену	за Бестом
8	виявлення РНК	за Браше
9	імуногістохімічне виявлення $CD8^+$ , $CD5^+$ і колагену IV типу	пряма реакція з відповідними моноклональними антитілами з подальшою візуалізацією LSAB2
10	Імпрегнація сріблом для виявлення колагену I і III типів	за Лейдлоу

голки. Товщину зон плаценти експериментальних тварин вимірювали за допомогою окуляр–мікрометру після фарбування зрізів за Бестом.

Для гістологічного дослідження брали кусочки плаценти породіль 2x2 см з центральної зони плаценти, а плаценти тварин забиралися повністю. Отриманий матеріал від людини фіксували в 10 % нейтральному формаліні (рН 7,0) при кімнатній температурі протягом 5–6 діб, або у рідині Карнуа. Анатоомо–експериментальний матеріал фіксували в розчині Буена, абсолютному спирті і Карнуа. Кріо-шматочки зберігалися у випарах рідкого азоту. Здійснювали проводку матеріала через спирти висхідній концентрації, починаючи з 40 % етилового спирту. Виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5–6 мкм. З блоку виготовляли 150–200 серійних зрізів.

Для оглядової мікроскопії проводили фарбування 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 10000мкм<sup>2</sup> методом комп'ютерної мікроденситометрії, із використанням цифрових копій зображення (комп'ютерна програма „Відеотест – Размер 5.0”).

Проводили гістометрію – підраховували відносну площу, що припадає на відкладання фібриноїду, материнські лакуни, плодові судини і сполучнотканинну строму трабекул плаценти щурів за методикою І. М. Лебедевої [133].

Для вивчення розподілу фібриноїду фібринового і матриксного типу гістологічні зрізи фарбували за Маллорі. Фібриноїдний композит – однорідна склоподібна субстанція, яка фарбується по Маллорі в блакитний колір, тоді як фібрин має волокнисту або зернисту структуру і фарбується у червоний колір [71, 141].

Для вивчення композиту фібриноїдну фето–плацентарного бар'єру гістологічні препарати фарбували фосфорно–вольфрамовим гематоксиліном

за Маллорі, використовували лектингістохімічний метод для якісного і кількісного аналізу компонентів фібриноїду (табл. 2.4).

Для специфічного виявлення вуглеводного компоненту фібрину, який має залишки сіалової кислоти використовували лектин кори бузини чорної (SNA) [145, 412].  $\beta_1$ -інтегрин має вуглеводний компонент також споріднений до рецепторів лектину кори бузини чорної (SNA) [391]. Для виявлення танесцину – протеїну, що належать до складу фібриноїдних відкладань і виявляє велику спорідненість до фіколінів – лектинів які зв'язуються з N-ацетілглюкозаміновими залишками, ідентифікують по вуглеводними залишками лектину пшениці (WGA) [296]. До вуглеводів із кінцевими залишками C1cNac (WGA) проявляє тропність також білок аннексин [282].  $\alpha$ EC домени фібриноїду є лігандами для вуглеводних компонентів білків плазматичних мембран клітин, тому по характеру лектинрецепторного профілю поверхні цитоплазматичної мембрани лімфоцитів, що виявляються в товщі фібриноїдних депозитів, можливо судити про селективну адсорбцію окремих субпопуляцій лімфоцитів [413]. Сорбція імуноглобулінів і імуних комплексів в фібриноїдних масах діагностується SBA<sup>+</sup>-відкладаннями, тому що вуглеводні залишки конститутивних фрагментів імуноглобулінів проявляють специфічність до лектину сої (SBA) [399]. Ламінін має вуглеводний компонент, що специфічно зв'язується з рецепторами Ulex europaeus (UEA) – лектином дроку європейського, який має вуглеводний залишок Fucal-2Gal та ідентичний лектину ікри окуня [342]. Специфічними маркерами до вуглеводного компоненту фібронектину є лектин арахісу (PNA), що має Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\alpha$  залишки [363]. Аналіз результатів реакцій проводили напівкількісним методом: +++ – темно-коричневі відкладання ; ++ – коричневі; + – світлокоричневі; 0 – відсутність реакції.

**Структура рецепторів речовин фібриноїду та їх рецепторів–лігандів на клітинах–мішенях**

Речовина фібриноїда	Вуглеводний залишок рецептору речовини фібриноїду	Вуглеводний залишок рецептору–ліганду на поверхні клітини–мішені	
фібрин	Nac	GalNac ClcNac Nac	NK, цитотоксичні лімфоцити, Т–лімфоцити, В–лімфоцити, моноцити
$\beta_1$ –інтегрин	Nac	GalNac ClcNac Nac	NK, цитотоксичні лімфоцити, Т, В–лімфоцити, моноцити
фібронектин	$\text{Gal}\beta_1\text{–}3\text{GalNac}\alpha$	Gal(31 1,3GalNac1 Nac	імунологічне незрілі лімфоцити макрофаги Т–лімфоцити, активовані, Т–лімфоцити пам'яті, NK, макрофаги В–лімфоцити
тенасцин	ClcNac	GalNac ClcNac Nac	NK, Т– лімфоцити, активовані, NK, В–лімфоцити
аннексин	ClcNac	GalNac ClcNac Nac	NK, Т–лімфоцити, активовані, NK, В–лімфоцити
ламінін*	Fucal–2Gal	GalNac ClcNac GalNac	NK, Т– лімфоцити активовані, Т–лімфоцити CD8 <sup>+</sup>

Примітка.

\* – отримано патент на корисну модель по виявленню ламініну в гістологічних препаратах лектином ікри окуня, чим забезпечується спрощення та специфічність диференціювання ламініну в гістологічних препаратах [60].

Для вивчення особливостей експресії локалізації колагенів в плацентарних структурах проводили імпрегнацію сріблом на парафінових зрізах тканини завтовшки 5 мкм за Лейдлоу [174]. Інтерстиціальні колагени становлять 95% всіх колагенів сполучної тканини, серед яких домінуючим є колаген I типу, тому при огляді результатів реакції імпрегнації сріблом, можливо вважати, що коричневий колір отримує саме колаген I типу, а чорний – колаген III типу. Лектингістохімічним методом досліджували розподіл колагенів III, V і VI типів з використанням комерційного набору „Лектинтест” (м. Львів). Інтерстиціальні колагени I і III типів мають у своєму складі глікопротеїни, вуглеводні залишки яких є спорідненими до лектину окуня *Perca fluviatilis* (PFA) [245, 413]. Диференціювання колагену III типу проводили по виявленню рецепторів до лектину *Perca fluviatilis* з попереднім проведенням кислотного гідролізу по Qintarelli, з урахуванням кислотостійкості цього колагену [202]. Колаген V типу визначали по наявності на його вуглеводних компонентах рецепторів до лектину *Glycine max* (SBA) [403]. Колаген VI типу диференціювали по наявності у його складі рецептору 1251, спорідненого до лектину *Lens culinaris* (LCA) [314]. Для імуногістохімічного дослідження колагену IV типу використовували зрізи товщиною 5 мкм. Колаген IV типу виявляли з використанням первинних антитіл (DAKO) і системи візуалізації LSAB (Labelled Streptavidin–Biotin) (n=40) (табл. 2.5).

Аналіз результатів гістологічної, лектингістохімічних та імуногістохімічної реакцій проводили напівкількісним методом за чотирьохбальною системою: +++ – інтенсивна реакція; ++ – помірна; + – слабка, або непостійного характеру; 0 – відсутність реакції.

Для дослідження відкладень антирезусних імунних комплексів на поверхні ворсин цитотрофобласту застосовували лектингістохімічний метод з використанням лектину еритроаглютинину [365]. Кількісну оцінку результатів лектингістохімічної реакції (вимірювання площі, яку займають антирезусні імунні комплекси на 10000 мкм<sup>2</sup>, щільність нашарувань)



проводили методом комп'ютерної морфометрії та мікроденситометрії. Для цього спочатку отримували цифрові копії оптичного зображення ділянок мікроскопічних препаратів. Потім цифрові копії зображення аналізували за допомогою ліцензійної копії комп'ютерної програми „Відеотест – Размер 5.0” (ООО Видеотест, Россия). Підраховували питому площу об'єкту і денситометричні параметр – оптичну щільність.

Таблиця 2.5

**Використані способи виявлення колагенів в плаценті**

№ з/п	Тип колагену	Спосіб
1	I	Імпрегнація сріблом за Лейдлоу
2	III	1. Імпрегнація сріблом за Лейдлоу 2. Лектингістохімічний спосіб з використанням лектину ікри окуня (PFA) після кислотного гідролізу*
3	IV	Імуногістохімічний з використанням первинних антитіл (ДАКО) **
4	V	Лектингістохімічний – з використанням лектину сої (SBA)
5	IV	Лектингістохімічний спосіб з використанням лектину сочевиці (LCA)

Примітки:

1. \* – отримано патент на корисну модель, результатом якої є спрощення та специфічність диференціювання колагену III типу в гістологічних препаратах [63 ].
2. \*\* – реакція виконана згідно програмі сумісних наукових досліджень кафедри нормальної анатомії та інституту клінічної патології Запорізького державного медичного університету на 2007 рік.

**2.2.2. Способи вивчення будови лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою.** Для вивчення дендритних клітин лімфоїдної тканини

асоційованої з плацентою на криостатних зрізах товщиною 10 мкм виявляли дендритні клітини за допомогою реакції на АТФ-фазу (за методом Вахштейна–Мейзеля) [78]. Дендритні клітини мають високу активність АТФ-ази, тому що від активності АТФ-залежної протонної помпи залежить поступове зниження рН в ендосомах і лізосомах, активація протеаз при ендоцитозі антигенів [242, 402]. Інші клітини плаценти виявляють помірну або низьку активність АТФ-ази. Морфо-функціональний стан дендритних клітин оцінювали: по кількості клітин на одиницю площі (100000 мкм<sup>2</sup>); середньому числу відростків, що приходяться на одну клітину; довжині та товщині відростків (вимірювання окуляр-мікрометром); рівню активності АТФ-ази по оптичній щільності; абсолютній площі, яку займає АТФ-позитивний матеріал на 100000 мкм<sup>2</sup>. Кількісну оцінку результатів гістохімічної реакції проводили методом комп'ютерної мікроденситометрії, із використанням цифрових копій зображення, місць специфічного випадіння коричнево-чорних осадів. Контроль реакції проводили з гістологічними препаратами багатими на АТФ-азу.

Одночасно, одним із надійних методів ідентифікації дендритних клітин, макрофагів може бути лектингістохімічний метод по виявленню на поверхні цитоплазматичних мембран клітин рецепторів з кінцевими манозоутримуючими залишками, що проявляють спорідненість до лектину сочевиці (LCA) і конконоваліну А (Con A) [35, 334]. З літературних джерел відомо, що дендритні клітини фіксують антигени рецепторами для манози [402], тому LCA<sup>+</sup>-дендритні клітини можливо вважати дозрілими високоактивними, готовими до презентації антигену клітинами. Способи вивчення клітин лектингістохімічним методом наведено у табл. 2.6.

Для кількісного і якісного вивчення лімфоцитів плаценти, використовуючи морфометричну сітку С.Б. Стефанова, підраховували загальну кількість лімфоцитів в децидуальній тканині матки і в стромі ворсин хоріальної частини плаценти на умовну одиницю площі 10000 мкм<sup>2</sup> при імерсійному збільшенні мікроскопа (об. 100, ок.10) [1, 207].

**Лектини та їх вуглеводна специфічність, що використовувались для вивчення лімфоїдної тканини,  
асоційованої з плацентою**

№ з/п	Назва лектину	Спорідненість лектину до вуглеводного рецептору - ліганду	Тип клітин специфічний до лектину
1	конканавалін А (Conavalia ensiformis) ConA	$\alpha\text{Man}>\text{Dgal}$	макрофаги, антигенпрезентуючі клітини
2	лектин із насіння сочевиці (Lens culinaris L.) LCA	$\alpha\text{Man}>\alpha\text{Glc}$	антиген презентуючі клітини
3	лектин із насіння сочевиці (Lens culinaris L.) LCA	$\alpha\text{Man}>\alpha\text{Glc}$	макрофаги, антигенпрезентуючі клітини
4	лектин із насіння арахіса (Arachis hypogaea L.) PNA	$\beta\text{-D-Gal}\rightarrow 3 \text{ DGal}$ NAcD-галактоза	імунологічно незрілі лімфоцити
5	лектин виноградного слимака (Helix pomatia) HPA	$\alpha\text{NAcDGal}$	цитотоксичні лімфоцити
6	лектин із насіння сої (Glycine hispada) SBA	NAcDGal	B-лімфоцити*
7	Лектин кори бузини чорної (Sambucus nigra L.) SNA	Neu 5Ac/2 $\rightarrow$ 6Gal	B-лімфоцити

Примітка.

1. \* – Отримано деклараційний патент на корисну модель на використання лектину кори бузини чорної (SNA) для специфічного виявлення B-лімфоцитів в гістологічних зрізах, що забезпечується спрощення та специфічність диференціювання B-лімфоцитів в гістологічних препаратах [59].

Для виявлення натуральних кіллерів використовували альціанове забарвлення (0,6М MgCl<sub>2</sub>) з дофарбовуванням ядер гематоксином [33].

Для вивчення розподілу плазматичних клітин проводили фарбування за Браше з постановкою контролю з РНК-азою.

Для виявлення лімфоцитів, які фенотипічно розрізняються за вуглеводними залишками, проводили дослідження із застосуванням лектинів арахіса, сої та слимака, використовуючи стандартні набори „Лектинтест” (м. Львів). Для виявлення імунологічно незрілих лімфоцитів обробку гістологічних зрізів проводили кон’югатом лектин арахіса–пероксидаза хрину (PNA–HRP) [395]; для виявлення цитотоксичних лімфоцитів – кон’югатом лектин слимака–пероксидаза хрину (HLP–HRP) [310, 380, 405]; для виявлення стовбурових клітин і В–лімфоцитів – кон’югатом лектин сої–пероксидаза хрину (SBA–HRP) [178, 399]. Гістохімічну реакцію вважали позитивною при наявності бензидинової мітки на поверхні цитоплазматичних мембран.

Для контролю специфічності гістохімічних реакцій зрізи обробляють лектином в присутності 0,5–1,0 ммоль/л відповідного вуглевода–інгібітора, виключають із схеми обробки препаратів один із компонентів (лектин, пероксидазу хрону, діамінобензидин) або обробляють гістологічні зрізи лектинами після їх попередньої інкубації у 1 % розчині HIO<sub>4</sub> протягом 30 хв. при цьому відбувається окислення глікокон’югатів.

При виконанні гістохімічних реакцій з використанням лектинів необхідно враховувати, що лектини не дозволяють диференціювати різні типи макромолекул, які несуть однакові вуглеводні детермінанти [146]. Комбінація різних методичних підходів, очевидно, представляється тим оптимальним варіантом, який слід використовувати для дослідження лімфоїдної тканини асоційованої з плацентою.

Імуногістохімічний метод дозволяє ідентифікувати антигенні детермінанти клітин на основі специфічної взаємодії антигену та антитіла, що визначається на світлооптичному рівні. Тому для дослідження популяції цитотоксичних лімфоцитів в плаценті аналізували рівень експресії маркера

CD8 на лімфоцитах (n=50); популяції В<sub>1</sub>-лімфоцитів – маркер CD5 (n=75) в імуногістохімічних реакціях з моноклональними антитілами виробника DakoCytomation (Denmark–USA). Матеріал фіксували у нейтральному 10 % формаліні з наступним проведенням теплової індукції антигенного повернення [142]. Зрізи товщиною 5 мкм наносили на скло, оброблені адгезивною рідиною, згодом депарафінізували згідно прийнятим стандартам. Демаскування антигенів проводили шляхом нагрівання зрізів у цитратному буфері з рН=6,0, на водяній лазні протягом 30 хвилин після досягнення в буфері температури 98-99° С. Використовували стрептавідинбіотинову систему візуалізації антитіл LSAB2 (пероксидазна мітка + діамінобензидин) виробника DakoCytomation (Denmark–USA). Імуногістохімічне вивчення розподілу CD8<sup>+</sup> і CD5<sup>+</sup>-лімфоцитів проведено згідно програмі сумісних наукових досліджень кафедри нормальної анатомії та інституту клінічної патології Запорізького державного медичного університету на 2007 рік.

Мікрофотографування досліджуваних об'єктів виконано на відео системі „Aksiolap” (“Carle Seis”, Німеччина).

Облік морфологічних ознак проводили методом морфологічного урахування структур за С.Б. Стефановим [208]. Статистична обробка отриманих числових результатів проводилася методами варіаційного і кореляційного аналізів з використанням таблиць С.Б. Стрелкова. Для перевірки наявності зв'язку між перемінними, які були отримані застосували кореляційний аналіз (коефіцієнт кореляції Пірсона) [1]. Достовірність різниці між групами оцінювали за методом Стьюдента–Фишера для порогу вірогідності результатів не менше 95%, що є загальноприйнятою в біологічних і медичних розрахунках (p<0,05).

### РОЗДІЛ 3

#### **ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ПЛАЦЕНТИ ПОРОДІЛЬ З ФІЗІОЛОГІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ВАГІТНОСТІ, ВАГІТНІСТЮ ЯКА БУЛА УСКЛАДНЕНА АНТИГЕННОЮ ДІЄЮ У ТРЕТЬОМУ ПЕРІОДУ ВАГІТНОСТІ ТА РЕЗУС–НЕСУМІСНІСТЮ**

При аналізі забарвлення плодової поверхні плацент першої групи жінок – з антигенним впливом і другої – групи порівняння (жінок з фізіологічним перебігом вагітності) відзначено, що колір хоріонічної пластинки плацент в першій групі відрізнявся значною різноманітністю. В більшості випадків відзначався блакитний колір (60 %), в 15 % випадків – жовтуватий (після перенесеного ГРЗ, наявності кандидозу, ангіни, хронічного аднекситу, пієлонефриту) і в 5 % – сірувато–білий і зелений (в випадках підтвердженої хламідійної інфекції, наявності бактеріального вагініту, виразки шлунка). В групі контролю основна кількість плацент (80 %) мала блакитний колір, сірувато–білий колір зустрівся лише в 20 % випадків.

В крайових зонах плацент першої групи жінок в підхоріонічному просторі локалізувалися гематоми. Вони мали розміри від 1x1 до 2x3 см і реєструвалися в групі з підозрою на хронічний інфекційний процес у вагітної в два рази частіше, ніж в групі порівняння.

Валик у вигляді напівкільця завширшки до 0,5–0,7 см визначався на краю плодової поверхні лише в трьох випадках першої групи породіль – при підтвердженій хламідійній інфекції (в групі порівняння він не виявлявся) (рис. 3.1.а).

На плодовій поверхні плацент першої групи жінок в два рази рідше, ніж в групі порівняння (відповідно 10 % проти 20 %) визначався обід у вигляді білуватої смуги, яка частково оточувала периферичні відділи плаценти. Причому оболонки в цих випадках відходили від внутрішньої поверхні

обідка. Такі плаценти були характерні для жінок з наявністю рецидиву хронічної вірусної інфекції, наприклад – герпетична інфекція, або ГРЗ.

Відзначений один випадок варикозного розширення вен плодової поверхні в першій групі дослідження. Вени виглядали при цьому звивистими, нерівномірно розширеними, повнокровними – після перенесеного грипу з високою температурою (рис. 3.1.б).

Набряк хоріонічної пластинки макроскопічно реєструвався лише в одному посліді першої групи спостереження. Оболонка при цьому була потовщеною (в групі порівняння – випадків набряку не виявлено). Такий випадок був у жінки з діагнозом – підозри на хламідійну інфекцію.

Прикріплення пупкового канатика в першій групі жінок в 30 % випадків було крайовим (в групі порівняння цей показник склав 10 %).

При огляді материнської поверхні плацент жінок, з інфекційним процесом у жінок в третьому триместрі вагітності, звертало на себе увагу те, що частіше реєструвалася неправильна форма плацент. Товщина, розміри і розташування часточок відрізнялися значною варіабельністю.

Додаткові частки в першій групі породіль були в одному випадку – у вагітної жінки була вітряна віспа в останньому триместрі.

Аналіз глибини борозен материнської поверхні плацент першої групи показав, що в більшості випадків вони були глибші, ніж в групі порівняння, так як товщина плацент від жінок з діагнозом – інфекційний процес, була більша. В першій групі борозни реєструвалися в чотири рази частіше, ніж в контролі (40 % проти 10 %) (рис. 3.2).

Плодові поверхні плацент третьої групи (жінки з резус–несумісністю) мали доволі часто білястий колір. В 20 % випадків виявлялися гематоми невеликих розмірів – 1x1 см.

На краю плодової поверхні плацент третьої групи жінок доволі часто визначався валик і обід білого кольору. Майже в кожному випадку виявляється варикозне розширення вен плодової поверхні в третій групі

дослідження. Вени виглядали при цьому звивистими, нерівномірно розширеними, повнокровними, набряклими.

Рис. 3.1. Макроперепарат плаценти: а) підозра на хламідійну інфекцію у вагітної, валик у вигляді напівкільця на плодовій поверхні плаценти; б) варикозне розширення вен з боку плодової поверхні плаценти породіллі, яка перенесла грип в третьому періоді вагітності; в) плацента другої групи порівняння.

Прикріплення пупкового канатика в групі з ізоімунним конфліктом по резус-фактору майже завжди було нецентральною. Материнські поверхні плацент часто мали неправильну форму. Товщина, розміри і розташування часточок відрізнялися значною варіабельністю. Часточки мали більш випуклу поверхню, ніж в групі порівняння.

Додаткові частки в третій групі породіль зареєстровані не були. Борозни мали в порівнянні з групою контролю більшу глибину. Білі інфаркти зустрічалися в кожному третьому випадку. Згустки крові на материнській поверхні були свіжими і в значній кількості по всій поверхні.

Аналіз стану плодових оболонок першої групи жінок – з вірогідним антигенним впливом, і групи порівняння, показав, що амніон основної групи



дослідження частіше характеризувався як тонкий (80 % проти 60 % групи контролю). Колір оболонок у всіх випадках досліджуваних груп був рожевим з включеннями крові. Помірно виражений набряк відзначався в 10 % випадків в першій групі (в контрольній групі набряк амніону макроскопічно не реєструвався). Оболонки при цьому ставали товстими, втрачали свою прозорість, важко розрізалися.

Білі інфаркти щільної консистенції, біло–жовтого кольору, з чіткими контурами зі сторони материнської поверхні реєструвалися частіше в плацентах першої групи (20 %, проти 10 % в контролі). Звичайно вони мали неправильну форму, були поодинокі, мали щільну консистенцію, розміри 1,5x1,5 см, локалізувалися, переважно, в крайових зонах плаценти.

Згустки крові на материнській поверхні плаценти в першій групі були як свіжими, так і застарілими. Відмічалось їх значне збільшення (20 % проти 10 % в контролі). У групі з ознаками припустимої антигенної дії на материнський організм у третьому періоді в деяких випадках реєструвалися субхоріонічні гематоми (вітряна віспа і грип протягом вагітності) (рис. 3.2).

Рис. 3.2. Макропрепарат плаценти:

1. вид з боку материнської поверхні: а) нерівномірна товщина часточок, нерівномірна глибина борозн плаценти породіллі з інфекційним процесом у вагітної; б) плацента жінки з фізіологічним перебігом вагітності;

2. вид з плодової поверхні плаценти: а) плацента породіллі з резус–несумісністю; б) група порівняння, плацента з вогнищами повнокров'я.

Кровонаповнення базальної поверхні плацент у більшості випадків першої групи було нерівномірним. Дифузне повнокров'я відзначене в трьох випадках при вірусних захворюваннях вагітної (грип, ГРВЗ).

В групі порівняння відзначене помірне кровонаповнення. Вигляд поверхні поперекового розрізу плацент досліджуваних груп показав, що помірне кровонаповнення тканини зустрічалось в першій групі в 50 % випадків (проти 20 % випадків в групі порівняння), нерівномірне – у 10 % (30 % – в контролі), вогнища повнокров'я відзначалися в три рази частіше, ніж в групі порівняння (30 % проти 10 %).

Вигляд поверхні розрізу плацент досліджуваної третьої групи (резус–несумісність) показав, що кровонаповнення тканини було помірне, іноді виявлялися вогнища повнокров'я (див. рис. 3.2).

Наявність кіст в плацентах всіх досліджуваних груп не відзначено.

Порівняльний аналіз маси плодів, плацент і плацентарно–плодового коефіцієнта в першій групі жінок – з вірогідним антигенним впливом і другій – групі порівняння представлено в табл. 3.1. З даних таблиці виходить, що маса плацент мали вірогідно більшу величину в групі з можливою антигенною дією у третьому періоді вагітності. При цьому маса плодів в першій групі була вірогідно менше, ніж в групі порівняння.

Морфометричні параметри плодів, плацент і плацентарно–плодові коефіцієнти третьої дослідної групи плацент (резус–несумісність між материнським і плідним організмами) і четвертої – групою порівняння, наведено в табл. 3.1.

З даних таблиці виходить, що маса плацент мала меншу величину в групі з ізоімунним конфліктом по резус–фактору.

Таблиця 3.1

**Показники маси плодів; маси, площі плацент; довжини пуповини, плацентарно–  
плодового коефіцієнту (ППК) при антигенному впливу на організм вагітної жінки, при резус–  
несумісності та в групах порівняння (M±m)**

<b>Параметри</b>	1 група	2 група	3 група	4 група
Маса плода (г)	3327,5±51,30*	3303,00±59,15	3457,6±77,85*	3297,3±47,26
Маса плаценти (г)	506,1±11,58*	486,0±16,41	500,4±46,73	502,0±9,62
ППК	0,15	0,15	0,14	0,15
Довжина плоду (см)	51,80±0,29	51,61±0,30	52,64±0,62	51,61±0,30
Площа плаценти (мм <sup>2</sup> )	320,3±15,77	359,8±25,80	349,50±1,66	331,98±14,71
Довжина пуповини (см)	57,6±0,99	58,2±3,24	58,95±1,95	57,91±0,92

Примітка.

\* - символ означає–  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем.

Товщина материнської частини плаценти, особливо, зростає в третій групі спостереження (резус–несумісність); товщина плодової частини збільшується, в порівнянні з контролями, в першій групі (рис. 3.3.1) (вірогідний інфекційний процес у вагітних протягом третього періоду вагітності) і у вагітних з резус–несумісністю (рис. 3.3.2).

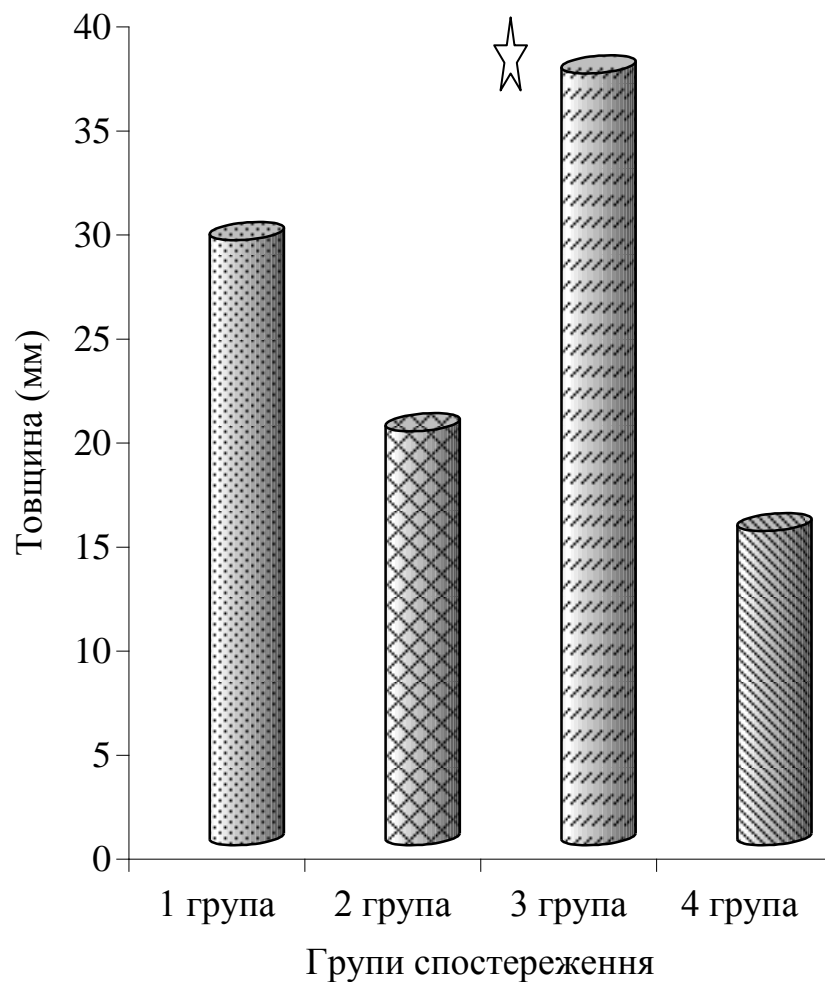


Рис. 3.3 1. Товщина основної відпадної оболонки плаценти породіль ( $M \pm m$ ).

Примітка. ☆ - символ означає -результат статистично достовірний.

При дослідженні морфологічних особливостей хоріонічної пластинки плацент першої групи жінок відзначено, що остання, в основному, була представлена, в головному, колагеновими волокнами. Вогнища деструкції хоріонічної пластинки у вигляді некрозу, скупчень клітин з ознаками деструкції були більш виражені в першій групі. Так, у 10 % плацент першої групи відзначені вогнища некрозу, тоді як у групі контролю в два рази рідше.

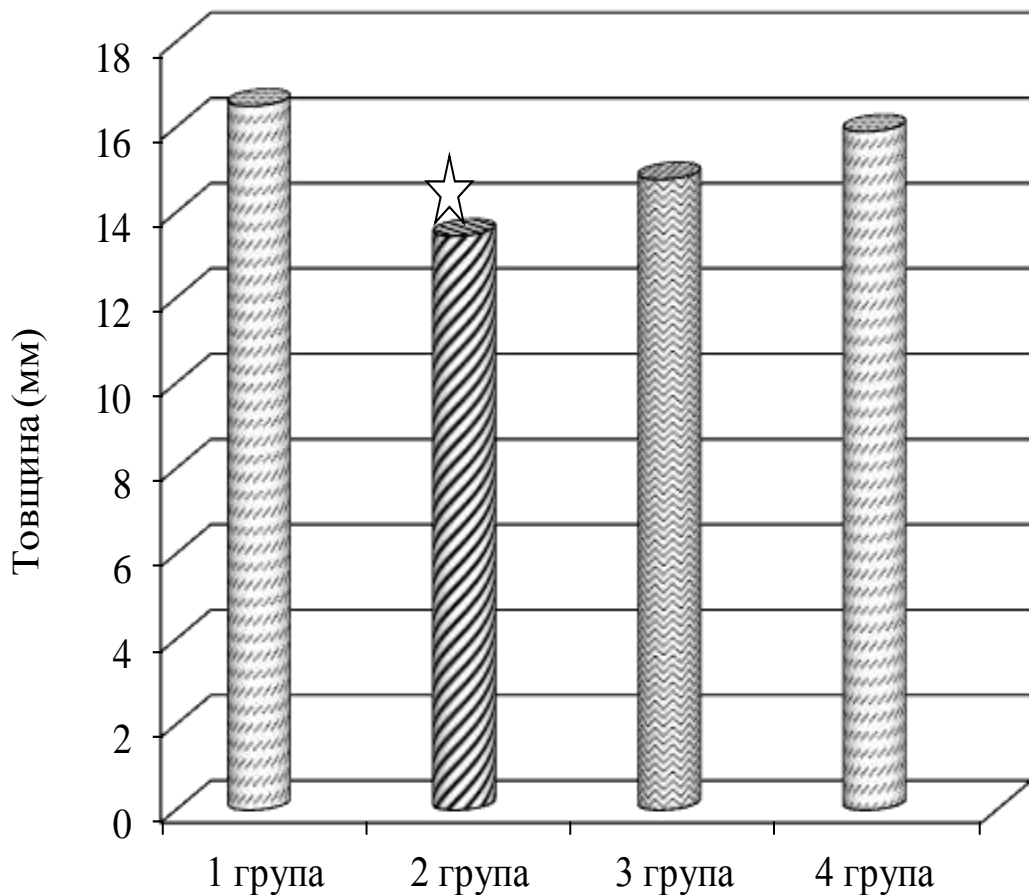


Рис. 3.3.2. Товщина плодової частини плаценти (M±m)  
Примітка. ☆ - символ означає -результат статистично достовірний.

Повнокров'я судин хоріонічної пластинки частіше реєструвалося і було більш виражене в першій групі спостереження (від помірного в 10 % випадків при хронічних інфекціях вагітних до різко повнокровних судин у 70 % випадків – при гострій вірусній інфекції – грип на 28 тиждень вагітності). Просвіти таких судин були розширені і заповнені еритроцитами.

Окремі з них містили червоні тромби. У групі порівняння в половині випадків відзначалося помірне кровонаповнення. В 20 % плацент першої групи у підхоріонічному просторі відзначена наявність червоних тромбів, що склалися з еритроцитів, тромбоцитів, фібрину.

Привертає увагу в групі жінок з антигенною дією наявність у товщі хоріонічної пластинки осередків лейкоцито–лімфоцитарних інфільтратів (75 %, проти 40 % у контролі). Лімфоцити і нейтрофіли розташовувалися дифузно в стромі хоріонічної пластинки, або утворювали вогнищеві, неправильної форми інфільтрати. Інфільтрати розташовувалися як поблизу шару фібриноїду Лангханса, так і ближче до амніотичної оболонки, без якоїсь закономірності. Шар Лангханса, представлений фібриноїдом, відокремлює хоріонічну пластинку від міжворсинчатого простору та у більшості плацент першої групи спостереження є потовщеним (у 80 % випадків, проти 45 % у контролі). При ізоімунному конфлікті між матір'ю і плодом, шар Лангханса, представлений товстим шаром фібриноїда, який в більшості випадків був потовщений, в порівнянні з контролем. Відкладення кальцію виявлялось в 10 % випадків.

Хоріонічна пластинка плацент третьої групи жінок завжди має нерівномірну товщину. Набряк хоріонічної пластинки не зареєстровано. Повнокров'я судин хоріонічної пластинки спостерігається постійно. У товщі хоріонічної пластинки плацент визначаються в 70 % скупчення лейкоцитів, макрофагів і лімфоцитів. Просвіти судин розширені і заповнені еритроцитами. У 80 % плацент в підхоріонічному просторі виявляються червоні тромби і відкладання фібриноїду в значній кількості, що є специфічною ознакою плацент третьої групи і не відмічається в першій групі спостереження (рис. 3.4).

Рис. 3.4. Хоріонічна пластинка плацент: а) породіль з фізіологічним перебігом вагітності; б) з інфекційним процесом протягом третього періоду вагітності; в) з резус–несумісністю:

1. хоріонічна пластинка;
2. шар Лангханса;
3. підхоріонічний простір.

Фарбування за Маллорі. О. 10, Об. 10.

Базальна пластинка плацент жінок першої групи складається з великих децидуальних клітин, поодиноких фіброцитів, сполучнотканинних волокон, оточених яскраво–рожевим фібриноїдом. При порівнянні гістологічних особливостей базальної пластинки першої групи і другої групи спостереження відзначено, що більшість плацент першої групи (95 %) мають осередкові скупчення лімфоцито–макрофагальних клітин. В групі порівняння вони також є, але розташовуються дифузно, навколо якірних ворсин (рис. 3.5).

Набряк строми базальної пластинки плацент у вигляді розволокнення волокон відмічається частіше в першій групі. Відкладення кальцію, пофарбованого у фіолетовий колір, у базальній пластинці плацент першої групи зустрічаються частіше на 20 %.

Основна відпадна оболонка плацент третьої групи рівномірно кровонаповнена і містить велику кількість яскраво-рожевого фібриноїду. При порівнянні особливостей базальної пластинки третьої і контрольної четвертої групи відзначено, що в більшості випадків в плацентах третьої групи (90 %) виявлені скупчення лімфоцитів, з 5–9 клітин, які розташовані ближче до краю, що відокремлювався від стінок матки.

Дослідження міжворсинчастого простору плацент жінок з інфекційним процесом, показало неоднорідний його характер: разом з нормальними чи розширеними інтервілезними проміжками спостерігаються ділянки зі значним звуженням міжворсинчастого простору. Так, виявляються ділянки, представлені скупченнями еритроцитів, фрагментами десквамованих клітин епітелію, масами фібриноїду, лейкоцитарно-лімфоцитарними скупченнями (рис. 3.6).

Поряд з цим, вільні від різноманітних включень інтервілезні проміжки, займають досить велику площу (рис. 3.7.1). Абсолютна площа, що припадає на лакуни в першій групі жінок становить  $445,72 \pm 45,58 \text{ мм}^2$  в другій групі спостереження –  $524,82 \pm 9,68 \text{ мм}^2$ . Звуження відстані між ворсинами відзначається в ділянках проліферації кінцевих відділів ворсинчастого хоріона по периферії плаценти, але не в центрі. Виражена проліферація термінальних ворсин реєструється в плацентах першої і другої групи у однакових випадках у вигляді синцитіальних вузлів. Синцитіальні вузли займають  $155,96 \pm 7,85 \text{ мм}^2$  площі, в другій групі цей показник становить  $166,48 \pm 19,21 \text{ мм}^2$  (рис. 3.7.2).



Рис. 3.5. Основна відпадна оболонка плаценти породіль, вагітність у яких була ускладнена інфекційним процесом протягом третього періоду вагітності. Лімфоцитарно–макрофагальні інфільтрати по вільному краю відпадної оболонки. Гематоксилін і еозин. Ок.10, Об. 10.

Дослідження міжворсинчастого простору плацент третьої групи спостереження показало його звуження, або розширення в порівнянні з контролем, особливо серед термінальних ворсин (рис. 3.8). Міжворсинчатий простір становить  $503,51 \pm 45,86$  мм<sup>2</sup> абсолютної площі, в четвертій групі –  $445,16 \pm 52,45$  мм<sup>2</sup>. Часто спостерігається утворення синцитіальних бруньок, особливо по периферії плаценти. Одночасно зменшується площа, що припадає на клітини синцитіотрообласту і строму ворсин.

Рис. 3.6. Основна відпадна оболонка плаценти породіль:

- а) з фізіологічним перебігом вагітності;
- б) з резус–несумісністю.

Накопичення фібриноїдних відкладень. Фарбування за Маллорі. Ок.10, Об. 10.

Абсолютна площа, що припадає на синцитіальні вузли в третій групі (резус–несумісність) становить  $152,59 \pm 16,27 \text{ мм}^2$ , в контролі (четверта група) –  $174,19 \pm 15,29 \text{ мм}^2$ . В центрі ядер синцитію виявляються лімфоцити малого діаметру (рис. 3.9). Велика кількість термінальних ворсин не має синцитіального покриву, але це не призводить до стоншення гемато–плацентарного бар'єру, тому що такі ділянки закриваються масивними фібриноїдними депозитами.

Відкладення фібриноїду у першій групі плацент породіль в більшій інтенсивності, ніж в групі порівняння.

Накопичення фібриноїду рожевого кольору в плацентах третьої групи дослідження виявляється в кожному випадку. Фібриноїд, при цьому, містить значну кількість лімфоцитів материнського походження, як і в плацентах першої групи.

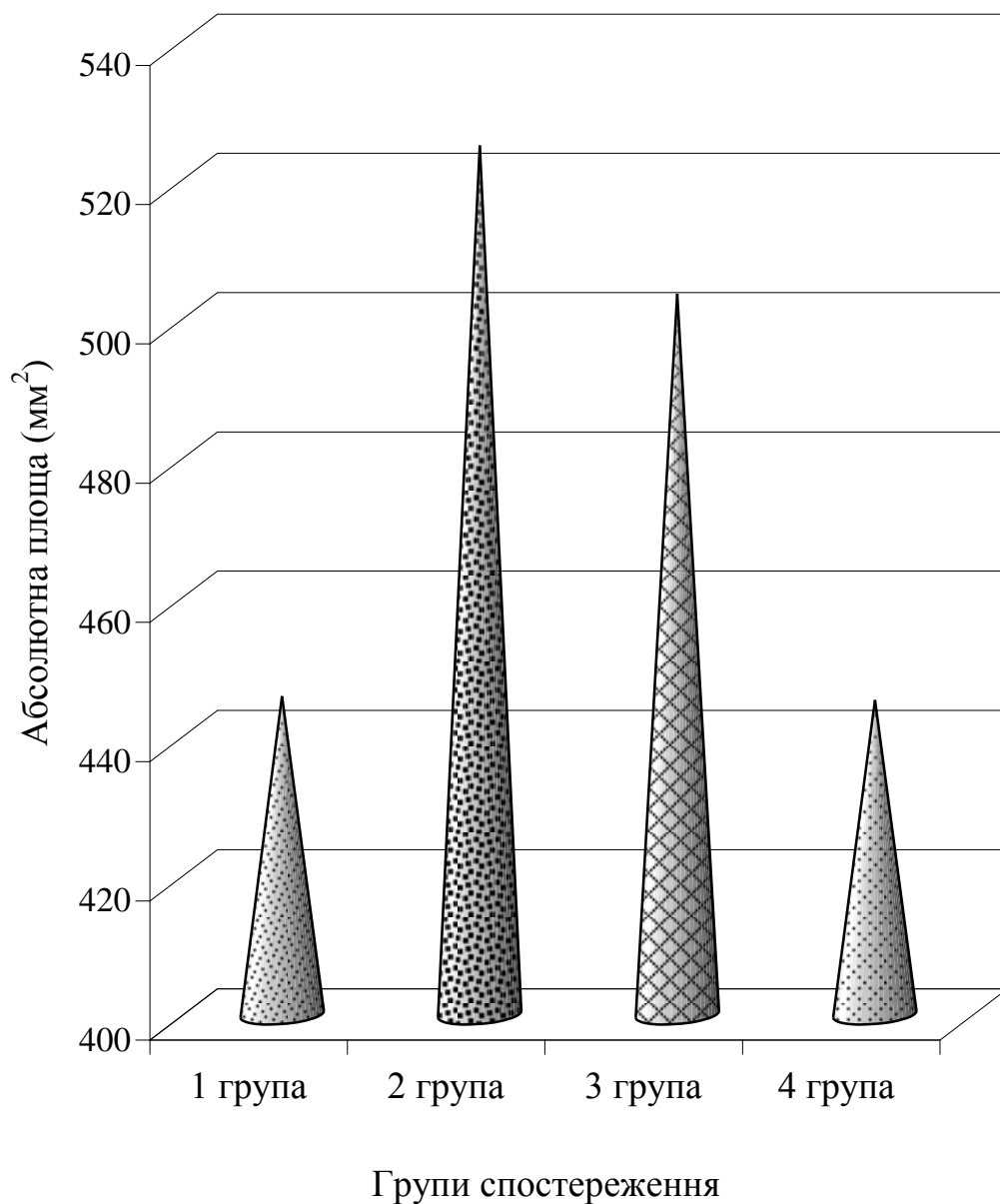


Рис. 3.7.1. Абсолютна площа, що припадає на материнські лакуни.

Дуже часто в місцях відкладення фібриноїду формуються ішемічні інфаркти. У групі контролю аналогічні процеси не відзначені.

Ворсинчастий хоріон представлений різними ворсинами – стовбуровими, проміжними і термінальними. Аналіз показав, що у першій

групі жінок кількість проміжних і термінальних ворсин, візуально, зростає, особливо в периферичній зоні плаценти.

Рис. 3.8 Порівняльний аналіз міжворсинчатого простору плодової частини плаценти породілей: а) з фізіологічним перебігом вагітності; б) з резус–несумісністю – третя група спостереження породіль. Фарбування за Маллорі. Ок. 10, Об. 10.

Стовбурові (опорні) ворсини починаються в субхоріоничному просторі, діаметр їх коливається від 500 до 2000 мкм. Ці ворсини, в основному, покриті одним шаром синцитіотрофобласта. Клітини цитотрофобласта (Лангханса) майже не реєструються. На деяких ділянках опорних ворсин першої групи епітелій частково відсутній. Дуже часто в місцях позбавлених синцитіотрофобласта, виявляються маси фібриноїду. Аналогічні дефекти епітелію реєструються в 70 % плацент групи контролю. Ворсини є менш потовщені. Стовбурові ворсини третьої групи майже повністю вкриті фібриноїдом і часто мають нерівні контури.

Відкладення солей кальцію зареєстровані в стромі 10 % стовбурових ворсин плацент першої групи, у той час як у групі порівняння, ознаки запнення стовбурових ворсин відзначаються дуже рідко. В третій групі

плацент відкладення солей кальцію зареєстровані в стромі 30 % стовбурових ворсин.

Рис. 3.9. Виявлення лімфоцитів в центрі синцитіальних вузлів. Імуногістохімічний метод по виявленню рецепторів CD8<sup>+</sup>. Фарбування ядер гематоксиліном Караці. Ок.10, Об. 40.

У центральних відділах опорних ворсин плацент першої групи – жінок з обтяжливим діагнозом, розташовуються хоріонічні судини – артерії і вени. Повнокров'я судин встановлено у всіх ворсинах плацент першої групи, причому в 10 % повнокров'я органу є різко вираженим – у жінок з хронічним запальним процесом (кандидоз, ангіна, виразка шлунку). Одночасно, при хламідійних інфекціях, герпетичній інфекції мала місце гіповаскуляризація ворсин, що розташовувалися в центрі плаценти. В ніжкових ворсинах третьої групи плацент, при резус–несумісності, розташовуються фетальні судини – артерії і вени, які є розширеними і кровонаповненими. В 50 % випадків повнокров'я окремих ворсин є різко вираженим. В стінках судин великого діаметру виявляються лімфоцити полігональної форми

Відкладення кальцію фіолетового кольору на ендотелію судин опорних ворсин зареєстровані в значній кількості плацент першої групи.

У 30 % опорних ворсин першої групи, на відміну від групи порівняння, відзначаються осередкові лімфоцито–макрофагальні скупчення навколо судин, а також в просвітах судин. В стовбурових ворсинах часто реєструється одноманітна щільна строма, з невеликою кількістю судин по периферії, оточених макрофагами.

При мікроскопічному дослідженні плацент породілей другої і четвертої груп (фізіологічно перебігаюча вагітність без імунного конфлікту) – при забарвленні по Маллорі колагенові волокна сполучної тканини стовбурових ворсин мають звивистий, чітко оформлений вигляд, синього кольору. Фібрили стінок судин тонкі і розрізнені. В проміжних і термінальних ворсинах чітко диференціюються окремі волокна. В децидуальній пластинці колагенові волокна мають вигляд товстих, коротких фібрил, що обрамляють децидуальні клітини. При візуальному аналізі препаратів плацент жінок першої групи плацент жінок з обтяжливим діагнозом, в більшості випадках, волокна розрихлені, розпушені і потовщені. Особливо розмиту структуру мають фібрили стінок судин ворсин. В децидуальній пластинці волокна, також, мають більш потовщений та розпушений вигляд, ніж в нормі. В плацентах породіть третьої групи (резус–несумісність) відмічається потовщення фібрил, пофарбованих за Маллорі, що спостерігаються в термінальних ворсинах навколо хоріонічних судин (рис. 3.10).

В плацентах жінок з фізіологічним перебігом вагітності і без резус–конфлікту колагенові 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. В проміжних та термінальних ворсинах їх товщина та щільність зменшуються.

При дослідженні плацент породілей з діагнозом – антигенний вплив (перша група спостереження), встановлено, що в стромі стовбурових,

проміжних і термінальних ворсин зростає експресія колагену I типу (++), в порівнянні з плацентами жінок другої групи (+). Спостерігається огрубіння цих волокон, щільність їх зростає таким чином, що окремі волокна майже не розрізняються. Нерівномірне потовщення і огрубіння волокон колагену I типу також спостерігається в децидуальній пластинці плацент жінок першої групи (+++), в порівнянні з плацентами контрольної групи (++). В плацентах третьої групи (резус–несумісність) посилюється експресія колагену I типу в проміжних і термінальних ворсинах і навколо клітинних острівців у основній відпадній оболонці (+++). Волокна мають більш інтенсивний темнокоричневий колір, в порівнянні з контролем – четвертою групою (++). Їх звивистість стає меншою і вони мають більш товщій, прямолінійний характер (рис. 3.11).

При дослідженні експресії колагену III типу за Лейдлоу в плацентах контрольних груп встановлено, що волокна є тонкими і ніжними, в порівнянні з волокнами колагену I типу. Вони злегка звивисті, чорного кольору, товщиною до 1 мкм, радіально розташовані в товщі стінок судин стовбурових ворсин. В проміжних і термінальних ворсинах вони впереміжку зустрічаються з колагеном I типу, або зовсім відсутні. В децидуальній пластинці вони локалізуються навколо судин і утворюють дрібнопетельний візерунок (рис. 3.12. а).

Рис. 3.10. Виявлення колагенових волокон у стовбурових ворсинах плаценти: а) перша група – жінки з антигенним впливом протягом третього періоду вагітності, Ок.10, Об. 10; б) плаценти жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Ок.10, Об. 40. Фарбування за Маллорі.

У жінок першої групи – з обтяжливим діагнозом, експресія колагену III типу в плаценті переважає (++), в порівнянні з плацентами жінок контрольної групи (+), особливо в стовбурових та проміжних ворсинах. Волокна, частіше, ніж в нормі потовщені, спостерігається їх фрагментація, розщеплення та огрубіння. В децидуальній пластинці чорні волокна зберігають петельний малюнок в стінках судин, а серед децидуальних клітин мають вигляд коротких, нерівномірних по товщині стрічечок. В плацентах жінок з резус–несумісністю експресія колагену III типу переважає контрольні показники в товщі відпадної оболонки. Вони мають вид хвилястих волокон, які зливаються одна з одною (табл. 3.2).



Таблиця 3.2

## Гістохімічне, лектингістохімічне, імуногістохімічне дослідження колагенів в плаценті

Тип колагену та методика його виявлення	Група	Строма стовбурової ворсини	Строма проміжної ворсини	Строма термінальної ворсини	Децидуальна тканина
I (по Лейдлоу)	I	++	+++	+++	+++
	II	++	+	+	++
	III	++/+++	+++	++/+++	+++
	IV	++	++	++	++
	V	++	+	++	+
III (по Лейдлоу)	I	++	+/0	+	+/0
	II	+	0	0	+/0
	III	++/+	+	+/0	+
	IV	+	+	0	+
	V	+	+	+0	+
III (лектином окуня після гідролізу)	I	+++	+++	+++	++
	II	++	++	++	+
	III	++	+++	+++	+++
	IV	++	+++/++	+	++
	V	++	+++	+	++
IV (імуногістохімічний спосіб)	I	++	+++	++	++
	II	++	++	+++	+
	III	++	+++/++	+++	++/+
	IV	++	++	++	++
V (лектином сої)	I	+++	+/0	0	++
	II	++	+/0	0	+
	III	++	+	+	+
	IV	++	+	+	0/+
	V	++	+	+	+
VI (лектином сочевиці)	I	+++	+++	+++	+++
	II	++	++	++	+
	III	+++	++	++	+++
	IV	++	++	++	+
	V	++	++	++	+

Рис. 3.11. Виявлення колагенів I і III типу імпрегнацією за Лейдлоу в стромі термінальних і проміжних ворсин: а) плацента жінок з резус–несумісністю; б) плацента жінок з фізіологічною вагітністю і без імунного конфлікту. Волокна колагену I типу – коричневі, III – типу – чорні. Ок.10, Об.40.

При дослідженні колагену III типу лектингістохімічним методом встановлено, що топографія волокон співпадає з локалізацією чорних волокон при імпрегнації сріблом (рис.3.12.б). Оскільки приєднання лектину окуня після гідролізу відбувається до рецепторів–лігандів, розташованих на глікопротеїновій оболонці колагену III типу, волокна мають потовщений, огрубілий вигляд, ніж після імпрегнації сріблом, і завтовшки 3–5 мкм (див. рис. 3.12. в). Посилена, ніж в нормі, експресія колагену III типу просліджується в плацентах жінок першої і третьої груп (++, +++, відповідно). PFA<sup>+</sup>–волокна III типу мають товщину до 7 мкм і, найчастіше, фрагментований розщеплений характер. Особливо зростає експресія PFA<sup>+</sup>–волокон III типу в кінцевих ворсинах плацент третьої групи (+++), в порівнянні з контрольною групою (+).

Рис. 3.12. Порівняльний аналіз розподілу колагенів I і III типу в стромі ворсин плацент з фізіологічним перебігом вагітності, серійні зрізи:

- а) виявлення I і III типу колагену імпрегнацією за Лейдлоу;
- б) виявлення I і III типу колагену лектингістохімічним методом з використанням лектину ікри окуня;
- в) виявлення III типу колагену лектингістохімічним методом з використанням лектину ікри окуня після кислотного гідролізу.

Ок.10, Об.10.

При вивченні розподілу колагену IV типу імуногістохімічним методом при фізіологічно перебігаючій вагітності встановлено, що інтенсивна експресія колагену визначається в базальній мембрані судин ворсинчастого трофобласту (+++), в базальній мембрані епітелію синцитіотрофобласту (+++), в складі міжворсинчастого фібриноїду (++) в 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 він відкладається досить інтенсивно, утворює суцільну смугу, товщиною 2–3 мкм, яка має нерівний, розшарований контур.

В 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 – місцях особливого потоншення гемато–плацентарного бар'єру. В стромі стовбурових ворсин колаген IV має вигляд коротких, довжиною 8–10 мкм і товщиною 1–2 мкм, смужок, хвилястої форми, що радіально розташовані навколо судин. В проміжних і термінальних ворсинах колаген має вигляд тоненьких ниточок. В децидуальній пластинці колаген IV типу виявляється у вигляді окремих смужок, ніжної хвилястої структури (0,5–1 мкм), які обрамляють децидуальні клітини. Більш інтенсивні накопичення колагену спостерігаються навколо судин і в складі базальних мембран. В місцях інвазії позаворсинчастого

трофобласту в децидуальну тканину колаген IV типу не виявляється (табл. 3.2).

В плацентах першої групи (інфекційний процес у жінок протягом третього періоду вагітності) в базальній мембрані судин хоріону нашарування IV типу колагену мають або більшу, або меншу інтенсивність, ніж в групі контролю, як в розгалужених ворсинках, так і в термінальних. В структурі мембран синцитіотрофобласту колаген IV типу виявляється у вигляді грубих, розволоknених смужечок, в порівнянні з другою групою плацент (рис. 3.13). В місцях синцитіальних вузлів колаген IV типу відсутній в структурі базальних мембран. В складі фібриноїду ворсинчастого хоріону і основної відпадної оболонки інтенсивність накопичення колагену IV типу вища, в порівнянні з контрольною другою групою (+++). Взагалі, інтенсивність експресії колагену IV типу у складі плацентарного бар'єру в плацентах першої групи жінок вища, в порівнянні з контролем.

В плацентах третьої групи (ізоімунологічний конфлікт по резус-фактору) виявляються деякі відмінності по виявленню колагену IV типу в порівнянні з четвертою контрольною групою. В базальній мембрані судин хоріону нашарування колагену менш інтенсивні, ніж при фізіологічно перебігаючий вагітності на фоні гіперваскуляризації термінальних ворсин. В структурі мембран синцитіотрофобласту, особливо термінальних ворсин, колаген IV типу визначається у вигляді тоненьких, розгалужених ниточок, в порівнянні з першою групою плацент. Доволі часто, особливо в місцях синцитіальних вузликів і бруньок колаген IV типу зовсім відсутній в структурі базальних мембран. В таких місцях спостерігається картина абсолютного розчинення або розгалуження волокон колагену IV типу. В складі міжворсинчастого фібриноїду інтенсивність накопичення колагену IV типу вища, в порівнянні з контрольною групою (+++). В децидуальній пластинці інтенсивність відкладань бензединових часточок на поверхні волокон менш інтенсивна, в порівнянні з контрольною групою, що вказує на зменшення колагеноутворення (табл. 3.2).

У разі вивчення розподілу колагену V типу лектингістохімічним методом, встановлено, що топографія тоненьких (до 1 мкм завтовшки), звивистих, довгих, світло-коричневих SBA<sup>+</sup>-волокон співпадає з локалізацією коричневих волокон 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 можливо підраховувати (8–10 волоконець).

Рис. 3.13. Розподіл колагену IV типу в структурі гемато-плацентарного бар'єру. Термінальні ворсини хоріону: а) з фізіологічним перебігом вагітності; б) з вагітністю, що ускладнена антигенним впливом протягом третього періоду вагітності. Імуногістохімічний метод. Ок.10, Об. 40.

В термінальних ворсинах їх або не видно, або вони ледь контуруються. В децидуальній пластинці SBA<sup>+</sup>-волоконця майже не візуалізуються, але добре ідентифікуються в стромі якірних ворсин. В плацентах жінок після перенесеної ГРЗ, наявності кандидозу, ангіни протягом третього періоду вагітності, інтенсивність експресії колагену V типу декілька вища в децидуальній пластинці (++) . Волокна мають коричневий колір. В стромі ворсин, в порівнянні з контролем, інтенсивність їх кольору вища (коричневий колір). В третій групі плацент (резус-несумісність) експресія

колагену V типу вища в децидуальній пластинці – на межі плодової і материнської частини плаценти (+), в порівнянні з контролем (0/+).

При виявленні розподілу колагену VI типу лектингістохімічним методом в плацентах з фізіологічним перебігом вагітності встановлено, що LCA<sup>+</sup>-волокнисті структури зустрічаються в сполучній тканині опорних ворсин, проміжних і термінальних. Вони мають вигляд тонких, коротких, поодиноких темно-коричневих волоконцець. Відкладення коричневих уривчастих смужечок відбувається на поверхні самих ворсин і на поверхні ендотелію судин.

В децидуальній пластинці, ближче до плодової частини плаценти, LCA<sup>+</sup>-колагенові волокна виглядають як товсті, короткі пластинки, рівної або звивистої форми, що розташовані навколо децидуальних клітин. В базальній частині децидуальної пластинки вони мають павутиноподібний вигляд. Навколо судин LCA<sup>+</sup>-колагенові волокна утворюють тонке, мережене сплетіння. У породіль першої групи, з обтяжливим діагнозом в анамнезі, в окремих структурах плаценти спостерігається зростання експресії колагену VI типу, особливо в децидуальній пластинці матки і на поверхні ворсин (+++).

LCA<sup>+</sup>-колагенові структури на поверхні ворсин і в товщі децидуальної пластинки нагадують пластівчасті лусочки темно-коричневого кольору. При резус-конфлікті LCA<sup>+</sup>-колагенові волокна VI типу мають більш темний колір (коричневий) на поверхні синцитіокапілярних мембран (+++), в порівнянні з контрольною групою (+) (табл. 3.2).

В плацентах третьої групи у судинах стовбурових ворсин зареєстровані відкладання фетального фібриноїду. Аналогічних змін в групі при фізіологічно перебігаючий вагітності не виявляється. В просвітах судин виявляється значна кількість лімфоцитів плодового походження. Лімфоцитів, в стромі ворсин, візуально, більше ніж в контролі. На стінках судин опорних ворсин, в багатьох випадках, виявляються відкладення вапна.

В плацентах першої групи реєструються ворсини з пухкою, „дірчастою” строною і великою кількістю фібробластів, макрофагів і лімфоцитів малого діаметру. Розгалужені ворсинки є гілками опорних ворсин, відрізняються меншими розмірами в порівнянні зі стовбуровими. Ворсини цього калібру в 70 % плацент першої групи мають неправильну форму, з характерними нерівностями контурів (рис. 3.14).

Діаметр їх коливається від 70 до 150 мкм. Проміжні ворсини характеризуються наявністю в інтерстиції судин більш дрібних, ніж в опорних ворсинах – артеріол і венул, а також більшою кількістю капілярів – (4—7)

Фетальні судини в проміжних ворсинах звичайно знаходяться в центрі інтерстиція. Капіляри розташовуються ближче до синцитіотрофобласта і мають стоншені стінки і розширені просвіти (капіляри синусоїдного типу).

Навколо судин, частіше, ніж в групі порівняння виявляються лімфоцити малого, а частіше середнього діаметру.

Аналіз васкуляризації ворсин проміжного рівня розгалуження першої і другої груп спостереження показав, що ворсини першої групи жінок, особливо в периферійній зоні мають ознаки новоутворення. Всі проміжні ворсини першої групи характеризуються повнокров'ям судин (проти 70 % групи контролю). Епітелій, що покриває проміжні ворсини, є набагато товщим, ніж у стовбурових ворсинах і включає синцитіотрофобласт та зрідка клітини цитотрофобласта. В окремих ворсинах проміжного калібру відзначаються ознаки дистрофічних змін у синцитії, що приводить до часткової десквамації хоріонічного епітелію і покриття його фібриною. В других випадках, навпаки ядра синцитію, утворюють скупчення, в центрі яких часто виявляються лімфоцити малого діаметру.

Рис. 3.14. а) капіляри синусоїдного типу в термінальних ворсинах плаценти породіль першої групи; б) термінальні ворсини плаценти групи порівняння – з фізіологічним перебігом вагітності:

1. лімфоцити;
2. фібробласти;
3. макрофаги;
4. плодові судини;
5. синусоїди;
6. синцитіокапілярні мембрани.

Фарбування за Маллорі. Ок.10, Об 90.

Таким чином, поряд з деструктивними процесами в епітелії хоріона ворсин виявляються ділянки з посиленням проліферації ядер синцитіотрофобласту. Такі зміни відзначені в усіх плацентах першої групи, але їх прояви залежать, вірогідно, від природи дії антигену. У групі порівняння частіше спостерігається потоншення шару епітелію до утворення синцитіокапілярних мембран.

В хоріонічному епітелії ворсин проміжного калібру спостерігається стоншення синцитію, зменшення його площі (рис. 3.15) і наближення синусоїдних капілярів до базальної мембрани епітелію. При цьому, створюються умови для кращого транспорту кисню і поживних речовин



через міжкров'яну мембрану (так названі "синцитіокапілярні мембрани"). Ворсини з такою будовою відзначаються в двох групах де була антигенна дія на організм вагітної. В групах контролю також є синцитіокапілярні мембрани, але в меншій кількості і вони не вкриті товстим шаром фібриноїду, як в першій групі спостереження.

В окремих проміжних ворсинах строма представлена дуже однорідною субстанцією та складається з фібробластів і волокнистих структур, по периферії якої розташовуються поодинокі судини. Разом з тим, у 30 % в плацентах першої групи виявляються незрілі проміжні ворсини з пухкою стромою, що містять велику кількість клітин Кащенко–Гофбауера і лімфоцитів. Особливо таке явище притаманне плацентам жінок з перенесеною вірусною інфекцією (грип, ГРЗ) – протягом третього періоду вагітності.

Деякі проміжні ворсини периферійної частини плацент першої групи характеризується гіповаскуляризацією, строма їх має велику кількість фібробластів. Така строма реєструється в 90 % ворсин термінальних ворсин. Як правило, ворсини з вищезазначеними змінами характеризуються вираженими вигинами контурів, які включають до себе численні опуклості та інвагінації, що надає таким ворсинам вид неправильної, зім'ятої форми. Одночасно такі ворсини є багатими на лімфоцити малого діаметру, особливо в прошарку синцитія. Відкладення кальцію в інтерстиції проміжних ворсин зустрічається в 10 % плацент першої групи дослідження.

В 30 % плацент першої групи у інтерстиції проміжних ворсин реєструються осередкові і дифузні лейкоцитарно–лімфоцитарні, або тільки лімфоцитарні інфільтрати. У контролі зазначених змін не було. Виявляються лише поодинокі лімфоцити. Всі проміжні ворсини третьої групи плацент характеризуються повнокров'ям. Синцитій і розсіяні клітини цитотрофобласта покривають проміжні ворсини. В багатьох випадках синцитій має ознаки деструкції. При цьому, поряд з деструктивними процесами в хоріоничному епітелії ворсин виявляються ділянки з

посиленням проліферації ядер синцитію. Такі бруньки ніколи не бувають покриті фібриноїдом.

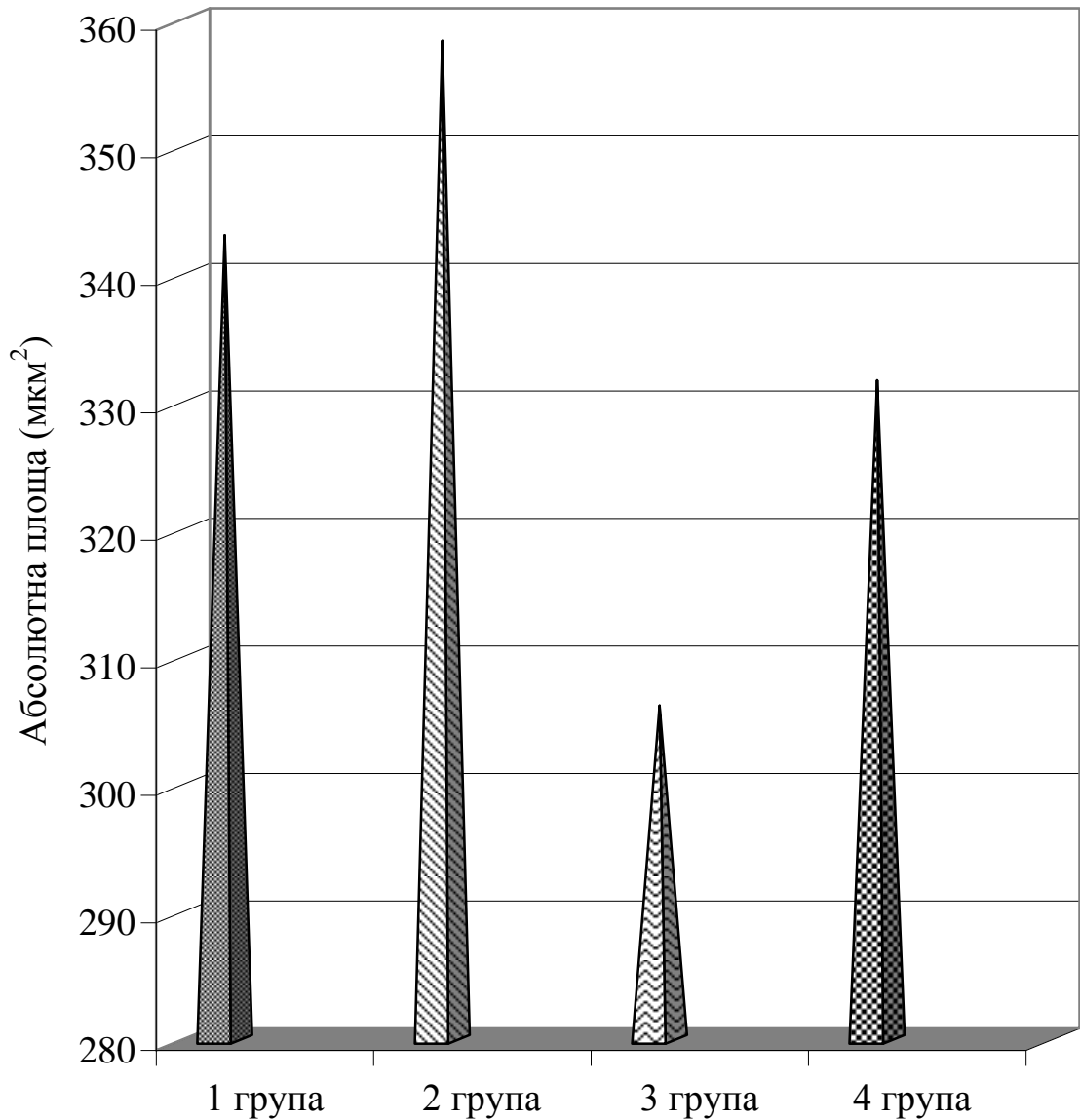


Рис. 3.15. Абсолютна площа, що припадає на цито- і синцитіотрофобласт.

Строма проміжних ворсинах плацент третьої групи складається з фібробластів, щільність яких вища ніж в контролі. Одночасно в деяких

проміжних ворсинах виявляються лише макрофаги і лімфоцити. Частина проміжних ворсин характеризується гіповаскуляризацією, або гіперваскуляризацією. Проміжні ворсини на поперекових зрізах мають нерівні контури. Відкладання фібриноїду на їх поверхні мають фестончастий характер. В кожній плаценті третьої групи, в стромі проміжних ворсин реєструються лімфоцити – дифузно, або групами – 2–3 клітини, особливо під базальною мембраною синцитіальних бруньок. У контролі зазначені факти мають місце, але рідше. Така ж закономірність характерна для першої групи спостереження – в плацентах після вірогідного антигенного впливу на материнській організм.

В плацентах жінок з резус-імунним конфліктом незрілі проміжні ворсини мають більшу ніж в контролі кількість артеріол і венул, а також більш виражену капілярну мережу. В проміжних ворсинах фетальні судини розміщуються парацентрально, на відміну від контролю. Капіляри розташовуються ближче до синцитіотрофобласта, інтенсивно вкритого і мають стоншені стінки і розширені просвіти, в яких напівмісяцем відкладається плодовий фібриноід. В сполучній тканині часто виявляються макрофаги Кащенко–Гофбауера і поодинокі лімфоцити.

Термінальні ворсини домінують в плацентах як першої, так і контрольної груп, складаючи більшу частину усіх ворсин хоріона. Діаметр їх коливається від 40 до 70 мкм. Більшість термінальних ворсин першої і другої груп дослідження мають звичайну форму. У ворсинчастому хоріоні плацент третьої групи термінальні ворсини виявляються частіше, в порівнянні з контролем, що вказує на компенсаторно–приспосувальні реакції.

В усіх вільних ворсинках хоріону плацент першої групи спостерігаються повнокровні судини. При цьому, половина всіх термінальних ворсин першої групи дослідження має вогнища гіповаскуляризації. Термінальні ворсини третьої групи в половині випадків мають нерівну форму. Частина ворсин є гіповаскуляризована, 30 % ворсин щільно вкрита фібриноїдом і, навпаки, гіповаскуляризована. Капіляри у ворсинах розташовуються ексцентрично.

Новоутворення судин термінальних ворсин зареєстровано в кожній третій плаценті першої групи дослідження, що проявляється збільшенням кількості капілярів у термінальних ворсинах до 5–6. В групах контролю утворення нових судин відмічається, але менш інтенсивно, в порівнянні з плацентами жінок, які мали антигенний вплив протягом третього періоду вагітності.

В термінальних ворсинах усіх плацент першої групи реєструються проліферативні процеси в синцитіотрофобласті (проти 20 % – у контролі). Збільшується площа, що припадає на струму ворсин (рис. 3.16). При цьому, двошаровий хоріоничний епітелій виявляється в 20 % плацент першої групи, проти 5 % групи контролю. В окремих ділянках проліферуючий синцитій утворює своєрідні "синцитіальні" містки – ділянки максимального зближення ворсин. Абсолютна площа, яка припадає на синцитіо– і цитотрофобласт в першій групі становить  $343,06, \pm 67,68 \text{ мм}^2$  абсолютної площі, в другій контрольній групі –  $358,32 \pm 26,37 \text{ мм}^2$ . В плацентах третьої групи в окремих ділянках на периферії плаценти між синцитіальними бруньками утворюються "синцитіальні" містки. Площа, яку займають синцитіо– і цитотрофобласт становить  $306,17 \pm 20,48 \text{ мм}^2$ , що декілька менше, ніж в контролі – четвертій групі –  $331,69 \pm 14,45 \text{ мм}^2$  абсолютної площі. Частіше, ніж в контролі в ворсинах вкритих фібриноїдом утворюються синцитіальні вузлики, або відмічається некроз епітелію ворсин. Синцитіокапілярні мембрани у термінальних ворсинах виявлялися частіше ніж в контролі.

Синцитіокапілярні мембрани виявляються в першій групі значно рідше (20 %), ніж у групі контролю (70 %), або частіше – 90 % (випадок частих рецидивів герпетичної інфекції у вагітної).

Там, де порушується кровообіг у міжворсинчастому просторі, термінальні ворсини вкриваються товстим шаром фібриноїду.

При ізоімунологічному конфлікті материнські антитіла не проходять через плаценту, а нашаровуються на поверхні цито– і синцитіотрофобласту і тим самим блокуються. Найбільш інтенсивно цей процес відбувається при

резус–несумісності. Антирезусні імунні комплекси, що виявляються лектином–еритроаглютинином, відкладаються як нашарування на поверхні ворсин, особливо на кінцевих ворсинах хоріонічної частини плаценти. Нашарування мають вигляд напівпрозорих, або темних згущень в децидуальній пластинці навколо клітинних острівців та на поверхні цитотофобласту і синцитіотрофобласту (рис. 3.17).

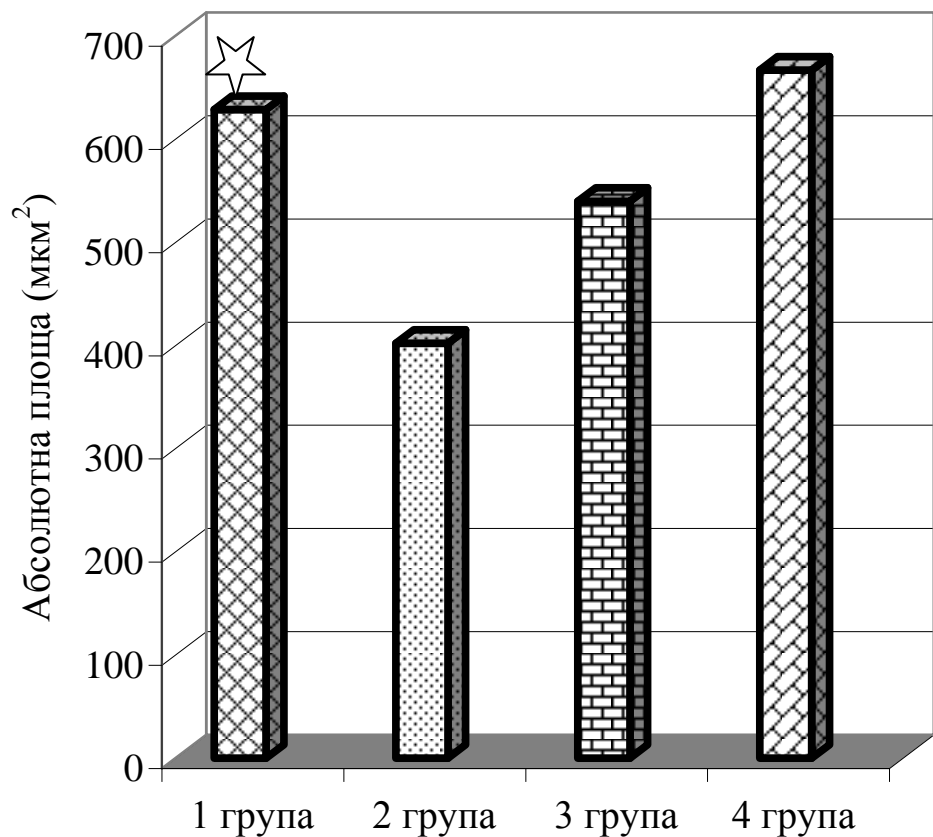


Рис. 3.16. Абсолютна площа, що припадає на сполучну струму ворсинчатого хоріону плаценти.

Примітка. ☆ - символ означає -результат статистично достовірний.

Площа нашарувань в плацентах третьої групи становить  $240,76 \pm 23,09$  мкм<sup>2</sup> на умовну одиницю площі – 10000 мкм<sup>2</sup>. В плацентах групи контролю площа антирезусних імунних комплексів становить  $182,62 \pm 23,56$  мкм<sup>2</sup>. 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. В першій групі плацент жінок, які мали вірогідний антигенний вплив протягом третього періоду вагітності, також спостерігаються нашарування імунних комплексів у формі грудочок на поверхні, переважно, термінальних ворсин. Абсолютна площа, яку вони займають на умовну одиницю площі вимірювання становить  $113,76 \pm 13,78$  мкм<sup>2</sup>. В контролі цей показник становить  $109,05 \pm 16,90$  мкм<sup>2</sup>. При порівнянні щільності таких нашарувань в одиницях яскравості, в першій групі цей показник становить –  $156,55 \pm 39,03$  одиниць, а в контролі  $148,12 \pm 27,15$  одиниць.

Таким чином, проаналізувавши приведені факти, можливо узагальнити морфо–функціональні зміни в системі "мати–плацента–плід", внаслідок антигенної стимуляції протягом третього періоду вагітності і при ізоімунному конфлікті по резус–фактору (при негемолітичній формі). Плоди характеризуються більшою масою і довжиною тіла.

Для розмежування впливу антигенів вірусної та бактеріальної природи, визначення ролі лімфоцитів, доцільно проведення досліджень стану плаценти при резус–несумісності, де основним діючим фактором є антигенна дія білків материнського та плідного походження на імунну систему плоду та матері, що буде описано у наступному підрозділі.

Плаценти групи жінок, які мали вірогідний інфекційний процес протягом третього періоду вагітності (грип, гостре респіраторне вірусне захворювання, рецидив герпетичної інфекції) і резус–несумісність без гемолітичної хвороби новонародженого частіше, ніж у контролі мали неправильну форму. Пупковий канатик характеризувався крайовим прикріпленням. При вірогідному антигенному впливі на організм вагітної на плодовій поверхні плацент відзначалися субхоріальні гематоми, на розрізі виявлялися інфаркти. На відміну від групи порівняння, в групі плацент після внутрішньоплідної дії антигену спостерігалось варикозне розширення вен,

які мали звивисту форму. При резус–несумісності на плодовій поверхні плацент відзначалися валики і наліт білястого кольору.

Рис. 3.17. Виявлення антирезусних імунних комплексів на поверхні термінальних ворсин плаценти: а) при резус–несумісності; б) при фізіологічно перебігаючій вагітності без резус–конфлікту. Лектингістохімічний метод. Виявлення рецепторів до еритроаглютинину. Ок.10, Об. 100.

Після тиску антигену під час вагітності відмічався набряк хоріонічної пластинки. Оболонки при цьому були потовщеними.

Мікроскопічне вивчення плацент свідчить про дисоційоване дозрівання ворсин, на фоні зростання кількості лімфоцитів в усіх відділах плаценти при обтяжливій вагітності – антигенному тиску протягом вагітності і при резус–несумісності. Антигенна стимуляція материнського організму призводить до дезорганізації функціонування різних відділів плацентарно–материнської зони. Виявлене збільшення кількості фібриноїду в міжворсинчастому просторі плацент, є чинником потовщення плацентарного бар'єру на фоні зростання загальної кількості лімфоцитів плаценти. При резус–конфлікті порушуються процеси проліферації і загибелі клітин трофобласту, ендотелію судин, клітин сполучної тканини строми ворсин, з одночасним збільшення площі антирезусних імунних комплексів на поверхні ворсин, особливо

термінальних. В хоріонічній пластинці були відзначені тромби. Ворсинчастий хоріон характеризується різнонаправленими перебудовами, спрямованими на подолання порушень трофічних, обмінних функцій плаценти. Частина проміжних ворсин характеризується гіповаскуляризацією, або гіперваскуляризацією. Проміжні ворсини на поперекових зрізах мають нерівні контури. Відкладання фібриноїду на їх поверхні мають фестончастий характер. Одночасно, в плацентах при резус–несумісності, в стромі проміжних ворсин доволі часто реєструються лімфоцити – дифузно, або групами, особливо під базальною мембраною синцитіальних бруньок. В плацентах групи порівняння також виявляються лімфоцити, але в меншій кількості. Така ж закономірність характерна для першої групи спостереження – в плацентах після вірогідного антигенного впливу на материнській організм.

Зміни в морфо–функціональному стані плаценти при антигенному тиску і при резус–несумісності характеризуються значними нашаруваннями фібриноїду на поверхні ворсин і зростання кількості лімфоцитів плідного походження. Одночасно змінюється морфологія децидуальної пластинки, що проявляється змінами в її структурі із зростанням більшої кількості якірних ворсин, значних відкладань фібриноїдних депозитів. Виявлені зміни відбуваються на фоні зростання кількості децидуальних лімфоцитів, розташованих дифузно в товщі децидуальної оболонки і в композитах фібриноїду, та материнських лімфоцитів в міжворсинчатому просторі.

У породіль з антигенним впливом і з резус–несумісністю спостерігається загальна закономірність – зростання середньої маси плацент, зменшення площі плацент, зростання маси плодів, в порівнянні з фізіологічно перебігаючою вагітністю без ускладнень. У жінок з обтяжливим акушерським діагнозом виявляється зменшення абсолютної площі материнських лакун, зменшення абсолютної площі цито– і синцитіотрофобласту і зменшення кількості синцитіальних бруньок, в центрі яких доволі часто виявляються лімфоцити. На тлі зростання загальної кількості лімфоцитів і окремих їх



популяції спостерігається зміни в морфо–функціональному стані плаценти, які вказують на морфомодулюючу функцію лімфоцитів.

У породілей з обтяжливим акушерським діагнозом – антигенний вплив і резус–несумісність спостерігається надлишковий, ніж в нормі синтез колагенів I, III, V і VI типів у плацентарних структурах, що є ознакою прискореного старіння плаценти, тому що погіршується її трофічна функція. Посилення фібрилоутворення в плаценті відбувається на тлі зростання загальної кількості лімфоцитів (малого і середнього діаметру) і макрофагів в плодовій і материнській частинах плаценти. Зміни в процесі колагеногенезу впливають на стан плодово–материнських взаємовідношень. При резус–несумісності і при вірогідному антигенному впливу (ГРЗ, загострення хронічних інфекцій) на організм вагітної протягом третього періоду вагітності спостерігається порушення синтезу колагену IV типу, який входить до складу базальних мембран, тобто гемато–плацентарного бар'єру.

Перелік робіт, в яких відображені матеріали розділу: [55, 126, 131, 132].

## РОЗДІЛ 4

### ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИНИ ПЛАЦЕНТИ ЛЮДИНИ

4.1. Характеристика лімфоїдної тканини материнської частини плаценти породіль.

4.1.1. Характеристика дендритних клітин і макрофагів. Центральною клітиною лімфоїдної тканини плаценти виступають дендритні клітини. При звичайних оглядових способах фарбування зрізів дендритні клітини не виявляються ні в плаценті ні в інших органах. З урахуванням високої функціональної активності в дендритних клітинах міститься значна кількість АТФ, яка забезпечує протікання як мембранних процесів так і енергетичній обмін. На основі виявлення АТФ-ази в цитоплазмі базується ідентифікація дендритних клітин в органах [78].

На початку третього періоду вагітності (29 тиждень вагітності) в зоні базальної пластинки виявляються поодинокі якірні ворсини калібром 100-120 мкм, біля яких виявляються АТФаза-позитивні клітини. АТФаза-позитивні дендритні клітини виявляються на межі децидуальної пластинки і плодової частини плаценти (рис. 4.1.а).

Тіла клітин мають подовжену форму, нерівні контури цитоплазматичної мембрани. Ядро світлого тону і також має подовжену форму і хвилясті контури. Кількість клітин становить 1–2 на умовну одиницю площі – 100000 мкм<sup>2</sup>. Відростки орієнтовані переважно вздовж межі плодової і материнської частини плаценти. АТФаза-позитивні відростки мають звивисті контури, що повторюють контури латеральної поверхні децидуальної пластинки. Довжина відростків становить 80-90 мкм, товщина – 2–4 мкм (рис. 4.1.б).

Відростки дендритних клітин розташовані нерівномірно вздовж межі материнської і плодової частини плаценти. АТФаза-позитивні відростки розташовуються навколо цитотрофобласту якірних ворсин, а проміжні

ділянки – між якірними ворсинами залишаються без них (рис. 4.1.а). Відростки переважно закінчуються розгалуженими потовщеннями.

Рис. 4.1. Плацента людини (29 тиждень вагітності). Метод Вахштейна–Мейзеля, заключення у гліцерин–желатин:

1. децидуальна пластинка;
  2. плодова частина плаценти;
  3. АТФ<sup>+</sup>–дендритні клітини.
- а) Ок. 10, Об. 10, б)Ок. 10, Об.40.

Наприкінці третього періоду вагітності (39–40 тиждень) АТФ–позитивні клітини виявляються на межі материнської і плодової частини плаценти. Тіло клітин має вигляд напівмісяця, від якого відходять 3–5 відростків (див. рис. 4.1.б). Кількість клітин становить 2–3 на умовну одиницю площі. Відростки потовщуються в порівнянні з 29 тижнем вагітності. Але на відміну від попереднього строку спостереження дендритні клітини, одночасно, виявляються по демаркаційній лінії відпадаючої оболонки і навколо якірних ворсин. Відростки дендритних клітин розташовуються, як паралельно межі між материнською і плодовою частиною плаценти, так і проходять поперек товщини децидуальної тканини. Поперекові відростки мають звивистий характер і на межі материнської і плодової частини віялоподібно розгалужуються. В плаценті при доношеній вагітності кількість і топографія дендритних клітин не змінюється, але товщина і кількість відростків зростає.

Так, в середньому кількість відростків становить 5–7, а товщина до 8-10 мкм. Інтенсивність чорного кольору, тобто накопичення АТФ–позитивної речовини, візуально, у відростках стає вищою, ніж на 29–й тиждень вагітності.

При лектингістохімічному дослідженні виявлено, що в децидуальній пластинці доношеної плаценти (38–40 тижнів вагітності) клітини, які несуть рецептори до конканаваліну (Con A<sup>+</sup>) розташовуються в базальній частині децидуальної тканини і не зустрічаються на межі материнської та плодової частини плаценти. Переважно, Con A<sup>+</sup>-клітини виявляються навколо просвіту судин. Вони мають розміри 20–30 мкм, неправильну форму з трьома–чотирма виступами (рис. 4.2.).

Ядра клітин світлі. Контури ядер неправильної, лопастної форми. В цитоплазмі клітин в невеликій кількості накопичується речовина, яка виявляється лектином конканаваліну А, тому вона має світло-рудий колір, що є свідомством вмісту манозних 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 рецепторів, які розпізнають антигени, на поверхні цитоплазматичної мембрани. Клітина з таким лектинрецепторним фенотипом є функціонально активною. Відростки клітин не візуалізуються, але виступи на тілі клітини вказують на місця виходу відростків.

Рис. 4.2. Базальна пластинка плаценти породіль (39 тиждень вагітності).

Лектингістохімічний метод:

а): 1. Con A<sup>+</sup>-дендритна клітина;

2. Con A<sup>+</sup>-макрофаг;

3. просвіт судини;

б) LCA<sup>+</sup>-макрофаг.

Ок. 10. Об. 100.

Подібну топографію, форму і розміри мають дендритні клітини, що несуть на своїй поверхні антигени до лектину сочевиці (LCA). На відміну від Con A<sup>+</sup>-дендритних клітин LCA<sup>+</sup>-дендритні клітини проявляють подвійну спорідненість до вуглеводних залишків лектину сочевиці – манози і

галактози, тому колір їх цитоплазматичної мембрани має більш інтенсивний відтінок – гарячо-рудий і навіть коричневий, із-за більш інтенсивного відкладання часточок бензидину.

При вагітності, яка була ускладнена вірогідним інфекційним процесом у вагітної протягом третього триместру вагітності і резус-конфліктом кількість  $Con A^+$ -дендритних клітин і  $LCA^+$ -дендритних більша (рис 4.3).

Макрофаги децидуальної оболонки розташовані по всій товщині відпадної оболонки. Макрофаги також виявляються лектином сочевиці. Але на відміну від дендритних клітин вони мають типову морфологію – бобовидне ядро, хвилясті контури цитоплазматичної мембрани (див. рис. 4.2.6). Макрофаги розташовані навкруги якірних ворсин, в товщі децидуальної пластинки. Іноді макрофаги і лімфоцити утворюють скупчення. Переважно макрофаги децидуальної тканини розташовуються навколо судин і по вільному краю відпадної оболонки. В децидуальній пластинці плацент жінок вагітність яких перебігала з антигенним впливом і при резус-несумісності, візуально, кількість макрофагів більша, ніж у жінок з фізіологічно перебігаючою вагітністю без імунного конфлікту. Чисельність макрофагів зростає в товщі децидуальній пластинки, навколо якірних ворсин. В плацентах жінок після антигенного тиску протягом третього періоду вагітності кількість макрофагів, візуально, більша, ніж в групі з резус-імунним конфліктом.

4.1.2 Кількісний та якісний склад лімфоцитів материнської частини плаценти породіль. Розподіл Т-лімфоцитів. При дослідженні топографії лімфоцитів материнської частини плаценти, звертає на себе увагу особливість їх розподілу в материнській частині плаценти, їх діаметр та кількість. 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 відпадної оболонки і в місцях

вростання якірних ворсин (рис. 4.4.а, б). 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. За формою, зустрічаються лімфоцити круглої і неправильної форми. Лімфоцити некруглої форми виявляються біля судин, навколо фібриноїду в децидуальній тканині, що вказує на їх міграційну активність.

Серед лімфоцитів середнього і великого діаметру є лімфоцити з широким і вузьким обідком цитоплазми. У лімфоцитів з широкою цитоплазмою візуалізуються альціанофільні дрібні включення, що є ознакою їх цитотоксичної активності. Лімфоцити розташовуються вільно в товщі сполучнотканинної стромы децидуальної оболонки, або тісно контактують з децидуальними клітинами і макрофагами (рис. 4.4.б, в).

В місцях контакту з якірними ворсинами лімфоцити, частіше, занурені у фібриноїдні пробки, які розділяють якірні ворсини і децидуальну пластинку матки – шар фібриноїду Рора. Часто виявляються лімфоцити в просвітах материнських судин і лакун. В материнських лакунах виявляються лімфоцити різного діаметру, але переважають середнього. Частина лімфоцитів лакун розташована вільно, частина занурена у еозин-позитивний фібриноїд, що нашаровується на ворсини. Лімфоцити, які знаходяться у фібриноїдних депозитах часто мають неправильну форму і ознаки апоптозу.

Рис. 4.4. Відпадна оболонка плаценти. Загальне розподілення лімфоцитів при фізіологічно перебігаючій вагітності. Гематоксилін і еозин: а) Ок.10, Об. 10; б) Ок. 10, Об. 40; в) Ок. 10, Об. 90.

Загальна кількість лімфоцитів становить  $26,17 \pm 2,05$  клітин на умовну одиницю площі.

У породіль, вагітність яких була ускладнена антигенним впливом, як вірусної так і бактеріальної природи протягом третього періоду вагітності, змінюються особливості кількісного і якісного складу лімфоцитів.

Зростає загальна кількість лімфоцитів децидуальної пластинки матки, особливо за рахунок малих і середніх лімфоцитів. Збільшується число лімфоцитів навколо залоз і судин. В деяких випадках лімфоцити розділяються на два фронти: особливо більше їх стає по зовнішньому краю відпадної оболонки, та що прилягала до міометрію, і в місці контакту з плодовими тканинами. Лімфоцити розташовуються як дифузно, так і утворюють скупчення, переважно з малих лімфоцитів, у кількості 8–12 клітин. Скупчення розташовані між материнських котиледонів.

Одночасно в децидуальній тканині спостерігається інфільтрація нейтрофілами, макрофагами. Серед децидуальних клітин часто виявляються фібриноїдні депозити, що оточують одиничні клітини цитотрофобласту, в яких у великій кількості виявляються замуровані лімфоцити. В материнських лакунах, в порівнянні з плацентами першої групи, візуально зростає загальна кількість лімфоцитів. Особливо збільшується їх кількість в місцях некрозу термінальних ворсин, де відмічаються інтенсивні відкладання фібриноїду. Біля значної кількості якірних ворсин спостерігаються масивні крововиливи – червоні інфаркти, навколо яких концентрується значна кількість лімфоцитів. Загальна кількість лімфоцитів на 12 % більша в першій групі жінок, в порівнянні з контрольною групою (рис. 4.5).

У породілей третьої групи, вагітність яких була ускладнена резус-імунним конфліктом, загальна кількість лімфоцитів децидуальної пластинки

також вища, ніж в контролі. В деяких випадках лімфоцити утворюють масивні дифузні інфільтрати, в інших – невеликі скупчення з 4–6 лімфоцитів.

Збільшення числа лімфоцитів відбувається за рахунок малих і середніх форм лімфоцитів. Особливо зростає кількість лімфоцитів навкруги якірних ворсин. В материнських частини зростає загальна кількість лімфоцитів і становить  $51,34 \pm 4,55$  лімфоцитів на умовну одиницю площі, що більше, ніж в нормі на 15 % (рис. 4.6).

Рис. 4.6. Розподіл лімфоцитів в децидуальній пластинці плаценти: а) жінок з антигенним впливом; б) жінок з фізіологічно перебігаючою вагітністю. Гематоксилін і еозин. Ок.10, Об. 40.

У жінок з фізіологічно перебігаючою вагітністю **імунологічно незрілі PNA<sup>+</sup>–лімфоцити** в децидуальній пластинці виявляються в поодиноких випадках. Вони мають у великій кількості і щільності рецептори до лектину арахіса на поверхні цитоплазматичної мембрани, що обумовлює їх високу міграційну активність, тому їх колір – темно–коричневий. PNA<sup>+</sup>–лімфоцити не виявляються серед децидуальних клітин, а знаходяться ближче до вільного краю децидуальної пластинки. Переважно зустрічаються в краєвій зоні і не виявляються серед децидуальних клітин в центральній зоні. Поодинокі PNA<sup>+</sup>–лімфоцити середнього діаметру виявляються навколо судин і в їх просвітах. В материнських лакунах плодової частини плаценти PNA<sup>+</sup>–лімфоцити майже не виявляються. В плацентах жінок з антигенним впливом протягом третього періоду вагітності їх більше, ніж при фізіологічно перебігаючій вагітності і розташовані вони ближче до вільного краю децидуальної тканини. В плацентах жінок з резус–конфліктом PNA<sup>+</sup>–лімфоцитів менше, ніж в першій групі – з обтяжливим діагнозом, але більше чим в контрольній групі. Порівняльний кількісний аналіз числа PNA<sup>+</sup>–лімфоцитів в децидуальній тканині плаценти наведено на рис. 4.7.



**Цитотоксичні НРА<sup>+</sup>-лімфоцити** мають, переважно, середній і великий діаметр. У лімфоцитів середнього діаметру є широкий обідок цитоплазми, в якій спостерігається декілька НРА<sup>+</sup>-гранул, що мають світло-коричневий колір і розміри 2-3 мкм. НРА<sup>+</sup>-лімфоцити мають круглу або неправильну - подовжену форму. На поверхні цитоплазматичної мембрани відкладаються коричневі гранули. Лімфоцити розташовуються дифузно, виявляються серед децидуальних клітин материнських котиледонів, навколо якірних ворсин, навколо судин (рис.4.8). Частина НРА<sup>+</sup>-лімфоцитів знаходиться в фібриноїдних депозитах. В материнських лакунах їх значно більше, ніж в тканині основної відпадної оболонки. В плацентах жінок з вірогідним антигенним впливом (ГРЗ, загострення хронічної інфекції) протягом третього періоду вагітності більша частина децидуальних НРА<sup>+</sup>-лімфоцитів виявляється на межі плодової і материнської частини плаценти. Лімфоцити утворюють фронтальний пояс навколо якірних ворсин. В плацентах жінок з резус-конфліктом НРА<sup>+</sup>-лімфоцити мають, переважно, дифузне розташування в децидуальній пластинці. Порівняльний аналіз кількості НРА<sup>+</sup>-лімфоцитів приведено на рис. 4.9.

Рис. 4.8. Виявлення НРА<sup>+</sup>-лімфоцитів в основній відпадній оболонці породіль: а) навколо судин; б) в товщі децидуальної пластинки:

1. НРА<sup>+</sup>-лімфоцит;
2. судина.

Лектингістохімічний метод. Ок. 10, Об.40.

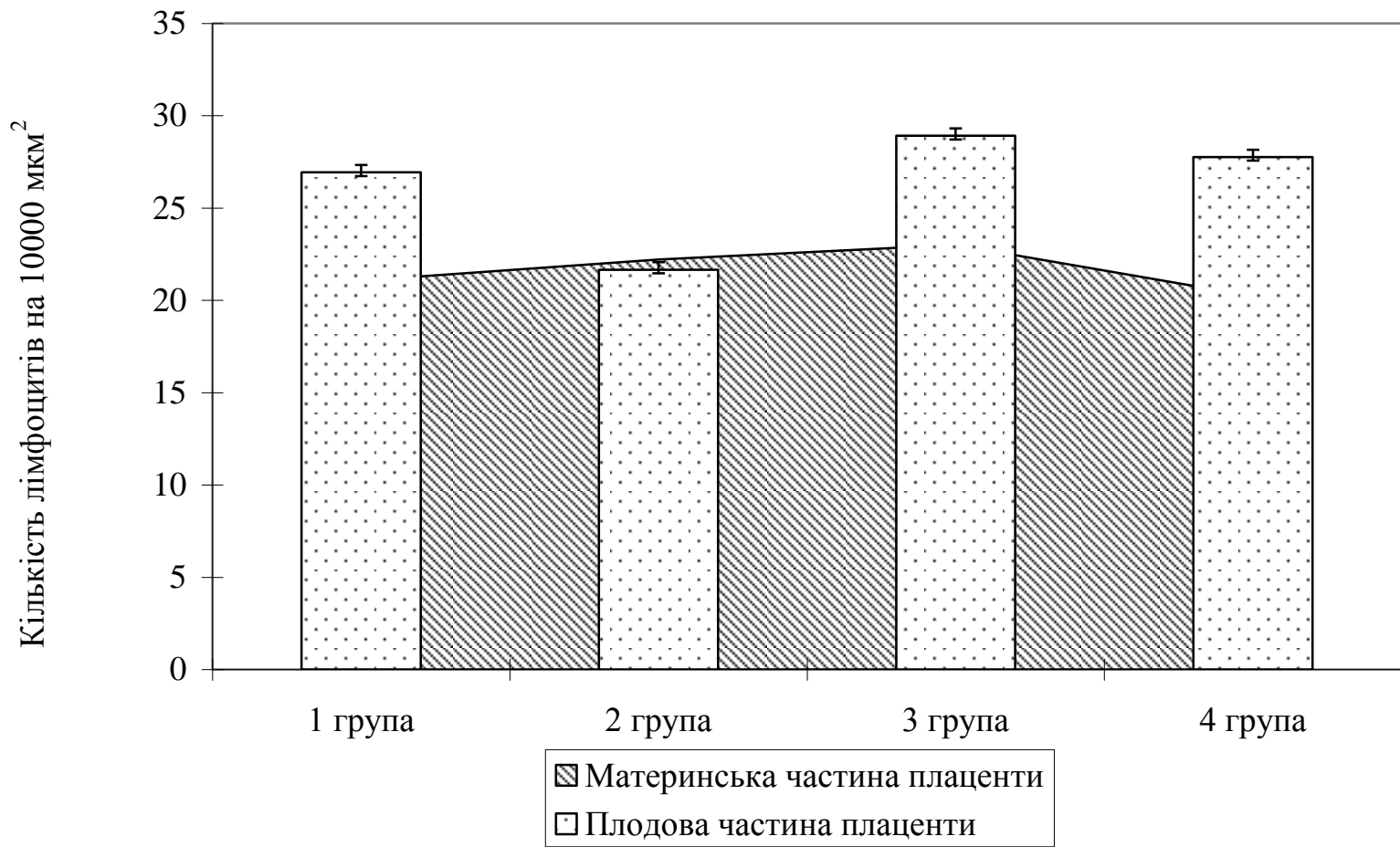


Рис. 4. 9. Кількість цитотоксичних НРА<sup>+</sup>-лімфоцитів в плаценті породіль (M±m).

Деякі з них розташовані вільно в просвітах лакун, частина  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів зафіксована у нашаруваннях фібриноїду ворсинчастого трофобласту. В міжворсинчастому просторі  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити переважно розташовуються навколо термінальних ворсин і в лакунах, що розташовуються ближче до відпадної оболонки.

**Цитотоксичні  $\text{CD8}^+$ -лімфоцити** переважно середнього діаметру і мають середній або широкий цитоплазматичний обід. Цитоплазматична мембрана має хвилясті контури, на якій відкладаються гранули часточок бензедину коричневого кольору. При фізіологічно перебігаючій вагітності  $\text{CD8}^+$ -лімфоцити локалізуються, переважно, біля клітин цитотрофобласту якірних ворсин (рис. 4.10.а). Кількість  $\text{CD8}^+$ -лімфоцитів по групам спостереження жінок наведено на рис. 4.11.

Рис. 4.10. Відпадна оболонка плаценти породіль. Імуногістохімічний метод: а) Розподілення  $\text{CD8}^+$ -лімфоцитів в децидуальній пластинці:

1. децидуальна оболонка;
2. ворсина;

3 лакуна. Ок.10., Об. 40. б)  $\text{CD8}^+$ -лімфоцит. Ок.10., Об. 100. Докраска ядер гематоксиліном Караці.

Лімфоцити розташовані дифузно. В товщі децидуальної пластинки також виявляються поодинокі лімфоцити. В плацентах жінок, вагітність яких була ускладнена вірогідним антигенним впливом чи резус-конфліктом, топографія  $\text{CD8}^+$ -лімфоцитів особливо не змінюється, але на відміну від другої контрольної групи, вони утворюють невеликі скупчення з 3–5 клітин.

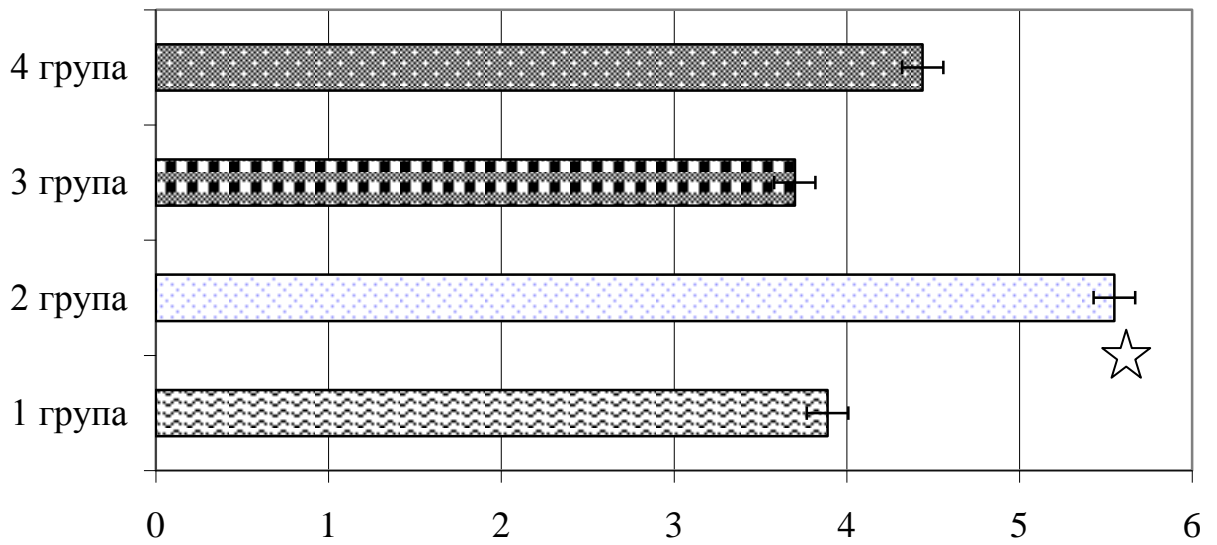


Рис. 4.11.а. Кількість CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів в основній відпадній оболонці плаценти (M±m).

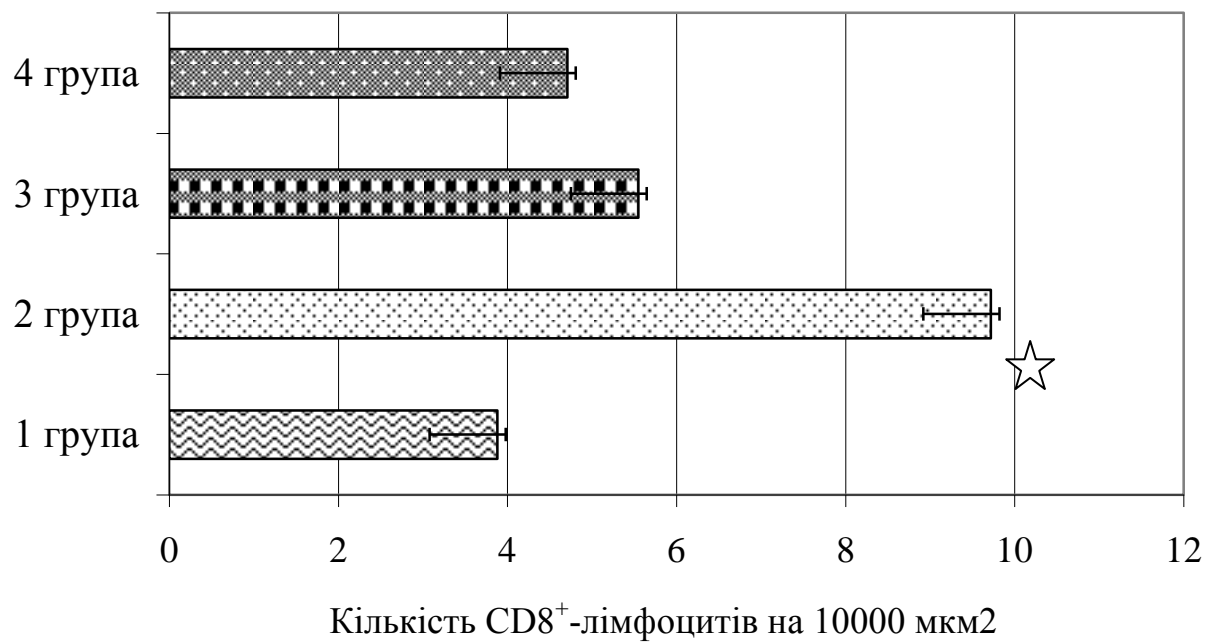


Рис. 4.11.б. Кількість CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів в плодовій частині плаценти.

Примітка.

Символ ☆ означає, що результат статистично достовірний.

Вони також, виявляються біля депозитів фібриноїдних мас децидуальної пластинки, і більша їх частина занурена у самий фібриноїд. Аналогічна картина спостерігається в децидуальній пластинці плацент жінок у яких мав місце резус–конфлікт. В плацентах жінок з фізіологічною вагітністю і без резус–конфлікту  $CD8^+$ –лімфоцити розташовані в товщі децидуальної пластинки. Більшість  $CD8^+$ –лімфоцитів мають середній діаметр.

**Розподіл  $SBA^+$ – і  $SNA^+$ –лімфоцитів**, які ідентифікуються, як В–лімфоцити показав, що вони виявляються в краєвій зоні плаценти, ближче до демаркаційної лінії по якій відбувалося відокремлення плаценти.  $SBA^+$ –лімфоцити мають малий і середній діаметр, світле ядро, світло–коричневу прозору цитоплазму і цитоплазматичну мембрану, на якій візуалізуються гранули бензедину (рис. 4.12).  $SBA^+$ –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. Щільність О–глікозильованих рецепторів на цитоплазматичній мембрані В–лімфоцитів, які виявляються лектином кори бузини чорної вища ( $SNA$ ), в порівнянні з рецепторами до лектину сої ( $SBA$ ), тому ядра, цитоплазма і цитоплазматична мембрана  $SNA^+$ –лімфоцитів – темно–рудого кольору.

Кількість  $SBA^+$ – і  $SNA^+$ –лімфоцитів становить 5–6 клітин ( $5,03\pm 0,3$  і  $6,07\pm 1,12$  клітин на умовну одиницю площі). Від загальної кількості лімфоцитів ( $36,78\pm 2,05$ ) вони становлять 14% (рис. 4.13).

У породілей третьої групи спостереження  $SBA^+$ –лімфоцити складають  $10,03\pm 1,09$  клітин на умовну одиницю площі. Від загальної кількості лімфоцитів –  $23,90\pm 0,83$ , вони становлять 20%. Закономірно,  $SBA^+$ –лімфоцити виявляються в тій частині децидуальної пластинки, що ближче розташована до міометрію. Вірогідно, в залежності від сили імунологічного

Рис. 4.12. Децидуальна пластинка плаценти породіль:

1. SBA<sup>+</sup>-лімфоцит;
2. макрофаг. Лектингістохімічний метод.

Виявлення рецепторів до лектину сої. Ок. 10., Об. 40.

конфлікту в деяких випадках особливо збільшується кількість SBA<sup>+</sup>-лімфоцитів у відпадній оболонці матки, в деяких випадках зростання їх кількості не має статистично достовірної різниці з контролем.

Динаміка кількості SBA<sup>+</sup>-лімфоцитів в децидуальній пластинки плаценти породіль наведено на рис. 4.13.

**Плазматичні клітини** децидуальної пластинки утворюють невеликі скупчення з 3–5 клітин, які розташовані навколо просвітів судин, що розташовані біля вільного краю децидуальної оболонки. Візуально, у жінок першої і, особливо, третьої групи кількість плазматичних клітин більша, але різниця в кількості плазматичних клітин є статистично недостовірною (рис. 4.14).

**CD5<sup>+</sup>-лімфоцити або B<sub>1</sub>-лімфоцити** децидуальної пластинки мають фенотип середніх лімфоцитів, ексцентричне ядро, широку хвилясту цитоплазму і повторюють морфологію плазматичних клітин і SBA<sup>+</sup>-лімфоцитів. CD5<sup>+</sup>-лімфоцити локалізуються дифузно, переважно, в середній частині плаценти, в проміжках між материнських котиледонів – між скупчень децидуальних клітин (рис. 4.15). Також CD5<sup>+</sup>-лімфоцити розташовуються ексцентрично навколо просвіту судин, ближче до вільного краю відпадної оболонки плаценти.

Кількість лімфоцитів на 10000 мкм<sup>2</sup>

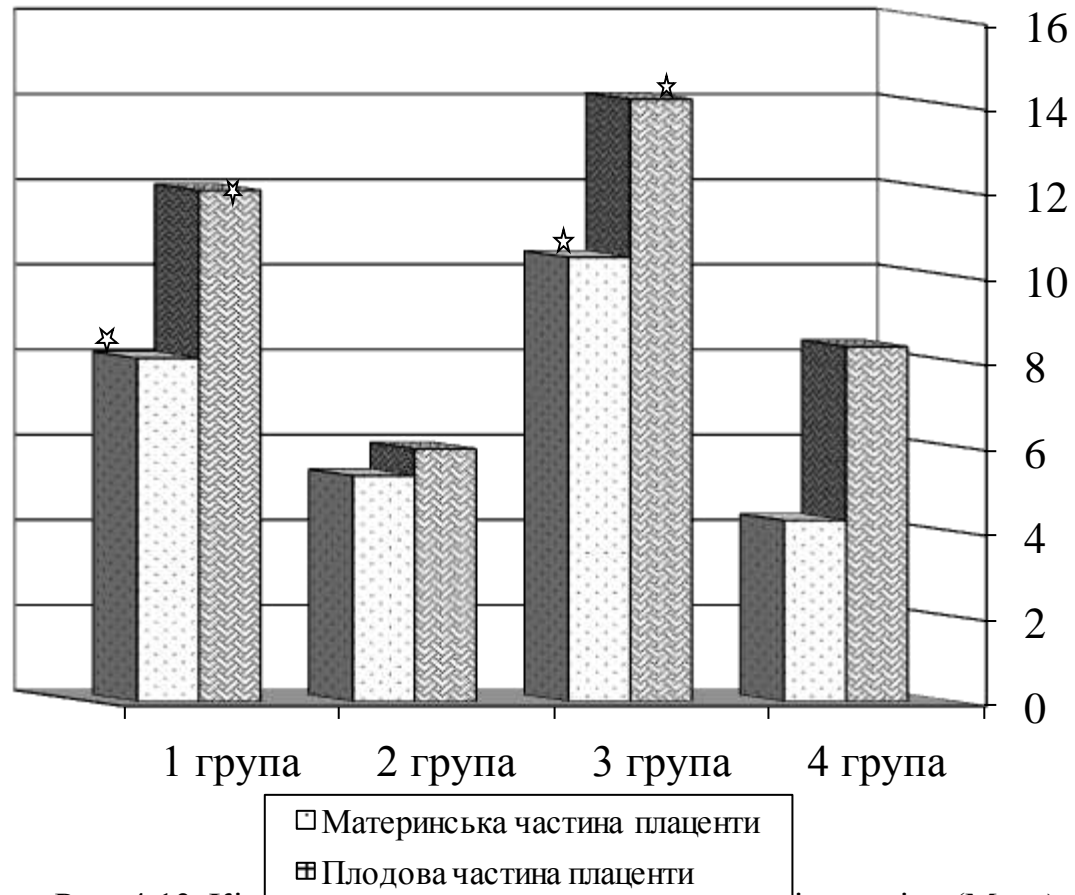


Рис. 4.13. Кількість SBA<sup>+</sup>-лімфоцитів в плаценті породіль (M±m).  
Примітка. ☆ - символ означає -результат статистично достовірний.



Рис. 4.14. Плазматичні клітини у відпадній оболонці плацент породіль. Фарбування за Браше: а) Ок.10, Об. 10; б) Ок.10, Об. 100.

Рис. 4.15. CD5<sup>+</sup>–лімфоцити в децидуальній пластинці породіль. Лектингістохімічний метод. Фарбування ядер гематоксиліном Караці. Ок.10, Об.100.

Топографія лімфоцитів в групах спостережень не відрізняється, але дещо змінюється їх кількість. В групах жінок з обтяжливим діагнозом – антигенний вплив протягом третього періоду вагітності та резус–сенсibilізація, число V<sub>1</sub>–CD5<sup>+</sup>–лімфоцитів дещо зростає. Збільшується їх кількість вздовж вільного краю основної відпадної оболонки. Кількісний склад CD5<sup>+</sup>–лімфоцитів по дослідним групам плацент породіль різних груп спостереження приведено на рис. 4.16.

4.2. Лімфоїдна тканина плодової частини плаценти. Лімфоїдна тканина, асоційована з плодовою частиною плаценти представлена макрофагами, лімфоцитами різноманітних лектинфенотипічних і імуногістохімічних популяцій.

**Макрофаги** – клітини Кащенко–Гофбауера локалізуються в товщі строми сполучної тканини ворсин навколо плодових судин, тісно контактуючи з фібробластами, лімфоцитами плодового походження.



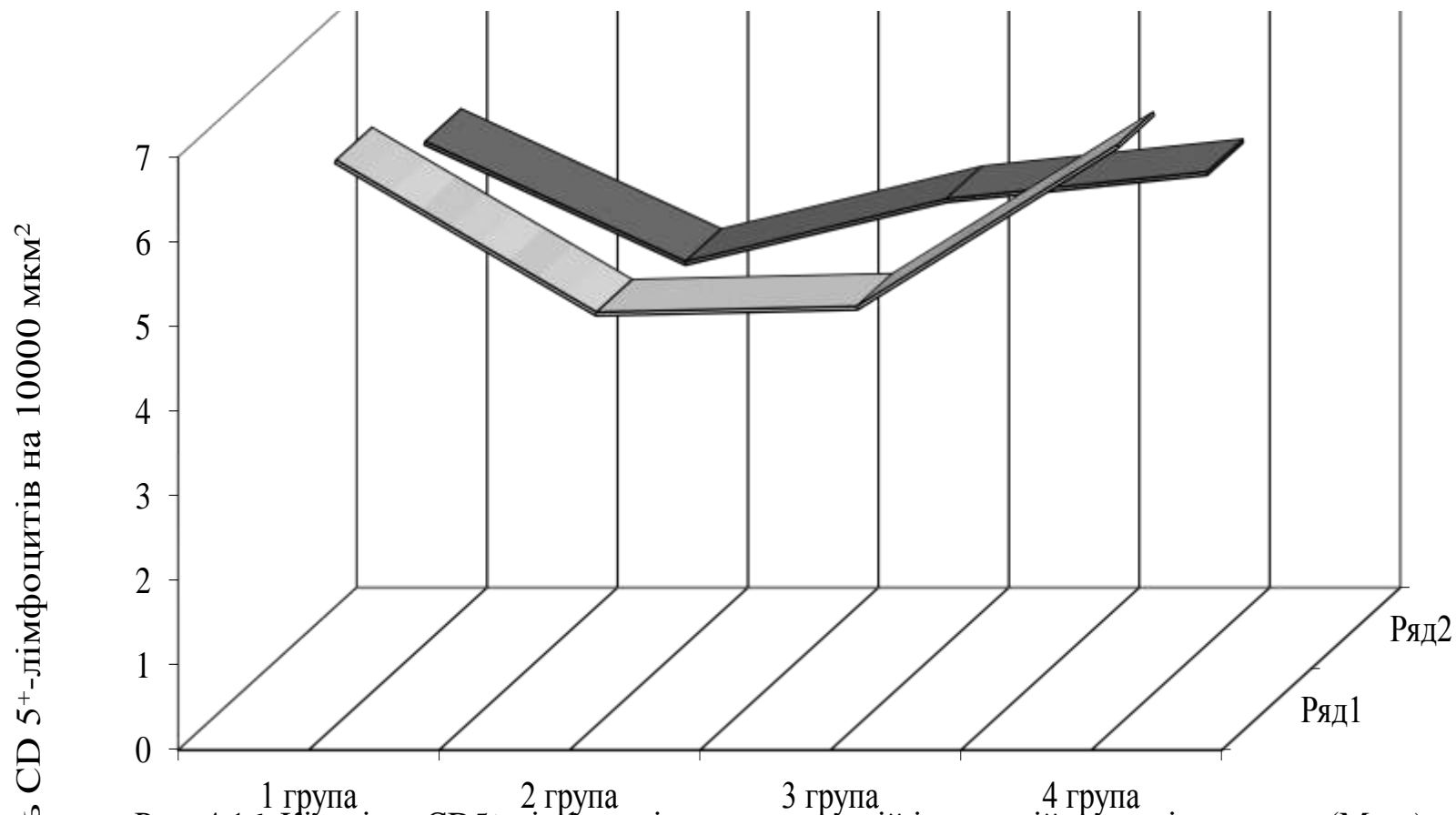


Рис. 4.16. Кількість CD5<sup>+</sup>-лімфоцитів в материнській і плодовій частині плаценти (M±m).

Примітка:

1. P1-кількість лімфоцитів в материнській частині плаценти;
2. P2- кількість лімфоцитів в плодовій частині плаценти.

**Лімфоцити** ворсинчастого трофобласту зустрічаються в стромі ворсин дифузно. Лімфоцити мають різний діаметр клітин, але переважають лімфоцити середнього діаметру. Більшість з них має кулясту форму. Деякі – подовжену, крапельну форму, особливо ті, що знаходяться біля судин. Така форма вказує на їх міграційну активність. Частина лімфоцитів розташована під базальною мембраною цитотрофобласту, під синцитіокапілярною мембраною. Окремі лімфоцити виявляються серед синцитіотрофобласту і з великою частотою вони зустрічаються в синцитіальних вузлах. Лімфоцити які локалізуються серед клітин трофобласту мають тільки малий діаметр. В просвітах судин, синусоїдів ворсин, особливо термінальних, доволі часто зустрічаються лімфоцити малого і середнього діаметру.

Кількісний аналіз лімфоцитів плодової частини плаценти показав, що в першій групі спостереження – у жінок з обтяжливим діагнозом (перенесене ГРЗ протягом третього періоду вагітності), чисельність лімфоцитів вища. Візуально, зростає кількість лімфоцитів за рахунок внутрішньотрофобластичних лімфоцитів і лімфоцитів сполучнотканинної стромі. При фізіологічно перебігаючій вагітності кількість лімфоцитів в стромі термінальних ворсин становить  $12,09 \pm 0,50$  лімфоцитів на умовній одиниці площі. В плацентах жінок третьої групи (з резус–несумісністю), вочевидь, більша кількість лімфоцитів в стромі ворсин (рис. 4.17). Особливо, зростає чисельність лімфоцитів, в порівнянні з контролем, в просвітах судин термінальних ворсин і в синусоїдах (див. рис. 4.5).

При лектингістохімічному дослідженні встановлено, що кількість **імунологічно незрілих PNA<sup>+</sup>–лімфоцитів** зростає в плодовій частині плаценти жінок з вірогідним антигенним впливом протягом третього періоду вагітності. Вірогідний антигенний вплив на організм матері призводить до зростання кількості лімфоцитів на 5 %, в порівнянні з групою порівняння. При фізіологічно перебігаючій вагітності кількість PNA<sup>+</sup>–лімфоцитів становить 6 на умовну одиницю площі. В групі жінок з резус-несумісністю також зростає кількість PNA<sup>+</sup>–лімфоцитів в децидуальній пластинці матки

(див. рис. 4.8). PNA<sup>+</sup>–лімфоцити локалізуються в стромі ворсин, тісно контактуючи з фібробластами і макрофагами. Доволі часто імунологічно незрілі лімфоцити виявляються в просвітах плодових судин. Нерідкість виявлення PNA<sup>+</sup>–лімфоцитів серед клітин цитотрофобласту.

**Цитотоксичні НРА<sup>+</sup>–лімфоцити** мають середній діаметр, розташовуються вони переважно в стромі ворсин, тісно контактуючи з фібробластами строми (рис. 4.18). Кількість цитотоксичних НРА<sup>+</sup>–лімфоцитів, візуально, більша в сполучній тканині термінальних ворсин, ніж в стовбурових. В плацентах першої групи кількість лімфоцитів більша на 15 %, в порівнянні з групою контролю. При фізіологічно перебігаючій вагітності їх кількість на умовну одиницю площі становить  $8,08 \pm 0,12$  клітин (див. рис. 4.9).

Рис. 4.17. Розподілення лімфоцитів в стромі ворсин плацент жінок: а) з резус–несумісністю; б) з фізіологічним перебігом вагітності. Гематоксилін і еозин. Ок.10, Об. 40.

Рис. 4.18. Кінцеві ворсинки плаценти. Розподілення НРА<sup>+</sup>–лімфоцитів. Лектингістохімічний метод: а) Ок.10, Об.10; б) Ок.10, Об.100.

При імуногістохімічному дослідженні показано, що кількість **цитотоксичних CD8<sup>+</sup>–лімфоцитів** в групі жінок з антигенним впливом протягом вагітності становить  $2,95 \pm 0,67$  клітин на умовну площу вимірювання. Вони мають середній діаметр і хвилясту цитоплазматичну мембрану (рис. 4.19). CD8<sup>+</sup>–лімфоцити розташовуються в стромі сполучної тканини ворсин і в товщі синцитіотрофобласту. В групі порівняння їх більше на 60 % (див. рис. 4.11 б). В групі з резус–несумісністю кількість CD8<sup>+</sup>–

лімфоцитів становить  $6,44 \pm 0,24$  клітин, що вдвічі менше, ніж в групі порівняння.

Рис. 4.19. Виявлення  $CD8^+$ –лімфоцитів в стромі термінальних ворсин і серед клітин синцитіотрофобласту. Імуногістохімічний метод. Фарбування ядер гематоксиліном Караці. Ок. 10, Об 40.

**$SBA^+$ – $B$ –лімфоцити** виявляються в стромі термінальних ворсин під синцитіокапілярними мембранами. Вони мають середній діаметр, ексцентричне ядро. Відкладання часточок бензедину відбувається по контуру цитоплазматичної мембрани. Розташовуються  $SBA^+$ –лімфоцити дифузно, але інколи зустрічаються попарно. Розподіл  $SBA^+$ –лімфоцитів корелює з топографією лімфоцитів, які мають рецептори до кори бузини чорної (SNA). Кількість  $SBA^+$ –лімфоцитів в плацентах породіль першої групи більша в два рази, в порівнянні з контролем, і становить  $12,06 \pm 0,45$  клітин на умовну одиницю площі, в порівнянні з контролем. В третій групі спостереження – в плацентах жінок з резус–несумісністю, кількість  $SBA^+$ – $B$ –лімфоцитів більша, в порівнянні з четвертою групою порівняння (див. рис. 4.13. б).

**$CD5^+$ – $B_1$ –лімфоцити** плодової частини плаценти мають великий діаметр, ексцентричне ядро і широкий обідок цитоплазми (рис. 4.20). Локалізуються лімфоцити навколо плодових судин і під синцитіокапілярними мембранами в стромі сполучної тканини ворсин. Навколо лімфоцитів виявляється зона просвітлення в тканині. Інколи лімфоцити мають неправильну форму – кулясту, або подовжену. В стромі ворсин вони тісно контактують з фібробластами і макрофагами. В групі жінок з антигенним впливом протягом вагітності їх кількість становить

5,95±0,13, в групі порівняння – 4,45±0,19, при резус-несумісності – 6,44±0,24, що більше ніж в четвертій групі порівняння (див. рис. 4.16.б). Переважно, CD5<sup>+</sup>-лімфоцити виявляються в стромі термінальних ворсин і не виявляються в стовбурових. Особливо зростає кількість CD5<sup>+</sup>-лімфоцитів в стромі термінальних ворсин плаценти породіль з резус-конфліктом. CD5<sup>+</sup>-лімфоцити локалізуються навколо плодових судин і синусоїдів, і ніколи не виявляються серед клітин трофобласту.

Таким чином, наприкінці вагітності в плаценті породіль на межі материнської і плодової частини плаценти зростає кількість антигенпрезентуючих Con A<sup>+</sup> і LCA<sup>+</sup>-клітин. Змінюється їх морфо-функціональний стан – збільшується кількість, товщина і довжина їх відростків. В дендритних клітинах зростає накопичення АТФ<sup>+</sup>-позитивного матеріалу. Це вказує на активацію імунної відповіді, в якій пусковим механізмом є зміни у морфо-функціональному стані антигенпрезентуючих клітин.

Рис. 4.20. CD5<sup>+</sup>-лімфоцити в сполучній стромі термінальних ворсин. Імуногістохімічний метод. Фарбування ядер гематоксиліном Караці. Ок.10, Об 100.

Не дивлячись з чиеї сторони відбувався антигенний вплив – зі сторони материнського, або плідного організмів в плаценті відбуваються реактивні зміни морфо-функціонального стану лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою. Як в материнській, так і в плодовій частині плаценти зростає загальна кількість лімфоцитів, в порівнянні з контролями. В материнській частині плаценти збільшується кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів, вірогідно, за рахунок підвищеної іміграції цих лімфоцитів в децидуальну пластинку. При імунологічному конфлікті за резус-фактором також зростає кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів. Зростання чисельності імунологічно незрілих PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів

в плодовій частині плаценти підтверджує, що імунна система плоду і новонародженого здатна відповідати посиленням імунної відповіді на дію антигенів материнського та іншого походження. Підвищення числа імунологічно незрілих  $\text{PNA}^+$ –лімфоцитів в стромі ворсин вказує на збиткову, в порівнянні з контролем, міграцію імунологічно незрілих лімфоцитів з тимусу плоду в плаценту. Враховуючи морфогенетичну функцію лімфоцитів, є закономірним кореляційний зв'язок між кількістю імунологічно незрілих  $\text{PNA}^+$ –лімфоцитів і морфологічними змінами в структурі плаценти, які були описані в попередній главі.

Антигенна стимуляція призводить до зростання кількості цитотоксичних  $\text{HPA}^+$ –лімфоцитів в материнській і плодовій частині плаценти. У випадку дії антигенів на материнський організм активація популяції  $\text{HPA}^+$ –лімфоцитів більша, ніж при резус–конфлікті. Цей факт підтверджує закономірність, що одним з перших клітинних імунних бар'єрів при дії антигенів є цитотоксичні лімфоцити. Зростання чисельності цитотоксичних  $\text{HPA}^+$ –лімфоцитів в материнській частині призводить до змін у морфо–функціональному стані фетоплацентарного бар'єру – спостерігається надлишкове відкладання фібриноїду, що було описано в попередній главі. Додаткові нашарування фібриноїду в децидуальній пластинці є компенсаторно–приспосувальним механізмом захисту від цитотоксичних лімфоцитів. Це обумовлено тим, що кількість цитотоксичних  $\text{CD8}^+$ –лімфоцитів в децидуальній пластинці в групах жінок з обтяжливими діагнозами – вірогідний антигенний вплив протягом третього періоду вагітності і резус–конфлікт, менша, ніж в контролях, так як більшість  $\text{CD8}^+$ –лімфоцитів є замукованими у фібриноїдні депозити і вони стають неактивованими. Імунна система плоду, також відповідає посиленням міграції цитотоксичних лімфоцитів в плаценту внаслідок антигенного пресингу. Тому кількість цитотоксичних  $\text{HPA}^+$ –лімфоцитів в сполучнотканинній стромі ворсин у них зростає, але кількість  $\text{CD8}^+$ –лімфоцитів у них менша ніж в контролі. В плодовій частині плаценти відбувається збиткове відкладання фібриноїду на стінках судин ворсин, в які

занурені лімфоцити, що є проявом компенсаторно–приспосувальних механізмів. Ці явища призводять до зростання кількості синцитіокапілярних мембран, чисельності синусоїдів, що було описано в попередній главі.

Антигенний вплив на організм матері і резус–несумісність призводять до активації гуморальної ланки імунітету імунної системи як матері так і плоду, що видно по зростанню кількості плазматичних клітин і SBA<sup>+</sup>–лімфоцитів. Підвищення чисельності CD5<sup>+</sup>–лімфоцитів вказує саме на активацію неспецифічної гуморальної ланки імунітету – B<sub>1</sub>–лімфоцитів, які синтезують низькоспецифічні імуноглобуліни з класу M, які не проходять через фетоплацентарний бар'єр. Це призводить до надлишкового відкладання фібриноїду, що описано в попередній главі. Зміни в кількісному і якісному складі фібриноїдних депозитів впливають на морфо–функціональний стан плацентарного бар'єру і на стан плоду і новонародженого.

Таким чином, стан лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою впливає на структуру органу. Морфо–функціональний стан різних частин плаценти залежить від активації тієї чи іншої ланки імунітету.

Для детального вивчення морфо–функціонального стану лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою та її вплив на морфогенез плаценти протягом третього періоду вагітності доцільно використати біологічну модель – білих щурів, так як їх плацента має подібну будову до плаценти людини.

4.3. Кореляційні зв'язки між кількісними показниками лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою у породіль. Аналіз кореляційних зв'язків показав, що при фізіологічно перебігаючій вагітності між загальною кількістю лімфоцитів основної відпадної оболонки плаценти і кількістю PNA<sup>+</sup>, HPA<sup>+</sup>, SBA<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> і B<sub>1</sub>–CD5<sup>+</sup>–лімфоцитів існують міцні вірогідні зв'язки ( $r=0,89$ ;  $r=0,84$ ;  $r=0,77$ ;  $r=0,90$  і  $r=0,85$ , відповідно). При вірогідному антигенному впливу на організм вагітної протягом третього періоду вагітності зростає загальна кількість лімфоцитів в основній відпадній

оболонці, в порівнянні з жінками з фізіологічним перебігом вагітності. На відміну, від групи контролю, між загальною кількістю лімфоцитів та числом PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів встановлюється помірний кореляційний зв'язок ( $r=0,63$ ), що вказує на факт більш інтенсивного процесу дозрівання імунологічно незрілих PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів під дією антигенів різної природи. Між кількістю цитотоксичних HPA<sup>+</sup>-лімфоцитів і загальною кількістю лімфоцитів встановлюється міцний вірогідний зв'язок ( $r=0,97$ ), який вище, ніж в групі порівняння. Зростання кількості цитотоксичних HPA<sup>+</sup>-лімфоцитів можливе за рахунок дозрівання імунологічно незрілих PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів, якими можуть бути  $\gamma\delta$ -T-лімфоцити. Між загальною кількістю лімфоцитів і числом CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів існує міцний кореляційний зв'язок, але він менше, ніж в групі порівняння ( $r=0,79$ ). Тому зростання кількості цитотоксичних HPA<sup>+</sup>-лімфоцитів в плаценті породіль з антигенним впливом, вірогідно, можливе за рахунок інших цитотоксичних популяцій – NK-клітин або  $\gamma\delta$ -T-лімфоцитів.

В плацентах породіль з антигенним впливом між загальною кількістю лімфоцитів і числом SBA<sup>+</sup>-лімфоцитів встановлено міцний кореляційний зв'язок ( $r=0,97$ ), що вище ніж в групі порівняння. Високий функціональний зв'язок вказує на активацію гуморальної ланки імунітету плаценти. Порівнюючи кореляційний зв'язок між загальною кількістю лімфоцитів і числом CD5<sup>+</sup>-лімфоцитів ( $r=0,81$ ) встановлено, що він нижче ніж в групі порівняння. Так як функціональні зв'язки між загальною кількістю лімфоцитів і числом B<sub>1</sub>-CD5<sup>+</sup>-лімфоцитів менш виражені, ніж в плацентах з фізіологічним перебігом вагітності, тому вірогідно, зростання кількості SBA<sup>+</sup>-лімфоцитів у породіль з вірогідним антигенним впливом, відбувається за рахунок B<sub>2</sub>-лімфоцитів.

Таким чином, наявність зазначених кореляційних зв'язків свідчить, що морфо-функціональний стан лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою визначається активацією тієї чи іншої ланки імунітету. Після вірогідного антигенного впливу на організм вагітної протягом третього періоду вагітності відбуваються зсуви в бік активації популяції цитотоксичних



лімфоцитів плаценти (передбачливо, NK-клітин, або  $\gamma\delta$ -T-лімфоцитів) та  $B_2$ -лімфоцитів, що змінює структуру фето-плацентарного бар'єру і впливає на стан плоду і новонародженого.

При вивченні ступеню кореляційних зв'язків між даними кількісного підрахунку лімфоцитів різних популяцій до загальної кількості лімфоцитів в плодовій частині плаценти були отримані результати, які представлені у таблиці 4.1. та рис. 4.21.

В плодовій частині плаценти породіль з вірогідним антигенним впливом протягом третього періоду вагітності між загальною кількістю лімфоцитів і кількістю PNA<sup>+</sup>-імунологічно незрілих лімфоцитів існує міцний кореляційний зв'язок, який вище, ніж в групі порівняння, що може вказувати на активацію імунної системи плоду і новонародженого у відповідь на антигенний тиск на імунну систему матері протягом останнього триместру вагітності.

Звертає увагу, зростання ступеню кореляційного зв'язку між кількістю окремої популяції B-лімфоцитів – CD5<sup>+</sup>-B<sub>1</sub>-лімфоцитів, але не загальної популяції B-лімфоцитів (SBA<sup>+</sup>) та загальною кількістю лімфоцитів в групі породіль з групи ризику, в порівнянні з групою контролю. Отриманий факт підтверджує активацію гуморальної ланки імунітету плоду за рахунок вродженого імунітету, що опосередковано синтезом CD5<sup>+</sup>-лімфоцитами нормальних антитіл.

При резус-несумісності відбувається зростання кореляційних зв'язків між загальною кількістю лімфоцитів і числом як всієї популяції B-лімфоцитів (SBA<sup>+</sup>) так і за рахунок B<sub>1</sub>-CD5<sup>+</sup>-лімфоцитів. Таким чином, при резус-конфлікті в першу чергу активується гуморальна ланка імунітету плоду у відповідь на дію материнських антирезусних антитіл.

Таким чином, встановлено закономірність активації різних ланок імунітету (клітинного і гуморального) в залежності від направленості дії антигену (з боку материнського організму – при вірогідному антигенному впливу на імунну систему вагітної та з боку плоду – при резус-конфлікті).

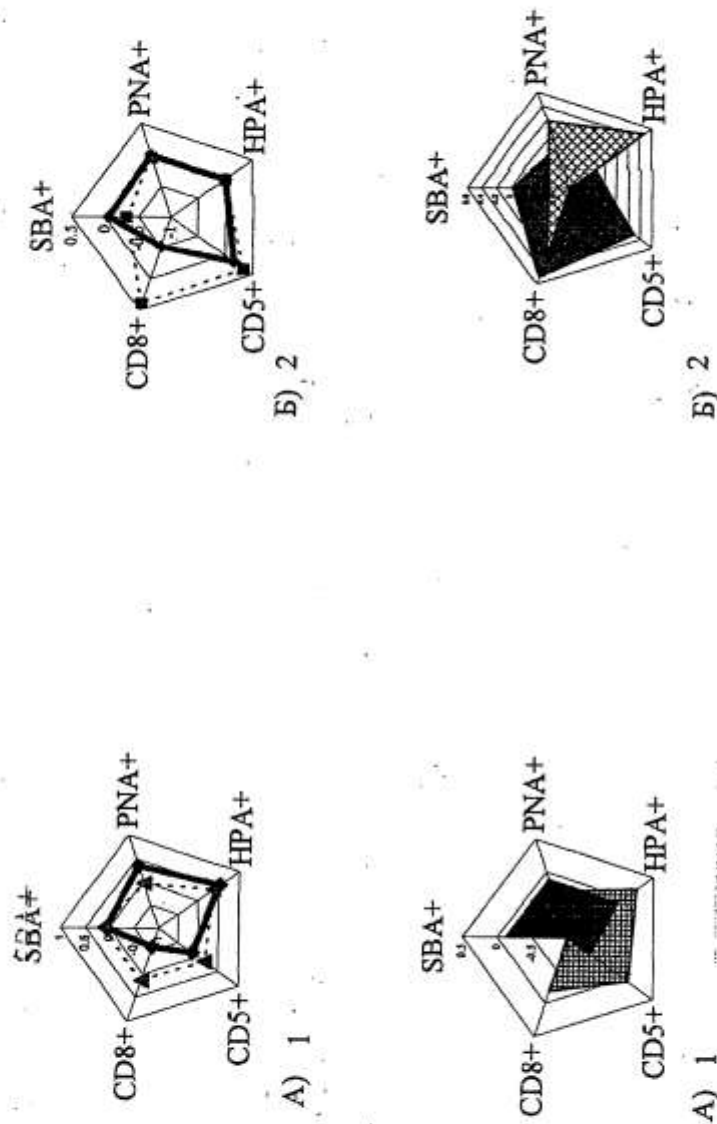


Рис. 4. 21. Кореляційний аналіз між загальною кількістю лімфоцитів в плаценті і SBA+, PNA+, HPA+, CD5+ і CD8+-лімфоцитами в: а) основній відпадній оболонці плаценти; б) В плодовій частині: 1) між групами жінок з антигенним впливом і групою порівняння; 2) між групою жінок з резус-сенсбілізацією і групою порівняння.

**Ступінь кореляції між загальною кількістю лімфоцитів і числом PNA<sup>+</sup>-, HPA<sup>+</sup>-, SBA<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>- і CD5<sup>+</sup>-лімфоцитами в плодовій частині плаценти породіль**

Популяція лімфоцитів	Коефіцієнт кореляції в групах спостереження породіль			
	I	II	III	IV
PNA <sup>+</sup>	0,96	0,93	0,85	0,94
HPA <sup>+</sup>	0,91	0,94	0,93	0,93
SBA <sup>+</sup>	0,84	0,94	0,90	0,81
CD8 <sup>+</sup>	0,89	1	0,64	0,96
CD5 <sup>+</sup>	0,98	0,78	0,90	0,70

При антигенній дії на імунну систему вагітної більш виражені реактивні зміни в клітинній ланці імунітету лімфоїдної тканині плаценти відбуваються з боку материнського організму. Активація гуморальної ланки імунітету відбувається при резус-несумісності, як зі сторони лімфоїдної тканини децидуальної оболонки, так з боку лімфоїдної тканини плодової частини плаценти.

Проаналізовано кореляційні зв'язки між загальною кількістю лімфоцитів в основній відпадній оболонці та інтенсивністю нашарувань антирезусних імунних комплексів, які є частиною фето-плацентарного бар'єру. Встановлено, що при вірогідному антигенному впливу на організм вагітної зростає кількість нашарувань імунних комплексів на поверхні синцитіотрофобласту ( $r=0,95$ , в групі порівняння  $r=0,85$ ) (рис. 4.22 а). При резус-конфлікті також зростає ступінь кореляційного зв'язку між загальною кількістю лімфоцитів і накопиченням імунних комплексів (рис. 4.22.б).

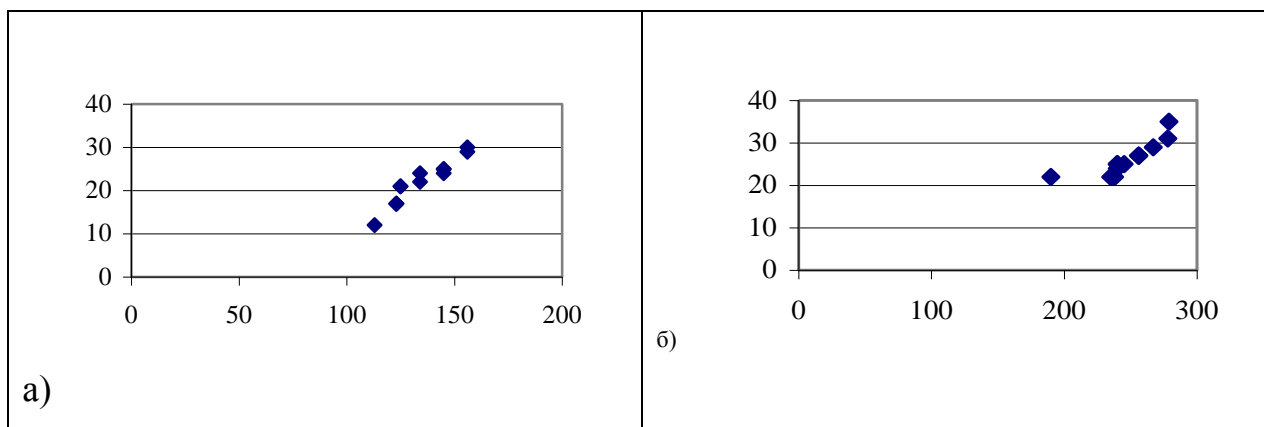


Рис. 4.22. Кореляційний зв'язок між абсолютною площею імунних комплексів (ось X) і кількістю лімфоцитів (ось Y) в основній відпадній оболонці плаценти породіль: а) з інфекційним впливом протягом третього періоду вагітності; б) з резус–сенсibiliзацією.

При порівнянні змін в структурі фето–плацентарного бар'єру при різноспрямованій дії антигенів на лімфоїдну тканину плаценти витікає висновок, що антигенний тиск на імунну систему вагітної призводить до більш виражених змін в структурі фето–плацентарного бар'єру, ніж при резус–конфлікті без гемолітичної хвороби плоду і новонародженого.

Результати досліджень опубліковано в роботах: [61, 64, 65, 128, 129].

## РОЗДІЛ 5

### ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ПЛАЦЕНТИ ЩУРІВ ПРОТЯГОМ ТРЕТЬОГО ПЕРІОДУ ВАГІТНОСТІ В НОРМІ, ПІСЛЯ ІМУНІЗАЦІЇ ВАГІТНИХ СТАФІЛОКОККОВИМ АНАТОКСИНОМ ТА ВНУТРІШНЬОПЛІДНОГО УВЕДЕННЯ АНТИГЕНУ

Третій триместр вагітності важливий етап розвитку плоду і підготовки до своєчасного народження. В плаценті в цей час відбуваються інтенсивні інволютивні процеси – тобто активно протікають процеси морфогенезу, який відбувається під контролем імунної системи плаценти, так як нервової системи в плаценті не має. Проте стан плаценти та особливості будови плаценти при зміні антигенного гомеостазу, як вагітної так і плоду, вивчені недостатньо.

**У тварин інтактної групи** на 18–у добу вагітності плаценти мають дискоїдальну форму, гладеньку і блискучу поверхню, рівний край, центральне прикріплення пуповинного канатику. Внутрішня поверхня, що повернута до плоду – пласка. Сторона, що зростається з децидуальною тканиною – трохи випукла. При відокремленні плаценти від материнської тканини спостерігається помірне кровонаповнення плодових судин без крововиливів. Маса плацент становить  $0,65 \pm 0,01$  г, плодів –  $1,68 \pm 0,04$  г, і плацентарно-плодовий коефіцієнт –  $0,32 \pm 0,01$ . Краніо–каудальний розмір плодів становить –  $24,00 \pm 1,12$  мм. Діаметр плаценти та її товщина –  $12,4 \pm 1,11$  мм і  $16,4 \pm 3,1$  мм, відповідно (табл. 5.1; 5.2; 5.3).

При гістологічному дослідженні плаценти встановлено, що сполучна зона плодової частини плаценти представлена зоною клітин з глікогеновими гранулами в цитоплазмі, розташованими ближче до лабіринту, і шаром гігантських клітин, які контактують з тканиною матки. Розміри клітин з глікогеновими гранулами складають 20–30 мкм. Клітини розташовані в 2–3

Таблиця 5. 1

**Динаміка маси плодів ( $X \pm S_x$ , в г), краніо-каудальних розмірів плодів ( $X \pm S_x$ , в мм) протягом третього періоду вагітності в нормі, після імунізації вагітних стафілококковим анатоксином, після внутрішньоутробного уведення гамма-глобуліну і в контролях**

Групи спостереження	Маса плодів по строкам спостереження				Краніо-каудальні розміри плодів по строкам спостереження			
	Термін спостереження				Термін спостереження			
	18-а	20-а	22-а	пологи	18-а	20-а	22-а	пологи
I (інтактна)	1,68±0,12	2,79±0,04	4,78±0,39	5,05±0,70	24,0±1,1	27,5±0,3	31,5±0,1	41,0±0,9
II (експериментальна)	0,80±0,03*	1,42±0,48*	4,73±1,12	5,05±0,39	21,0±0,2	29,0±0,3	30,0±0,9	36,5±0,5
III (контрольна до II)	1,60±0,09	2,35±0,11	4,73±1,55	5,05±0,04	22,3±0,0	28,0±0,5	33,4±0,1	36,0±0,8
IV (експериментальна)	-----	2,85±0,07	4,40±0,34	3,98±0,85	-----	25,6±0,9*	32,5±0,2	42,3±0,1 *
V (контрольна до IV)	-----	2,71±0,13	5,00±0,90	4,86±1,33	-----	29,01±0,1	31,7±0,3	41,0±0,5

Примітка.

Результат статистично достовірний по відношенню до контролю ( $p < 0,05$ ).

**Динаміка маси плацент ( $X \pm S_x$ , в г) і діаметру плацент ( $X \pm S_x$ , в мм) протягом третього періоду вагітності в нормі, після імунізації вагітних стафілококковим анатоксином, після внутрішньоутробного уведення гамма-глобуліну і в контрольних групах**

Групи спостереження	Маса плацент по строкам спостереження				Діаметр плацент по строкам спостереження			
	18-а	20-а	22-а	пологи	18-а	20-а	22-а	пологи
I (інтактна)	0,65±0,01	0,89±0,06	0,50±0,06	0,55±0,33	12,43±1,11	13,92±1,16	12,82±1,33	15,87±1,33
II (експериментальна)	0,36±0,03	0,39±0,06	0,73±0,04	0,54±0,76	13,97±1,09	15,96±0,11	21,62±2,34	21,99±1,11
III (контрольна до II)	0,61±0,13	0,75±0,50	0,54±0,21	0,52±0,07	11,87±0,67	12,99±0,91	11,08±1,03	16,00±1,64
IV (експериментальна)	-----	0,91±0,03	0,61±0,10	0,51±0,01	-----	18,33±1,12	16,23±2,99	21,91±1,15
V (контрольна до IV)	-----	0,78±0,33	0,51±0,33	0,54±0,11	-----	12,56±0,45	12,50±0,23	17,17±0,09

Примітка. Результат статистично достовірний по відношенню до контролю ( $p < 0,05$ ).

**Динаміка товщини плаценти ( $X \pm S_x$ , в см) протягом третього періоду вагітності в нормі, після імунізації вагітних стафілококковим анатоксином, після внутрішньоутробного уведення гамма-глобуліну і в контрольних групах**

Групи спостереження	Строки спостереження (доба вагітності)			
	18-а	20-а	22-а	пологи
I (інтактна)	1,64±0,31	1,32±0,03	1,14±0,01	1,15±0,30
II (експериментальна)	0,93±0,11*	1,00±0,14	1,18±0,01	0,87±0,03
III (контрольна до II)	1,50±0,09	1,23±0,03	1,10±0,12	1,13±0,33
IV (експериментальна)	-----	0,90±0,10	0,89±0,03	1,06±0,01
V (контрольна до IV)	-----	1,17±0,12	0,93±0,10	1,39±0,50

Примітка.

Символ \* означає -результат статистично достовірний по відношенню до контролю ( $p < 0,05$ ).



Таблиця 5.3.2

**Динаміка товщини шарів ( $M \pm m$ , мм) сполучної зони плаценти щурів протягом третього періоду вагітності в нормі, після імунізації вагітних стафілококковим анатоксином, після внутрішньоутробного уведення імуноглобуліну і в контрольних групах**

Групи тварин	Товщина шарів	Строки спостереження (доба вагітності)			
		18-а	20-а	22-а	пологи
I (інтактна)	1	0,21±0,03	0,11±0,03	0,10±0,03	0,04±0,01
	2	0,43±0,46	0,42±0,07	0,33±0,04	0,30±0,03
II (експериментальна)	1	0,10±0,02*	0,10±0,01	0,08±0,03	0,05±0,01
	2	0,24±0,03*	0,23±0,03*	0,21±0,01*	0,20±0,02*
III (контрольна до II)	1	0,18±0,03	0,08±0,03	0,08±0,02	0,04±0,01
	2	0,40±0,04	0,41±0,08	0,31±0,03	0,31±0,04
<b>IV (експериментальна)</b>	1	—	0,07±0,01	0,07±0,01	0,05±0,01
	2	—	0,25±0,02*	0,20±0,01*	0,19±0,02*
V (контрольна до IV)	1	—	0,09±0,01	0,08±0,01	0,04±0,01
	2	—	0,35±0,02	0,34±0,01	0,21±0,02

Примітка:

1. 1 – шар клітин з включенням глікогену в цитоплазмі;
2. 2 – шар великих трофобластичних клітин;
3. символ \* означає - результат статистично достовірний по відношенню до контролю ( $p < 0,05$ ).

ряди. На межі із лабіринтною зоною шар клітин з глікогеновими гранулами перемикаються розривами тканини, значними по площі, на місці яких формуються лакуни. В таких місцях спостерігається відкладання значних конгломератів ШИК–позитивного фібриноїду. Товщина шару клітин з глікогеновою зернистістю становить  $0,21 \pm 0,03$  мм. Гігантські трофобластичні клітини полігональної форми. Вони мають значні розміри – 210–280 мкм. Шар гігантських трофобластичних клітин становить  $0,43 \pm 0,01$  мм (табл. 5.3.1). Серед гігантських трофобластичних клітин та клітин з глікогеном в цитоплазмі виявляються лімфоцити малого та великого діаметру.

В лабіринтній частині плаценти, візуально, максимальна кількість клітин цитотрофобласту і синцитіотрофобласту локалізується на межі лабіринтної і сполучної зони плаценти. Іноді, в цій частині серед клітин трофобласту зустрічаються клітини з фігурами мітозу. Синцитіотрофобластичні клітини розташовані, переважно, в товщі фібриноїдних нашарувань. В товщі лабіринтного відділу на поверхні ворсин рідко спостерігаються вцілілі цитіотрофобластичні клітини.

Більшість ворсин вкриті залишками зруйнованих клітин і фібриноїдом. Відносна площа, яку займають плодові судини, складає  $9,04 \pm 1,32$  %. Міжклітинна речовина ворсин займає  $23,09 \pm 2,06$  %, кількість клітин фібробластичного ряду в ній становить  $3,00 \pm 0,12$  %. На долю синцитіотрофобласту, цитотрофобласту, зруйнованих клітинних мас і відкладень фібриноїду випадає  $23,11 \pm 2,06$  % відносної площини. Площа, яку займають материнські лакуни становить  $37,43 \pm 8,60$  %. В товщі сполучної тканини ворсин, серед фібробластичних клітин і макрофагів спостерігаються лімфоцити малого, середнього і великого діаметру.

На 18–у добу вагітності децидуальна тканина матки представлена двома зонами: губчастою, яка розташована ближче до міометрію і компактною, що контактує з фетальними тканинами (рис. 5.1). Компактна зона аналогічна основній відпадній оболонці плаценти людини і відокремлюється при пологах.

Ширина губчастої зони по центру ектоплацентального конусу складає, приблизно, 80–90 мкм, тобто це є максимальна товщина децидуальної тканини матки. Губчастий шар представлений великими децидуальними клітинами (15–20 мкм в діаметрі), які розрізнено розташовані по всій товщі тканини. Губчастість тканині надають просвіти мезометральних залоз і судин, які активно функціонують, так як в просвітах залоз накопичуються ШЙК–позитивні та альціанопозитивні субстанції. Діаметр просвітів залоз не перевищує 10–15 мкм. При поперековому зрізі залоз на поверхні базальної мембрани виявляються 5–6 клітин низькопризматичного епітелію. В товщі губчастого шару дифузно розташовані лімфоцити, які інколи утворюють скупчення ближче до міометрію. В компактному шарі, який значно вужчий за губчастий (25–35 мкм) виділяють два прошарки клітин – А і Б. В А прошарку клітини дуже щільно розташовані між собою і примикають до фетальної тканини. Товщина прошарку становить 8–12 мкм. Клітини розмірами 6–8–10 мкм – подовженої форми, з 2–3-х прошарків утворюють щільний шар. Міжклітинна речовина майже не виявляється. Також не виявляються просвіти залоз або судин. В прошарку В, який завтовшки 15–20 мкм клітини мають розміри 6–9 мкм і мають овоїдну форму. Розташовані вони більш розрізнено.

Рис. 5.1. Будова децидуальної тканини матки щурів на 18-у добу вагітності щурів:

1. губчастий шар;
2. компактний;
3. нашарування фібриноїду на межі плодової і материнської частини плаценти.

Гематоксилін і еозин. Ок.10. Об 10.

На 20-у добу вагітності маса плацент становить  $0,89 \pm 0,06$  г, плодів –  $2,79 \pm 0,04$  гр, і плацентарно-плодовий коефіцієнт дорівнює  $0,32 \pm 0,04$ . Довжина плодів –  $27,5 \pm 0,3$  мм. В поперековому розрізі товщина плаценти має  $13,2 \pm 0,3$  см, в діаметрі –  $13,9 \pm 1,16$  мм.

При мікроскопічному дослідженні встановлено, що шар клітин трофобласту з глібками глікогену значно потоншується в порівнянні з попереднім строком спостереження. Шар великих трофобластичних клітин представлений двома рядами клітин. Деякі з них мають пікнотичне ядро та цитоплазму з ознаками деструкції – наявністю великої кількості вакуолей. Між клітинами розташовані значні за площею лакуни. В сполучній зоні лімфоцити майже не виявляються.

При гістологічному дослідженні лабіринтної зони встановлено, що кількість клітин синцитіотрофобласту і цитотрофобласту дуже незначна, навіть біля „глікогенових” клітин, на межі із сполучною зоною. Ядра синцитіотрофобласту розташовані не лінійно, а утворюють скупчення. Синцитіотрофобластичний покрив ворсин в деяких зонах переривається, утворюючи ділянки, що позбавлені клітин трофобласту, які вкриті фібриноїдом, що аналогічно синцитіо–капілярним мембранам ворсин плаценти людини. Відносна площа, що припадає на клітини трофобласту зменшується в два рази, в порівнянні з минулим терміном спостереження і становить  $17,88 \pm 4,00$  %. Трабекули лабіринтного відділу більш інтенсивніше вкриті фібриноїдними конгломератами, в порівнянні з попереднім терміном спостереження. Відносна площа, яку займають фібриноїдні нашарування становить  $25,73 \pm 11,34$  %. Площа плодових судин зростає, в порівнянні з минулим терміном спостереження і становить  $30,53 \pm 2,54$  %. Судини, в деяких місцях максимально наближаються до базальної мембрани трофобласту. Відсоток материнських лакун трохи зростає і становить  $24,67 \pm 2,33$  %.

Децидуальна тканина матки, в зоні прикріплення плацент, дуже потоншується (в два–три рази), особливо губчастий шар. Кількість просвітів мезометральних залоз різко зменшується. Судини є розширеними. Особливо помітна інволюція мезометральних залоз по периферії децидуалізованої тканини. По центру ектоплацентарного конусу зберігаються поодинокі великі децидуальні клітини. Компактний шар клітин тоншає до 10 мкм. Особливо потоншується прошарок А, в якому клітини розташовуються як лусочки. На межі прошарку А і фетальної тканини утворюються великі за площею лакуни з материнською кров'ю і по їх краях відкладаються крупні конгломерати фібриноїду. В прошарку А виявляються широкоплазмені лімфоцити подовженої форми. В прошарку Б, який не змінюється в порівнянні з попереднім строком спостереження, представлений 3–4 рядами клітин, в яких виявляються лімфоцити середнього діаметру і макрофаги.

На 22–у добу вагітності при відокремленні плаценти від децидуальної тканини материнська поверхня залишається рівною і гладенькою. Маса плодів становить –  $4,78 \pm 0,39$  г, а плацент –  $0,50 \pm 0,06$  г. Довжина плодів продовжує зростати (див. табл. 5.1). Діаметр змінюється незначно, але товщина плаценти стає меншою, в порівнянні з попереднім строком спостереження (див. табл. 5.3.1).

В сполучній зоні плаценти шар клітин з глікогеновими зернами майже зникає, в ньому виявляється багато великих лакун з нашаруванням фібриноїду. Шар гігантських трофобластичних клітин не суцільний, в ньому накопичуються значні конгломерати фібриноїду. Серед гігантських трофобластичних клітин з ознаками деструкції ядра та цитоплазми виявляються скупчення лімфоцитів з 4–6 клітин.

При мікроскопічному дослідженні, в лабіринтній частині плаценти спостерігаються наступна морфо-функціональна перебудова. Виявляється значне потоншення структурних елементів трофобласту. Відсоток площі, яку займають цито- і синцитіотрофобласт в два рази менший, ніж на 18–у добу вагітності і становить  $15,87 \pm 2,11$  %. Плодові судини розширені і

повнокровні. Відносна площа, яку вони займають становить  $29,93 \pm 2,67$  %. Продовжує зростати відсоток площі, яка припадає на материнський фібриноїд до  $28,80 \pm 9,33$  %. Фібриноїд нашаровується на окремі цитотофобластичні клітини з вакуолізованою цитоплазмою і з ядрами на різних етапах каріорексису. Материнські лакуни займають  $25,87 \pm 6,54$  % відносної площі. Внутрішня поверхня лакун нерівна, із хвилястими нашаруваннями фібриноїдних мас.

При дослідженні децидуальної тканини на 22-у добу вагітності було встановлено, що вона зазнає значної інволюції. З губчастого шару, залишається лише шар сполучної тканини товщиною, приблизно, 5–8 мкм, з поодинокими децидуальними клітинами. Виявляються залишки мезометральних залоз. Крупні судини дуже розширені. Зростає кількість просвітів капілярів. Компактний шар вміщує багато клітин з ознаками деструкції. Розміри клітин стають 5–7 мкм. Клітина мембрана набуває хвилястої форми. Ядра – неправильної форми і гіперхромні. Прошарок А утворено клітинами полігональної форми. Контури деяких клітин зовсім не візуалізуються. Багато клітин з картинами каріопікнозу і каріолізису. В прошарку А децидуальної тканини багато просвітів розширених судин, які переходять в лакуни сполучної зони плаценти.

На час пологів у тварин інтактної групи поверхня плацент рівна та гладенька з материнської і плодової поверхні. Її маса –  $0,55 \pm 0,33$  г, плодів –  $5,05 \pm 0,70$  г Плацентарно–плодовий коефіцієнт становить  $1,93 \pm 0,12$ . Візуально, плацента стає плоскішою, тобто більшою за діаметром і меншою по товщині. Товщина плаценти –  $1,5 \pm 0,3$  мм, діаметр –  $15,9 \pm 1,33$  мм. За кольором материнська частина плаценти рівномірно червоного кольору, без крововиливів. Від стінок матки плацента відокремлюється легко, без розривів тканини.

На час пологів шар клітин з глікогеновими гранулами та великих трофобластичних клітин майже повністю заміщуються конгломератами детриту із зруйнованих клітин та фібриноїду. Залишаються лише поодинокі

трофобластичні клітини нерівної форми. В товщі фібриноїдних мас, серед клітин з ознаками деструкції зустрічаються лімфоцити.

При мікроскопічному дослідженні лабіринтної зони плаценти виявлено, що у тварин інтактної групи відносна площа, яку займають фетальні судини зростає максимально до  $37,07 \pm 3,90$  %. Судини різко розширені і повнокровні, не завжди круглого діаметру, як при попередніх термінах спостереження.

При народженні плаценти її відокремлення від децидуальної тканини відбувається по компактному прошарку клітин. При мікроскопічному дослідженні виявляється дуже пошкоджений прошарок В. В ньому зберігаються окремі клітини, які перемежаються депозитами фібриноїду, згустками крові. Прошарок А має вигляд суцільного клітинного дедриту, щільно спаяного фібриноїдом з фетальною тканиною.

При дослідженні гістологічних препаратів пофарбованих за Маллорі в товщі фібриноїдних мас децидуальної тканини виявляються лімфоцитарні скупчення з 4–6 клітин, діаметром 6 мкм, які замуrowані в фібриноїдні маси темно-синього кольору.

При лектингістохімічному дослідженні було показано, що лімфоцити цих скупчень, переважно, мають рецептори з вуглеводним залишком GalNAc, наявність таких залишків дозволяє ідентифікувати їх як цитотоксичні лімфоцити. Вуглеводний залишок GalNAc рецепторів лімфоцитів не є авідним до сіалових кислот, тому що на поверхні імунологічно зрілих лімфоцитів також є сіалові кислоти, що взаємно їх відштовхує. Але GalNAc з'єднується з  $\beta_1$ -інтегрином – адгезивною молекулою, яка входить до складу фібриноїдних мас та проявляє спорідненість до фібронектину, ламініну, колагенів та несе рецептори до лектину кори бузини чорної (SNA) (рис. 5.2.a). Тобто, при порушенні сіалорування поверхні глікокаліксу клітин трофобласту, другим адгезивним бар'єром по відношенню до цитотоксичних лімфоцитів материнського походження виступають молекули  $\beta_1$ -інтегрину.

Друге місце по щільності накопичення рецепторів у фібриноїдних нашаруваннях займають глікоконьюгати з рецепторами до лектину арахісу. На 18-у добу вагітності PNA<sup>+</sup>-речовини виявляються на базальній мембрані плодових судин лабіринтного відділу плаценти, та базальних мембранах материнських судин децидуальної оболонки матки, в перехідній зоні плаценти і мають вигляд рихлих агрегатів PNA<sup>+</sup>-речовини темно-коричневого кольору (++), завтовшки 1–2 мкм і належать до матричного типу фібриноїду. На поверхні материнських лакун відкладання PNA-позитивних речовин має світло-коричневий колір. З 20-ї доби вагітності і до пологів кількість PNA<sup>+</sup>-нашарувань на поверхні лакун, в сполучній зоні плаценти і особливо в децидуальній тканині збільшується (рис. 5.2 б).

З 18-ї доби вагітності і до пологів, на фоні зростання загальної кількості фібриноїдних нашарувань збільшується доля WGA<sup>+</sup>-речовини в плодовій частині плаценти, а в материнській частині залишається постійною (++), (табл. 5.3). WGA<sup>+</sup>-тенасцин і WGA<sup>+</sup>-аннексин V, що належать до матричного типу фібриноїду, з'являються на місцях пошкодження цілісності трабекул лабіринтового відділу плаценти і вибірково адгезують НК-клітини та активовані Т-лімфоцити через інтегринову молекулу VLA-5 (рис. 5.2 в). Кількість та інтенсивність WGA<sup>+</sup>-ашарувань прямо корелює із загальною кількістю лімфоцитів в плодовій і материнській частині плаценти. Особливо збільшується кількість WGA<sup>+</sup>-нашарувань в фібриноїдних депозитах на межі материнської та сполучної зони плаценти.

На 18-у добу вагітності SBA<sup>+</sup>-речовини зустрічаються у вигляді окремих агрегатів світло-коричневого кольору ніжної структури, переважно на поверхні мембран плодових судин лабіринтового відділу плаценти, на мембранах судин децидуальної тканини. В компактному шарі децидуальної оболонки матки SBA<sup>+</sup>-речовини мають вигляд сітчато-гранулярних структур темно-коричневого кольору (рис. 5.2 г). З 18-ї доби вагітності та до пологів зростає інтенсивність відкладань SBA<sup>+</sup>-депозитів в децидуальній тканині матки (табл. 5.4).



**Лектингістохімічна характеристика фібриноїду плаценти тварин  
інтактної групи тварин протягом третього періоду вагітності**

фібриноїд	лектин	Доба вагітності			
		18-а	20-а	22-а	пологи
лакунарний	арахісу PNA <sup>+</sup>	0	+	+	++
судиний плодовий		+	+	++	++
перехідної зони		0	0	+	+
децидуальної тканини		++	++	++	+++
лакунарний	сої SBA <sup>+</sup>	0	0	+	+
судинний плодовий		+	+	+	+
перехідної зони		0	0	+	+
децидуальної тканини		++	+++	++	++
лакунарний	бузини SNA <sup>+</sup>	++	++	+++	+++
судинний плодовий		++	++	++	+++
перехідної зони		+	+	+	+
децидуальної тканини		+++	+++	+++	+++
лакунарний	пшениці WGA <sup>+</sup>	++	++	+++	+++
судинний плодовий		++	++	++	++
перехідної зони		+	+	++	++
децидуальної тканини		++	++	++	++
лакунарний	окуня PFA <sup>+</sup>	++	++	++	++
судинний		+	++	+++	+++
перехідної зони		+	+	+	+
децидуальної тканини		+	++	++	+
лакунарний	сочевиці LCA <sup>+</sup>	0	0	0	0
судинний		0	0	0	0
перехідної зони		+	0	0	0
децидуальної тканини		0	0	0	+

На 18–у добу вагітності максимальна щільність рецепторів до лектину ікри окуня виявляється на базальних мембранах судин трабекул лабіринтового відділу плаценти і має вигляд коричневої смужечки на поверхні базальних мембран судин (+++); материнських лакун (+++); фібриноїдних нашаруваннях в децидуальній тканині (+++) (табл. 5. 3). PFA<sup>+</sup>–ламінін належить до матриксного типу фібриноїду. Фібриноїдні прошарки сполучної зони плаценти мають світло-коричневий відтінок (++) (рис. 5.2 д). Протягом третього періоду вагітності тварин щільність рецепторів до лектину окуня зростає в структурах фібриноїдних мас в лабіринтовому відділі плаценти, що є морфологічною основою для адгезії цитотоксичних лімфоцитів лакунарної крові по відношенню до клітин трофобласту.

Манозокомплексні глікоконьюгати (рецептори до лектину сочевиці – LCA) в фібриноїдних депозитах плаценти протягом всіх строків спостереження не виявляються (рис. 5.2 е).

Макро–мікро–молекулярна будова фето–плацентарного бар'єру ґрунтується на міжрецепторій взаємодії речовин фібриноїду з клітинами плодового і материнського походження. При фарбуванні за Маллорі бар'єр має вигляд товстостоволкнистої структури, до якої входить колаген (рис. 5.3 а). При постановці ШЙК–реакції в структурі бар'єру визначаються ШЙК–позитивні речовини (рис.5.3 б). Клітини майже відсутні, за винятком альціанофільних клітин із звивистими відросками, що відповідає морфології дендритних клітин (рис.5.4).

Рис. 5.2. Розподілення рецепторів на композитах фібриноїду до лектинів: а) кори бузини чорної; б) арахісу; в) пшениці; г) со; д) ікри окуня; е) сочевиці.

1. Лабіринтна частина плаценти;
2. сполучна зона плаценти;

3. децидуальна тканина плаценти.

Лектингістохімічний метод. Ок.10, Об. 10.

Рис. 5.3. Фето–плацентарний бар'єр на час пологів у тварин: а) фарбування за Маллорі; б) ШЙК–реакція. Ок.10, Об. 40.

1. Нашарування фібриноїду;
2. велика трофобластична клітина;
3. децидуальна тканина.

Зі сторони плоду змінювати фето–плацентарний бар'єр спроможні великі трофобластичні клітини, яким притаманні інвазивні та літичні властивості. Для експансії трофобластичних клітин в децидуальній тканині необхідна міжклітинна рухливість, яку забезпечують рецептори з галактозою, до якої є спорідненим лектин арахісу. При пологах зціпленість клітин в тканинах повинна зменшуватися, щоб відокремлення плаценти відбувалося рівномірно та скороплино. При змінній імунологічній реактивності відбуваються зміни в накопичені рецепторів галактози на поверхні великих трофобластичних клітин, тому фето-плацентарний бар'єр має нерівний переривчастий вигляд, що, вірогідно, впливає на строки настання пологів та їх протікання (рис. 5.5).

Сіалування рецепторів до галактози призводить до, навпаки, обмеженості інвазії клітин трофобласту в децидуальну тканину і, одночасно, до механічної сціпленості материнської та плодової частини плаценти.

Рис. 5.4. Компактний шар основної відпадної оболонки плаценти щурів плаценти на 22-у добу вагітності. Наявність клітин з відростками. Альціановий синій. Ок.10. Об. 10.

Зі сторони материнського організму одним з чинників, що здатен порушувати фето-плацентарний бар'єр є лімфоцити, особливо цитотоксичного профілю. При фізіологічному перебігу вагітності між клітинами трофобласту і материнськими лімфоцитами відбувається елетростастична взаємодія, і вони взаємно відштовхуються.

При зміні імунологічної толерантності материнського організму (імунізація стафілококовим анатоксином) на тлі зростання кількості цитотоксичних лімфоцитів зростає сіалування галактозних рецепторів, що закінчується підвищенню механічною сціпленністю материнської та плодової частини плаценти, відповідно змінюється трофіка плоду та перебіг пологів.

Таким чином, одним з факторів підтримки імунологічної толерантності організму вагітної до плоду виступає динамічний молекулярний бар'єр, представлений вуглеводними залишками на структурах фібриноїду.

**У тварин другої експериментальної групи,** після імунізації вагітних стафілококовим анатоксином відбувається відставання приросту маси плаценти вдвічі ( $0,36 \pm 0,03$  г) на 18-у добу після народження. Її поверхня зі сторони плоду має нерівний білястий вигляд. Відокремлення плаценти від децидуальної тканини проходить легко, але з незначними розривами з материнської поверхні (рис. 5.6).

В сполучній зоні у експериментальних тварин, доволі часто, спостерігаються концентричні скупчення клітин з ознаками деструкції в ядрі та цитоплазмі. В порівнянні з тваринами інтактної групи товщина фібриноїдних мас в сполучній зоні більша. У тварин другої експериментальної групи – після імунізації вагітних самок стафілококовим

анатоксином, на 18–у добу вагітності товщина сполучної зони вдвічі менша, за рахунок потоншення шару клітин з глікогеновими гранулами в цитоплазмі та шару гігантських трофобластичних клітин, в порівнянні з тваринами контрольної групи (див. табл. 5.3.1). В товщі шару клітин із зернами глікогену (рис. 5.7) спостерігається багато локальних скупчень клітин з ознаками деструкції. Розміри гігантських трофобластичних клітин менші, в порівнянні з клітинами контрольної групи. Шар гігантських клітин – суцільний. На межі гігантських клітин і децидуальної тканини виявляються скупчення зруйнованих децидуальних клітин, тобто зберігаються процеси інвазії клітин трофобласта в материнську тканину. У тварин контрольної групи на 18–у добу вагітності подібне явище не виявляється.

Рис. 5.5. Фето–плацентарний бар'єр плаценти щурів під час пологів у тварин: а) інтактної групи; б) тварин після імунізації стафілококковим анатоксином. Лектингістохімічний метод. Виявлення рецепторів до галактози лектином арахісу. Ок.10, Об. 100.

Рис. 5.6. Макроскопічний препарат. Плаценти щурів на 18–у добу вагітності:

1. група тварин контрольної групи;
2. група після уведення вагітним стафілококового анатоксину.

Рис. 5.7. Товщина сполучної зони плаценти на 18–у добу вагітності у тварин: а) контрольної групи; б) у тварин після імунізації стафілококковим анатоксином; в) у тварин після внутрішньоплідного уведення антигену. Фарбування за Бестом. Ок.10. О. 10.

При гістологічному дослідженні лабіринтного відділу плаценти, максимальні відкладення фібриноїду спостерігаються на внутрішній поверхні лакун. Відносна кількість фібриноїдних відкладень становить  $22,36 \pm 4,56$  %, що трохи більше ніж в контрольній групі тварин. Відкладання на поверхні лакун ідуть по всьому її периметрі, на відміну від тварин контрольної групи (рис. 5.8). Материнські лакуни займають однакову площу в порівнянні з тваринами контрольної групи –  $22,33 \pm 11,34$  %. Площа, яку займають судини відповідає площі судин контрольної групи –  $27,67 \pm 3,67$  %, але судини більш кровонаповненні і вміщують багато еритроцитів із ядром. В материнських лакунах виявляється більше формених елементів крові, ніж в у тварин контрольної групи. Відносна площа, яку займають клітини трофобласту відповідає показникам контрольної групи ( $29,34 \pm 1,56\%$ ), але в ряду синцитіотрофобласту виявляються подовжені ділянки, які не мають ядер, ніби базальна мембрана оголюється. Багато ядер синцитіотрофобласту з деконденсованим хроматином і без ядерця. В порівнянні з контролем серед клітин трофобласту продовжують зустрічатися клітини з фігурами мітозу.

При дослідженні децидуальної тканини на 18–у добу вагітності у тварин імунізованих стафілококковим встановлено, що картина її будови відповідає

20-й добі вагітності тварин інтактної групи. Тобто, губчастий шар дуже потоншений, з ознаками прискореної інволюції мезометральних залоз. Дуже мало великих децидуальних клітин. Децидуальне ложе має меншу ширину і глибину, в порівнянні з тваринами контрольної групи. В компактному шарі також спостерігаються прискорені у часі процеси дезорганізації тканини. Прошарок В представлений 1–2 рядами клітин з ознаками деструкції. Прошарок А тонший ніж у тварин контрольної групи і має багато нашарувань фібриноїдної природи. Між клітинами прошарку А і великими трофобластичними клітинами утворюються значні за площею лакуни і площа фібриноїдних депозитів значно більша, в порівнянні з тваринами контрольної групи.

На 20-у добу вагітності у тварин другої експериментальної групи після імунізації стафілококковим анатоксином продовжується затримка росту маси плаценти –  $0,39 \pm 0,06$  г, в порівнянні з контрольною групою тварин. Маса плодів становить  $1,74 \pm 0,98$  г. Плацентарно–плодовий коефіцієнт – 0,22. Як і при попередньому терміні спостереження виявлена затримка розвитку плодів.

При макроскопічному дослідженні встановлено, що у плацент по периферії утворюється валик, який вказує на процеси росту тканини по периферії. Плідна поверхня має білястий колір. Поверхня залишається рівною, але не гладенькою (рис. 5.9).

З материнської поверхні виявляються невеличкі геморагії – розмірами 5x5 мм, які не перешкоджали відокремленню плаценти від децидуальної тканини. Поверхня материнської тканини має значні крововиливи і білястий колір.

Рис. 5.8. Лабіринтна частина плаценти тварин: а) контрольної групи; б) тварин після імунізації стафілококковим анатоксином із зростанням відкладань фібриноїду. Гематоксилін і еозин. Ок.10, Об. 10.

На 20–у добу вагітності спостерігається випереджаюче, в порівнянні з тваринами контрольної групи, потоншення шарів клітин з глікогеновими гранулами в цитоплазмі та прошарку великих трофобластичних клітин, на фоні зростання кількості лімфоцитів, особливо великого діаметру, в сполучній зоні плаценти. Лімфоцити утворюють невеликі скупчення – з 4–6 клітин, на межі материнської і плодової частини плаценти і в місці контакту клітин сполучної зони і лабіринтного відділу плаценти. Цитоплазма більшості великих трофобластичних клітин дуже васкульозована, що призводить до ексцентричного розміщення їх ядер. Часто реєструються поетапна деструкції ядер від каріопікнозу до фрагментації ядра на окремі частини. При повному каріолізісі цитоплазма має „пінистий” характер. Кількість глікогену в цитоплазмі клітин сполучної зони значно нижча, ніж у тварин інтактної і контрольної груп.

При мікроскопічному дослідженні встановлено, що у тварин після імунізації стафілококковим анатоксином різко зростає відносна площа, яку займають клітини трофобласту в порівнянні з контрольною групою ( $27,67 \pm 3,98$  %). Ядра симпластичного прошарку розташовані лінійно і розріджено, без утворення скупчень. Клітини цитотрофобласту добре диференціюються. Кількість їх невелика в порівнянні з минулим терміном спостереження. Їх мембрани чітко контуруються, а цитоплазма яскраво базофільна. Фетальні судини займають таку саму площу, як і при попередньому строку спостереження. Але по периферії плаценти вони більш розширені, ніж в трабекулах центральної частини плаценти.



Рис. 5.9. Макроскопічний препарат. Плаценти на 20–у добу вагітності. Вид з плодової поверхні плаценти:

1. плаценти після імунізації вагітних стафілококковим анатоксином – наявність обідка з плодової поверхні плаценти;
2. контрольна група.

Материнські лакуни займають менший відсоток відносної площі, з одночасним зростанням відсотку площі, яку займає материнській фібриноід на поверхні лакун ( $30,84 \pm 12,45$  %).

При мікроскопічному дослідженні децидуальної тканини, встановлено, що в ній майже не виявляється губчастий шар клітин. Відсутні мезометральні залози. Просвіти великих судин розширені, але не повнокровні. В порівнянні з тваринами контрольної групи не виявляються просвіти капілярів. Компактний шар не диференціюється на окремі прошарки. Прошарок А зливається з прошарком В. Клітини щільно розташовані, не утворюючи міжклітинного простору. Клітини, що контактують з фетальною тканиною повністю деструктуровані. Зона контакту материнської і плодової частини має нелінійний, переривчастий характер (рис. 5.10).

Напередодні пологів (22–а доба вагітності) маса плодів становить –  $4,73 \pm 1,12$  г, а плацент –  $0,73 \pm 0,04$  г. Плаценти зовнішньо схожі на попередні. Найбільше білястий колір виявлявся по валику з плодової поверхні. Поверхня ділянки матки, від якої відокремлювалася плацента, дуже кровила. Сполучна зона плаценти майже зникає. Клітини з глікогеном не виявляються. Великі трофобластичні клітини вже не утворюють прошарок, а лежать поодинокі. Вони характеризуються наявністю відростків, великою кількістю вакуолей в цитоплазмі. Їх ядра пікнотичні, або знаходяться на різних стадіях розпаду на окремі гранули.

Материнські лакуни в лабіринтній частині були значно розширені ( $36,36 \pm 7,09$  %), повнокровні, з еритроцитарним стазом. Фетальні судини також розширені ( $34,11 \pm 2,09$  %). Ендотеліальні клітини майже не візуалізуються. В судинах виявляється агрегація еритроцитів, серед яких багато з ядрами. Діагностується потовщення базальних мембран плодових судин і трофобластичного епітелію. Клітини трофобласту зберігають двохпрошаркову будову. Скупчення ядер синцитіотрофобласту виявляються не по всій поверхні трабекул, але в більшій кількості, ніж у тварин контрольної групи. Клітини цитотрофобласту з чіткими мембранами найчастіше виявляються на межі із сполучною зоною і по периферії плаценти. Материнський фібриноід в материнських лакунах нашаровується по всій її поверхні.

Материнське ложе у тварин другої експериментальної групи неглибоке і менше за площею, ніж у тварин контрольної групи. Спонгіозний шар не візуалізується. В одне поле зору при збільшенні в 400 разів потрапляють і шар міометрію матки, компактний шар клітин, сполучна зона плаценти. Компактний шар має вигляд суцільного дедриту клітин з поодинокими клітинами. Прошарок А по всій довжині ніби спасений фібриноідом із сполучною зоною плаценти. В місці контакту материнської і плодової тканини лакуни заповнюються не кров'ю, як в нормі, а закриваються фібриноїдними пробками.

Рис. 5.10. Сполучна зона плаценти тварин на 22-у добу вагітності після імунізації вагітних стафілококковим анатоксином:

1. лабіринтна частина;
2. сполучна зона;
3. гігантська трофобластична клітина;
4. розширені кровонаповненні лакуни в сполучній зоні.

Фарбування за Маллорі. Ок.10, Об. 40.

На час фізіологічних полог після імунізації тварин стафілококовим анатоксином маса плодів становить –  $5,05 \pm 0,03$  г, маса плацент  $0,54 \pm 0,76$  г. Пологи, в 50 % випадків, відбувалися наприкінці 23-ї доби вагітності, що на півдоби пізніше, ніж в контролі. В контролі тварини народжували з 22-ї доби на 23-у. Зазвичай тварини народжували вранці, а в експерименті пологи припадали на 10–12 годину дня. Народження тварин відбувалося як зазвичай, але народження плацент відбувалося із затримкою. В нормі народження плаценти відбувається через 5–10 хвилин, в експерименті – через 20–30 хвилин після появи новонародженого. З боку материнської поверхні плаценти з ознаками свіжих крововиливів, що є свідченням більш тривалого відокремлення плаценти, ніж в нормі. Плодова поверхня залишається з білястим кольором і нерівною поверхнею.

Сполучна зона майже відсутня. „Глікогенові” клітини не виявляються, вони заміщуються конгломератами фібриноїду і клітинним детритом. Від прошарку гігантських трофобластичних клітин залишаються поодинокі клітини із слабобазофільною цитоплазмою і великою кількістю вакуолей. Ядра мають нерівні контури і форму. На місці більшої частини великих трофобластичних клітин виявляються розширені материнські лакуни.

При мікроскопічному дослідженні лабіринтної частини плаценти встановлено: фетальні судини дуже звужені, що може бути ознакою кисневого голодування новонароджених. Материнські лакуни утримують велику кількість фібриноїдних мас. Прошарок клітин трофобласту значно тоншає, цитотрофобластичні клітини виявляються у поодиноких випадках. Клітини цитотрофобласту мають еозинофілові ядечця. Синцитіотрофобласт виявляється фрагментовано. Його мембрани інколи не контуруються. Ядра часто пікнотичні. Фрагменти синцитіотрофобласту, з ознаками деструкції виявляються в конгломератах фібриноїду.

Відокремлена децидуальна тканина представлена дуже тонким прошарком компактного шару, в якому майже не має вцілілих клітин.

Відокремлення компактного шару відбувалося неодноразово і нерівномірно, тому вільний край тканини має нерівну, пошматовану поверхню із згустками крові. Між компактным шаром і сполучною зоною утворюються масивні відкладання фібриноїдних мас, за площею вдвічі більші ніж у тварин контрольної групи.

При лектингістохімічному дослідженні фібриноїдні конгломерати в материнських лакунах і в просвітах судин мають вигляд напівпрозорих мембран, вільний край яких рівний або звивистого характеру. В сполучній зоні фібриноїдні депозити відкладаються поміж великих трофобластичних клітин, в просвітах лакун, на межі з лабіринтною частиною плаценти та компактного шару децидуальної тканини матки. В децидуальній тканині нашарування фібриноїду зустрічаються в місцях контакту інвазивного трофобласту і децидуальної тканини, серед децидуальних клітин з ознаками деструкції, навколо судин.

При лектингістохімічному дослідженні складу фібриноїду встановлено, що на 18–у добу вагітності, при постановці гістохімічної реакції з лектином кори бузини чорної, лакунарний фібриноїд плаценти представлений рихлими нашаруваннями коричневого кольору різних відтінків.  $SNA^+$ –депозити на поверхні клітин трофобласту мають нерівномірну інтенсивність кольору і темно-коричневий відтінок (++)). Найінтенсивніше відкладання  $SNA^+$ –речовини виявляється на межі материнської і плацентарної тканин та в шарі гігантських трофобластичних клітин, в порівнянні з тваринами контрольної групи. В товщі децидуальної тканини відкладання фібриноїду мають також найінтенсивніший відтінок (+++). В плодових судинах фібриноїдні нашарування мають вигляд напівмісяця, або фестончастого краю по периметру судини та мають найінтенсивніший колір (+++). З 20–ї доби вагітності і до пологів інтенсивність кольору фібриноїдних мас лакун, плодових судин, децидуальної тканини є високою, як у тварин контрольної групи (див. рис. 5.2.а) і навпаки, на відміну від показників тварин контрольної групи, у тварин після імунізації стафілококковим анатоксином

стрімко зростає інтенсивність кольору фібриноїдних депозитів в сполучній зоні плаценти (табл. 5.5).

Лектини пшениці, сої, арахісу та ікри окуня виявляють мінорні фракції фібриноїду, тому можна вважати, що цими лектинами визначається матриксний тип фібриноїду, на відмінну від фібринового типу, який ідентифікується лектином бузини чорної. Мінорні фракції фібриноїдних нашарувань мають меншу площу в порівнянні з фібриновим типом (див. рис. 5.2 а).

При постановці гістохімічної реакції з лектином пшениці фібриноїдні нашарування в просвітах лакун і плодових судин мають вигляд вузьких мембран світло-коричневого кольору (+), товщиною 1–2 мкм. В сполучній зоні WGA<sup>+</sup>-відкладання, невеликі за площею, діаметром не більше 10 мкм, виявляються на межі великих трофобластичних клітин і прошарку глікогенових клітин. Найінтенсивніші за кольором WGA<sup>+</sup>-речовини у формі стрічок, розташовані вздовж межі плодової і материнської частини плаценти. В децидуальній тканині WGA<sup>+</sup>-фібриноїдні маси ідентифікуються, переважно, в епіцентрі децидуальних клітин, що руйнуються (18-а доба вагітності), та на межі компактного і спонгіозного шарів децидуальної тканини матки (20-, 22-а доба вагітності). На відміну від тварин контрольної групи, у тварин після імунізації вагітних стафілококовим анатоксином особливо виявляється інтенсивність кольору WGA<sup>+</sup>-нашарувань в сполучній зоні плаценти (табл. 5.5).

При дослідженні складу фібриноїду найбільші відмінності між групами інтактних і експериментальних тварин спостерігаються при вивченні інтенсивності накопичення SBA<sup>+</sup>-депозитів. У тварин другої експериментальної групи в материнських лакунах на 18-у і 20-у добу вагітності виявляються SBA<sup>+</sup>-депозити, що не спостерігалось у тварин контрольної групи. Інтенсивність їх кольору зростає на 22-у добу вагітності

Таблиця 5.5

**Лектингістохімічна характеристика фібриноїду плаценти тварин протягом третього періоду вагітності в нормі, після імунізації вагітних стафілококковим анатоксином, в контролі після введення фізіологічного розчину**

фібриноїд	лектин	Доба вагітності											
		18-а			20-а			22-а			пологи		
		групи			групи			групи			групи		
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
лакунарний	арахісу PNA <sup>+</sup>	0	0	0	+	0	0	+	0	+	++	+	++
судиний плодовий		+	+	+	+	+	+	++	+	++	++	+	++
перехідної зони		0	+	0	0	+	+	+	++	+	+	++	+
децидуальної тканини		++	++	++	++	++	++	++	+++	++	+++	+++	++
лакунарний	сої SBA <sup>+</sup>	0	++	0	0	++	0	+	++	+	+	++++	+
судинний плодовий		+	+	+	+	+++	+	+	+++	+	+	+++	+
перехідної зони		0	0	0	0	++	0	+	++	+	+	++++	+
децидуальної тканини		++	+	+	+++	+++	+++	++	+++	++	++	+++	++
лакунарний	бузини SNA <sup>+</sup>	++	++	+	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
судиний плодовий		++	+++	++	++	+++	++	++	+++	++	+++	+++	+++
перехідної зони		+	++	++	+	+++	+	+	+++	+	+	++	++
децидуальної тканини		+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
лакунарний	пшениці WGA <sup>+</sup>	++	+	++	++	+	+++	+++	+	+++	+++	+	+++
судиний плодовий		++	+	++	++	+	++	++	+	++	++	++	++
перехідної зони		+	+	++	+	++	+	++	++	++	++	++	++
децидуальної тканини		++	++	++	++	++	+	++	++	++	++	+++	++
лакунарний	окуня PFA <sup>+</sup>	++	+	++	++	+	++	++	+	++	++	+	++
судиний		+	0	+	++	+	++	+++	+	++	+++	++	++
перехідної зони		+	0	+	+	0	+	+	0	++	+	+	+
децидуальної тканини		+	+	+	++	+	+	++	++	++	+	++	++

Примітка:

1. I – інтактна група; 2. II – експериментальна; 3. III – контрольна.

та стає максимальною на час пологів (+++). В плодових судах відмічається подібна тенденція по накопиченню SBA<sup>+</sup>-депозитів, як і в материнських лакунах. В сполучній зоні також вдвічі-втричі зростає інтенсивність кольору SBA<sup>+</sup>-речовини на 18-у добу вагітності і тримається максимальною протягом всіх термінів спостереження (табл. 5.5). В децидуальній тканині інтенсивність кольору SBA<sup>+</sup>-нашарувань на одну одиницю вимірювання більша, в порівнянні з тваринами контрольної групи, протягом всіх строків спостереження. В усіх частинах плаценти SBA<sup>+</sup>-речовини мають вигляд напівпрозорих мембран з пісчаними включеннями темнішого кольору.

При вивченні ознак накопичення PNA<sup>+</sup>-речовин в фібриноїдних масах відмічається їх рихла неоднорідна структура. На 18-у та 20-у добу вагітності в материнських лакунах та в плодових судинах інтенсивність кольору PNA<sup>+</sup>-речовин на один показник менша (+), ніж у тварин контрольної групи. На 22-у добу і під час пологів PNA<sup>+</sup>-нашарування в материнських лакунах у тварин після імунізації стафілококовим анатоксином повністю зникають на відміну від тварин контрольної групи. В сполучній зоні та в децидуальній тканині інтенсивність кольору PNA<sup>+</sup>-речовин інтенсивніший, в порівнянні з тваринами контрольної групи.

Фібриноїдний компонент, що має рецептори до лектину тваринного походження – ікри окуня, в материнських лакунах та в плодових судинах має вигляд компактної смужечки світло-коричневого кольору. В порівнянні з тваринами контрольної групи інтенсивність кольору цих нашарувань вдвічі-втричі менша протягом всіх строків спостереження. В сполучній зоні плаценти PFA<sup>+</sup>-нашарування майже не виявляються, на відміну від тварин контрольної групи. В децидуальній тканині PFA<sup>+</sup>-речовини визначаються біля судин (++).

Манозокомплексні глікоконьюгати (рецептори до лектину сочевиці – LCA) в фібриноїдних депозитах плаценти тварин після імунізації

стафілококовим анатоксином, як і у тварин контрольної групи, протягом всіх строків спостереження не виявляються.

**У тварин третьої експериментальної групи,** після внутрішньоплідного уведення антигену плодам на 20-у добу вагітності розміри плацент становлять – в діаметрі –  $18,3 \pm 1,12$  мм, товщиною –  $10,0 \pm 1,4$  мм. Зовнішньо плацента більш плісковата, ніж в нормі (рис. 5.11).

Судини з боку плодової поверхні кровонаповненні. З материнської сторони поверхня плаценти нерівна, бугриста, з крововиливами. Від стінок матки плаценти відокремлювалася нерівномірно, із розривами. Внутрішньоплідне уведення антигену призводить до зменшення поперекового розміру плаценти. Товщина лабіринтного шару вдвічі менша, ніж у контрольних тварин, товщина децидуальної тканини –  $0,26 \pm 0,67$  см.

Маса плодів на 20-у добу збільшується до  $2,79 \pm 0,04$  г, а довжина тіла до  $27,5 \pm 3,0$  мм (рис. 5.12). Маса плацент становить  $0,89 \pm 0,06$  г, плацентарно-плодовий коефіцієнт –  $0,32 \pm 0,04$ .

У тварин четвертої експериментальної групи – після внутрішньоплідного впливу антигена на плід, на 20-у добу вагітності товщина сполучної зони плаценти в два рази тонша, ніж у тварин контрольної групи (див. табл. 5.5).

Потоншення сполучної зони відбувається за рахунок клітин з зернами глікогену і шару великих трофобластичних клітин. „Глікогенові” клітини утворюють не суцільний прошарок, а островкові скупчення, які оточені розширеними материнськими лакунами. Гігантські трофобластичні клітини розташовані поодинокими скупченнями і замуровані в масивні відкладення фібриноїду. В товщі сполучної зони лакуни займають значну площу. Кількість лімфоцитів в сполучній зоні більша в порівнянні з показниками у тварин контрольної та другої експериментальної групи.

При мікроскопічному дослідженні встановлено, що в лабіринтній частині трабекули центральної частини плаценти зберігають щільне розташування,



що відповідає контрольній групі тварин. В периферичних відділах плацентарного диску вони утворюють рихлу сітку. Частина фетальних судин

Рис. 5.11. Розміри плацент на 20–у добу вагітності: а) у тварин інтактної групи; б) у тварин після внутрішньоплідного уведення антигену. Макроскопічний препарат.

виглядає звуженою, тому відносна площа судин становить  $20,67 \pm 03,45$  %. Сполучна тканина трабекул здається набряклою, тому що перекапілярний простір розширений. В просвітах фетальних судин, які мають варіабельний просвіт спостерігається накопичення фібриноїду плідного походження і агреговані еритроцити. Площа материнських лакун особливо не змінюється в порівнянні з контрольною групою, але значно зростає відсоток нашарувань фібриноїдних мас на поверхні цитотрофобласту. Відносна площа, яку вони займають становить  $31,82 \pm 5,55$  %.

Особливо велика кількість фібриноїду відкладається на межі лабіринтної і сполучної зон плаценти. При порівнянні клітин трофобласту звертає на себе увагу більший, ніж в контролі розмір цитотрофобластичних клітин, особливо по периферії органу.

Рис. 5.12. Розміри плодів на 20–у добу вагітності: а) у тварин інтактної групи; б) у тварин після внутрішньоплідного уведення антигену. Макроскопічний препарат.

Клітини цитотрофобласту зустрічаються, зазвичай, осередками на поверхні базальної мембрани, але частіше, ніж в контролі. Вони мають призматичну форму, а в контролі більш закруглені. Цитоплазма виглядає дуже світлою, оптично розрідженою. Ядра клітин цитотрофобласту є різної форми – круглої, овальної. Мембрана має фестончастий характер. Клітини синцитію утримують більшу ніж в контролі кількість ядер, деякі з них знаходяться в стані пікнозу. Поверхня синцитію нерівна, місцями переривчаста, що значно потоншує гемато–плацентарний бар'єр.

Кількісний морфологічний аналіз лабіринтного відділу плаценти щурів експериментальної групи виявив зростання відсотку площини, яку займають елементи трофобласту –  $21,00 \pm 4,20$  %, в порівнянні з контрольними тваринами –  $16,34 \pm 2,21$  %. Відносна кількість лакун як у тварин контрольної групи, але зростає відсоток материнського фібриноїду.

При мікроскопічному дослідженні децидуальної тканини встановлено, що по структурі і клітинному складу вона відповідає будові децидуальної тканини тварин інтактної групи. Лише в компактному шарі клітин спостерігається набряк тканини, так як міжклітинний простір трохи розширений ніж у тварин інтактної групи. Але такі ж зміни спостерігаються і у тварин контрольної групи, яким вводили фізіологічний розчин. На межі плодової і материнської тканини зростає кількість фібриноїдних нашарувань і особливо кількість материнських лакун, багатих агрегованими еритроцитами. Межа між компактным шаром клітин децидуальної тканини і шаром гігантських трофобластичних клітин має нерівний порушений характер. Змінюється чітка зональність в будові плацентарного бар'єру. В компактному шарі, в лакунах та в розширених судинах виявляється багато лімфоцитів і лейкоцитів.

На 22–у добу вагітності плаценти тварин другої експериментальної групи виглядають значно крупнішими, ніж в контролі. По периферії плаценти тканина звисає при підвішуванні, що надає їй ознак дряблості.

Плодова поверхня – гіперемійована, що спостерігається і у тварин контрольної групи. Великі магістральні судини різко очерчуються на поверхні плаценти. З боку материнської поверхні виявляються геморагії. Краї плаценти – припідняті, темно-червоного кольору, що вказує на її передчасне відшарування. Материнська поверхня має широкі борозни. Відокремлювалася плацента із зусиллям. Материнська поверхня матки мала дуже кровистий вигляд, в порівнянні з контролем. Серед тварин контрольної групи також відмічалася підвищена сціпленість плаценти з децидуальною тканиною, але відшаровувалась плацента плавніше, без надривів тканини.

Сполучна зона тоншає і має дезорганізовану структуру: різко розширені і повнокровні лакуни, гігантські клітини з каріопікнозом і каріолізісом, “глікогенові” клітини втрачають гранули глікогену. На місці острівців „глікогенових” клітин утворюються гігантські лакуни, переповнені еритроцитами і лейкоцитами. У тварин контрольної групи також утворюються лакуни, але меншої площі. Гігантські трофобластичні клітини лежать не на одній прямій лінії, а нерівно, рихло. Деякі з них збереглися ближче до лабіринтного відділу, інші на межі з материнською тканиною (рис. 5.13). Одночасно, в сполучній зоні виявляється значна кількість лімфоцитів, яких більше в порівнянні з тваринами контрольної групи. Особливо збільшується їх чисельність на межі плодової і материнської частини плаценти.

При мікроскопічному дослідженні лабіринтного відділу встановлено, що відсоток площини фетальних судин значно менше ніж в контролі, але прошарок сполучної тканини, здається візуально, більшим. Щільність фіброblastів також вища, ніж в контролі. Розростання сполучної тканини трабекул відбувається найбільше не межі сполучної зони плаценти, а по периферії. Трабекули вкриті потоншеним синцитіотрофобластом, який тонкими перегородками віддаляє материнські лакуни від базальної мембрани трофобласту. Клітини цитотрофобласту добре диференціюються на

периферії і латеральній частині плаценти. Материнські лакуни займають значну площу –  $35,56 \pm 5,67$  %, що вказує на застій крові, особливо в центральній частині плаценти. Материнській фібриноїд в лакунах інколи заповнює на половину її площу. Поверхня фібриноїдних мас не гладенький вид, як в нормі, а бугристий.

Одночасно, у тварин експериментальної групи збільшується кількість лімфоцитів в децидуальній тканині і в хоріальній пластинці до  $14,07 \pm 2,33$  і  $38,09 \pm 2,34$  клітин на умовну площу, що в 3–4 рази більше ніж у контролі.

Рис. 5.13. Сполучна зона плаценти щурів на 22–у добу вагітності: а) плацента тварин після внутрішньоплідного уведення імуноглобуліну; б) плаценти тварин після внутрішньоплідного уведення фізіологічного розчину (контрольна група).

1. сполучна зона;
2. відкладання фібрину.

Фарбування по Маллорі. Ок. 10, Об. 10.

При гістологічному дослідженні плацентарного ложа встановлено, що порушень в зональній будові не виявлено. Зберігається залишковий спонгіозний шар. Продовжує функціонувати компактний шар. Але в порівнянні із тваринами контрольної групи зростає площа плацентарного ложа і межа між материнською і плодовою тканиною має нерівний, пошматований характер. Клітини компактного шару і поодинокі гігантські трофобластичні клітини зміщуються в різні сторони від межі плацентарного бар'єру. Змінюється їх форма – вони стають полігональні з відростками. Зсування різних зон плацентарного бар'єру відбувається за рахунок великої

кількості фібриноїдних нашарувань і наявності великих лакун з боку сполучної зони плаценти.

На час пологів, які у тварин після внутрішньоплідного уведення імуноглобуліну наступали раніше на півдобу, або добу (22–й день вагітності, замість 23–го) плацента мала вигляд набряклої, гіперімованої, інколи з білястим кольором. Плодова поверхня – темно–червона і без блиску. Материнська поверхня – з боріздками, крововиливами і розірваною поверхнею. Пологова активність наступала раніш звичайного строку і мала зтяжний характер. Пологи були або стрімкі, або носили зтяжний характер. Плаценти і тварини народжувалися з порушеною циклічністю. Інтервали між пологами були або подовжені, або скорочувалися у часі. Вихід плацент затримувався до 30–40 хв.

Спостерігалася менша вага плода ( $3,98 \pm 0,85$  г) і менші розміри тіла ( $36,0 \pm 8,3$  мм), що вказує на передчасність пологів. Вага плаценти становить –  $0,51 \pm 0,01$  г, а плацентарно – плодовий коефіцієнт –  $0,13 \pm 0,03$  .

На час пологів товщина плаценти у тварин експериментальної групи становить  $3,93 \pm 0,87$  мм, в якій товщина лабіринтного відділку –  $3,48 \pm 1,23$  мм, а децидуальної тканини –  $0,45 \pm 0,99$  мм. Суттєво відрізняються діаметри плацент  $15,87 \pm 1,33$  мм у тварин контрольної групи і  $12,56 \pm 2,75$  мм у тварин експериментальної групи.

При мікроскопічному дослідженні сполучної зони встановлено, що в ньому збереглися окремі гігантські трофобластичні клітини, які мають неправильну форму і короткі відростки. Ядра в багатьох клітинах не виявляються. Клітини оточені порожнинами, що заповнені великою кількістю агрегованих материнських еритроцитів. „Глікогенові“, клітини зовсім не виявляються. На їх місці утворюються міжклітинні простори, частково, або повністю заповненні материнською кров'ю.

При гістологічному дослідженні встановлено, що внутрішньоплідне уведення антигену призвело до збільшення відсотку площі, яку займають

материнські лакуни –  $43,99 \pm 4,87$  %, в порівнянні з контрольними тваринами –  $22,66 \pm 1,33$  %. В лакунах еритроцити сладжовані. Кількість фібриноїдних нашарувань більша ніж в контролі. (табл. 5.6) Фетальні судини звужені. Спостерігається потовщення стінок судин. Клітини трофобласта представлені поодинокими скупченнями синцитіальних ядер, серед яких багато пікнотичних і з неправильною формою. Цитотофобластичні клітини майже не виявляються. Сполучна тканина трабекул має пастозний вигляд.

При народженні плаценти з нею відокремлювався компактний шар клітин децидуальної тканини матки. Відокремлення відбувалося із розривами тканини, тому її край має нерівні контури. Відшарування плаценти відбувалося не тільки по компактному шару, але і по межі фето-плацентарного бар'єру. Тому в багатьох випадках компактний шар децидуальної тканини повністю відсутній.

На 20–у добу вагітності відносна площа, яку займають нашарування фібриноїду майже не змінюється, а на 22–у добу та на час пологів зростає в 1,5–2 рази (табл. 5.6). Фібриноїд материнських лакун має материнське та плідне походження. Використовуючи лектингістохімічний метод дослідження можливо з'ясувати за рахунок яких вуглеводвміщуючих речовин і якого походження змінюється склад фібриноїду.

Таблиця 5.6

**Динаміка відносної площі (%) структурних компонентів лабіринтного відділу плаценти протягом третього періоду вагітності у тварин в нормі, після імунізації вагітних стафілококковим анатоксином і в контролі**

Строки спостереження (доба вагітності)					
Група	Сруктурні компоненти (%)	18–а	20–а	22–а	пологи
I	фетальні судини	$26,33 \pm 3,13$	$30,53 \pm 2,54$	$29,93 \pm 2,67$	$37,07 \pm 3,90$
II		$24,67 \pm 6,88$	$29,78 \pm 4,78$	$26,09 \pm 4,55$	$29,89 \pm 2,32$
III		$27,67 \pm 3,67$	$27,83 \pm 11,34$	$34,11 \pm 2,09$	$21,67 \pm 1,98$

IV		-----	20,67±3,45	18,09±2,78	17,34±1,32
V		-----	26,78±1,12	32,23±1,12	23,12±1,34
I	материнські лакуни	23,47±0,45	24,67±2,33	25,87±6,54	25,33±2,43
II		24,89±9,96	20,56±2,54	21,67±4,45	21,67±7,56
III		22,33±11,34	20,98±6,56	36,36±7,09	23,00±4,87
V		-----	23,67±3,31	35,56±5,67	43,99±4,87
V		-----	21,03±2,23	34,67±235	22,61±1,33
I	материнський фібриноід	18,27±3,33	25,73±11,34	28,80±9,33	21,86±1,76
II		16,98±1,20	27,78±1,23	26,76±2,33	37,67±3,71
III		22,36±4,56	30,84±12,45	17,33±2,21	19,04±0,56
IV		-----	31,82±5,55	32,67±7,56	35,34±3,67
V		-----	30,23±2,33	19,00±0,23	28,33±9,06
I	клітини цитотрофобласта	31,87±0,34	17,88±4,00	15,87±2,11	16,43±1,33
II		29,34±1,56	27,67±3,98	18,22±1,98	11,67±1,II
III		29,05±3,45	19,03±1,32	17,01±1,66	19,98±4,55
IV		-----	21,00±4,20	13,56±2,23	11,67±0,34
V		-----	16,34±2,21	18,90±1,13	17,78±3,73

Примітка:

1. I – інтактна група;
2. II – експериментальна – після імунізації тварин стафілококковим анатоксином;
3. III – контрольна по відношенню до II-ї групи;
4. IV – четверта експериментальна, після внутрішньоплідного уведення антигену;
5. V – контрольна, по відношенню до IV групи.

На 20–у добу вагітності тварин четвертої групи, при постановці гістохімічної реакції з лектином кори бузини чорної фібриноїдні нашарування на поверхні материнських лакун мають вигляд прозорих пливчастих структур коричневого кольору (++), завтовшки 0,5–1 мкм. SNA<sup>+</sup>–депозити в материнських лакунах у тварин експериментальної і контрольної груп мають більш інтенсивний колір (+++). На 22–у добу вагітності та на час пологів у тварин експериментальної групи інтенсивність кольору

фібриноїдних нашарувань залишається більш інтенсивною, ніж у тварин інтактної та контрольної груп (див. рис. 5.2).

Лектин кори бузини чорної виявляє спорідненість до сіалових кислот, які є одним із компонентів фібрину. Маскування сіаловими кислотами поверхні клітин трофобласту призводить до ізоляції тканини плаценти плідного походження від материнських лімфоцитів. Фібрин фібриноїдних депозитів материнських лакун має материнське походження. Фібрин зв'язується з іншими адгезивними молекулами на поверхні клітин трофобласту. Зростання інтенсивності нашарування фібрину пояснюється підвищенням функціональної активності клітин трофобласту. Вірогідно що лімфоцити, материнського походження, посприяли підвищенню білоксинтезуючій активності клітин трофобласту. Відносна площа, яку займають клітини трофобласту на 20–у добу вагітності більша на 23 %, в порівнянні з тваринами контрольної групи.

Рис. 5.14 а) плацента щурів на 20–у добу вагітності після внутрішньоплідного уведення антигену, масивні відкладання фібриноїду на межі плодової і материнської частини плаценти; б) контрольна група.

Фарбування за Маллорі. Ок. 10, Об. 40.

Лектини пшениці, сої, арахісу та лектин тваринного походження – ікри окуня виявляють мінорні фракції фібриноїду трофобластичного походження матриксного типу. При лектингістохімічному дослідженні мінорні фракції фібриноїду мають вигляд відкладань піщаного розміру на поверхні клітин трофобласту, або вигляд стрічок різної товщини та кольору також на поверхні мембран трофобласту (див. рис. 5.2 а).



При постановці гістохімічної реакції з лектином пшениці фібриноїдні нашарування в лакунах мають вигляд вузьких, нерівномірних за товщиною мембран. Інтенсивність кольору WGA<sup>+</sup>-нашарувань, які ідентифікуються як аннексин і тенасцин, у тварин експериментальної групи протягом всіх строків спостереження менша, в порівнянні з тваринами контрольної групи.

При дослідженні SBA<sup>+</sup>-композитів у складі фібриноїду, встановлено, що у експериментальних тварин інтенсивність та щільність накопичень SBA<sup>+</sup>-речовин (які характеризуються як імунні комплекси) зростає втричі (+++), в порівнянні з тваринами контрольної групи, що корелює із зростанням кількості В-лімфоцитів і плазматичних клітин.

Інтенсивність кольору відкладань речовин, що мають рецептори до лектину арахісу (PNA) зростає у тварин експериментальної групи на 20-у добу вагітності, в порівнянні з тваринами контрольної групи, а потім, навпаки, зменшуються.

Фібриноїдний компонент, що виявляється лектином ікри окуня, на 20-у добу вагітності у тварин експериментальної групи має вигляд бісерних відкладань світло-коричневого кольору (+). У наступні строки спостереження PFA<sup>+</sup>-компонент фібриноїду зростає, і перебільшує показники тварин інтактної групи (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

**Лектингістохімічна характеристика фібриноїду лакун лабіринтного відділу плаценти протягом третього періоду вагітності у тварин після внутрішньоутробного уведення плодам імуноглобуліну**

Групи спостереження	Лектин	Доба вагітності		
		20-а	22-а	пологи
I	Арахісу – PNA <sup>+</sup>	+	+	++
IV		++	+	0
V		+	+	+
I	сої – SBA <sup>+</sup>	0	+	+
IV		+++	+++	+++

V		+	+	+
I	Бузини – SNA <sup>+</sup>	++	+++	+++
IV		+++	+++	+++
V		+++	++	++
I	пшениці – WGA <sup>+</sup>	+	+++	+++
IV		+	+	+
V		+	++	++
I	окуня – PFA <sup>+</sup>	+	+	+
IV		+	++	++
V		++	++	++

Примітка:

1. I група – інтактна;
2. IV – експериментальна;
3. V – контрольна.

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

Ламінін – глікопротеїн базальних мембран, вуглеводна частина якого є лігандом для лектину ікри окуня (PFA), здатний адгезувати NK-клітини та активовані лімфоцити [343]. Зростання кількості цитотоксичних лімфоцитів в стромі трабекул на тлі введення імуноглобуліну, призводить до підвищеного синтезу клітинами трофобласту ламініну. При руйнуванні синцитіотрофобласту та цитотрофобласту, що відбувається наприкінці вагітності, ламінін потрапляє у великій кількості до фібриноїдних депозитів. У експериментальних тварин інтенсивність деструкції клітин трофобласту протікає більш інтенсивно, в порівнянні з контрольними тваринами. Зростання PFA<sup>+</sup>-депозитів плідного походження в складі фібриноїду

протікає на фоні прискорених інволютивних процесів в плаценті в прямій кореляції з зростанням чисельності  $\text{HRA}^+$ -клітин .

Фібронектин, що входить до складу фібриноїду та виявляється лектином арахісу, є адгезиним рецептором для лімфоцитів. Інтенсивність синтезу фібронектину клітинами трофобласту на фоні зростання кількості  $\text{HRA}^+$ -клітин на 20-у добу вагітності вказує на напруженість імунологічних відносин в плаценті з боку плода. Із затуханням функціональної активності клітин трофобласту припиняється синтез фібронектину. Лімфоцити, від того, стають більш мобільними. Для їх чергової адгезії включаються наступні механізми молекулярного контролю над процесами міграції лімфоцитів.

Тенасцин і аннексин, що входять до складу  $\text{WGA}^+$ -депозитів синтезуються клітинами трофобласту [296]. При зниженні функціональної активності клітин трофобласту зменшується синтез цих речовин. У експериментальних тварин цей процес протягом третього періоду вагітності протікає менш інтенсивно. Тому на 22-у добу вагітності та на час пологів  $\text{WGA}^+$ -бар'єр менш функціональний, ніж у тварин контрольної групи. Аннексин є антикоагуляційним білком, тому при зменшенні його синтезу відбувається більш інтенсивне накопичення фібринових  $\text{SNA}^+$ -депозитів, материнського походження, на поверхні клітин трофобласту у тварин експериментальної групи.

Уведення білкового антигену плодам, супроводжується збільшенням інтенсивності відкладання  $\text{SBA}^+$ -депозитів у складі фібриноїда материнських лакун.  $\text{SBA}^+$ -композити є імуноглобулінової природи плідного походження. Надлишкове відкладання  $\text{SBA}^+$ -речовини може порушувати обмін функцію трофобласту (див. табл. 5.7).

Таким чином, використовуючи описовий і макромікроскопічний метод вирішена задача по вивченню особливостей будови плаценти щурів протягом третього періоду вагітності, проведено кількісний аналіз структурних компонентів лабіринтної частини плаценти. Вперше описані процеси

морфогенезу різних частин плаценти – сполучної та лабіринтної, і децидуальної тканини на фоні реактивних змін лімфоїдної тканини плодової частини плаценти і децидуальної тканини матки після імунізації вагітних стафілококовим анатоксином і після внутрішньоплідного уведення антигену.

Морфогенез плаценти протягом третього періоду вагітності характеризується інволюцією сполучної зони плаценти, що виражається потоншенням цієї зони плаценти, за рахунок цитолізу клітин із зернами глікогену і великих трофобластичних клітин. Деструкція сполучної зони плаценти призводить до порушення цілісності гемато–плацентарного бар'єру і може бути одним із механізмів запуску пологів. В лабіринтній частині плаценти протягом третього періоду вагітності спостерігається послаблення гемато–плацентарного бар'єру за рахунок деструкції цито– і синцитіотрофобластичного прошарку клітин. 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. Потоншення шару трофобластичних клітин наприкінці вагітності, на тлі зростання кількості материнських лімфоцитів в лакунах, може бути одним із факторів запуску пологів.

Імунізація вагітних стафілококовим анатоксином призводить до змін в морфогенезі плаценти і плоду протягом третього періоду вагітності. Маса і товщина плацент експериментальної групи на 18–у добу ( $0,36 \pm 0,03$  г;  $0,9 \pm 0,1$  мм) відстають від показників норми ( $0,65 \pm 0,01$  г;  $1,6 \pm 0,3$  мм, відповідно), що призводить до порушення трофічної функції плаценти і зниженням маси і довжини тіла у плодів (  $1,68 \pm 0,12$  гр,  $24,0 \pm 1,12$  мм – в нормі,  $0,80 \pm 0,03$  гр,  $21,0 \pm 2,3$  мм – в експерименті). Зміни в морфогенезі плаценти компенсуються зростанням її діаметру протягом всіх строків спостереження, в порівнянні з контрольною групою, що можна вважати компенсаторно–приспосувальним механізмом. Різниця в морфологічних показниках новонароджених практично нівелюється, але порушується механізм пологів, які стають невчасними; затримується народження плаценти після плодів. Порушення

пологів відбувається на фоні більш прискореного потоншення шару клітин сполучної зони протягом третього періоду вагітності, відкладанням більшої кількості фібриноїдних мас в материнських лакунах, що призводить до змін в структурі гемато-плацентарного бар'єру.

Внутрішньоплідне уведення імуноглобуліну плодам на 18-у добу вагітності призводить до змін у функціонуванні плаценти і тим самим у морфогенезі плоду. Протягом третього періоду вагітності плаценти мають більшу масу ( $0,91 \pm 0,03$  г; в нормі –  $0,89 \pm 0,06$  – на 18-у добу); більший діаметр ( $18,3 \pm 1,12$  мм; в нормі –  $13,9 \pm 1,16$  мм), але меншу товщину ( $9,0 \pm 0,1$ ; в нормі –  $13,2 \pm 0,3$  мм), що призводить до перевищення показників маси і довжини тіла у плодів в порівнянні з контролем. Наприкінці вагітності, навпаки, всі морфологічні показники плаценти і плодів відстають від нормативних показників, що, вірогідно, пов'язано з порушенням механізму пологів, які у тварин експериментальної групи наступали раніше. Стрімка інволюція шару „глікогенових” клітин і шару гігантських трофобластичних клітин, значне накопичення материнського фібриноїду в лакунах ( $28,33 \pm 9,06$  %; в нормі –  $21,86 \pm 1,76$  % на час пологів) призводить до змін в структурі гемато-плацентарного бар'єру, що закінчується невчасними і десинхронізованими пологами.

Формування толерогенних фето–плацентарно–материнських взаємовідносин залежить від біологічного бар'єру, центральне місце в якій посідає лектинрецепторна система трофобласту, що корелює із змінами в функціонуванні різних відділів імунної системи плаценти протягом третього триместру вагітності – в децидуальній тканині зростає кількість цитотоксичних  $HPA^+$ –лімфоцитів,  $SBA^+$ –В–лімфоцитів і плазматичних клітин материнського походження; в сполучній зоні плаценти збільшується число цитотоксичних  $HPA^+$ –лімфоцитів плідного походження.

Імунізація вагітних стафілококовим анатоксином і внутрішньоплідне уведення антигену плодам призводить до зростання абсолютної площі

фібриноїду і до змін в якісному і кількісному складі фібриноїдних депозитів (зростає кількість фібрину, інтегрину, фібронектину, тенасцину, аннексину і ламініну, вуглеводні залишки яких є лігандами для Т– і В–лімфоцитів, цитотоксичних лімфоцитів і NK–клітин, чисельність яких також зростає в порівнянні із нормою), впливає на виникнення змін в функціонуванні лектиопосередкованого механізму розпізнавання та інактивації цитотоксичних лімфоцитів материнського походження та імунних комплексів і послідовно виникаючої зміни в існуванні неспецифічної толерантності в системі мати–плацента–плід.

Виявлені зміни в морфогенезі плаценти і плодів на фоні змін в структурі гемато–плацентарного бар'єру виражають загальну тенденцію змін морфогенезу органів на введення чужорідних антигенів і обумовлені морфогенетичним впливом лімфоцитів децидуальної тканини і лімфоцитів плаценти, які забезпечують генетичний гомеостаз і цілісність як організму в пренатальному періоді, так і провізорному органу – плаценті.

Результати розділу опубліковані в роботах: [42, 44, 46, 52, 54, 125, 130].

## РОЗДІЛ 6

**ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИНИ,  
АСОЦІЙОВАНОЇ З ПЛАЦЕНТОЮ У ТВАРИН**

6.1. Топографія і динаміка кількості макрофагів і дендритних клітин в основній відпадаючої оболонці матки щурів протягом третього триместру вагітності в нормі та в експерименті.

**Макрофаги децидуальної тканини плацент** на 18-у добу вагітності щурів інтактної групи переважно розташовані в спонгіозному шарі тканини, на межі з міометрієм. Макрофаги розташовані переважно в центрі плацентарного ложа, місця в яке вростав трофобластичний конус, та в позаплацентарній децидуальній тканині. При лектингістохімічному дослідженні  $\text{LCA}^+$ – $\text{Con A}^+$ –макрофаги, що мають рецептори до лектину сочевиці і конканаваліну А, мають розміри 17–20 мкм, еліпсоїдну форму клітини, ексцентричне ядро і велику кількість пісчаних включень коричневого кольору в цитоплазмі (рис. 6.1а).

На умовну одиницю площі спонгіозного шару децидуальної тканини кількість  $\text{LCA}^+$ –макрофагів становить 7–9 клітин. В компактному шарі децидуальної тканини та на межі материнської і плодової частин плаценти зустрічаються поодинокі  $\text{LCA}^+$ –макрофаги. Більша їх частина розташована в центрі плацентарного ложа, в епіцентрі децидуальних клітин, що руйнуються. В судинах материнської частини плаценти та в лакунах сполучної зони плодової частини плаценти виявляються  $\text{LCA}^+$ –моноцити, які мають розміри 20–23 мкм і кулясту форму клітини.

На 20-у добу вагітності при фізіологічному перебігу вагітності у тварин інтактної групи кількість  $\text{LCA}^+$ –макрофагів в материнській частині плаценти зростає. В спонгіозному шарі, який тоншає, їх кількість на умовну одиницю площі становить  $12,08 \pm 0,56$  клітин. В компактному шарі та на межі

материнської частини плаценти і сполучної зони плаценти, в лакунах, візуально, зростає кількість  $\text{LCA}^+$ -макрофагів і  $\text{LCA}^+$ -моноцитів. Привертає увагу зростання розмірів  $\text{Con A}^+$ -макрофагів до 28–30 мкм в шарі великих трофобластичних клітин (див. рис. 6.1б).

Рис. 6.1: а) Плацента шурів на 18-у добу вагітності,  $\text{LCA}^+$ -макрофаг на макрофагах; б) плацента на 20-у добу вагітності,  $\text{Con A}^+$ -макрофаг в сполучній зоні плаценти. Лектингістохімічний метод, виявлення рецепторів до манози. Ок.10, Об. 100.

На 22-у добу вагітності кількість  $\text{LCA}^+$ -макрофагів зростає в спонгіозному шарі в 1,5–2 рази в порівнянні з 18-ю добою вагітності. Змінюється їх топографія. В дуже потоншеному спонгіозному шарі вони зустрічаються переважно по периметру прилеглої плодової частини плаценти. В компактному шарі, який має вигляд аморфної безклітинної речовини,  $\text{LCA}^+$ -макрофаги майже не виявляються. На межі плодової частини і материнської тканини, особливо в лакунах, які стають більшими за площею, в порівнянні з попередніми строками спостереження, збільшується, візуально, кількість  $\text{LCA}^+$ -моноцитів.

На час пологів кількість  $\text{LCA}^+$ -макрофагів в тканині, прилеглій до міометрію, зростає до 13–17 клітин на умовну одиницю площі. В компактному шарі, який відокремлюється під час пологів їх майже не має.

В плодовій частині плаценти тварин інтактної групи макрофаги локалізуються в стромі трабекул, тісно контактуючи з фібробластами і лімфоцитами. Макрофаги відрізняються різноманітними розмірами (рис. 6.2а). В лабіринтній частині плаценти, в стромі трабекул,  $\text{LCA}^+$ -



антигенпрезентуючі клітини – макрофаги мають трохи більші розміри, ніж в децидуальній тканині (15–20 мкм). Форми клітин є округлими. Цитоплазма більш прозора, ніж у антигенпрезентуючих клітин децидуальної тканини та в ній розрізняються дрібні вакуолі. Ядра неправильної форми, з 2–3 пелюсткоподібними виступами, в яких чітко контуруються по одному ядерцю. На зрізах товщиною 5 мкм у LCA<sup>+</sup>-клітин виявляються бляшкуваті відростки довжиною не більше 3–5 мкм. Дендритні клітини розташовані в стромі трабекул. Їх мікрооточенням є клітини цитотрофобласту, фібробласти, макрофаги та лімфоцити. Частіше в лабіринтній частині плаценти визначаються фрагменти цитоплазми клітин, які повторюють контури трабекул. Візуально, більша щільність антигенпрезентуючих клітин – макрофагів лабіринтного відділу плаценти відмічається на межі зі сполучною зоною плаценти. Протягом третього періоду вагітності більш чітко дендритні клітини диференціюються з 18-ї до 22-ї доби вагітності.

Макрофаги відрізняються від дендритних клітин тим, що вони постійно мають кулясту форму, бобовидне ядро.

На препаратах пофарбованих гематоксиліном та еозином дендритні клітини децидуальної оболонки плаценти на 18-у добу вагітності мають вигляд клітин з прозорою, трохи ацидофільною цитоплазмою, діаметром 12–15 мкм. Але частіше виявляються фрагменти тіла клітини, так як розміри клітин в два рази більше, ніж гістологічний зріз. Відростки клітини диференціюються не чітко, та по контурам цитоплазматичної мембрани, яка має звивистий характер, можливо підрахувати 3–4 кореня відростків.

Використовуючи лектингістохімічний метод у LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин, що мають рецептори до лектину сочевиці, контури клітин виявляються чітко. На цитоплазматичній мембрані виявляються відкладання бензедінових часточок і вона має коричневий колір. Цитоплазма клітин має світло-коричневий колір. Ядра клітин – світлі і мають лопастну форму.

Дендритні клітини децидуальної оболонки на 18-у добу вагітності виявляються по всій товщі спонгіозного шару, на 22-у добу вагітності та на час пологів визначаються тільки в базальній частині спонгіозного шару. Серед клітин мікрооточення зустрічаються децидуальні клітини та лімфоцити малого діаметру. Дендритні клітини децидуальної тканини частіше виявляються навколо судин та мезометральних залоз.

В сполучній зоні плаценти, серед гігантських трофобластичних клітин поодинокі зустрічаються  $LCA^+$  і  $Con A^+$ -дендритні клітини, розмірами 12–14 мкм, багатовідросчатої або подовженої форми тіла. Розташовані вони ближче до лабіринтного відділу плаценти (рис. 6.2 б; 6.2 в).

Рис. 6.2: а)  $LCA^+$ -макрофаги в сполучній тканині трабекул плодової частини плаценти. Лектингістохімічний метод. Виявлення рецепторів до лектину сочевиці; б)  $LCA^+$ -дендритна клітини; в)  $Con A^+$ -дендритна клітина в сполучній зоні плаценти тварин на 18-у добу вагітності. Лектингістохімічний метод. Виявлення рецепторів до лектину сочевиці і конканаваліну А. Ок.10, Об. 100.

З використанням гістохімічного методу Вахштейна–Мейзеля дендритні клітини плаценти на 18-у добу вагітності виявляються в сполучній зоні плаценти (рис. 6.3).

Рис. 6.3. Плацента щурів на 18-у добу вагітності. Дендритні клітини в сполучній зоні плаценти: а) О. 10, Об.10.; б) Ок. 10, Ок.100. Кріостатний зріз. Реакція на АТФ-азу. Гістохімічний метод Вахштейна-Мейзеля. Заключення у гліцерин-желатин.

Їх ядра мають світлий колір, а цитоплазматичні відростки інтенсивно АТФ-позитивні. Клітини мають в середньому по три і більше відростків, які розходяться у різні сторони.

Також дендритні клітини виявляються на межі материнської і плодової частини плаценти та між сполучною зоною і лабіринтною. Таке розташування є закономірним. Це місце контакту тканин різних за походженням та різних за антигенним репертуаром.

Дендритні клітини нерівної форми, розмірами 15–20 мкм. Ядра – світлого тону і мають хвилясті контури. Ядра клітин виявляються на межі компактного шару материнської частини плаценти і сполучною зоною плодового походження. Морфологія тіл дендритних клітин дуже нагадує морфологію LCA<sup>+</sup> і Con A<sup>+</sup>-дендритних клітин (рис.6.4).

Рис. 6.4. Дендритні клітини з АТФ-позитивною цитоплазмою на межі компактного шару децидуальної тканини матки і сполучною зоною плаценти. Плацента щурів на 18-у добу вагітності. Кріостатний зріз. Реакція на АТФ-азу. Метод Вахштейна-Мейзеля. Заключення у гліцерин-желатин. Ок.10, Об.100.

Від тіла АТФ-позитивних антигенпрезентуючих клітин відходять відростки, що йдуть вздовж межі материнської і плодової частини плаценти, і поперек сполучної зони, оточуючи гігантські трофобластичні клітини.

На зрізі кількість відростків антигенпрезентуючих клітин в середньому - два-три. Відростки, що йдуть вздовж межі материнської та плодової частини мають значну подовженість і вони більш потовщенні, але менш звивисті, ніж ті відростки, які проходять скрізь шар клітин трофобластичного походження та мають ниткоподібну форму. Довжина відростків становить 70–80 мкм, а товщина 9–10 мкм (рис. 6.5). В деяких випадках відростки дендритних клітин на кінцях мають багатоморфне потовщення: гудзикове, віялоподібне та ін., за рахунок яких вони контактують із децидуальними клітинами компактного шару і з клітинами трофобласту, а також між собою. Нерідко дендритні клітини розташовуються попарно.

6.5. Плацента щурів на 18–у добу вагітності. Форми відростків дендритних клітин на межі компактного шару децидуальної тканини матки і сполучної зони плаценти: а) гудзикове, б) краплеподібне, с) щупальцеве. Плацента щурів на 18–у добу вагітності. Кріостатний зріз. Реакція на АТФ–азу. Метод Вахштейна–Мейзеля. Заключення у гліцерин–желатин. Ок.10, Об. 40.

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 мкм<sup>2</sup> становить 1–2 клітини. Площу, яку займають дендритні клітини з відростками становить  $330,04 \pm 2,33$  мкм<sup>2</sup> на 100000 мкм<sup>2</sup>. Активність АТФ–ази, вираженої в одиницях оптичної щільності – інтегральний денситометричний показник – становить –  $522,92 \pm 68,90$  (табл. 6.1).

На 20–у добу вагітності кількість дендритних клітин на умовну одиницю площі зростає, в порівнянні з попереднім строком спостереження. Кількість

відростків збільшується. Відростки переважно орієнтуються вздовж межі материнської і плодової частини плаценти, а відростки, що йдуть поперек сполучної зони трофобласту стають коротші та товщі. Підвищується функціональна активність клітин. Площа, яку займає АТФ–позитивний матеріал в цитоплазмі 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 площини, яку займає АТФ–позитивний матеріал в цитоплазмі –  $1005,33 \pm 1,54$  мкм<sup>2</sup>. Одночасно зростає накопичення АТФ–позитивного матеріалу у відростках, в порівнянні з попередніми строками спостереження. Активність АТФ–ази становить  $870,78 \pm 91,87$  одиниці оптичної щільності. Відростки вже не утворюють на кінцях бляшки, а нагадують мережану, або павутину структуру в товщі сполучної зони плаценти (рис.6.6 а).

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 чорну смугу. Відростки коротшають і потовщуються (див. табл. 6.1), за рахунок чого зростає абсолютна площа, яку займає АТФ–позитивний матеріал –  $3609,09 \pm 3,45$  мкм<sup>2</sup>. Поодинокі гігантські трофобластичні клітини повністю оточені відростками дендритних клітин (див. рис. 6.6 б).

Таблиця 6.1

**Морфо–функціональний стан дендритних клітин плаценти протягом третього періоду вагітності та пологів**

Показники	Строки спостереження (доба вагітності)			
	18-а	20-а	22-а	пологи
кількість дендритних клітин на 100000мкм <sup>2</sup>	1,15±0,30	2,23±0,30*	2,85±1,03	4,23±1,90*
кількість відростків на одну дендритну клітину	2,4±0,30	2,8±0,5	4,4±1,21*	5,8±0,45
довжина відростків дендритних клітин, мкм	33,00±12,98	57,09±6,32*	69,33±11,00	75, 50±11,30
товщина відростків дендритних клітин, мкм	8,40±1,32	18,99±3,63	29,15±2,00	36,10 ±3,27
площа, яку займає АТФ–позитивний матеріал клітин на умовній одиниці площини - 10000 мкм <sup>2</sup>	330,04±20,33*	717,81±23,01*	1005,33±11,54*	3609,09±63,45*
активність АТФ–ази в дендритних клітинах (одиниці оптичної щільності – інтегральний денсіометричний показник )	522,92±68,90	763,97±53,03*	870,78±91,87*	883,27±54,91

Примітка.

Символ \* - означає, що результат статистично достовірний при порівнянні з попереднім строком спостереження при  $p < 0,05$

Рис. 6.6 : а) Плацента щурів на 22-у добу вагітності, дендритна клітина в плаценті. Ок. 10, Об. 40; б) плацента щурів на час пологів, дендритна клітина в сполучній зоні плаценти. Ок.10, Об. 100. Реакція на АТФ-азу. Метод Вахштейна-Мейзеля. Заключення у гліцерин-желатин.

**Імунізація вагітних стафілококковим анатоксином** призводить до зростання кількості  $LSA^+$ -і  $Con A^+$ -макрофагів в децидуальній тканині матки протягом всіх строків спостереження, в середньому на 10-15 %. Спостерігається інший розподіл  $LSA^+$ -макрофагів в децидуальній тканині. Якщо у тварин інтактно́ї та контрольної груп  $LSA^+$  і  $Con A^+$ -макрофаги локалізувалися переважно в спонгіозному шарі, то у тварин після імунізації вагітних тварин стафілококковим анатоксином, велика їх кількість виявлялася в компактному шарі, по периферії прирощення плодової частини плаценти, в місцях контакту материнської частини плаценти і великих трофобластичних клітин. В лакунах на межі децидуальної тканини і сполучної зони плаценти, візуально, зростає кількість  $LSA^+$ -моноцитів.

Застосовуючи лектингістохімічний метод встановлено, що протягом третього періоду вагітності  $LSA^+$ -дендритні клітини і клітини, що несуть рецептори до лектину конканаваліну А децидуальної тканини, переважно, виявляються в компактному шарі, ближче до сполучної зони плаценти.

Мембрана клітин чітко коричневого кольору, що підкреслює високу щільність рецепторів–гліконьюогантів з кінцевими залишками, які авідні до манози. Цитоплазма має велику кількість включень темно–коричневого кольору (рис. 6.7).

Відомо, що морфологія дендритних клітин залежить від топографії та типу тканини. В децидуальній тканині LCA<sup>+</sup>–дендритні клітини мають більш кулясту форму. У клітин нараховується 2–3 відростки. Ядро в сомі клітин кулястої або неправильної форми і має світло-коричневий відтінок. Розміри клітин 12–18 мкм, довжина відростків не більше 4–5 мкм. Одночасно виявляються лише фрагменти цитоплазми клітин.

Після імунізації вагітних стафілококовим анатоксином, візуально, на час пологів функціональна активність дендритних клітин зростає, що виражається зростанням кількості відростків клітин, товщини відростків і більшим накопиченням АТФ–позитивного матеріалу, в порівнянні з тваринами інтактної групи.

Рис. 6.7. Виявлення рецепторів до лектину конканаваліну А. Плацента щурів на 20–у добу вагітності. Con A<sup>+</sup>–дендритна клітина на межі материнської і плодової частини плаценти: Ок.10, Об.100.

Часто дендритні клітини мають форму паралелепіпеда, кути якого вказують на вихід відростків.

В лабіринтній частині плаценти LCA<sup>+</sup>–дендритні клітини мають розміри до 25 мкм. За формою вони краплеподібні. Мембрана рівномірно



коричневого кольору. Цитоплазма утримує дрібні включення коричневого кольору. Локалізуються LCA<sup>+</sup>-клітини в стромі трабекул.

**У тварин після внутрішньоплідного уведення антигену плодам** макрофаги виявляються в найбільшій кількості на межі фето-плацентарного бар'єру. Їх розміри зростають до 30 мкм. З 20-ї доби і до пологів топографія макрофагів не змінюється, більшість їх локалізується навколо одиничних великих трофобластичних клітин.

Беручи до уваги отримані результати дослідження, можливо вважати, що кількість і топографія макрофагів децидуальної тканини впливають на розвиток вагітності. Макрофаги в децидуальній тканині локалізуються, переважно в місцях вхідних воріт інфекцій, якими є спонгіозний шар. Тому максимальна кількість LCA<sup>+</sup>-макрофагів при фізіологічно перебігаючій вагітності зустрічається саме в цій частини плацентарного ложа. В інших частинах плаценти макрофаги локалізуються в місцях альтерації тканин і клітин, виконуючи роль клітин-мусорщиків. Протягом третього періоду вагітності деструктивні процеси спостерігаються в компактному шарі, в місцях контакту великих трофобластичних клітин, які руйнуються, та в материнській частини плаценти. Під час пологів максимальна кількість макрофагів зосереджується на межі відокремлення плаценти від материнської тканини.

6.2. Топографія і динаміка кількості лімфоцитів у основній відпадаючий оболонці в децидуальній тканині матки щурів протягом третього періоду вагітності при фізіологічно перебігаючій вагітності, після імунізації вагітних стафілококковим анатоксином та внутрішньоплідного уведення антигену.

На 18-у добу вагітності щурів дифузно розташовані лімфоцити виявляються по всій товщі децидуальної тканини матки. В спонгіозному

шарі децидуальної тканини лімфоцити більше концентруються навколо мезометральних залоз, судин, утворюючи невеликі скупчення з 3–6 лімфоцитів і на межі спонгіозного шару децидуальної оболонки і міометрію. Як внутрішньоєпітеліальні лімфоцити, вони виявляються в епітеліальному шарі мезометральних залоз. Значна кількість лімфоцитів виявляється в просвітах судин матки. В сполучній тканині децидуальної оболонки лімфоцити розташовані поодинокі, або тісно контактуючи з фібробластами чи макрофагами. На межі спонгіозного і компактного шарів децидуальної тканини матки кількість лімфоцитів на умовній одиниці площі зростає, візуально. Серед лімфоцитів спонгіозного шару зустрічаються лімфоцити малого, середнього і великого діаметру, але переважають лімфоцити малого і середнього діаметру. Форма лімфоцитів та їх ядер, зазвичай круглої форми, за винятком внутрішньоєпітеліальних лімфоцитів, які мають неправильну форму. Лімфоцити великого діаметру, переважно, виявляються на межі спонгіозного і компактного шарів децидуальної оболонки матки. Загальна кількість лімфоцитів спонгіозного шару децидуальної тканини на умовній площі становить  $12,44 \pm 0,30$  клітин. Кількість малих, середніх і великих лімфоцитів представлена в табл. 6.2.

В товщі компактного шару децидуальних клітин зустрічаються лімфоцити різного діаметру. Виявляються лімфоцити з альціанофільною цитоплазмою. В компактному шарі лімфоцити не утворюють скупчення, розташовані більш дифузно. На межі децидуальної тканини і шару трофобластичних клітин, в просвітах лакун і серед великих трофобластичних клітин виявляються поодинокі лімфоцити. Більша частина лімфоцитів цієї локалізації занурена в фібриноїдні пробки і таким чином ізольована від клітинного мікрооточення.

Табл. 6.2

## Динаміка кількості лімфоцитів у основній відпадній оболонці в нормі і в експериментах

Групи тварин	Шари децидуальної тканини	Строки спостереження (доба вагітності)											
		18-а			20-а			22-а			пологи		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
I	к	12,44±0,30			9,86±0,30			3,29±0,45			1,71±0,30		
	с	4,43± 0,45	1,86± 0,30	2,14± 0,45	5,57± 0,61	7,29± 0,30	1,00± 0,30	4,14± 0,45	7,29± 0,76	4,57± 0,61	6,29± 0,91	5,29± 0,76	9,57± 0,76
II	к	12,29±0,76			16,86±0,61*			6,17±0,61*			2,50±0,71		
	с	11,57± 0,61*	8,71± 0,61*	2,00± 1,06	10,29± 0,15*	2,86± 0,61*	1,29± 0,15	10,17± 1,82*	8,17± 0,76	4,17± 0,45	13,67± 0,71*	7,17± 1,77	11,67± ±0,71
III	к	11,00±0,61			9,28±0,30			2,40±0,61			3,71±0,61		
	с	5,14± 0,61	1,70± 0,61	2,70± 0,76	6,00± 0,61	6,43± 0,30	1,29± 0,30	3,86± 0,45	6,43± 0,91	4,86± 0,45	5,71± 0,91	6,00± 0,61	9,29± 0,76
IV	к	—			23,17±,06*			12,71±0,91*			4,00±0,36*		
	с	—	—	—	33,17± 0,71*	3,83± 0,36*	5,17± 1,06	28,14± 0,91*	11,71± 1,06*	8,57± 0,30*	19,83± 1,06*	4,00± 0,71	2,83± 0,71*
V	к	—			16,50±2,13			9,43±0,71			2,83±1,06		
	с	—	—	—	12,00± 0,36	1,67± 0,17	7,51± 0,71	7,86± 1,06	5,29± 1,06	3,14± 0,86	10,33± 0,71	6,00± 0,71	7,50± 0,71

Примітка:

1. к- кількість лімфоцитів в компактному шарі децидуальної тканини;
2. с – кількість лімфоцитів у спонгіозному шарі децидуальної тканини;
3. 1 – малі лімфоцити;
4. 2 – середні лімфоцити;
5. 3 – великі лімфоцити;
6. символ \* – означає, що результат статистично достовірний при порівнянні з контрольною групою  $p < 0,05$ .

Протягом третього періоду вагітності, з 18-ї доби до пологів, товщина спонгіозного шару децидуальної оболонки різко тоншає. Поступово зникають залишки мезометральних залоз, просвіт судин звужується, щільність клітин зростає, з'являються нашарування фібриноїду (рис. 6.8). Одночасно, змінюються топографія і кількісний склад лімфоцитів. На 20-добу вагітності лімфоцити розташовані, переважно, вздовж судин і в місці контакту спонгіозного шару з прошарком децидуальних клітин. Найбільша концентрація лімфоцитів, візуально, виявляється у центрі плацентарного ложа. Зменшується кількість лімфоцитів малого діаметру в спонгіозному шарі децидуальної тканини. Кількість лімфоцитів на умовну одиницю площі становить  $9,86 \pm 0,30$ . Серед лімфоцитів переважають клітини малого діаметру (див. табл. 6.2).

Товщина компактного шару децидуальної оболонки зменшується за рахунок деструкції зовнішніх децидуальних клітин, які перетворюються на безструктурні волокнисті маси. Кількість лімфоцитів незначно збільшується в прошарку децидуальних клітин компактної зони за рахунок лімфоцитів малого діаметру.

На 22-у добу вагітності спонгіозний прошарок дуже ущільнюється. В ньому в значній кількості виявляються конгломерати фібриноїдних мас, в товщі яких і навколо візуалізуються лімфоцити, переважно середнього діаметру з широкою цитоплазмою. Лімфоцити спонгіозного шару, немовби, розподіляються на два фронти: по межі децидуальної тканини та міометрію і вздовж смуги фібриноїду – між спонгіозним прошарком і компактним шаром децидуальних клітин.

На 22-у добу вагітності товщина компактного шару різко зменшується і має вигляд безклітинної волокнистої структури. В товщі компактного шару кількість лімфоцитів значно не змінюється, в порівнянні з попереднім строком спостереження. В місцях контакту материнської тканини і

трофобласту виявляються скупчення лімфоцитів малого діаметру з 7–9 клітин (рис. 6.9 а). Особливо такі лімфоцитарні скупчення виявляються в місцях де повністю нівельовано прошарок великих трофобластичних клітин і відкривається контакт з клітинами трофобласту лабіринтного відділу плаценти.

Під час пологів відшаровування плаценти відбувається по межі компактного і спонгіозного шару децидуальної тканини. За характером структури децидуальної оболонки можна зробити висновки, що у тварин інтактної групи відокремлення плаценти відбувалося рівномірно, розміри і розміщення щілин, відповідно до яких відбувалося відокремлення плаценти, розташовані рівномірно по всі поверхні децидуального прошарку клітин. У відпадаючій оболонці від спонгіозного шару майже нічого не залишається, лише деякі безклітинні фрагменти тканини із значними масами фібриноїду. Кількість лімфоцитів, які в більшості занурені в фібриноїдні пробки, становить 20–22 клітини на умовну одиницю площі (див. табл. 6.2).

Рис. 6.8. Розподіл лімфоцитів в децидуальній тканині матки: а) в губчатому прошарку (альціановий синій, фарбування ядер гематоксиліном Караці). Ок.10, Об.10; б) навколо мезометральних залоз (гематоксилін і еозин). Ок. 10, Об. 40.

Компактний децидуальний шар, що відокремився від спонгіозного прошарком фібриноїду, зберігся по всій поверхні. В безструктурних конгломератах в фібриноїдних депозитах накопичуються лімфоцити. Їх кількість становить  $6,09 \pm 0,33$  лімфоцитів. Серед них переважають лімфоцити

середнього діаметру і з широкою цитоплазмою, деякі з них мають неправильну витягнуту форму, ніби знаходяться в процесі міграції (рис. 6.9 б).

В материнських лакунах лабіринтного відділу плаценти протягом третього періоду вагітності виявляються лімфоцити малого, середнього і великого діаметру які є материнського походження. Деякі з них вільно розміщені в просвітах лакун, частина їх занурена у фібриноїдні депозити, що

Рис. 6.9. Розподіл лімфоцитів в сполучній зоні плаценти навколо великих трофобластичних клітин: а) Ок. 10, Об. 10.

1. гігантська трофобластична клітина;
2. сполучна зона плаценти;

б) Ок. 10, Об 100. Альціановий синій, докраска ядер гематоксилином Караці.

нашаровуються на поверхні клітин трофобласту, інколи лімфоцити безпосередньо контактують із синцитіотрофобластом. Візуально, на час пологів кількість лімфоцитів материнського походження в лакунах лабіринтного відділу плаценти зростає.

**Попередня імунізація вагітних стафілококковим анатоксином** призводить до змін в топографії та кількісному складі лімфоцитів спонгіозного прошарку децидуальної клітини. На 18–добу вагітності товщина стромы спонгіозного шару клітин візуально ширша, в порівнянні з тваринами інтактної групи. Одночасно виявляється більша кількість стромальних компонентів на одиницю площі: залоз, судин; збільшується кількість фібробластів. Серед епітеліальних клітин мезометральних залоз і в

товщі губчастого шару зустрічаються клітини з фігурами мітозу. Збільшується кількість скупчень лімфоцитів навколо судин і кількість лімфоцитів в лімфоїдних скупченнях на умовну одиницю площі становить втричі менше, ніж на попередній термін спостереження, в порівнянні з тваринами контрольної групи (рис. 6.10). Вздовж межі материнської і плодової частини плаценти лімфоцитів більше не тільки по центру плацентарного ложа, як у тварин контрольної групи, але і по периферії. Також, зростає кількість лімфоцитів і на межі децидуальної тканини і міометрію (див. табл. 6.2).

В компактному прошарку децидуальних клітин, який тонший, ніж у тварин інтактною групи, за рахунок руйнування зовнішніх клітинних шарів, нараховується більша кількість лімфоцитів, ніж у тварин першої групи і становить (малих лімфоцитів –  $11,06 \pm 3,12$ , середніх –  $9,04 \pm 0,45$  і великих  $1,02 \pm 0,03$ ). Також збільшується в цій зоні децидуальної тканини кількість лімфоцитів які мають широку цитоплазму. Лімфоцити максимально концентруються навколо інвазивного трофобласту. Лімфоцити, або безпосередньо контактують з клітинами трофобласту, або їх розділяє прошарок фібриноїду.

Рис. 6.10. Розподіл лімфоцитів в децидуальній тканині плаценти: а) тварин контрольної групи; б) тварин після імунізації стафілококковим анатоксином. Гематоксилін і еозин. Ок. 10, Об. 10.

На 20–у добу вагітності у тварин другої експериментальної групи після імунізації вагітних стафілококковим анатоксином спонгіозна зона

залишається більш функціонально активніша, ніж у тварин інтактної групи: мезометральні залози активно функціонують (в просвітах багатьох із них є секрет – еозин позитивна субстанція в просвітах судин). Фіброцити мають більші розміри і, візуально їх більше. Вздовж залоз і судин в значній кількості виявляються лімфоцити середнього діаметру. Кількість лімфоцитів на умовну одиницю площі на 45 % більша в порівнянні з контрольною групою (див. табл. 6.2).

Шар компактних децидуальних клітин тонший вдвічі, ніж у тварин першої групи, і його цілісність та рівний край, як у тварин інтактної групи, порушується інвазією великих трофобластичних клітин. В ньому спостерігаються залишки клітин з ознаками деструкції; відкладання фібриноїдних конгломератів має нерівномірний вигляд. Такі зміни корелюють із зростанням кількості лімфоцитів в компактному шарі децидуальної тканини за рахунок малих лімфоцитів. Особливо зростає кількість лімфоцитів які локалізовані на межі децидуальної і плодової частин плаценти. Лімфоцити розташовані як дифузно, так і утворюють невеликі скупчення з 3–5 клітин. Частина лімфоцитів контактує з великими трофобластичними клітинами, а частина заблокована у фібриноїдні депозити. Кількість лімфоцитів на умовну одиницю площі становить  $16,86 \pm 0,61$  клітин. На межі материнської і плодової тканини, візуально, збільшується площа розширених материнських лакун, в порівнянні з тваринами контрольної групи, в яких виявляється значна кількість лімфоцитів середнього діаметру материнського походження.

На 22–у добу вагітності у тварин після імунізації самок стафілококковим анатоксином спостерігається прискорене потоншення спонгіозного шару децидуальної тканини в порівнянні з тваринами контрольної групи. Інколи в ньому зустрічаються фрагменти нефункціонуючих залоз. Більша кількість судин – малого діаметру. В просвітах судин і навколо них виявляються лімфоцити. В товщі прошарку розташовуються поодинокі лімфоцити. Їх



кількість на умовну одиницю площі становить –  $6,17 \pm 0,61$  лімфоцитів, що вдвічі більше, ніж в контролі.

В компактній децидуальній оболонці – волокнистого характеру, яка втричі тонша, ніж у тварин інтактної групи, загальна кількість лімфоцитів зростає в порівнянні з минулим строком спостереження, і вдвічі більша ніж у тварин першої групи. Але особливістю цього строку спостереження, є те, що лімфоцити, здебільшого, розташовані вільно і не занурені у фібриноід. Переважно, вони розподілені дифузно, рівномірно вздовж межі між материнською і плодовою тканинами.

На час пологів у тварин другої експериментальної групи відокремлення плаценти відбувається нерівномірно, тому губчастий шар клітин дуже пошкоджений. В деструктурованій тканині лімфоцити розташовані переважно у фібриноїдних конгломератах, особливо велика щільність лімфоцитів по периферії плацентарного ложа, де вони утворюють невеликі скупчення. Їх кількість становить  $2,50 \pm 0,71$  лімфоцитів на умовну одиницю площі.

В компактному прошарку, який зберігся також частково, і має значні крововиливи, виявляються великі конгломерати фібриноїду, значні за площею розриви тканини; спостерігається зростання кількості лімфоцитів на 15 % в порівнянні з контрольною групою. Лімфоцити розташовані не дифузно, а утворюють скупчення з 5–6 клітин. Серед лімфоцитів виявляється значна кількість лімфоцитів середнього діаметру з альцианофільною цитоплазмою, в якій міститься 2–3 альцианофільні включення, розмірами 1–2 мкм.

У тварин другої експериментальної групи, після імунізації вагітних стафілококовим анатоксином, протягом третього періоду вагітності кількість лімфоцитів в материнських лакунах, візуально, більша в порівнянні з тваринами інтактної та контрольної груп, за рахунок лімфоцитів великого і середнього діаметру.

Динаміка кількості лімфоцитів у відповідаючий оболонці в третій контрольній групі, що представлена тваринами яким вводили фізіологічний розчин замість стафілококкового анатоксину, відповідає динаміці лімфоцитів у тварин інтактної групи. Кількісні показники представлені в табл. 6.2.

**У тварин третьої експериментальної групи після внутрішньплідного уведення антигену** структура спонгіозної тканини децидуальної тканини відповідає структурі такій у тварин контрольної групи. Топографія лімфоцитів відповідає їх розподілу у тварин п'ятої контрольної групи. Кількість лімфоцитів на умовну одиницю площі становить  $23,17 \pm 0,06$  клітин, що на 25 % більше, в порівнянні з контролем. Зростання кількості лімфоцитів відбувається за рахунок лімфоцитів малого діаметру, які розташовані, переважно, дифузно.

Компактний шар втричі товщий, ніж у тварин першої групи, за рахунок аморфних структур фібриноїдного походження. Значна кількість лімфоцитів і лейкоцитів виявляється на межі децидуальної оболонки і трофобласту. Їх кількість в шість разів більша, ніж в нормі, і на 50 % вище показників тварин контрольної групи (див. табл. 6.2). Кількість лімфоцитів зростає за рахунок малих лімфоцитів. Лімфоцити утворюють суцільний клітинний фронт на межі з клітинами трофобласту. В розширених просвітах лакун також виявляється значна кількість лімфоцитів.

На 22-у добу вагітності у тварин, плодам яких внутрішньоплідно вводили імуноглобулін, в губчастому прошарку децидуальної тканини матки спостерігається незначне зростання кількості лімфоцитів. Вони накопичуються переважно на межі спонгіозного і компактного відділу децидуальної тканини матки, навколо розширених лакун і клітин трофобласту, які більш глибоко занурюються у губчастий шар. В порівнянні з контрольною групою, кількість дифузно розташованих лімфоцитів менша.

Число лімфоцитів становить  $12,71 \pm 0,91$  клітин на умовну одиницю площі. Більшість з них малого і середнього діаметру.

В компактному відділі децидуальної оболонки спостерігаються більш виражені зміни. Товщина його більша ніж в нормі. В товщі компактного шару виявляються розширені материнські судини, крововиливи, масивні відкладання фібриноїду. Децидуальні клітини майже не виявляються. Компактний шар перетворюється на суцільну зону детриту і фібриноїду. В цій аморфній структурі виявляються в значній кількості лімфоцити, деякі з них мають широку зернисту цитоплазму і неправильну подовжену форму – у вигляді краплі. Кількість лімфоцитів становить – 40–50 клітин на умовну одиницю площі, серед яких: малих – 40%, середніх – 30% і великих – 30%. В п'ятій контрольній групі кількість лімфоцитів в 2,5 рази менша. Лімфоцити розташовані на межі материнської і плодової тканини.

У тварин четвертої експериментальної групи під час пологів відокремлення оболонки, що відпадає, відбувається із значними пошкодженнями тканини. Масштабні крововиливи, розриви тканини відмічаються по всій товщині спонгіозної частини плаценти. Велика кількість фібриноїдних нашарувань. Повна відсутність цілих клітин. В товщі деструктурованої тканини спонгіозного шару виявляються лімфоцити. Кількість лімфоцитів в 2,5 рази більша, в порівнянні з контролем (див. табл. 6.2).

В компактному шарі, який має вигляд аморфної структури з нерівномірними відкладаннями фібриноїдних мас, масивними басейнами крововиливів виявляються в значній кількості лімфоцити. Вони мають правильну круглу форму, подовжену, яка нагадує краплину, що вказує на їх міграційну активність. В просвітах розірваних судин децидуальної тканини лімфоцитів більше, ніж в тканині. Одночасно, виявляється значна кількість лімфоцитів в материнських лакунах. Лімфоцити не обмежуються контактом з клітинами трофобласту, а користуючись порушенням плацентарного бар'єру

у великій кількості виходять у материнські лакуни і контактують з клітинами трофобласту лабіринтного відділу плаценти.

У тварин п'ятої контрольної групи, яка представлена тваринами, плодам яких замість імуноглобуліну вводили фізіологічний розчин на 18-у добу вагітності внутрішньоутробного розвитку, кількість лімфоцитів в материнській частині плаценти більша, в порівнянні з тваринами інтактної групи протягом всіх строків спостереження, але менша ніж у експериментальних тварин третьої групи. Динаміка кількості лімфоцитів відповідає динаміці кількості лімфоцитів в інтактній групі. Кількісні результати представлені в табл. 6.2. Розбіжності в показниках п'ятої контрольної групи та інтактної пов'язані з механічним подразненням розчином, який в кількості 0,5 мл внутрішньоплідно вводили плодам.

Для описання чисельності і топографії **імунологічно незрілих лімфоцитів** в децидуальній тканині матки, виявляли PNA<sup>+</sup>-лімфоцити, що несуть рецептори до лектину арахіса.

На 18-у добу вагітності у тварин інтактної групи імунологічно незрілі PNA<sup>+</sup>-лімфоцити, які несуть на своїй поверхні рецептори до лектину арахіса розташовані в просвітах і навколо судин децидуальної тканини матки; серед епітеліальних клітин і навколо мезометральних залоз та в товщі децидуальної тканини, дифузно, серед фібробластів і фіброцитів, в спонгіозній частині децидуальної тканини. Лімфоцити розташовані, переважно, не в центрі плацентарного ложа, а по периферії. Переважно PNA<sup>+</sup>-лімфоцити – малого та середнього діаметру (6–9 мкм), круглої або неправильної форми. (рис. 6.11). PNA<sup>+</sup>-лімфоцити мають світло-сіру цитоплазму і відкладання гранул пігменту коричневого і чорного кольору вздовж цитоплазматичної мембрани. У тварин першої групи кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів на умовну одиницю площі децидуальної тканини становить  $4,29 \pm 0,45$  клітин.

З 20-ї доби вагітності і до пологів кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в децидуальній тканині матки зменшується. Як і на 18-у добу вагітності вони

розташовані в спонгіозному шарі децидуальної тканини, біля судин, і не виявляються серед клітин компактного шару. Переважно, PNA<sup>+</sup>-лімфоцити розташовані на периферії плацентарного ложа. Кількість їх різко зменшується.

На 22-у добу вагітності імунологічно незрілі PNA<sup>+</sup>-лімфоцити виявляються як поодинокі лектинпозитивні клітини в потоншеній спонгіозній частині плаценти серед залишків залоз і навколо судин у позаплацентарній децидуалізованій тканині матки.

На час пологів кількість PNA<sup>+</sup>-імунологічно незрілих T-лімфоцитів, які мають тимусне походження [24] становить  $1,71 \pm 0,30$  клітин на умовну одиницю площини. Переважно вони розташовані в децидуалізованій позаплацентарній тканині матки, що вкрита амніотичною оболонкою. В ній в значній кількості виявляються судини, навколо яких і концентруються PNA<sup>+</sup>-лімфоцити. Також PNA<sup>+</sup>-лімфоцити виявляються серед кубічного епітелію амніотичної оболонки.

**У тварин другої експериментальної групи**, після імунізації вагітних стафілококовим анатоксином, на 18-у добу вагітності кількість імунологічно незрілих PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів на умовній площі більша, в порівнянні з тваринами контрольної групи. Чисельність PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів зростає за рахунок дифузно розташованих лімфоцитів в товщі спонгіозного шару, який товщий у експериментальних тварин, в порівнянні з тваринами першої групи. Деінде PNA<sup>+</sup>-лімфоцити утворюють невеликі скупчення з 3-5 клітин навколо судин. Протягом третього періоду вагітності кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в децидуальній тканині зменшується, але залишається більшою, в порівнянні з тваринами контрольної та інтактної груп. На час пологів кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів становить  $3,14 \pm 0,45$  клітин, які переважно локалізуються під амніотичним епітелієм позаплацентарної децидуальної тканини.

У тварин четвертої експериментальної групи, плодам яких внутрішньоплідно вводили гамма-глобулін, на 20-добу вагітності кількість

PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в децидуальній тканині матки становить  $4,33 \pm 0,45$  клітин на умовну одиницю площі. Різниця з показниками інтактною і контрольної групи статистично не достовірна. Всі PNA<sup>+</sup>-лімфоцити знаходяться в децидуальній тканині позаплацентарного ложа, в місцях зростання децидуальної оболонки з амніотичною оболонкою. PNA<sup>+</sup>-лімфоцити виявляються серед епітеліальних клітин амніотичної оболонки. Лімфоцити мають середній діаметр і вузький обідок цитоплазми.

На 22-у добу вагітності та на час пологів кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів різко зменшується у відпадаючій оболонці всіх груп спостереження. Зазвичай, поодинокі лектинпозитивні клітини виявляються біля судин, ближче до міометрію. Кількість лімфоцитів як в інтактній, контрольних і експериментальних групах, приблизно, однакова. Але у тварин контрольної п'ятої групи лімфоцити частіше виявляються по двоє.

На час пологів в незруйнованих частинах децидуальної тканини PNA<sup>+</sup>-лімфоцити не виявляються в усіх групах спостереження.

Для вивчення розподілу **цитотоксичних лімфоцитів** в децидуальній тканині матки вивчали розподіл і кількісний склад HPA<sup>+</sup>-лімфоцитів, що мають рецептори до лектину слимака.

При лектингістохімічному дослідженні цитотоксичних лімфоцитів на 18-у добу вагітності у тварин інтактною групи було виявлено, що HPA<sup>+</sup>-лімфоцити виявляються серед епітеліальних клітин залоз децидуальної тканини і на межі материнської та плодової частини плаценти, серед великих трофобластичних клітин у фібриноїдних депозитах і в просвітах судин материнських судин і лакун. Вірогідно, що лімфоцити сполучної зони плаценти – шару гігантських трофобластичних клітин мають материнське походження, мігруючи з компактного шару децидуальної оболонки і атакуючи плодові тканини. На межі децидуальної тканини і плодової частини плаценти вони мають великий або середній діаметр лімфоцитів. В децидуальній тканині зустрічаються, переважно, клітини

малого діаметру. Інтенсивність кольору відкладань бензединових часточок на поверхні цитоплазматичної мембрани, ядерної мембрани та в просвіті цитоплазми  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів коливається від світло- до темно-коричневого відтінку, що вказує на ступінь функціональної активності цитотоксичних лімфоцитів. Більш темніші клітини виявляються в сполучній зоні плодової частини плаценти і в компактному шарі децидуальної оболонки матки. Динаміка кількості  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів в децидуальній тканині по зонах плаценти представлена в табл. 6.3.

На 20-у добу вагітності кількість  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів в децидуальній тканині зростає в компактному шарі, по якому проходить відокремлення плаценти.  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити круглої або кулястої форми розташовані серед децидуальних клітин, або в конгломератах фібриноїду. В спонгіозній частині плаценти кількість  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів зменшується, тому що припиняють функціонувати мезометральні залози, навколо яких вони концентрувалися. В сполучній зоні плаценти, особливо, в просвітах лакун серед „глікогенових клітин” зростає чисельність  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів.

На 22-у добу вагітності, у тварин інтактної першої групи кількість  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів збільшується в материнській частині плаценти та серед гігантських трофобластичних клітин.  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити виявляються як в товщі неклітинного компактного шару, так і в просвітах лакун, але частіше вони розташовані в місцях контакту материнської тканини і поодинокі гігантських трофобластичних клітин.  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити мають малий або середній діаметр (рис. 6.11). У лімфоцитів середнього діаметру є невелика ексцентрична цитоплазма коричневого кольору, цитоплазматична мембрана і каріолема вкрита дрібними гранулами коричневого кольору – бензединовими гранулами. В просвітах материнських лакун лабіринтного відділу плаценти  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити мають кулясту форму і великий діаметр – 13–15 мкм.

Таблиця 6.3

Динаміка кількості цитотоксичних НРА<sup>+</sup>-лімфоцитів в плаценті протягом третього періоду вагітності

Доба вагітності	Групи тварин	Зони плаценти				
		спонгіозний шар децидуальної тканини	компактний шар децидуальної тканини	шар гігантських трофобластичних клітин сполучної зони	шар глікогенових клітин сполучної зони	лабіринтна частина
18-а	I	3,83±1,06	2,67±0,71	5,17±0,71	5,17±0,45	8,42±0,45
	II	6,17±1,06	5,50±0,78	7,00±1,06	8,00±0,71*	10,29±1,06
	III	3,67±0,71	3,67±1,06	5,00±1,09	4,67±0,91	8,00±0,45
20-а	I	4,83±0,36	5,40±0,36	5,00±0,76	18,14±0,89	8,17±0,30
	II	7,17±0,98	7,80±0,36*	7,33±0,24	16,29±1,34*	12,86±0,91*
	III	5,00±1,06	4,60±0,71	5,17±0,71	13,29±0,91	6,00±0,61
	IV	9,33±1,07	8,00±1,06	9,83±1,12*	16,43±1,04*	14,00±1,82
	V	7,50±1,07	7,40±0,56	6,83±1,06	7,86±1,06	14,60±1,06
22-а	I	4,57±0,98	6,20±0,78	6,14±1,06	11,83±0,78	4,00±0,61
	II	5,29±1,06	7,60±0,71	6,17±0,71*	12,83±1,08*	7,14±0,45*
	III	4,86±0,71	6,40±1,06	4,86±0,12	7,17±1,06	3,00±0,61
	IV	10,86±1,06	9,60±0,71	12,57±0,71*	8,67±1,56	11,57±1,06*
	V	6,86±1,06	7,20±0,67	9,43±0,71	7,89±1,89	13,33±0,61
пологи	I	4,67±0,71	5,80±0,36	7,00±0,36	10,00±0,98	3,57±0,30
	II	5,00±1,06	8,00±0,71	5,29±1,06	9,83±0,98	6,33±0,91*
	III	4,83±0,71	6,80±1,06	3,17±1,06	11,67±2,33	3,60±0,15
	IV	6,00±1,06	10,40±0,98	5,14±0,71	12,67±2,33*	6,20±0,76*
	V	5,33±1,06	9,20±0,78	4,86±0,71	8,67±1,12	3,57±0,61

Примітка: символ \* – означає, що результат статистично достовірний при порівнянні з контрольною групою  $p < 0,05$ .



Рис. 6.11. Виявлення цитотоксичних  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів на межі плодової і материнської частини плаценти. Лектигністохімічний метод. Об. 10, Ок.10.

На час пологів суттєво змінюється кількість  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів серед гігантських трофобластичних клітин. Їх кількість зростає до 6–7 клітин на умовну одиницю площини. В інших частинах плаценти кількість  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів не змінюється в порівнянні з попереднім строком спостереження. В сполучній зоні плаценти  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити контактують з  $\text{LCA}^+$ -клітинами, які диференціюються як дендритні клітини.

Таким чином, чисельність  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів в децидуальній тканині матки протягом третього періоду вагітності збільшується, особливо в компактному шарі, який контактує з плодовою частиною плаценти.

**У тварин другої експериментальної групи після імунізації вагітних стафілококковим анатоксином на 18-у добу вагітності кількість  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів зростає на 6–7% в порівнянні з тваринами інтактної групи. Збільшення чисельності  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів відбувається за рахунок лімфоцитів спонгіозного шару децидуальної оболонки.  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів більше виявляється в товщі децидуальної тканини, навколо децидуальних залоз і серед залозистого епітелію. Серед клітин епітелію мезометральних залоз лімфоцити мають неправильну подовжену форму, начебто вони активно переміщуються. Лімфоцити мають малий діаметр, але в них чітко виявляється вузький обідок цитоплазми.**

З 20-ї доби вагітності і до пологів кількість  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів різко знижується в материнській частині плаценти, але зростає в сполучній зоні

плаценти, в порівнянні з тваринами інтактною і контрольною групи тварин. Вірогідно суттєва кількість  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів посилено імігрувала з материнської частини плаценти в сполучну зону плодової частини плаценти, в якій немає плодових судин, а присутні тільки материнські лакуни.  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити виявляються як серед поодиноких гігантських трофобластичних клітин, так і серед клітин „глікогенового” ряду, що контактує з лабіринтною частиною плаценти. Деякі  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити занурені в безклітинну масу, яка оточує гігантські трофобластичні клітини з ознаками деструкції. Значна кількість  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів виявляється в материнських лакунах. Деякі з лімфоцитів безпосередньо контактують з цитотрофобластом, деякі занурені у фібриноїдні депозити.

На час пологів  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити, переважно, виявляються в сполучній зоні плаценти. Більшість  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів занурена в фібриноїд, який оточує великі трофобластичні клітини. В порівнянні з тваринами інтактною і контрольною груп, в спонгіозній і компактній зоні децидуальної оболонки їх практично немає.

**У тварин четвертої експериментальної групи після введення плодам імуноглобуліну, на 20-у добу вагітності,  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити переважають в компактному шарі децидуальної оболонки і в сполучній зоні. Багато  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів виявляється в материнських лакунах сполучної зони і лабіринтного відділу плаценти. В просвітах лакун  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити мають малий діаметр і вузький обідок цитоплазми, а також зустрічаються лімфоцити великого діаметру, в товщі компактного шару, серед децидуальних клітин, виявляються  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити з широкою цитоплазмою. Частина з них має подовжену форму. Кількість  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів в сполучній зоні більша, в порівнянні з тваринами інтактною і контрольною груп. Різниця в чисельності лімфоцитів в материнській частині між експериментальною (8–9 клітин) і контрольною групою (7–8 клітин), статистично недостовірна.**

На 22-у добу вагітності у експериментальних тварин після внутрішньооплідного введення імуноглобуліну кількість  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів в компактній і сполучній зоні плаценти менша в порівнянні з тваринами контрольної групи, але в просвітах судин і в материнських лакунах, візуально, їх більше. В губчастому шарі плаценти  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити майже не виявляються.

На час пологів більша частина  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів зосереджується на межі шару залишкових гігантських клітин і шару „глікогенових” клітин – в місці контакту сполучної зони плаценти та лабіринтного відділу. Материнські  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити, незважаючи на масивні нашарування фібриноїдних мас в материнсько-плацентарній інтерфазі, проникають в глибокі шари плаценти через розширені просвіти материнських судин і лакун.

**Плазматичні клітини** відпадної оболонки мають діаметр 12–14 мкм і типове ексцентричне ядро. В децидуальній тканині вони виявляються в спонгіозному шарі, розподіляються поодинокі, переважно, навколо судин (рис. 6.12).

Для вивчення розподілу В-лімфоцитів в децидуальній тканині матки описували клітини, що несуть на своїй поверхні рецептори до лектину сої і кори бузини чорної.

На 18-у добу вагітності  $\text{SBA}^+$ -лімфоцити зустрічаються лише в спонгіозному шарі децидуальної тканини матки, переважно вздовж мезометральних залоз, які тісно контактують з базальною поверхнею епітеліальних клітин залоз (рис. 6.13 а).

$\text{SBA}^+$ -лімфоцити розташовані поодинокі і мають середній діаметр. Часточки бензедину на поверхні цитоплазматичної мембрани  $\text{SBA}^+$ -лімфоцитів мають темно-коричневий колір, що відображає велику щільність рецепторів до яких приєднується лектин сої та високу функціональну активність клітин. Кількість  $\text{SBA}^+$ -лімфоцитів становить

1,9±0,06 клітин на умовну одиницю площі децидуальної тканини матки, що складає 4,5 % від загальної кількості лімфоцитів децидуальної тканини матки.

Кількість SNA<sup>+</sup>-лімфоцитів, відповідає кількості лімфоцитів, що мають рецептори до лектину сої. Але щільність рецепторів до лектину кори бузини чорної на поверхні цитоплазматичної мембрани вища, тому клітини мають темно-рудий колір. Топографія SNA<sup>+</sup>-лімфоцитів відповідає топографії SBA<sup>+</sup>-лімфоцитів – переважно навколо просвітів судин (6.13 б).

На 20-у, 22-у добу вагітності та під час пологів кількість SBA<sup>+</sup>-лімфоцитів поступово зменшується, що корелює з припиненням функціонування мезометральних залоз. Просвіт залоз поступово звужується, розміри епітеліальних клітин зменшуються. Виявляються лише поодинокі SBA<sup>+</sup>- і SNA<sup>+</sup>-лімфоцити.

Рис. 6.12. Виявлення плазматичних клітин в децидуальній тканині матки: а) Ок. 10., Об. 100; б) Ок. 10., Об. 40. Метод Браше.

У тварин другої експериментальної групи, після імунізації самок стафілококковим анатоксином кількість SBA<sup>+</sup>-лімфоцитів на 18-у і 20-у добу вагітності зростає на 18 % і 23 %, відповідно, в порівнянні з тваринами інтактною та контрольною груп. Зустрічаються поодинокі плазматичні клітини. Підвищення кількості В-лімфоцитів корелює із зростанням фібриноїдних відкладень на межі материнської і плодової частинах плаценти та в просвітах материнських лакун. Топографія SBA<sup>+</sup>-лімфоцитів у тварин експериментальної групи відповідає топографії SBA<sup>+</sup>-лімфоцитів у тварин інтактною та контрольною груп, але щільність їх виявлення вздовж мезометральних залоз вища, ніж у тварин контрольною та інтактною груп (рис.

6.13 а). На 22-у добу вагітності та на час пологів кількість  $SBA^+$  і  $SNA^+$ -лімфоцитів у тварин другої експериментальної групи на 50 % в середньому менша в порівнянні з тваринами третьої контрольної групи, що корелює з прискореним припиненням функціонування мезометральних залоз у тварин після імунізації тварин стафілококковим анатоксином.

Рис. 6.13. Виявлення В-лімфоцитів лектингістохімічним методом: а) лектином сої; б) лектином кори бузини чорної. Ок.10, Об. 100.

**У тварин четвертої експериментальної групи, після внутрішньоплідного уведення імуноглобуліну** кількість  $SBA^+$ -лімфоцитів на 20-у добу вагітності становить  $3,2 \pm 0,45$  клітин на умовну одиницю площини. Більшість з них розташована вздовж судин і мезометральних залоз і в позаплацентарній децидуальній тканині біля амніотичного епітелію.  $SBA^+$ -лімфоцити виявляються в просвітах децидуальних судин. Навколо  $SBA^+$ -лімфоцитів, які розташовані в товщі децидуальної тканини виявляється світла смужечка навколклітинного простору. Всі  $SBA^+$ -лімфоцити мають середній діаметр.  $SNA^+$ -лімфоцити мають ту саму топографію, що і  $SBA^+$ -лімфоцити. Навколо  $SNA^+$ -лімфоцитів також виявляються зони розрідження тканинного простору.

На 22-у добу вагітності  $SBA^+$ -лімфоцити виявляються в мінімальній кількості біля залишків мезометральних залоз. На час пологів в частково збереженій материнській оболонці, що відпадає, вони майже не виявляються

6.3 Топографія і динаміка кількості лімфоцитів у плодовій частині плаценти щурів протягом третього періоду вагітності при фізіологічно

перебігаючий вагітності, після імунізації вагітних стафілококковим анатоксином та внутрішноплідного уведення антигену.

В плодовій частині плаценти лімфоцити виявляються в сполучній зоні плаценти і в лабіринтному відділі плаценти. Лімфоцити, які знаходяться між клітин з глікогеном і великими трофобластичними клітинами, вірогідно, мають материнське походження. Вони мігрували в лакуни сполучної зони плаценти з децидуальної тканини матки через материнські судини. Площа лакун в сполучній зоні плаценти має незначну площу і здається, що лімфоцити знаходяться в товщі прошарку клітин сполучної зони. Пройшовши через сполучну зону лімфоцити проникають в материнські лакуни лабіринтної зони плаценти.

Якого походження лімфоцити сполучної зони плаценти? Чи можуть лімфоцити сполучної зони мати плодове походження? Так як, в сполучній зоні відсутні плодові судини, а є тільки материнські лакуни, то лімфоцити, звичайно, материнського походження. Плодові лімфоцити, для того щоб попасти у сполучну зону плаценти, мають подолати всі шари гемато–плацентарного бар'єру. Можливо, що в сполучну зону плаценти плодові лімфоцити попадають з кров'ю материнських лакун через порушений гемато–плацентарний бар'єр. При фізіологічно перебігаючий вагітності плодові лімфоцити знаходяться в сполучній тканині строми трабекул і судинах лабіринтного відділу плаценти.

На 18–у добу вагітності у тварин інтактної групи плодові лімфоцити у великій кількості виявляються на межі сполучної зони плаценти і лабіринтного відділу плаценти – в місці контакту клітин з глікогеном і клітинами трофобласту, на межі клітин з різним антигенним репертуаром по головному комплексу гістосумісності (табл. 6.4). В лабіринтному відділі плаценти лімфоцити виявляються в просвітах плодових судин, в сполучній тканині трабекул – між фібробластів, макрофагів, а також серед клітин цитотрофобласту і між клітинами багатоядерного синцитіотрофобласту. В

сполучній тканині трабекул виявляються лімфоцити різного діаметру, але переважають лімфоцити малого і середнього діаметру. Лімфоцити розташовуються вільно, або тісно контактуючи з клітинами сполучної зони. Іноді лімфоцити мають подовжену форму, деякі з них проходять скрізь базальну мембрану плодових судин і базальну мембрану цитотрофобласту. Візуально, лімфоцити в трабекулах розташовуються рівномірно по всій товщі плаценти. На умовній одиниці площини сполучної зони трабекул плаценти нараховується  $5,71 \pm 0,45$  клітин.

На 20-у добу вагітності локалізація лімфоцитів в плаценті суттєво не змінюється, в порівнянні з попереднім строком спостереження. Але зростає кількість лімфоцитів на межі сполучної зони плаценти і лабіринтного відділу плаценти. Особливо зростає кількість лімфоцитів великого діаметру. В сполучній зоні плаценти кількість лімфоцитів зростає з попереднім строком спостереження. Деякі з них інтенсивно контактують з макрофагами. Взагалі, домінують лімфоцити малого діаметру. По всій площі лабіринтного відділу плаценти лімфоцити розташовані нерівномірно. В трабекулах, що знаходяться ближче до сполучної зони, лімфоцитів, візуально, більше. Також більша кількість лімфоцитів в прошарку синцитіотрофобласту, на межі лабіринтного відділу плаценти і сполучною зоною, в порівнянні з інтактною і контрольною групами тварин. Іноді спостерігається картина проникнення лімфоцитів малого діаметру до скупчень ядер синцитіотрофобласту. Кількість лімфоцитів на умовній одиниці площі в порівнянні з попереднім строком стає в п'ять разів менша (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

**Динаміка кількості лімфоцитів в лабіринтній частині плаценти  
протягом третього періоду вагітності в нормі, експериментах і  
контролях ( $M \pm m$ )**

Доба вагітності	Групи тварин				
	I	II	III	IV	V

18-a	5,71±0,45	15,00±0,76*	5,57±0,45	-----	-----
20-a	1,10±0,15	5,30±0,76*	2,60±0,45	8,66±0,76*	4,80±0,76
22-a	1,25±0,30	6,75±0,76*	3,00±0,45	4,75±0,61*	2,50±0,61
пологи	2,88±0,76	3,38±0,76	1,88±0,45	7,13±0,76*	2,88±0,76

Примітка.

Символ \* – означає, що результат статистично достовірний при порівнянні з інтактною групою  $p < 0,05$ .

На 22-у добу вагітності лімфоцити лабіринтного відділу плаценти, переважно, локалізуються ближче до сполучної зони плаценти і по периферії плаценти. В сполучній зоні крупних плодових судин, що впадають до судин пупкового канатика лімфоцити не виявляються.

На час пологів топографія лімфоцитів в лабіринтній частині плаценти не змінюється, в порівнянні з попереднім строком спостереження. Більшість з них, так само в найбільшому числі виявляється на межі деструктурованої сполучної зони і лабіринтної частини плаценти. Кількість лімфоцитів становить 2–3 клітини на умовну площу вимірювання. В трофобластичному епітелії, який значно потоншується, лімфоцити виявляються в поодиноких випадках.

**У тварин другої експериментальної групи після імунізації тварин стафілококовим анатоксином** кількість лімфоцитів в лабіринтному відділі плаценти значно зростає і становить  $15,00 \pm 0,76$  клітин, що втричі більше, ніж в контрольній групі. В сполучній зоні плодової частини плаценти навіть утворюються невеликі скупчення з 5–7 клітин з лімфоцитів малого діаметру. Інколи зустрічаються лімфоцити великого діаметру. Лімфоцити рівномірно розташовуються в трабекулах по всій товщині плаценти. Візуально, зростає кількість лімфоцитів в епітелії трофобласту, особливо серед ядер синцитіотрофобласту. Лімфоцит займає центральне положення серед ядер синцитіотрофобласту (рис. 6.14).



На 20–у добу вагітності у тварин другої експериментальної групи просліджується та сама закономірність розташування лімфоцитів, що і у тварин інтактною і третьою контрольної групи, яким замість стафілококового анатоксину вводили фізіологічний розчин .

Лімфоцити переважно локалізуються на межі із сполучною зоною плаценти. Лімфоцити великого діаметру виявляються, переважно, в цій частині плаценти. Лімфоцити сполучної тканини трабекул локалізуються, частіше, навколо плодових судин, під базальною мембраною клітин трофобласту. Кількість лімфоцитів на умовну одиницю площини в два рази більше, ніж в контрольній групі (див. табл. 6.2).

На 22–у добу вагітності лімфоцити лабіринтного відділу плаценти мають середній і малий діаметр. Їх кількість становить на умовну одиницю площини  $6,75 \pm 0,76$  клітин. Як і на попередніх строках спостереження вони скупчуються біля зруйнованого сполучного шару клітин.

На час пологів кількість лімфоцитів на умовну одиницю площини лабіринтної частини плаценти зменшується з попереднім строком спостереження, але залишається більшою в порівнянні з контрольною групою (див. табл. 6.4). Більшість лімфоцитів виявляється в стромі трабекул. Між клітин цитотрофобласту, який майже не візуалізується внаслідок руйнування і серед ядер синцитіотрофобласту лімфоцити виявляються в поодиноких випадках.

Рис. 6.14. Розподіл лімфоцитів в лабіринтній частині плацент: а) контрольної групи тварин; б) тварин після імунізації вагітних стафілококковим анатоксином:

1. сполучна зона плаценти;

2. лабіринтна частина плаценти;

3. лімфоцити.

Гематоксилін і еозин. Ок.10., Об. 40.

У тварин четвертої експериментальної групи, після внутрішньоутробного уведення плодам гамма-глобуліну на 20-у добу вагітності загальна кількість лімфоцитів в лабіринтній частині плаценти зростає в порівнянні з плацентами контрольної групи. В плацентах четвертої групи кількість лімфоцитів вдвічі більша, ніж в контролі і в чотири рази більше, в порівнянні з інтактною групою. Лімфоцити рівномірно розташовані по всій товщині лабіринтного відділу плаценти. Переважають лімфоцити малого діаметру. Чисельність лімфоцитів зростає за рахунок лімфоцитів сполучної тканини трабекул. В трабекулах лімфоцити розташовані дифузно, або тісно контактують з фібробластиами і макрофагагами. Серед клітин трофобласту кількість лімфоцитів не зростає. В просвітах плодових судин зростає кількість плодових лімфоцитів малого діаметру. Деякі з них проходять крізь базальну мембрану судин.

На 22-у добу вагітності у тварин четвертої експериментальної групи кількість лімфоцитів в лабіринтній частині плаценти становить  $4,75 \pm 0,61$  клітин, що вдвічі більше в порівнянні з контролем (див. табл. 6.4). Більшість лімфоцитів, закономірно, накопичуються біля залишкової сполучної зони. На відміну від тварин контрольної групи, лімфоцити в найбільшій масі також виявляються по периферії плаценти. Як в попередньому терміні спостереження переважають лімфоцити малого діаметру. В сполучній стромі трабекул більша їх частина локалізується під базальною мембраною трофобласту. Деякі лімфоцити розташовані в товщі базальної мембрани і серед поодиноких клітин цитотрофобласту. В просвітах судин, візуально, збільшується кількість великих лімфоцитів.

На час пологів у тварин четвертої експериментальної групи кількість лімфоцитів в лабіринтній частині становить  $7,13 \pm 0,76$  клітин. У тварин контрольної групи кількість лімфоцитів становить  $2,86 \pm 0,76$  клітин. Більша їх частина розташована у третині лабіринтного відділу, яка ближча до сполучної зони. Лімфоцити мають малий або великий діаметр і співвідносяться 1:10. На межі із сполучною зоною, вздовж лінії фібриноїду, яка відмежовує лабіринтну частину від сполучної зони, лімфоцити розташовуються в ряд. Вірогідно, що прошарок фібриноїду обмежує проникнення лімфоцитів у сполучну зону. Особливістю топографії лімфоцитів є те, що вони розташовані по всій периферії плаценти. В стромі трабекул середньої частини плаценти кількість лімфоцитів менша.

У тварин четвертої експериментальної групи після внутрішньоплідного уведення плодам гамма-глобуліну на 20-у добу вагітності загальна кількість лімфоцитів в лабіринтній частині плаценти зростає в порівнянні з плацентами інтактної групи, але різниця не достовірна. В плацентах контрольної групи кількість лімфоцитів становить  $5,04 \pm 1,21$ , що менше ніж у тварин експериментальної групи, але більше ніж у тварин інтактної групи. Кількість лімфоцитів становить  $9,08 \pm 1,45$  клітин, на умовну одиницю площі. Лімфоцити рівномірно розташовані по всій товщині лабіринтного відділу плаценти. Переважають лімфоцити малого діаметру. Чисельність лімфоцитів зростає за рахунок лімфоцитів сполучної тканини трабекул. В трабекулах лімфоцити розташовані дифузно, або тісно контактують з фібробластами і макрофагами. Серед клітин трофобласту кількість лімфоцитів не зростає. В просвітах плодових судин зростає кількість плодових лімфоцитів малого діаметру. Деякі з них проходять крізь базальну мембрану судин.

На 22-у добу вагітності у тварин третьої експериментальної групи, після внутрішньоплідного уведення гамма-глобуліну плодам, кількість лімфоцитів в лабіринтній частині плаценти становить  $4,67 \pm 1,09$  клітин. Більшість лімфоцитів, закономірно, накопичуються біля залишкової сполучної зони. На

відміну від тварин контрольної групи, лімфоцити в найбільшій масі також виявляються по периферії плаценти. Як і при попередньому строку спостереження переважають лімфоцити малого діаметру. В сполучній стромі трабекул більша їх частина локалізується під базальною мембраною трофобласту. Деякі лімфоцити розташовані в товщі базальної мембрани і серед поодиноких клітин цитотрофобласту. В просвітах судин, візуально, збільшується кількість великих лімфоцитів.

На час пологів у тварин четвертої експериментальної групи кількість лімфоцитів в лабіринтній частині становить  $7,08 \pm 0,56$  клітин. У тварин контрольної групи кількість лімфоцитів становить  $4,05 \pm 1,22$  клітин. Більша їх частина розташована у  $1/3$  лабіринтного відділу, яка ближча до сполучної зони. Лімфоцити мають малий або великий діаметр і співвідносяться 1:10. На межі із сполучною зоною, вздовж лінії фібриноїду, яка відмежовує лабіринтну частину від сполучної зони, лімфоцити розташовуються в ряд. Вірогідно, що прошарок фібриноїду обмежує проникнення лімфоцитів у сполучну зону. Особливістю топографії лімфоцитів є те, що вони розташовані по всій периферії плаценти. В трабекулах середньої частини плаценти кількість лімфоцитів менша.

На 18-у добу вагітності у тварин інтактної групи кількість **імунологічно незрілих PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів** в лабіринтній частині плаценти становить 8% від загальної кількості лімфоцитів ( $0,98 \pm 0,03$  клітин на умовну одиницю площі). Вони малого діаметру і розташовані серед клітин трофобласту та в стромі трабекул. Лімфоцити розташовані рівномірно по всій товщі плаценти. Така ж кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів виявлена в плодових судинах лабіринту. На 20-у добу вагітності кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів зростає до  $1,34 \pm 0,63$  клітин. Лімфоцити мають малий і середній діаметр. В більшості PNA<sup>+</sup>-лімфоцити розташовані під базальною мембраною трофобласту. На 22-у добу вагітності кількість імунологічно незрілих лімфоцитів у тварин інтактної зменшується до  $0,50 \pm 0,02$  клітин на умовну одиницю площі. На час

пологів кількість імунологічно незрілих PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в лабіринтній частині плаценти тварин інтактної групи становить 1,1 % від загальної кількості лімфоцитів ( $0,31 \pm 0,09$  клітин на умовну одиницю площі). Виявляються вони як поодинокі клітини в товщі сполучної тканини трабекул.

У тварин другої експериментальної групи, після імунізації тварин стафілококовим анатоксином, на 18-у добу вагітності кількість імунологічно незрілих лімфоцитів в 2,5 рази більша, ніж у тварин контрольної групи, як в стромі трабекул, так і в плодових судинах. Кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів у тварин контрольної групи становить  $2,35 \pm 0,33$  клітин. Лімфоцити виявляються в трабекулах по всій товщині плаценти. Між собою лімфоцити відрізняються інтенсивністю накопичення бензедінових часточок на поверхні цитоплазматичної мембрани. Лімфоцити великого діаметру мають меншу щільність рецепторів до лектину арахіса, тому вони мають світло-коричневий колір; лімфоцити середнього діаметру більш темно-коричневі. В просвітах плодових судин виявляються лімфоцити великого діаметру. На 20-у добу вагітності у тварин другої експериментальної групи кількість лімфоцитів, що мають рецептори до лектину арахісу зростає втричі та становить  $6,03 \pm 1,33$  клітин на умовну одиницю площі. Відносне число PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів до загальної кількості лімфоцитів у тварин контрольної групи – 10%, у тварин експериментальної групи – 22%. В більшості PNA<sup>+</sup>-лімфоцити розташовуються під базальною мембраною трофобласту і навколо плодових судин. На 22-у добу вагітності на відміну від тварин контрольної групи кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів залишається постійною в порівнянні з попереднім строком спостереження і становить у тварин експериментальної групи –  $5,67 \pm 0,33$  клітин, а в контрольній групі –  $3,01 \pm 1,03$  лімфоцитів. В порівнянні з попереднім строком спостереження не виявлено відмінностей в топографії PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів.

На час пологів у тварин другої експериментальної групи кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в 2,5 рази вища, ніж в контрольній і становить  $4,33 \pm 0,99$  і  $1,20 \pm 0,13$  лімфоцитів на умовну одиницю площі –  $10000 \text{ мкм}^2$ , відповідно.

**У тварин четвертої експериментальної групи** після внутрішньоплідного уведення гамма-глобуліну на 20-у добу вагітності кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в порівнянні з інтактною групою збільшується втричі і становить  $5,45 \pm 1,00$  лімфоцитів на умовну одиницю площі. У тварин контрольної групи кількість лімфоцитів становить  $1,90 \pm 0,56$  клітин на умовну одиницю площі. Візуально, зростає кількість лімфоцитів в плодових судинах.

На 22-у добу вагітності кількість лімфоцитів зменшується до  $3,45 \pm 1,33$  лімфоцитів. Більша їх частина виявляється навколо плодових судин. Деякі з них проходять крізь мембрану. В контрольній групі кількість лімфоцитів становить  $1,67 \pm 0,96$  лімфоцитів на умовну одиницю площі.

Під час пологів у тварин четвертої експериментальної групи кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів максимальна –  $6,93 \pm 0,05$  клітин. В контролі кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів становить  $2,33 \pm 0,09$  клітин. Більша частина лімфоцитів розташована в стромі трабекул. Деякі PNA<sup>+</sup>-лімфоцити проникають до епітелію трофобласту. Внутрішньоепітеліальні лімфоцити мають великий діаметр і вузький обідок цитоплазми. Інтенсивність відкладання часточок бензедину невисока і вони мають світло-коричневий колір. В стромі трабекул макрофаги також несуть рецептори до лектину арахісу. Між PNA<sup>+</sup>-макрофагами і PNA<sup>+</sup>-лімфоцитами інколи виявляється тісний контакт.

У тварин інтактної групи на 18-у добу вагітності цитотоксичні PNA<sup>+</sup>-лімфоцити виявляються в стромі трабекул лабіринтного відділу плаценти, в просвітах плодових судин. Найбільша їх кількість зосереджена в трабекулах біля сполучної зони. PNA<sup>+</sup>-лімфоцити мають переважно середній і малий діаметр, але зустрічаються клітини і діаметром 12–14 мкм (рис. 6.

15). Кількість  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів на умовну одиницю площі становить  $1,09 \pm 0,03$  клітин.

Рис. 6.15. Виявлення цитотоксичних  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів в лабіринтній частині плаценти на 18-у добу вагітності. Лектингістохімічний метод. Ок. 10, Об. 10.

На 20-у добу вагітності кількість  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів майже не змінюється. Вони як і при попередньому строку спостереження локалізуються біля сполучної зони, в стромі трабекул під базальною мембраною місць скупчення ядер синцитіотрофобласту. Біля межі із сполучною зоною виявляються  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити середнього і великого діаметру, а в стромі трабекул – малого діаметру.

На 22-у добу вагітності зростає чисельність  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів до  $4,01 \pm 0,09$  клітин на умовну одиницю площі. В стромі трабекул вони тісно контактують з клітинами сполучнотканинного матриксу. Завжди виявляються в місцях потоншення гемато-плацентарного бар'єру, в місцях де відсутні клітини трофобласту або синцитіотрофобласту, тобто в місцях, в яких епітелій трофобласту з двохшарового стає одношаровим.  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити мають різноманітну – правильну і неправильну форму.

На час пологів кількість  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів зменшується з попереднім строком спостереження і становить  $0,50 \pm 0,1$  клітин на умовну одиницю площі. У складі фібриноїдної смужки, що розділяє деструктуровану сполучну зону і лабіринтний відділ плаценти виявляються  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити,

які можуть бути як материнського так і плідного походження. Особливістю цього строку спостереження є розташування  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів в лабіринтній частині плаценти по периметру.

У тварин другої експериментальної групи після імунізації тварин стафілококовим анатоксином на 18-у добу вагітності кількість  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів в лабіринтній частині незначно більша ніж в контролі і становить  $1,50 \pm 0,01$  клітин і  $0,85 \pm 0,01$  клітин, відповідно (див. табл. 6.3). Як і в групі інтактних тварин  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити розташовані дифузно по всій товщі лабіринтного відділу плаценти.

На 20-у добу вагітності у тварин другої експериментальної групи – після імунізації вагітних стафілококовим анатоксином, цитотоксичні  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити локалізуються під великими депозитами фібриноїда, що нашаровується на базальну мембрану трофобласту, на якій відсутні клітини трофобласту. Такі місця можливо розцінити як порушення структури гемато-плацентарного бар'єру. Форма  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів найрізноманітніша – правильна і куляста, або подовжена. Біля сполучної зони виявляються  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити великого діаметру, завжди правильної форми. Вони розташовуються серед клітин цитотрофобласту і межують з „глікогеновими” клітинами. Кількість  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів становить  $3,04 \pm 1,00$  клітин на умовну одиницю площі.

На 22-у добу вагітності, у тварин другої експериментальної групи кількість  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів збільшується в порівнянні з контролем на 25 % і становить  $5,00 \pm 0,9$  клітин. Чисельність  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів зростає за рахунок цитотоксичних лімфоцитів розташованих дифузно в товщі трабекул лабіринтної частини плаценти. В просвітах плодових судин відкладаються невеличкі нашарування фібриноїду, в яких інколи виявляються  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити. На час пологів  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити здебільшого виявляються на межі із сполучною зоною, але їх кількість стрімко знижується до  $0,80 \pm 0,015$  клітин на умовній одиниці площі. В контролі кількість



HPA<sup>+</sup>-лімфоцитів становить  $0,41 \pm 0,09$  лімфоцитів на одиницю умовної площі.

У тварин четвертої експериментальної групи після внутрішньоплідного уведення гамма-глобуліну на 20-у добу вагітності кількість HPA<sup>+</sup>-лімфоцитів значно більша, ніж у тварин інтактної групи. Число HPA<sup>+</sup>-лімфоцитів становить  $6,04 \pm 0,15$  клітин. В контролі кількість лімфоцитів складає  $3,05 \pm 0,09$  клітин. Найбільша їх частина, традиційно, локалізується біля сполучної зони. Лімфоцити безпосередньо контактують з поодинокими клітинами з глікогеном. Значна кількість HPA<sup>+</sup>-лімфоцитів замурована у фібриноїд, що локалізован біля сполучної зони. Деяка частина HPA<sup>+</sup>-лімфоцитів розташована серед клітин цитотрофобласту, також розташованих ближче до сполучної зони. HPA<sup>+</sup>-лімфоцити мають інтенсивно коричневий колір. На 22-у добу вагітності кількість HPA<sup>+</sup>-лімфоцитів становить  $7,09 \pm 0,05$  клітин на умовну одиницю площі. В контролі їх чисельність становить  $5,03 \pm 0,12$  клітин. Більшість HPA<sup>+</sup>-лімфоцитів має малий діаметр і розташовується по всій товщі лабіринтної частини плаценти. На час пологів у тварин четвертої експериментальної групи кількість HPA<sup>+</sup>-лімфоцитів зменшується до  $3,05 \pm 0,13$  клітин на умовну одиницю площини. В контролі їх чисельність становить  $1,12 \pm 0,03$  клітин (див. табл. 6.3). Значна кількість HPA<sup>+</sup>-лімфоцитів виявляється в плідних судинах.

При дослідженні розподілу **В-лімфоцитів і плазмоцитів**, що мають рецептори до лектину сої і кори бузини чорної, в плаценті, встановлено, що SBA<sup>+</sup>- і SNA<sup>+</sup>-лімфоцити виявляються як одиничні випадки у всіх групах тварин і при всіх строках спостереження. SBA<sup>+</sup>- і SNA<sup>+</sup>-лімфоцити мають середній або великий діаметр.

SBA<sup>+</sup>-лімфоцити мають ніжні відкладання часточок бензедину на поверхні цитоплазматичної мембрани. Колір клітин – світло-коричневий. SNA<sup>+</sup>-лімфоцити мають більш інтенсивніший колір – гарячо-рудий.

В плацентах тварин експериментальних груп кількість  $SBA^+$ -лімфоцитів вища, але статистично не достовірно. Топографія  $SBA^+$ -і  $SNA^+$ -лімфоцитів така сама як у тварин інтактної групи.

Таким чином, лімфоїдна тканина, асоційована з плацентою у щурів представлена:

а) антигенпрезентуючими клітинами, розташованими в сполучній зоні плаценти, кількість яких і морфо-функціональний стан (кількість, довжина, товщина відростків і активність АТФ-ази) зростають протягом третього періоду вагітності, що вказує на зміни в характері імунологічних відносин в системі мати-плацента-плід – від імунологічної толерантності до активації імунної відповіді;

б) лімфоцитами децидуальної тканини матки, з переважним розташуванням на межі материнської і плодової частин плаценти, навколо судин і матки; внутрішньоепітеліальними лімфоцитами мезометральних залоз; лімфоцити розташовані дифузно чи утворюють невеликі скупчення з 3–5 клітин. Протягом третього триместру вагітності виявляється коливання вмісту лімфоцитів і змінюється топографія лімфоїдної тканини плаценти: лімфоцити спонгіозного шару переміщуються на межу спонгіозного і компактного шарів децидуальної тканини, лімфоцити компактного шару, переважно, локалізуються на межі із сполучною зоною плаценти. В спонгіозному шарі максимальна кількість лімфоцитів приходить на 18-у добу вагітності, з подальшим зменшенням їх кількості на час пологів; в компактному шарі спостерігається ріст кількості лімфоцитів протягом третього триместру вагітності з піком чисельності на час пологів.

в) лімфоцитами плодової частини плаценти: лімфоцитами лабіринтної частини плаценти, які локалізуються в сполучній тканині трабекул, серед клітин цитотрофобласту і синцитіотрофобласту та лімфоцитів сполучної зони. В лабіринтній частині лімфоцити розташовані дифузно рівномірно, і їх кількість максимальна на 18-у добу вагітності. Протягом третього триместру

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.

Після внутрішньоплідного уведення антигену на 18–у добу вагітності і вторинної імунізації з першої до шостої доби вагітності стафілококковим анатоксином у вагітних зростає загальна кількість лімфоцитів як в материнській так і в плодової частині плаценти. В незалежності від природи антигену, кількість лімфоцитів зростає на межі плодової і материнської частини плаценти. Збільшується чисельність імунологічно незрілих PNA<sup>+</sup>–лімфоцитів в децидуальній тканині матки і в лабіринтній частині плаценти. Внутрішньоплідне уведення антигену та імунізація вагітних призводить до зростання кількості цитотоксичних HPA<sup>+</sup>–лімфоцитів материнського і плідного походження. Імунізація вагітних активує гуморальну ланку імунітету – зростає кількість плазматичних клітин і SBA–B–лімфоцитів.

6.4. Кореляційні зв'язки між кількісними показниками лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою і морфо–функціональним станом плаценти. У тварин інтактної групи протягом третього триместру вагітності кількість лімфоцитів в компактному шарі клітин децидуальної оболонки послідовно знижується. Лімфоцити переважно представлені клітинами діаметром 8–11 мкм (середні лімфоцити), а також клітинами з широкою цитоплазмою. Подібні лімфоцити зустрічаються по всій товщині компактного шару клітин, а також серед великих трофобластичних клітин плаценти. Розташовуючись на межі двох тканин різного походження (материнського і плацентарного) популяція цих лімфоцитів повинна виконувати функцію імунологічного контролю над процесом інвазії трофобласту. Досліджено, що ця функція належить клітинам-кіллерам з

особливим антигенним репертуаром CD56<sup>+</sup>16<sup>+</sup>. Поповнення популяції цих клітин в децидуальному шарі клітин повинно здійснюватися за рахунок лімфоцитів спонгіозного шару. В спонгіозний шар лімфоцити мігрують з центральних імунних органів. Імміграція лімфоцитів в децидуальну оболонку здійснюється за рахунок найбільш мобільних елементів – малих лімфоцитів, кількість яких на умовну одиницю площі спонгіозного шару зростає протягом з 18-ї доби вагітності до пологів. Серед малих лімфоцитів виявлені можуть бути імунологічно незрілі клітини – TCR- $\gamma\delta$ -лімфоцити, позатимічного походження, які здатні проліферувати і проходити антигеннезалежну диференційовку в мікрооточенні клітин децидуальної оболонки. Стаючи активованими, лімфоцити мають синтезувати біологічно активні речовини, трансформуючись в середні лімфоцити. Тому між кількістю малих лімфоцитів спонгіозного шару і кількістю лімфоцитів компактного шару існує зворотній кореляційний зв'язок ( $r = - 0,89$ ). Відповідно, і між лімфоцитами середнього і великого діаметру спонгіозного шару та лімфоцитами компактного шару зафіксована зворотна кореляційна залежність ( $r = - 0,77$  і  $r = - 0,74$ , відповідно).

У тварин другої експериментальної групи після імунізації вагітних стафілококковим анатоксином кількість лімфоцитів в спонгіозному і компактному шарах децидуальної оболонки на 30–50 % більша в порівнянні з тваринами інтактної групи. Цей факт можливо обґрунтувати більш інтенсивною, в порівнянні з тваринами інтактної групи, імміграцією лімфоцитів у децидуальну оболонку. Кореляційний зв'язок між лімфоцитами малого і середнього діаметру спонгіозного шару та лімфоцитами компактного шару становить, відповідно,  $r = - 0,98$  і  $r = - 0,54$ . Зниження кількості лімфоцитів в компактному шарі протягом всього періоду спостереження сполучається з підвищенням кількості великих лімфоцитів в губчастому шарі децидуальної оболонки на час пологів ( $r = - 0,99$ ), тобто лімфоцити з цитотоксичної функцію припиняють мігрувати в компактний

шар, що, вірогідно, є чинником порушення механізму імунологічної толерантності між організмами матері та плоду. Одночасно, кількість цитотоксичних  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів зростає у сполучній зоні плаценти, яка має плодове походження. Материнські цитотоксичні лімфоцити проходять в плодову частину плаценти та атакують клітини трофобласту.

У тварин четвертої експериментальної групи після внутрішньоплідного уведення гамма-глобуліну кількість лімфоцитів компактного шару зростає в 2,5 – 4 рази, в порівнянні з тваринами інтактної групи. Відповідно зростає чисельність лімфоцитів спонгіозного шару, особливо за рахунок лімфоцитів малого діаметру, що призводить до переходу кореляційної залежності в функціональну між лімфоцитами спонгіозного та компактного шарів клітин децидуальної оболонки.

Таким чином, беручи до уваги різний просторово-часовий розподіл лімфоцитів різних морфо-функціональних груп в плаценті, можливо з'ясувати закономірності міграції і рециркуляції внутрішньоплацентарних лімфоцитів. Існує особлива популяція Т-лімфоцитів з хомінг-ефектом до епітелію ендометрія матки та децидуальної оболонки. Найбільш мобільним носієм генетичної інформації є малий лімфоцит, тому його можливо вважати іммігрантом в децидуальній оболонці. Сама тому, в спонгіозному шарі децидуальної оболонки, серед епітеліальних клітин ендометріальних залоз найчастіше зустрічаються лімфоцити діаметром до 7 мкм. В специфічному мікрооточенні, в присутності антигенпрезентуючих дендритних клітин, імунологічно незрілі лімфоцити здатні проліферувати і проходити антигеннезалежну диференцію, перетворюючись на активовані лімфоцити середнього і великого діаметру. Лімфоцити з морфологією натуральних кілерів – з широкою цитоплазмою і внутрішньоцитоплазматичними гранулами мігрують в компактний шар децидуальної оболонки, де стають осілими і виконують цитотоксичну функцію по відношенню до клітин трофобласту, контролюючи їх надмірну

інвазію. Лімфоцити іншого профілю залишаються міграційно активними і, вірогідно, антигеннепремійованими, тому здатні через кров лакуарної системи проходити в плодову частину плаценти, де безпосередньо контактують з клітинами трофобласту. Залишаючись імунологічно незрілими такі лімфоцити здатні вплинути на функціональний стан клітин лабіринтного відділу плаценти і тим самим змінити морфогенез провізорних органів, що відповідає концепції про морфогенетичну функцію лімфоцитів.

Між кількістю  $\text{HRA}^+$ -цитотоксичних лімфоцитів в сполучній зоні плаценти та кількістю нашарувань фібриноїду в лабіринтній частині плаценти існує позитивна кореляційна залежність (рис. 6.16).

У тварин експериментальних груп протягом третього періоду вагітності кількість відносної площі фібриноїду збільшується протягом останнього триместру вагітності, що можна розцінювати як компенсаторно-адаптивну реакцію на збільшення кількості цитотоксичних лімфоцитів материнського походження в сполучній зоні плаценти (див. табл. 5.6).

Кореляційний коефіцієнт між кількістю фібриноїду і числом цитотоксичних лімфоцитів в групі тварин після імунізації стафілококковим анатоксином становить  $r=0,92$ , в групі тварин після внутрішньоплідного уведення антигену  $r=0,80$  (рис. 6.16).



Рис. 6.16. Схема кореляційних зв'язків між кількістю НРА<sup>+</sup>-цитотоксичних лімфоцитів в сполучній зоні плаценти і відносною площею нашарувань фібриноїду в лабіринтній частині плаценти у тварин інтактної групи протягом третього періоду вагітності.

Результати розділу опубліковані в роботах: [41, 43, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 56, 57, 62, 122, 123, 124, 127].

## РОЗДІЛ 7

### ОБГОВОРЕННЯ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Морфогенез плаценти, підтримка стану імунологічної толерантності материнського організму до плоду і механізм пологів залежить від психонейроендокриної регуляції, і як ми вважаємо, від морфо-функціонального стану лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою.

Розуміння проблеми імунологічної толерантності між материнським організмом і плодом залишається і на сьогодні таємницею для біологів і імунологів. Виникає питання: чому плацента не відторгається? Питання дало повсютох для створення багатьох гіпотез. В практичній медицині вирішення цього питання має значення для уникнення таких клінічних станів, як безпліддя, аборт, токсемія, хоріокарцинома, тощо.

R. E. Billingham (1964), всебічно дослідивши проблему невідторгнення плаценти, висунув чотири гіпотези виживання плаценти: 1) матка – імуннопривілейований орган; 2) плод є імунологічно незрілим; 3) існує фізіологічний бар'єр між материнським організмом і плодом; 4) під час вагітності відбувається послаблення та змінення імунологічної реактивності материнського організму.

На сучасному етапі розвитку імунології, спираючись на великий фактичний матеріал, ми висуваємо свою гіпотезу – про роль лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою в підтримці імунологічної толерантності материнського організму по відношенню до плоду – М. А. Волошин, О.Г. Куц (2006).

Тому виникла потреба доповнити перелік лімфоїдних тканин які належать до „неінкапсульованої лімфоїдної тканини слизових оболонок”



терміном PALT (placenta associated lymphoid tissue ) – лімфоїдна тканина асоційована з плацентою [223]. Плацента є органом з подвійним походженням, тому її лімфоїдна тканина представлена лімфоїдною тканиною материнської частини плаценти і лімфоїдною тканиною плодової частини плаценти. В наш час існує достатньо фактичного матеріалу для підтвердження існування PALT – анатомічна локалізація, наявність антигенпрезентуючих клітин, здатність лімфоцитів до проліферації та антигензалежного і антигеннезалежного диференціювання в децидуальній тканині, утворення ретикулярної стромы волокнами [18, 331, 3678 369].

Крім того, лімфоїдна тканина плаценти представлена двома типами імунної системи: вродженою і адаптивною. Вірогідно, що первинну роль в формуванні толерантності і розвитку природнього імунітету відіграють найбільш філогенетично ранні ланки імунної системи –  $B_1$ -лімфоцити і  $\gamma\delta$ - $T$ -лімфоцити [83, 191, 205, 224, 238]. Такі фетальні лімфоцити здатні розпізнавати „своє – не своє” на доімунному, лектинопосередкованому рівні, тому що їх клітинні рецептори з вуглеводними залишками є найбільш ранніми механізмами підтримки існування цілісності багатоклітинного організму. За адаптивний імунітет відповідають  $B_2$ - і  $\alpha\beta$ - $T$ -лімфоцити. Можливо, що об'єднуваною клітиною двох ланок імунітету є антигенпрезентуюча клітина, яка може контролювати імунологічну толерантність материнського організму до плоду та здатна генерувати імунну відповідь, стимулюючи антигеннепримійовані лімфоцити [268].

Всі гіпотези, щодо невідторгнення плаценти, висунуті R. E. Billingham, на нашу думку, можливо поєднати, вивчивши будову лімфоїдної тканини асоційованої з плацентою.

**Стосовно першої гіпотези R. E. Billingham про матку, як імунопривілегірований орган,** виникають протиріччя. Існують ектопічні вагітності без ознак відторгнення, але трансплантати аlogenно пересажені пухлини або нормальної тканини відторгаються маткою протягом якогось

часу. Таким чином, є механізми, підґрунтям яких мають виступати клітини імунної системи матки, які викликають відторгнення трансплантованої тканини. З іншого боку ветеринарам вдавалось імпантувати запліднену яйцеклітину в матку подібного виду тварин, причому вагітність доношувалася до кінця і народжувалося нормальне потомство. Відомий факт появи вівці Доллі, яка була клонова і народилася, будучи плодом сурогатної самки. Пояснити такі факти можливо з позицій формування імунологічної толерантності.

На нашу думку, одну із вирішальних ролей у формуванні форми імунної відповіді при імплантації, виношуванні та пологах відіграють антигенпрезентуючі клітини. Взаємодія між організмами матері і плоду зводиться, в кінцевому результаті, до взаємодії їх клітин [330]. Дендритні клітини є важливою складовою імунної системи плаценти, що обумовлює їх багаточисельними регуляторними та ефекторними функціями [331]. Плюрипотентність плацентарних дендритних клітин полягає, з одного боку, в презентації антигена лімфоцитам і активації імунної відповіді, а з іншого в розвитку імунологічної толерантності материнського організму по відношенню до плоду завдяки: контролю над Th1/ Th2 балансом і регуляції активації відповіді аутологічних NK-клітин, що розпізнають клітини трофобласту [372].

В яких випадках дендритні клітини викликають індукцію імунної відповіді на антигени, а в яких вони забезпечують толерантність, на даний момент не визначено. Дискусія про роль дендритних клітин в імунологічних взаємовідносинах між материнським і плодовим організмами в сучасній науковій літературі має гіпотетичний характер [414].

Показано, що дендритні клітини плаценти відрізняються походженням та ступенем зрілості. Не виключено, що для дендритних клітин плаценти характерна поетапна міграція через різні шари плаценти, що супроводжується змінами клітинного мікрооточення, яке може бути як

материнського (децидуальні клітини), так плодового походження - клітини трофобласту – позаворсинчастий трофобласт в плаценті та гігантські трофобластичні клітини сполучної зони плаценти щурів. Мікрооточення суттєво впливає на морфо–функціональний стан дендритних клітин, впливає на виконання їх специфічних функцій.

Вважаємо, що дендритні клітини в плаценті контролюють місцевий імунітет і можуть приймати участь у формуванні імунологічної толерантності по відношенню до тканин плодового походження та специфічної імунної відповіді.

L. [Gardner](#), A. [Moffett](#) (2003) отримали дані, стосовно дендритних клітин децидуальної тканини матки людини у першому триместрі вагітності [303]. Останній період вагітності, коли імунна система плоду практично є сформованою, залишається недослідженим.

Основними методами дослідження дендритних клітин, є імуногістохімічний, електронікроскопічний та метод проточної цитометрії. При застосуванні імуногістохімічного методу не можливо вивчити морфологію відростків дендритних клітин. При електронікроскопічному та методі проточної цитометрії не розкритими залишається питання клітинного мікрооточення [246, 303]. Найбільш вдалим методом їх вивчення в тканині є гістохімічний метод Вахштейна–Мейзеля. Такий підхід дозволяє вивчити кількість відростків, їх товщину і довжину, міжклітинні контакти, накопичення АТФ–ази в цитоплазмі клітини, що є прямим свідомством функціональної активності клітини.

За даними літератури дендритні клітини децидуальної тканини можуть бути „толерогенного” типу і альтернативного „активуючого” типу. U. [Kämmerer](#) з співав. (2000) поділяють їх на два типи, за експресією на цитоплазматичній мембрані CD83<sup>+</sup>–рецептору [331]. 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 трофобласту.

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 C-тип лектинових рецепторів манозного походження – рецептори до лектину конканаваліну А [334]. З переключенням процесу адсорбції антигену на його процесінг, кількість манозних рецепторів на поверхні цитоплазматичної мембрани зменшується, але зростає кількість ферменту АТФ-ази в цитоплазмі клітини для розщеплення антигену і дендритні клітини стають активовані.

Дослідженнями М.А. Волошина, О.А. Григор'євої [35] і в роботі [53] встановлено, що дендритні клітини також можливо виявляти лектином сочевиці, який споріднений до манозного залишку рецептору [242, 334]. Застосовуючи лектингістохімічний метод дослідження і два типи лектинів, споріднених до одного виду вуглеводу, в роботі вивчено кількісний та якісний склад дендритних клітин в плаценті як людини, так і в експерименті. Лектингістохімічний метод вивчення дендритних клітин є достатньо інформативним, крім того використовувались кон'югати лектин–пероксидаза хрому вітчизняного виробника („Лектинтест”, м. Львів) [9].

Таким чином, вперше використовуючи лектингістохімічний метод виявили і підраховали дендритні клітини в плаценті породіль наприкінці третього періоду вагітності. Встановлено, що неактивовані дендритні Con A<sup>+</sup>– і LCA<sup>+</sup>–клітини частіше виявляються на початку третього періоду вагітності (29 тиждень вагітності), і в меншій кількості зустрічаються наприкінці вагітності, коли тканинний бар'єр починає інтенсивно потоншуватися. В порівнянні з фізіологічно перебігаючою вагітністю, при вагітності ускладненій вірогідним антигенним впливом на материнський

організм, кількість  $\text{Con}^+$ -клітин зростає протягом третього періоду вагітності [334, 382, 402, 409].

На тлі зростання кількості дендритних клітин в плаценті у породіль, зростає загальна кількість лімфоцитів в основній відпадній оболонці і, одночасно, змінюються морфометричні показники плаценти і зсувається терміни настання пологів.

Механізм міграції незрілих дендритних клітин в децидуальну тканину можливо пояснити змінами в інтенсивності експресії неklasичних рецепторів HLA-G, HLA-E, HLA-F на поверхні клітин трофобласту і „оголенням” класичних рецепторів HLA-A, HLA-B і HLA-C, які є на цитоплазматичній поверхні клітин сполучної стромы трофобласту [264, 345, 350, 419], що може бути при порушенні фетоплацентарного бар'єру. Розглядаючи вагітність як „трансплантаційну модель”, імунний конфлікт між материнським і плідним організмами буде формуватися, якщо дендритні клітини почнуть генерувати імунну відповідь, розпізнаючи класичні і неklasичні рецептори HLA на клітинах трофобластичного і фетального походження. Наприкінці вагітності, при потоншанні гематоплацентарного бар'єру зростає вірогідність контакту відростків дендритних клітин з класичними рецепторами HLA клітин плідного походження, а не з рецепторами трофобластичного походження. При змінній імунологічній реактивності також змінюється морфо-функціональний стан гематоплацентарного бар'єру, що призводить до підвищення контактної взаємодії з аллогенами клітин плоду. Дендритні клітини активують NK-, NKT-клітини і  $\alpha\beta$ -T-лімфоцити ( $\text{CD8}^+$ ), що позначається на протіканні вагітності [250].

За даними літератури, антенатальна загибель плоду, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти частіше відбувається при внутрішньоутробній інфекції вірусної, мікоплазменої та хламідіозної природи, так як ці збудники, будучи внутрішньоклітинними паразитами, можуть цілковито знешкодити трофобластичний бар'єр [70, 100, 101, 109,

114, 117, 118, 162, 166, 169, 175]. Підтримка імунологічної толерантності дендритними клітинами в таких умовах унеможливується і формується імунна відповідь проти тканин плоду.

Зрілі дендритні клітини переважно презентують антигенний матеріал та індукують Т-клітинну імунну відповідь: активують наївні антигенспецифічні Т-хелпери, цитотоксичні  $CD8^+$ -Т-лімфоцити та В-лімфоцити, та вступають у взаємодію з НК- і NKT-клітинами [66, 149].

В залежності від умов, зрілі дендритні клітини можуть впливати на морфо-функціональний стан різних субпопуляцій Т-лімфоцитів. Отримані нами дані стосовно зростання кількості цитотоксичних  $HPA^+$ -лімфоцитів (до яких належать  $CD8^+$ -лімфоцити, НК-клітини і  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцити) і підвищення морфо-функціонального стану дендритних клітин в плацентах породіль з обтяжливим діагнозом (вірогідний антигенний вплив і резус-конфлікт) вказує на те, що дендритні клітини здатні представляти антигени в комплексі з молекулами МНС I класу і відмінити дію супресорного KIR-R-рецептору на НК-клітинах). Досліджено, що у людини це молекули МНС I класу локусів HLA-G і HLA-E, які є кілер-інгібіторними рецепторами для натуральних кілерів і антигенспецифічних цитотоксичних Т-лімфоцитів, особливо  $\gamma$ -V $\delta$ 2-Т-лімфоцитів [322, 352, 353].

Одночасно розчинний продукт HLA-G-5 гену пригнічує активізацію дендритних клітин, що відмінняє пусковий механізм для дії аллогених Т-лімфоцитів плідного походження [352]. Недостатність експресії HLA-G і HLA-E антигенів на поверхні клітин трофобласту, що буває при збитковому руйнуванні його клітин цитотоксичними материнськими лімфоцитами, чи надлишковому нашаруванні фібриноїду, або утворенні в великій кількості синцитіокапілярних мембран, на тлі змін в лімфоїдній тканині плаценти, призводить до зриву імунологічної толерантності до плацентарних тканин, запуску імунних реакцій і розвитку патологічних станів при вагітності.

Активувати антигенпрезентуючі клітини здатні антигени вірусів, інфіковані ними клітини, збитково проліферуючі клітини трофобласту. Клінічні данні вказують на зростання числа CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів в периферичній крові вагітних при вірусних захворюваннях вагітною, що призводить до змін в протіканні вагітності [184]. В роботі показано, що кількість CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів в основній відпадній оболонці зменшується, але, одночасно, зростає, візуально, їх кількість у фібриноїдних депозитах. Одночасно зростає кількість цитотоксичних NPA<sup>+</sup>-лімфоцитів, логічно за рахунок NK-клітини і  $\gamma\delta$ -лімфоцитів.

В залежності від природи антигена дендритні клітини здатні експресувати також велику кількість молекул МНС II класу. Дендритні клітини зсувають баланс між підкласами Т-хелперів і впливають на дозрівання В-лімфоцитів, що призводить до зростання кількості плазматичних клітин в плаценті жінок з обтяжливим анамнезом. За даними Н.В. Астраух, Н.Ю. Сотникової, Н.В. Крошкіної та ін. (2002) відомо, що при інфекційних захворюваннях вагітної, викликаних Т-незалежними антигенами зростає рівень імуноглобулінів і кількість В-лімфоцитів [10].

Ми вважаємо, що, незрілі і зрілі дендритні клітини децидуальної тканини можна вважати клітинами одного типу на різних стадіях диференціювання, для яких характерна поетапна міграція, зміна мікрооточення, а також придбання ряду морфологічних і фенотипічних ознак, що сприяє виконанню специфічних функцій. Мігрувавши в децидуальну тканину незрілі дендритні клітини мієлоїдного походження спочатку виконують функцію захвату і процесингу антигенів. При фізіологічно перебігаючій вагітності такими антигенами будуть аллогенні антигени клітин трофобласту, які не несуть на своїй поверхні класичні молекули МНС, тому і не відбувається індукції популяції Т-лімфоцитів, що можливо розглядати як один із механізмів імунологічної толерантності. Наприкінці вагітності, з потоншенням гематоплацентарного бар'єру,

посилюється контакт дендритних клітин з антигенами плоду, починається формуватися імунологічний конфлікт, що призводить до відміни імунологічної толерантності і є одним з пускових механізмів пологів [62].

Таким чином, при вагітності, яка супроводжується підвищеною реактивністю імунної системи матері внаслідок антигенної дії, чи при резус-конфлікті, дендритні клітини концентрують і представляють антигени на своїй поверхні, забезпечуючи необхідні коstimулюючи сигнали, продукуючи цитокіни, запускаючи і регулюючи адаптивну імунну відповідь, що може приводити до передчасних пологів. В залежності від природи антигену включаються різні ефектори адаптивної імунної системи – Т- або В-лімфоцити, що впливає на протікання вагітності та формування імунної системи плоду та новонародженого.

Враховуючи, що у людини імунологічні взаємовідносини в системі мати-плацента-плід залежать від багатьох факторів, були проведені анатомо-експериментальні дослідження на щурах протягом третього періоду вагітності, які підтвердили, що в материнсько-плодовій інтерфазі розгортаються імунні відповіді природного і адаптивного імунітету, в залежності від змін в імунореактивності материнського чи плодового організмів.

Встановлено, що дендритні клітини плаценти щурів розташовані переважно на межі плодової та материнської частини плаценти – в сполучній зоні плаценти. Протягом третього періоду вагітності відбуваються зміни в морфо-функціональному стані дендритних клітин. Кількість відростків, їх товщина та звивистість зростають, збільшується активність ферменту – АТФ-ази, що може вказувати на перетворення незрілих – „ледачих” дендритних клітин [414], які лімітували презентацію антигенів і обмежували розвиток імунної відповіді проти аллоантигенів, на зрілі дендритні клітини.

Фактором впливу на морфо-функціональний стан дендритних клітин є їх клітинне мікрооточення, до якого належать з боку материнського



організму – децидуальні клітини і лімфоцити, а збоку плоду – клітини трофобласту і аллогенні лімфоцити. Дендритні клітини розташовані на межі двох тканин, а їх відростки заходять у плодову частину плаценти – сполучну, в якій відсутні плодові судини і клітини строми трабекул, тобто клітини, що мають рецептори другого класу гістосумісності, а є лише рецептори головного комплексу гістосумісності першого класу. Тому дендритні тканини не ініціюють імунну відповідь, так як гігантські трофобластичні клітини мають на своїй поверхні молекули класу МНС I неklasичного типу [332].

Встановлено, що протягом третього періоду вагітності шар гігантських трофобластичних клітин тоншає і майже зникає на час пологів [46]. Гігантським трофобластичним клітинам притаманно завершення клітинного циклу апоптозом, який генетично запрограмований і жорстко детермінований у часі [102, 104]. Товщина сполучної зони плаценти протягом третього періоду вагітності потоншується від  $0,64 \pm 0,23$  мм на 18-у добу вагітності до  $0,34 \pm 0,03$  мм на час пологів [46]. Між кількістю дендритних клітин в сполучній зоні плаценти і товщиною сполучної зони (шаром гігантських трофобластичних клітин і шаром глікогенових клітин) існує зворотній кореляційний зв'язок ( $r = -0,90$ ;  $p < 0,01$ ). Тому, наприкінці вагітності дендритні клітини починають контактувати з клітинами лабіринтного відділу плаценти, що несуть на своїй поверхні антигени МНС II класу локусів DP, DR, DQ. Такі рецептори розташовані на мембрані клітин строми трабекул лабіринтного відділу плаценти (плодових лімфоцитах, макрофагах, фібробластах) [294, 419]. Клітини трофобласту лабіринтного відділу плаценти розпізнаються дендритними клітинами, як „не свої”, що викликає розвиток імунної відповіді материнського організму проти плоду. Відміна імунологічної толерантності на ґрунті активізації дендритних клітин і лімфоцитів лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою є одним з основних механізмів запуску пологів [62].

З іншого боку, дендритні клітини контактують з лімфоцитами децидуальної тканини. Вони відповідають за диференціювання наївних  $CD4^+$ -Т-лімфоцитів. При фізіологічній вагітності домінують Т-хелпери з фенотипом Th2 [121, 143, 372]. Досліджено, що протягом третього періоду вагітності загальна кількість лімфоцитів в спонгіозній частині децидуальної тканини зростає, а в компактному шарі зменшується. Одночасно збільшується кількість цитотоксичних лімфоцитів, що мають рецептори до лектину слимака, в сполучній зоні плаценти серед гігантських трофобластичних клітин з  $5,4 \pm 0,11$  до  $6,8 \pm 0,03$  клітин на умовну одиницю площі. Зростає кількість В-лімфоцитів [49, 54]. Між кількістю АТФ-позитивними клітинами і кількістю цитотоксичних лімфоцитів в сполучній зоні існує позитивний кореляційний зв'язок ( $r = 0,93$ ;  $p < 0,01$ ). Зростання загальної кількості лімфоцитів в сполучній зоні плаценти наприкінці вагітності, вірогідно, пов'язано з підвищенням функціональної активності дендритних клітин, що призводить до розвитку імунологічної атаки проти тканин плоду. Відомо, що при наявності інфекційного агенту також активізуються Th1-хелпери, які формують клітинну імунну відповідь і викликають зрив імунологічної толерантності материнського організму до плоду [184, 372].

Імунізуючи вагітних тварин стафілококковим анатоксином в першому експерименті і вводячи внутрішньоутробно гамма-глобулін плодам у другому експерименті, було викликано реактивні зміни у морфо-функціональному стані лімфоїдної тканини плаценти. В обох випадках зростала кількість LCA<sup>+</sup>- і Con A<sup>+</sup>-антигенпрезентуючих клітин в плаценті, підвищилась їх морфо-функціональна активність. Одночасно, незалежно від природи і направленості дії антигену зросла загальна кількість лімфоцитів в плаценті.

Аналізуючи отримані експериментальні дані, витікає висновок, що дендритні клітини плаценти приймають участь в формуванні природнього і

адаптивного імунітету. Їх морфо–функціональна активність залежить від мікрооточення та формує імунологічну толерантність в системі мати–плацента–плід, а в кінці вагітності вони забезпечують розвиток імунної відповіді материнського організму на плід, що спричиняє пологи.

Таким чином, антигенпрезентуючі клітини є тригерним механізмом запуску тієї чи іншої форми імунної відповіді, а безпосередніми їх виконавцями виступають лімфоцити.

Екстраполюючи отримані дані у людини на факти, отримані в процесі експерименту, встановлюється загальна закономірність що до будови, морфо–функціонального стану лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою у виношуванні вагітності. У плацентарних савців з гемохоріальним типом плаценти, до яких належать людина і гризуни, підтримка імунологічної толерантності, або її відміна, залежать від клітинних взаємовідносин між дендритними клітинами і лімфоцитами.

Вперше досліджено морфо–функціональний стан лімфоїдної тканини плаценти породіль при фізіологічно перебігаючій вагітності та при вагітності ускладненій антигенним впливом на материнський організм протягом третього періоду вагітності і резус–сенсibiliзацією.

На сьогоднішній день, практично всі одержані факти стосовно децидуальних лімфоцитів отримано у породіль, або вивчались лімфоцити децидуальної тканини у першому триместрі вагітності, що дуже обмежує уявлення про будову лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою.

Для нівелювання багатofакторного впливу на організм вагітної і плоду, вперше проведено експеримент на тваринах по вивченню будови лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою при фізіологічно перебігаючій вагітності та при змінній імунологічній реактивності материнського і плідного організмів, що обґрунтувало існування PALT.

При дослідженні лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою при змінній імунологічній реактивності як материнського, так і плідного

організмів (вірогідний антигенний вплив на вагітну жінку протягом третього триместру і при резус–сенсibiliзації, відповідно) в материнській і в плодовій частині плаценти зростає загальна кількість лімфоцитів, ніж в групах порівняння. В основній відпадній оболонці матки в групах породіль з обтяжливим діагнозом кількість лімфоцитів становить  $29,23 \pm 0,17$  і  $51,34 \pm 4,55$  на умовну одиницю площі  $10000 \text{ мкм}^2$ , що більше, ніж в групах порівняння.

При анатомо–експериментальному дослідженні вивчено динаміку загальної кількості лімфоцитів плаценти тварин протягом останнього триместру вагітності. Починаючи з початку третього періоду вагітності щурів (18–а доба вагітності) і до кінця – пологи припадали з 22–ї доби на 23–ю добу – кількість лімфоцитів в компактному шарі зменшувалася з  $12,44 \pm 0,30$  до  $1,71 \pm 0,30$  клітин на умовну одиницю площі  $10000 \text{ мкм}^2$ . В спонгіозному шарі, навпаки кількість лімфоцитів наприкінці вагітності зростає.

Топографія лімфоїдної тканини децидуальної тканини як у породіль, так і у тварин, має дифузний характер. Інколи, навколо просвіту судин і біля якірних ворсин у породіль, чи поряд з великими трофобластичними клітинами плаценти щурів, спостерігались невеликі лімфоцитарно–макрофагальні скупчення, приблизно з 7–9 клітин. При змінній імунній реактивності материнського і плідного організмів, кількість лімфоцитів в скупченнях зростала до 11–15 клітин. Але, на відміну від інших дослідників [139, 154], лімфоїдні вузлики з центрами проліферації нами не виявлено.

Встановлено, що чисельність лімфоцитів в компактному і губчастому шарах децидуальної оболонки плаценти тварин залежить від імунологічної реактивності матері і плоду. Антигенний вплив на імунну систему матері (імунізація стафілококковим анатоксином) призводить до збільшення кількості лімфоцитів в спонгіозному і компактному прошарках децидуальної оболонки протягом всіх строків спостереження. Такі реактивні зміни в

лімфоїдній тканині призвели до змін початку пологів і їх протіканні. Пологи наставали, приблизно, на пів доби пізніше і мали зтяжний характер.[41].

Зміни в чисельності децидуальних лімфоцитів внаслідок імунної реактивності плоду після внутрішньоплідного уведення антигену є більш вираженими. Загальна кількість лімфоцитів на час пологів в компактному шарі становить  $4,00 \pm 0,36$  клітин, а в спонгіозному – 25–26 клітин на умовну одиницю площі. Особливо зростає кількість малих лімфоцитів.

При дослідженні лімфоїдної тканини, асоційованої з плодовою частиною плаценти, встановлено, що протягом третього триместру вагітності, коли формування імунної системи плоду закінчується, спостерігається збільшення кількості плодових лімфоцитів в плодовій частині плаценти [41]. Імунізація вагітних стафілококковим анатоксином призводить до зростання кількості лімфоцитів в лабіринтній і сполучній зоні плаценти –  $3,38 \pm 0,76$  лімфоцитів на умовну одиницю площі в порівнянні з тваринами інтактної групи –  $2,88 \pm 0,76$  лімфоцитів. Внутрішньоутробне уведення антигену, особливо, призводить до підвищення кількості лімфоцитів в плодовій частині плаценти –  $7,13 \pm 0,76$  лімфоцитів. Зростає чисельність цитотоксичних лімфоцитів, які з'являються першими у плодів в онтогенезі [51, 230], в обох експериментальних групах тварин, в порівнянні з тваринами контрольних груп. Реактивні зміни лімфоїдної тканини плодової частини плаценти впливають на розвиток і формування плодової частини плаценти, порушують в просторі і часі процеси інвазії трофобласту і формування фібриноїдного шару, тобто змінюють цілісність тканиного бар'єру в системі мати–плацента–плід – що є одним із чинників формування фето–плацентарної недостатності.

Таким чином, внутрішньоплідне уведення антигену у третьому триместрі вагітності, на відміну від імунізації тварин стафілококковим анатоксином, сприяє більш підвищеній функціональній активності лімфоїдної системи плода, що призводить до збільшення кількості

лімфоцитів у плаценті. Наслідком цього є передчасні пологи, недостатня зрілість плода, тимомегалія, спленомегалія, гепатомегалія. Отримані дані співпадають з даними інших авторів, які отримали факти зростання кількості лімфоцитів у внутрішніх органах після внутрішньоутробної дії антигенів [36, 110, 239]. З клінічних даних відомо, що у новонароджених, що перенесли внутрішньоутробну інфекцію спостерігаються подібні зміни [107, 209, 215].

Фізіологічний розвиток імунітету знаходиться в залежності від метаболічного, функціонального і морфологічного дозрівання всього організму, який розвивається. Порушення в становленні різних систем плода, в тому числі імунної, приведе до того, що перший контакт з антигеном в несприятливих умовах може викликати стійку неадекватну імунну реакцію на антиген. Саме цим можливо пояснити знижений опір деяких дітей проти інфекцій, або їх схильність до алергій, протягом наступного життя, після ускладненої вагітності [89].

Для дослідження популяції імунологічно незрілих лімфоцитів, які є складовою лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою, використовували лектингістохімічний метод по виявленню на цитоплазматичній мембрані лімфоцитів рецепторів до лектину арахіса. У породіль з обтяжливими діагнозами, на відміну від груп порівняння, в материнській частині плаценти збільшується кількість імунологічно незрілих PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів (4–3 лімфоцити на умовну одиницю площі 10000 мкм<sup>2</sup>, проти 1–2 лімфоцитів в групі порівняння), вірогідно, за рахунок підвищеної міграції цих лімфоцитів з центральних лімфоїдних органів внаслідок антигенної дії. До таких імунологічно незрілих PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів можуть належати  $\gamma\delta$ -T-лімфоцити, які мають позатимічне походження і здатні проходити антигенезалежну диференцію в децидуальній тканині [371]. Резидентні V $\delta$ 1<sup>+</sup>  $\gamma\delta$ -T-лімфоцити, позатиміного походження, за фенотипом імунологічно незрілі лімфоцити, здатні проліферувати в децидуальній тканині, і виконувати регуляторну роль, впливаючи на активацію однієї із ланок імунної відповіді,

за Th2 або Th1 типом, [371]. Враховуючи морфогенетичну функцію лімфоцитів, є закономірним кореляційний зв'язок між кількістю імунологічно незрілих PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів і морфологічними змінами в структурі плаценти, що підтверджено експериментальними дослідженнями [57].

Після імунізації вагітних стафілококковим анатоксин, або після внутрішньоутробного введення антигену плодам, зростає кількість імунологічно незрілих PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в децидуальній тканині матки, що є результатом активації імунологічної реактивності материнського організму на введення антигенів. Зростання чисельності імунологічно незрілих PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів посприяє зростанню кількості цитотоксичних лімфоцитів, тому що при дозріванні імунологічно незрілі  $\gamma\delta$ -T-лімфоцити перетворюються на цитотоксичні лімфоцити [257, 370]. Одночасно зростає кількість цитотоксичних лімфоцитів в сполучній зоні плаценти протягом третього періоду вагітності [51]. З іншого боку також зростає кількість В-лімфоцитів у експериментальних тварин, що вказує на активацію Th2-ланки хелперної імунної відповіді [49].

Враховуючи також, що лімфоцити здатні виконувати морфогенетичну функцію [38], встановлено, що кількість імунологічно незрілих PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в децидуальній тканині корелює з темпами інволюції сполучної зони плаценти, і у експериментальних тварин потоншення сполучної зони плаценти протікає скоріш, ніж у тварин інтактної групи [46].

Оцінюючи отримані результати, встановлено, що до лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою належать імунологічно незрілі PNA<sup>+</sup>-лімфоцити. Останні можуть бути  $\gamma\delta$ -T-лімфоцитами, які найраніше виникли в онтогенезі за інші T-лімфоцити, та відповідають за неспецифічний імунітет. В плаценті неспецифічний імунітет є домінуючим. Враховуючи поліморфофункціональність  $\gamma\delta$ -T-лімфоцитів децидуальної тканини матки, а

тим самим і активацію різних ланок імунітету, вони здатні впливати на стан імунологічної реактивності материнського організму до плоду.

Беручи до уваги морфогенетичну функцію лімфоцитів, особливо імунологічно незрілих, встановлені зміни в будові і функціонуванні децидуальної тканини корелюють із зростанням чисельності децидуальних лімфоцитів після антигенного впливу. В свою чергу, збільшення чисельності природних клітин-кілерів може привести до підвищеної клітино-опосередкової реакції по відношенню до трофобластичних клітин, що може обернутися зривом імунологічної толерантності між плодом і материнським організмом [247, 262].

Зростання чисельності імунологічно незрілих PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в плодовій частині плаценти людей після вірогідного антигенного впливу на материнський організм, і особливо, після резус-конфлікту, підтверджує, що імунна система плоду і новонародженого здатна відповідати посиленням імунної відповіді на дію антигенів. Зростання кількості імунологічно незрілих PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в стромі ворсин плацент після вірогідного 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 збиткову, ніж в нормі міграцію імунологічно незрілих лімфоцитів з тимусу плоду в плаценту. Отримані дані співпадають з даними, що отримані іншими авторами. S. Griffiths-Chu. J. A. Patterson C.L., C.L. Berger et al. (1984) встановили, що в крові новонароджених дітей, після внутрішньоутробної інфекції, нараховується 25 % незрілих T-лімфоцитів, тоді як в нормі цей показник становить 10 %.

Таким чином, експериментальне дослідження на тваринах підтвердило, що кількість імунологічно незрілих лімфоцитів після антигенної дії на організм матері та плоду зростає. Збільшення кількості імунологічно незрілих лімфоцитів у вісцеральних органах та в шкірі новонароджених



після внутрішньоутробної дії антигенів було доведено в роботах Запорізької школи імуноморфологів [36, 37, 110, 239].

Таким чином, друга гіпотеза **R. E. Billingham**, чи плід є незрілий в імунологічному відношенні і це не забезпечує не відторгнення плаценти, не підтверджується, як клінічним, так і експериментальним даними.

Якщо у плода реакція на антигени, вірогідно, не так виражена, як у дорослого, тим паче перші натуральні кілери з'являються у нього на 6–у тижні розвитку, стимуляція ембріональних лімфоцитів фітогемаглютиніном вже на 22–у тижні вагітності вказує, що вони є імунологічно зрілі [230, 188].

Таким чином, плацента як проміжна ланка між генетично різнорідними біологічними системами – організмами матері і плода – забезпечує адаптацію плода до змін гомеостазу матері. Порушення функціонування фето–плацентарної системи може бути причиною відхилень у розвитку плода.

Особлива роль у відношеннях мати–плід належить лімфоїдній системі плаценти. На сучасному етапі достатньо вивченою є лімфоїдна система децидуальної тканини плаценти і майже не вивчена лімфоїдна система плодової частини плаценти. Як відомо, в постнатальному періоді швидкий розвиток системи імуногенезу пов'язаний з проникненням у внутрішнє середовище дитини різних антигенів, стимулюючих розвиток її системи. Не виключено, що антигени проникають у кровоток ще у внутрішньоплідному періоді. З літературних даних відомо, що через плацентарний бар'єр здатна проходити велика кількість антигенів вірусного та бактеріального походження [225, 226]. Чи не сприяє це більш ранньому дозріванню системи імунітету у плода з наступною активною її участю, наприкінці вагітності, в регуляції взаємовідносин з материнським організмом? Посилення адаптивних механізмів в місці контакту двох організмів, повинно змінити процес і завершення вагітності.

Згідно сучасним уявленням, в імунологічних відносинах в системі мати–плацента–плід значна роль належить лімфоцитам з цитотоксичними властивостями [251]. Існує декілька типів цитотоксичних лімфоцитів [97], які зустрічаються в матково–плацентарному комплексі:  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцити,  $CD16^+ CD56^+$  –NK та  $CD3^+ CD8^+$ –лімфоцити [148, 244, 304, 315, 316, 368].  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцити, як представники філогенетично древньої ланки імунітету забезпечують елімінацію пошкоджених або інфікованих клітин, контролюють ріст і розвиток плаценти шляхом імуносупресії, або інгібіції проліферації інвазивного трофобласту [370]. Відомо, що популяція  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів позатимічного походження мігрує в слизову матки і в децидуальну оболонку, де вони здатні проліферувати і проходити антигеннезалежне диференціювання, отримуючи особливий антигенний профіль, вірогідно, резидентних Т-кілерів [369, 279, 431].

NK-клітини відіграють важливу роль в розвитку плаценти: приймають участь в ремодулюванні спіральних артерій децидуальної тканини, контролюють збиткову інвазію трофобласту [383].

Якщо різноманітним популяціям цитотоксичних лімфоцитів притаманні специфічні функції, то має існувати територіальний розподіл цитотоксичних лімфоцитів по зонам плаценти.

Універсальним маркером всіх популяцій цитотоксичних лімфоцитів є рецептор, що проявляє спорідненість до лектину слимака (HPA). Цитотоксичні лімфоцити на цитоплазматичній мембрані мають селективний глікопротеїн T134 [337], що проявляє спорідненість до лектинів, для яких лігандами є глікоконьюгат N-ацетил-D-галактозомін (D-GalNAc) [179, 381]. Синтез і накопичення D-GalNAc протікає в гранулах цитотоксичних лімфоцитів, але подальшої елонгації оліговуглеводного ланцюга не спостерігається. Концентруючись у великій кількості на поверхні цитоплазматичної мембрани цитотоксичних лімфоцитів D-GalNAc-залишки приймають участь у зв'язуванні та розщепленні ядерної ДНК, опсонізації

бактерій і апоптозних клітин, приймають участь в протипухлинному імунітеті [179]. Цитотоксичні  $\text{HRA}^+$ -лімфоцити локалізуються дифузно в товщі децидуальної тканини і концентруючись навколо якірних ворсин.  $\text{CD8}^+$ -лімфоцити розташовані, переважно, по вільному краю основної відпадаючої оболонки і, також, навколо якірних ворсин.

Антигенний вплив на материнський організм протягом останнього триместру вагітності та резус-сенсibilізація призводять до зростання кількості цитотоксичних  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів в материнській і плодовій частині плаценти породіль, ніж в групах порівняння. У випадку дії антигенів на материнський організм активація популяції  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів більш виражена, ніж при резус-сенсibilізації. Від загальної кількості лімфоцитів, як плодової, так і материнської частини плаценти, відсоток цитотоксичних  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів є найвищим, в порівнянні з іншими популяціями лімфоцитів. Таким чином цитотоксичні лімфоцити є домінуючою популяцією лімфоцитів в плаценті.

Встановлені факти підтверджують закономірність, що одним з перших клітинних імунних бар'єрів при дії антигенів є цитотоксичні лімфоцити [179]. Зростання чисельності цитотоксичних  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів в материнській частині призводить до змін у морфо-функціональному стані фетоплацентарного бар'єру – спостерігається збиткове відкладання фібриноїду [44]. Додаткові нашарування фібриноїду в децидуальній тканині є компенсаторно-приспосувальним механізмом захисту від цитотоксичних лімфоцитів, тому кількість цитотоксичних  $\text{CD8}^+$ -лімфоцитів, які є частиною популяції цитотоксичних  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів, в децидуальній тканині породіль з обтяжливим діагнозом менша, ніж в контролях, так як більшість  $\text{CD8}^+$ -лімфоцитів є замуrowані у фібриноїдні депозити і стають деактивованими. Збільшення нашарувань в плаценті після дії різних антигенів на організм вагітної спостерігали різні автори [70, 99, 137], але

біологічне значення цього процесу не було розкрито, на що буде звернена увага пізніше.

Так як,  $CD8^+$ -лімфоцити становлять 20–25% від загальної кількості цитотоксичних  $HPA^+$ -лімфоцитів, то, вірогідно, із всіх цитотоксичних лімфоцитів, в децидуальній ткани домінують НК-клітини і, або  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцити.

Достатньо вивченою є популяція цитотоксичних лімфоцитів плоду і новонароджених у пуповинній і периферичній крові [23, 240]. Дані про високий рівень НК-клітин в пуповинній крові плоду і новонародженого збігаються з нашими даними про число цитотоксичних  $HPA^+$ -лімфоцитів в сполучній стромі ворсинчастого хоріону плаценти на антигенний пресинг. Імунна система плоду людини відповідає посиленню міграції цитотоксичних лімфоцитів як в плаценту, так і в інші органи. Тому кількість цитотоксичних  $HPA^+$ -лімфоцитів в сполучнотканинній стромі ворсин плацент жінок з вірогідним антигенним впливом і з резус-сенсibiliзацією вища ( $26,93 \pm 3,56$ ;  $28,97 \pm 6,12$ ), ніж в групах порівняння ( $21,67 \pm 3,67$  і  $21,79 \pm 5,45$ , відповідно). Таким чином, серед лімфоцитів плодової частини плаценти превалює популяція цитотоксичних  $HPA^+$ -лімфоцитів. Розташовані вони в стромі ворсин, а в синцитіальних вузлах виявляються  $CD8^+$ -лімфоцити.

Кількість цитотоксичних  $CD8^+$ -лімфоцитів в стромі ворсин плацент жінок з вірогідним антигенним впливом менша, ніж в групі порівняння. Крім того, цитотоксичні  $CD8^+$ -лімфоцити становлять  $\frac{1}{4}$  частину від загальної кількості цитотоксичних  $HPA^+$ -лімфоцитів. Тому, вірогідно, із всіх цитотоксичних лімфоцитів в плодовій частині плаценти переважають НК-клітини чи  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцити. Отримані дані вказують на те, що в пренатальному періоді онтогенезу превалює неспецифічний імунітет. Якщо ж в плодовій частині плаценти зростає кількість  $CD8^+$ -лімфоцитів, це може

вказувати на дострокову активацію адаптивного імунітету у плоду та новонародженого, в організмі яких не завершено процеси морфогенезу.

При експериментальному дослідженні чисельність цитотоксичних  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів в децидуальній тканині матки протягом третього періоду вагітності збільшується, особливо в компактному шарі, який контактує з плодовою частиною плаценти. За рахунок якої популяції цитотоксичних лімфоцитів збільшується кількість  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів на межі материнської і плодової частини плаценти? Так як клітини трофобласту не експресують класичні аллоантигени МНС I і II класів, то вони не можуть бути мішенню для цитотоксичних  $\alpha\beta$ -T-лімфоцитів, але можуть бути і чутливим до активованих МНС-G-рестрикованих NK-клітин [258]. Відомо, що NK-клітини децидуальної тканини матки приймають участь в материнському імунному контролі за елімінацією абберантних трофобластичних клітин і обмежують процес трофобластичної інвазії в тканини децидуалізованого ендометрію [148, 433]. Та з часом перманентна функціональна активність децидуальних NK-клітин стає загрозливою і антирепродуктивною, тому протягом вагітності з'являються механізми їх інактивація. Пригнічують активність NK-клітин протягом вагітності МНС-G антигени на клітинах трофобласта [6]. Наприкінці вагітності, більшість авторів, вказує на зменшення кількості NK-клітин в плаценті породіть [184, 219], за нашими даними кількість цитотоксичних лімфоцитів зростає. Так на 18-у добу вагітності їх кількість становить  $5,17 \pm 0,71$ , а на час пологів –  $7,00 \pm 0,36$  лімфоцитів на умовну одиницю площі  $10000 \text{ мкм}^2$ .

З 20-ї доби вагітності різко тоншає сполучна зона плаценти, особливо шар глікогенових клітин. На межі плодової і материнської частин плаценти сполучна зона стає деструктурованою, що може призводити до активації популяції цитотоксичних лімфоцитів. Тому зростання кількості активованих  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів наприкінці вагітності в децидуальній тканині можливо розглядати як один із механізмів зриву імунологічної толерантності. З іншого

боку відомо, що спонгіотрофобласт (але не лабіринтний трофобласт) експресує класичні гени МНС I [332].  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцити здатні розпізнавати аллогенні антигени МНС I і II класів. Тому, вірогідно, що в сполучній зоні плаценти, переважно, можуть локалізуватися і функціювати  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцити. Зростання кількості активованих  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів в сполучній зоні плаценти наприкінці вагітності може призводити до підвищеної секреції лімфокінів, які, вірогідно, пригнічують функціональну активність клітин трофобласту, особливо камбіального прошарку клітин – „глікогенових„ клітин.

Зниження кількості  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів наприкінці вагітності в стромі трабекул лабіринтного відділу плаценти може бути наслідком підвищення інтенсивності міграції плодових цитотоксичних лімфоцитів в плаценту, або із зростанням апоптозу лімфоцитів лабіринтного відділу плаценти.

Імунізація вагітних тварин стафілококковим анатоксином, або внутрішньоутробне уведення антигену плодам призводить до зростання кількості цитотоксичних  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів в плаценті протягом всіх термінів спостереження, в порівнянні з групами контролю. Особливо збільшується їх кількість в сполучній зоні плаценти, яка у експериментальних тварин, в порівнянні з контрольними та інтактною групою проходить прискорену інволюцію. На тлі дії антигенів зростає цитотоксична атака лімфоцитів проти гігантських трофобластичних клітин, що призводить до змін в структурі фето-плацентарного бар'єру, і в подальшому зсуву терміну пологів та їх протіканню.

При порівнянні дії антигенів, відмічено, що в незалежності від направленості дії антигенів – чи зі сторони материнського організму, чи з боку плода, кількість цитотоксичних  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів в сполучній зоні плаценти зростає, майже, однаково. В плодовій частині плаценти число цитотоксичних  $\text{HRA}^+$ -лімфоцитів найбільше підвищується після внутрішньоутробної дії антигену, особливо на 20-у добу вагітності і

становить  $14,00 \pm 1,82$  лімфоцитів на умовну одиницю площі  $10000 \text{ мкм}^2$ . Після імунізації вагітних стафілококковим анатоксином їх кількість –  $12,86 \pm 0,91$ , а в інтактній групі тварин –  $8,17 \pm 0,30$ .

Тривалий час підтримувалася точка зору, що в децидуальній тканині відсутні В-лімфоцити [369]. На сьогоднішній день існують факти, що підтверджують наявність, як  $B_1$ -, так і  $B_2$ -лімфоцитів в децидуальній тканині. Майже всі дослідження проведено протягом першого триместру гестації з використанням проточної цитометрії [204].

Стосовно виявлення В-лімфоцитів в плодовій частині плаценти питання залишалось дискусійним [205]. В літературі приводяться дані про незрілість гуморальної ланки імунітету у новонародженого [204, 205]

Застосовуючи імуногістохімічний метод дослідження вперше на гістологічному рівні описано топографію  $CD5^+$ - $B_1$ -лімфоцитів в основній відпадній оболонці і в стромі ворсин хоріону, що є підтвердженням функціонування гуморальної ланки імунітету у плоду і новонародженого. Фактично, це пов'язано з  $B_1$ -лімфоцитами, які як і  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцити належать до вродженого імунітету.

Крім того, застосовуючи лектингістохімічний метод дослідження вперше описано розподіл всіх  $SBA^+$ -В-лімфоцитів в плаценті, а гістологічним методом виявлені поодинокі плазматичні клітини.

Вірогідний контакт вагітної жінки з інфекційним антигеном протягом третього триместру вагітності і резус-сенсibiliзація призводять до активації гуморальної ланки імунітету імунної системи як матері так і плоду, що видно по зростанню кількості плазматичних клітин і  $SBA^+$ -лімфоцитів, ніж в групах порівняння з фізіологічним перебігом вагітності. В роботах Н.Ю. Сотнікової та ін. (2003) також доведено, що в децидуальній оболонці вагітних жінок протягом вагітності (методом проточної цитометрії досліджувалася децидуальна тканина першого та третього триместру

вагітності) зростає кількість В-лімфоцитів за рахунок клітин з рецепторами CD20<sup>+</sup> і CD5<sup>+</sup>, які характерні для фенотипу В<sub>1</sub>-лімфоцитів [205].

Підвищення чисельності CD5<sup>+</sup>-лімфоцитів вказує саме на активацію неспецифічної гуморальної ланки імунітету – В<sub>1</sub>-лімфоцитів, які синтезують слабо специфічні імуноглобуліни з класу М, які не проходять через фетоплацентарний бар'єр. Це призводить до збиткового відкладання фібриноїду, що було підтверджено в експерименті.

SBA<sup>+</sup>-В-лімфоцити локалізуються в децидуальній тканині, переважно, навколо судин, ближче до вільного краю відпадної оболонки, де виявляються CD5<sup>+</sup>-лімфоцити та плазматичні клітини [285].

Для вивчення первинного і адаптивного імунітету як в ембріональних, так і в материнських тканинах сама природа створила модель ізоімунної сенсibiliзації при неспівпаданні груп крові по АВО системі і резус-фактору матері та плоду. За даними М.Д. Андреева, О.Г. Курик та ін. (2000) по розповсюдженості, прямому та побічному впливу на материнську смертність, перинатальну захворюваність та летальність, а також по соціально-економічним наслідкам резус-сенсibiliзація і сенсibiliзація антигенами системи АВО є однією із актуальних проблем сучасної медицини [376, 378].

Відомо, що у людей на поверхні еритроцитів, а також на решті клітин організму є групові антигени системи АВО. Специфічність антигену системи АВО обумовлює вуглеводень, який приєднується до одного з двох вуглеводів-прекурсорів, які мають ідентичні вуглеводні ланцюги (Gal-N-AcClu-Cal), а відрізняються з'єднанням між кінцевими вуглеводними залишками ланцюга. З глікопротеїнами антигенних детермінант системи АВО тісно зв'язуються антигени Rh. На антигени системи АВО і Rh утворюються як „природні” антитіла, які найчастіше, належать до класу Ig M і не проходять крізь плаценту та IgG [242]. Природні,



низькоавидні, слабкоспецифічні антитіла синтезуються  $B_1$ -лімфоцитами. IgG продукуються  $B_2$ -лімфоцитами.

Встановлено, що при вагітності, яка ускладнена ізоімунним конфліктом матері та плоду по резус-фактору визначено збільшення кількості  $SBA^+$ - $B$ -лімфоцитів в децидуальній тканині матки. Також збільшується кількість  $CD5^+$ -лімфоцитів. На тлі зростання кількості  $B$ -лімфоцитів збільшується інтенсивність накопичення антирезусних комплексів, що змінює структуру гемато-плацентарного бар'єру. Згідно даним В.І. Говалло, (1987) антирезусні антитіла, що синтезуються  $B$ -лімфоцитами утворюють імунні комплекси, які осідають на поверхні цитотрофобласту і тим здійснюють блокаду імунного конфлікту [69, 375].

Синтез імуноглобулінів  $B$ -лімфоцитами децидуальної тканини і пов'язана з ними бар'єрна функція є фактором неспецифічного захисту плоду від імунної системи матері. Бар'єрна функція імунних комплексів полягає в їх участі в імуноабсорбуючих реакціях. За думкою Б.І. Глуховец, Н.Г. Глуховец (2004) імуноабсорбуюча функція імуноглобулінів полягає в утворенні пасток для циркулюючих материнських антигенів, а також і для цитотоксичних антитіл по антиідіопатичному механізму розпізнавання [69].

**Таким чином третя гіпотеза R. E Billingham про значення фетоплацентарного бар'єру в підтримці гестаційного процесу тісно пов'язана з морфо-функціональним станом лімфоїдної тканини плаценти.**

Експериментально підтверджено, що після імунізації вагітних самок стафілококковим анатоксином, або внутрішньоутробного введення антигену збільшується кількість  $B$ -лімфоцитів і плазматичних клітин в децидуальній оболонці матки. Збільшення кількості  $B$ -лімфоцитів в децидуальній тканині плаценти щурів можливо завдяки підвищенню функціональної активності двох популяцій  $B$ -лімфоцитів одноразово, чи однієї з двох субпопуляцій –  $B_1$ - або  $B_2$ -лімфоцитів. З одного боку, збільшення кількості  $B_2$ -лімфоцитів і перетворювання їх у плазматичні клітини, які продукують IgA, IgM і IgG,

залежить від участі антигенпреміюваних  $Th_1$ -лімфоцитів і функціонування епітеліальних клітин мезометральних залоз децидуальної оболонки матки. На тлі загального зростання лімфоцитів в децидуальній тканині у імунізованих самок, можливо, збільшується кількість Т-лімфоцитів хелперної ланки імунітету. Зростання антигенного пресингу на організм матері посилює антитілогенез в децидуальній тканині матки, що впливає на інтенсивність відкладання фібриноїду в усіх частинах плаценти і впливає на темпи її інволютивних змін. За даними літератури відомо, що при розвитку дизадаптаційних порушень у системі мати-плацента-плід у жінок в децидуальній оболонці матки було виявлено підвищення кількості лімфоцитів з фенотипом  $CD19^+$  і  $CD4^+$ , що корелює з підвищенням синтезу цитотоксичних  $IgG_2$ , які чинять цитопатичний вплив на клітини трофобласту і впливають на морфо-функціональний стан плацентарного бар'єру і на стан плоду та новонародженого [49, 184].

З іншого боку, збільшення кількості В-лімфоцитів і плазматичних клітин у імунізованих тварин можливе, переважно, за рахунок  $B_1$ -лімфоцитів – які відносяться до вродженого імунітету, а не  $B_2$ -лімфоцитів адаптивного імунітету, так як у щурів домінує Т-клітинний імунітет.  $B_1$ -лімфоцити переважно секретують імуноглобуліни з класу А і М, що беруть участь в усуненні аутоантигенів, які походять з клітин і тканин, які руйнуються [91]. Встановлено, що деструктивні процеси в плаценті закономірно посилюються у третьому триместрі вагітності [42]. У еспериментальних тварин, в порівнянні з тваринами контрольної групи, виявляється прискорене зростання деструктивних ознак серед клітин децидуальної оболонки. Спостерігається прискорена інволюція мезометральних залоз; знижується кількість децидуальних клітин; прискорюється формування компактного шару децидуальної оболонки і збитково відкладається фібриноїд в плаценті протягом третього періоду вагітності. Вірогідність зростання кількості В-лімфоцитів в децидуальній оболонці матки за рахунок  $B_1$ -лімфоцитів

підтверджується експериментальними і клінічними роботами. Імунізація щурів *Staphylococcus aureus* призводить до: збільшення кількості В-лімфоцитів в брижових лімфатичних вузлах; зростанню рівня Ig M; відсутності стійкої імунологічної пам'яті [30]. Перераховані ознаки притаманні популяції В<sub>1</sub>-лімфоцитів.

В плодовій частині плаценти породіль і тварин також виявляються SBA<sup>+</sup>-В-лімфоцити, що підтверджує пренатальне функціонування гуморальної ланки імунітету. SBA<sup>+</sup>-лімфоцити і CD5<sup>+</sup>-В<sub>1</sub>-лімфоцити локалізуються переважно навколо плодових судин.

У людей при фізіологічно перебігаючій вагітності кількість SBA<sup>+</sup>-лімфоцитів і кількість CD5<sup>+</sup>-лімфоцитів в сполучній стромі ворсинчастого хоріону майже однакова, що підтверджує думку про активність вродженого гуморального імунітету в пренатальний період. При вірогідному антигенному впливу на материнській організм протягом третього періоду вагітності та при резус-сенсibiliзації, зміни в кількості CD5<sup>+</sup>-лімфоцитів не є суттєвими, а кількість SBA<sup>+</sup>-лімфоцитів зростає вдвічі, ніж в групах порівняння. Так, при резус-конфлікті число SBA<sup>+</sup>-лімфоцитів становить  $14,14 \pm 1,34$ , а в групі порівняння  $8,33 \pm 1,09$  лімфоцитів на умовну одиницю площі  $10000 \text{ мкм}^2$  сполучної стромы ворсин другого і третього порядку. Тобто, після зміненої імунологічній реактивності материнського і плідного організмів наприкінці вагітності, активація гуморальної ланки імунітету, можливо, відбувається, переважно за рахунок адаптивного імунітету – В<sub>2</sub>-лімфоцитів. Посилений специфічний антитілогенез у новонародженого і у дитини в перші місяці життя після внутрішньоутробної інфекції може повністю нівелювати ефект від вакцинації. Тому дослідження лімфоїдної тканини плаценти дозволяє своєчасно оцінити імунний стан новонародженого і розробити подальшу тактику лікаря-педіатра для проведення вакцинації.

У тварин  $SBA^+$ -лімфоцити плодової частини плаценти виявляються в стромі трабекул в поодиноких випадках, що вказує на превалювання клітинної ланки імунітету у щурів, особливо новонароджених.

Таким чином, імунна система плаценти має дуалістичний за філогенезом імунний потенціал. При фізіологічно перебігаючій вагітності домінує вроджений імунітет, який характеризується функціонуванням більш архаїчних ланок імунітету –  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів і  $B_1$ -лімфоцитів, які здатні розпізнавати антигенні патерни через Toll-рецептори [197]. Поскільки таке розпізнавання не є високоспецифічним, то провідну роль в цьому процесі будуть відігравати не білкові рецептори, а вуглеводні. На нашу думку в процесі диференціювання „свого” „не свого” приймає лектинова доімунна система контролю гомеостазу організму. Тому на лімфоцитах виявляються всі класи вуглеводних залишків до яких приєднуються лектини, що дозволяє класифікувати лімфоцити за морфо-функціональними ознаками.

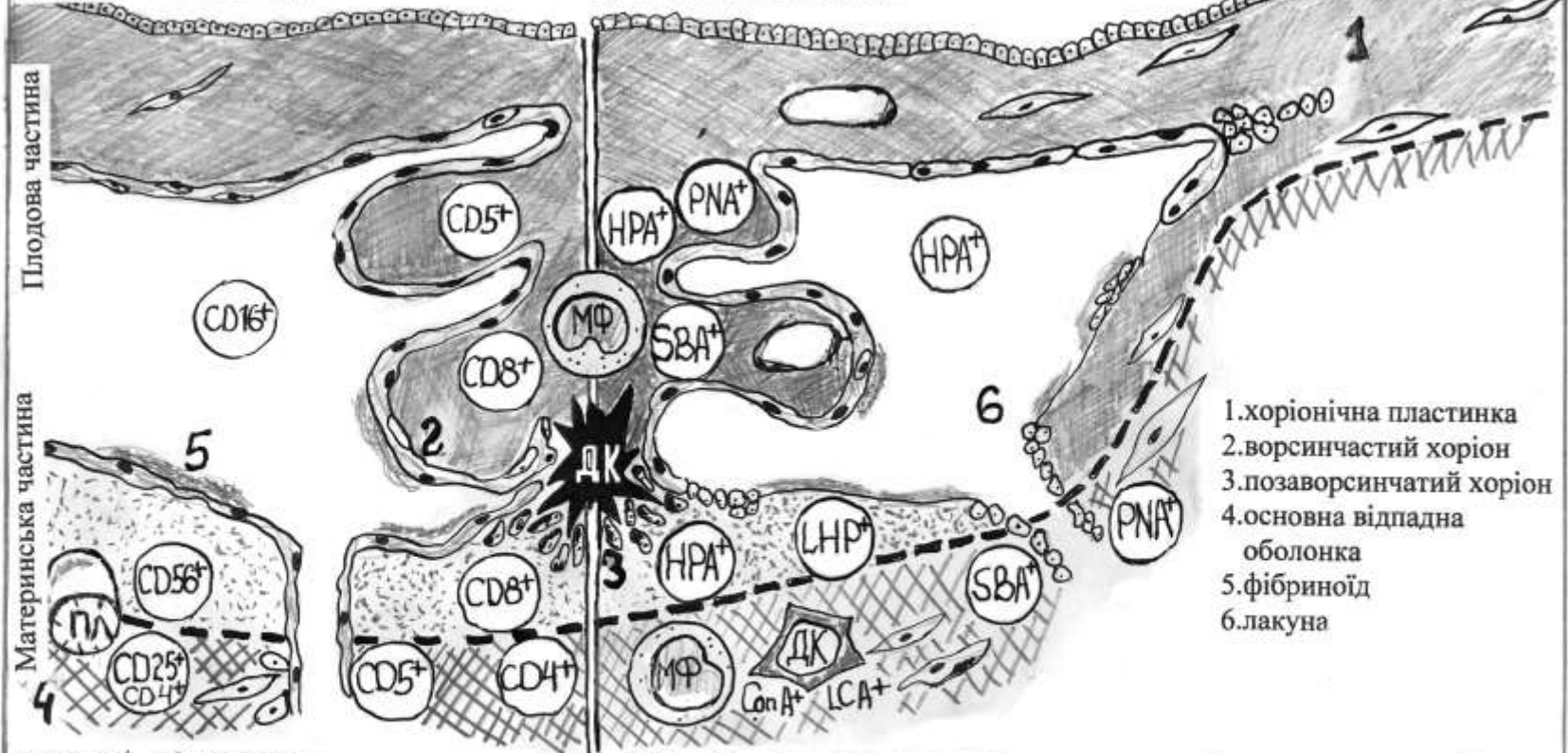
Високоспецифічні клітини імунітету –  $\alpha\beta$ -Т-лімфоцити і  $B_2$ -лімфоцити, ніби знаходяться завжди на поготові посилити адаптивну імунну відповідь. Тому при наявності інфекційного процесу в плаценті завжди зростає кількість спочатку лімфоцитів, а потім лімфоцитарно-лейкоцитарних інфільтратів, в яких переважають цитотоксичні  $CD8^+$ -лімфоцити і нашарування імунних комплексів, що може привести до трагічного завершення вагітності [195, 384, 392].

Узагальнюючи отримані факти і спираючись на літературні дані стосовно будови лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою (placenta associated lymphoid tissue – PALT), пропонуємо уніфіковану схему її будови із урахуванням даних літератури (рис. 7.1). Розподіл лімфоцитів за лектиновим фенотипом доповнює уявлення про будову лімфоїдної тканини асоційованої з плацентою і підкреслює зв'язок між вродженим і адаптивним імунітетом плаценти.

Рис. 1. Уніфікована схема будови лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою. Фенотип лімфоцитів:

а) імуногістохімічний;

б) лектингістохімічний.



1. хоріонічна пластинка
2. ворсинчастий хоріон
3. позаворсинчатий хоріон
4. основна відпадна оболонка
5. фібриноїд
6. лакуна

- а) CD 16<sup>+</sup> - γδ-лімфоцит  
 CD 4<sup>+</sup> CD 25<sup>+</sup> - регуляторний лімфоцит  
 CD 8<sup>+</sup> - цитотоксичний лімфоцит  
 CD 56<sup>+</sup> - NK-клітина  
 CD 4<sup>+</sup> - хелпер  
 CD 5<sup>+</sup> - В<sub>1</sub>-лімфоцит

- б) Con A<sup>+</sup> - дендритна клітина  
 LCA<sup>+</sup> - дендритна клітина  
 PNA<sup>+</sup> - імунологічно незрілий лімфоцит  
 LHP<sup>+</sup> - хелпер  
 HPA<sup>+</sup> - цитотоксичний лімфоцит  
 SBA<sup>+</sup> - В-лімфоцит

- Пл - плазматична клітина  
 ДК - дендритна клітина  
 МФ- макрофаг

Крім імунних комплексів, що входять до складу **гемато–плацентарного бар'єру**, ми дослідили зв'язок між морфо–функціональним станом фібриноїду, колагенезом в плаценті і морфо–функціональним станом лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою.

Між материнським організмом і плодом є фізіологічний бар'єр. На сьогоdnішній момент, плаценту, яку раніш вважали анатомічним бар'єром, що абсолютно розмежовує материнський кровообіг від хоріо–ембріонального кровообігу, вважають клітинним або безклітинним бар'єром, після відкриття на елетрономікроскопічному рівні розривів в міжворсинчатому просторі на пізніх строках вагітності, а інколи навіть після 3–х місяців вагітності [7]. При вагітності з фізіологічним перебігом, має місце контакт між системами зі змішуванням крові матері та плоду і взаємним переходом лімфоцитів материнського і плідного походження, тобто між материнським і плідним організмами можливий імунологічний конфлікт [143].

Плацентарний фібриноїд – невід'ємна структура нормальної плаценти, який формується протягом всього періоду її функціонування. Фібриноїд – поліморфофункціональна субстанція, що відтворює закономірну еволюцію плаценти та взаємовідношення між материнською кров'ю і клітинами трофобласту. В залежності від динаміки вагітності змінюється пріоритет топографії і функції фібриноїду – механічного бар'єру, адгезії клітин або позаклітинного матриксу, сорбції речовин. Трофобласт вкрито шаром фібриноїду, який має складну молекулярну, хімічну і стереохімічну будову. Поверхня трофобласту має негативний заряд, такі ж самі негативні заряди є на поверхні лімфоцитів [182]. Їх взаємне відштовхування створює захист трофобласту від цитотоксичних лімфоцитів материнського походження. З якихось причин може змінюватися склад фібриноїду, або змінюватися кількісно–якісний склад лімфоцитів матері, що може призвести до розвитку імунологічного конфлікту між материнським і плідним організмами. Фібриноїд плаценти, як імунний фільтр або губка. Фібриноїд розглядають як

субстанцію з імунокомпетентними властивостями, що приймає участь в імунопротекторних і імуноадсорбуючих реакціях [69]. Антитіла, що утворюються у матері на плодові антигени, не проходять через плаценту. Імуноадсорбуюча функція фібриноїду підтверджується зростанням фібриноїду під час вагітності, яка ускладнюється інфекційним процесом або резус-конфліктом. Імунна протекція пов'язане з антитілами, які утворюються проти плодових антигенів і мають блокуючі, а не цитотоксичні властивості.

Імуннозахисні функції фібриноїда визначаються якісним і кількісним складом речовин, що входять до його складу – фібрином, фібронектином, ентактином, ламініном, тенесцином, аннексином, гепарин-сульфат-протеогліканом, колагенами I, II, III, IV і V типів [167]. До складу цих речовин входять вуглеводвміщуючі біополімери, які забезпечують різні адгезивні властивості фібриноїду, ступінь компактності і просторову структуру його нашарувань [145, 159].

Вперше в роботі досліджено вуглеводний компонент матричного і фібринового типів фібриноїду при фізіологічній вагітності та в умовах впливу антигенів на материнський і плодовий організми. Для виявлення вуглеводвміщуючих сполук в структурі фібриноїда в гістологічних препаратах застосовували лектингістохімічний метод.

Вуглеводна композиція, що входить до відкладань фібриноїду в материнських лакунах, в плодових судинах, на межі материнської і плодової частини плаценти та в децидуальній тканині 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, таким чином, виключає еферентну ланку імунної відповіді [168]. Зовнішня поверхня трофобласта, що складається з фібриноїду, 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 лігандами для лектину кори бузини чорної (SNA) [145]. Маскування рецепторів клітин трофобласту сіаловими кислотами захищає їх від різних руйнуючих факторів та є механізмом формування імунного неспецифічного бар'єру в плаценті. Одним із агресивних факторів по відношенню до клітин трофобласту є дія материнських цитотоксичних лімфоцитів лакуарної крові і децидуальної тканини, які завдяки своїм рецепторам проявляють тропність до рецепторів, що вміщують сіалові кислоти [296, 310, 391]. Тому, у тварин експериментальної групи після імунізації вагітних стафілококковим анатоксином, інтенсивність накопичення рецепторів до лектину кори бузини чорної в структурі фібриноїдних мас збільшується в децидуальній тканині і в сполучній зоні плаценти (+++), що співпадає із зростанням загальної чисельності лімфоцитів в децидуальній тканині [45]. Із клінічних даних відомо, що при пізніх гестозах відносний об'єм фібриноїдних субстанцій і кількість лімфоцитарних інфільтратів зростає, в порівнянні з плацентами здорових вагітних [143].

Тенасцин і аннексин V, що виявляються лектином пшениці, вибірково адгезують NK, B-лімфоцити, активовані T-лімфоцити [296]. Кількість та інтенсивність нашарувань WGA<sup>+</sup>-походження корелює із загальною кількістю лімфоцитів в децидуальній тканині і в шарі гігантських трофобластичних клітин. У тварин експериментальної групи, чисельність і щільність WGA<sup>+</sup>-нашарувань в децидуальній тканині і в перехідній зоні більша, ніж у тварин контрольної групи. На випадок відсутності неспецифічного бар'єру фібринового походження на поверхні клітин трофобласту, імуноадсорбуючу функцію по відношенню до лімфоцитів виконують вуглеводні залишки рецепторів-інтегринів тенасцину і аннексину



[308, 380]. Беручи до уваги, що у формуванні фібриноїду децидуальної тканини в меншій мірі приймає участь коагуляційна система материнської крові, ніж в походженні фібриноїду лабіринтного відділу, із-за більшої площі контакту материнської крові з тканинами трофобласту, можливо більш детально пояснити біологічну роль мембраноасоційованих  $WGA^+$ -молекул тенасцину і аннексину в фібриноїдних композиціях материнських лакун. При відсутності неспецифічного бар'єру сформованого за рахунок відкладень фібриноїду фібринового походження на поверхні клітин трофобласту, адгезивну функцію по відношенню до Т-лімфоцитів виконують вуглеводні залишки рецепторів-інтегринів тенасцину і аннексину, які мають спорідненість до лектину пшениці.

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) [343]. У тварин імунізованих стафілококковим анатоксином щільність рецепторів до лектину сої збільшується в порівнянні 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. На тлі зростання кількості В-лімфоцитів і плазматичних клітин після імунізації вагітних стафілококковим анатоксином зростає кількість В-лімфоцитів і плазматичних клітин, що посилює антитілогенез в децидуальній тканині матки і впливає на інтенсивність відкладання фібриноїду в усіх частинах плаценти. Якісний склад фібриноїду впливає на темпи інволютивних процесів в 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 за рахунок літичних ферментів імунні комплекси, які

накопичуються в фібриноїдних масах. В свою чергу SBA<sup>+</sup>-субстанції можуть розпізнаватися як антигени макрофагами, що призводить до розвитку імунної реакції матері проти плоду, як аллотрансплантанту, наприкінці вагітності і до порушення цілісності тканинного бар'єру.

Специфічними маркерами до вуглеводного компоненту фібронектину, який є одним із компонентів фібриноїду, вважається лектин арахісу (PNA) [399]. Імунізація вагітних тварин стафілококковим анатоксином призводить до збільшення відкладань PNA<sup>+</sup>-речовин в порівнянні з тваринами контрольної групи серед гігантських трофобластичних клітин перехідної зони плаценти і в товщі децидуальної тканини матки протягом всіх строків спостереження. PNA<sup>+</sup>-вуглеводні залишки, які входять до складу молекули фібронектину, відтворюють експресію рецептору адгезії. Фібронектин є адгезином для активованих T- та B- лімфоцитів, NK-лімфоцитів, для T-лімфоцитів пам'яті та макрофагів [294, 296, 396]. Посилене відкладання материнського і плодового PNA<sup>+</sup>-фібриноїду можливо розцінювати як результат напруження імунологічних взаємовідношень між матір'ю і плодом. Динаміка та інтенсивність накопичення PNA<sup>+</sup>-депозитів в різних частинах плаценти корелює із динамікою кількості лімфоцитів у тварин інтактної та експериментальної груп [51].

Зростання протягом останнього періоду вагітності нашарувань PNA<sup>+</sup>-фібриноїду, опосередковано, вказує на початок процесу зриву імунологічної толерантності стосовно плоду, тому що накопичення PNA<sup>+</sup>-фібриногену і фібронектину, та активація протромбінази залежать від синтезу Th1-хелперами таких цитокинів, як  $\alpha$ -TNF,  $\gamma$ -IFN і IL-1. Активація лімфоцитів Th1-хелперної ланки місцевого імунітету пов'язана з інактивацією імуносупресорного рецептора CD200R на цитотоксичних  $\gamma\delta$ -лімфоцитах [308]. Таким чином, від кількості материнських  $\gamma\delta$ -лімфоцитів залежить підтримка імунологічної толерантності, тому між кількістю  $\gamma\delta$ -лімфоцитів та інтенсивністю нашарувань PNA<sup>+</sup>-депозитів в плаценті має існувати зворотна залежність. Спираючись на отримані

результати, вперше встановлено зворотну залежність між загальною кількістю лімфоцитів в децидуальній оболонці матки та інтенсивністю PNA<sup>+</sup>-нашарувань в децидуальній оболонці.

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 [295, 336], кількість яких у експериментальних тварин вища, ніж у тварин контрольної групи [54].

PFA<sup>+</sup>-ламінін належить до глікопротеїнів базальних мембран, вуглеводна частина якого адгезує NK-клітини і активовані лімфоцити. Чутливість NK-клітин прямо пропорційна рівню експресії рецепторів ламініна на клітинах-мішенях. За даними М.А. Пальцева А.А. Іванова (1995) PFA<sup>+</sup>-ламінін відіграє важливу роль в адгезії інтраепітеліальних лімфоцитів. Чисельність лімфоцитів децидуальної оболонки, серед яких частина належить до інтраепітеліальних TCR $\gamma\delta$ -лімфоцитів [371], корелює із щільністю PFA<sup>+</sup>-рецепторів на поверхнях базальних мембран. Тому, від наявності та щільності рецепторів до лектину окуня на поверхні базальних мембран судин мають залежати імунологічні відносини між матір'ю та плодом.

Поява в фібриноїдних нашаруваннях 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 морфо-функціональний 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 ступінчатий характер. Для підтвердження цих положень проведено експериментальне дослідження з внутрішньооплідним уведенням плодам антигену, що призвело до зміни їх імунного стану і фібриноїду. Першим тканинним бар’єром є вуглеводні залишки з сіалірованими закінченнями. При зв’язувані 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 вважати, є зростання SNA<sup>+</sup>-фібриноїдного нашарування в плацентарній тканини.

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

Імунізація вагітних стафілококковим анатоксином призводить до збільшення кількості лімфоцитів в децидуальній тканині матки, що супроводжується змінами синтезу в просторі та часі захисних лектинрозпізнаючих рецепторів, які впливають на виникнення порушень в трофічній, гормональній функції плаценти, що сприяє змінам морфо–функціонального стану плоду.

У зв’язку з цим можна вважати, що однією з причин формування неспецифічної толерантності в системі мати–плацента–плід є формування біологічного бар’єру, першорядне місце в якій посідає лектинрецепторна система трофобласту, що контролює зміни в функціонуванні різних відділів імунокомпетентної системи матері.

Згідно сучасним уявленням відносно біології трансплантів, 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 транспланта проти хазяїна) [160].

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

Зростання кількості цитотоксичних лімфоцитів в 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 внутрішньоутробного уведення антигену інтенсивність деструкції клітин трофобласту протікає більш інтенсивно, в порівнянні з контрольними тваринами. Зростання ламінін-PFA<sup>+</sup>-депозитів плідного походження в складі фібриноїду протікає на фоні прискорених інволютивних процесів в плаценті в прямій кореляції із зростанням чисельності цитотоксичних HPA<sup>+</sup>-лімфоцитів.

Після внутрішньоутробного уведення антигену на 20-у добу вагітності, особливо, зростає інтенсивність синтезу PNA<sup>+</sup>-фібронектину клітинами трофобласту на фоні зростання кількості цитотоксичних HPA<sup>+</sup>-лімфоцитів, що вказує на напруженість імунологічних відносин в плаценті при дії антигенів з боку плода. Із затуханням функціональної активності клітин трофобласту припиняється синтез фібронектину. Материнські лімфоцити, від того, стають більш мобільними до тканини трофобласту. Замість фібронектину активізуються наступні механізми їх інактивації. Для їх чергової адгезії включаються наступні механізми молекулярного контролю над процесами міграції лімфоцитів, якими є тенаascin та аннексин.

При зниженні функціональної активності клітин трофобласту протягом третього триместру вагітності зменшується синтез WGA<sup>+</sup>-тенаascin і аннексину. У експериментальних тварин після внутрішньоутробного уведення гамма-глобуліну цей процес протягом третього періоду вагітності

протікає менш інтенсивно. Тому на 22-у добу вагітності та на час пологів WGA<sup>+</sup>-бар'єр прискорено тоншає, ніж у тварин контрольної групи. Аннексин є антикоагуляційним білком, тому при зменшенні його синтезу відбувається більш інтенсивне накопичення фібринових SNA<sup>+</sup>-депозитів материнського походження, на поверхні клітин трофобласту плаценти тварин після введення плодам антигену, ніж в плацентах тварин імунізованих стафілококовим анатоксином.

Уведення білкового антигену плодам, супроводжується збільшенням інтенсивності відкладання SBA<sup>+</sup>-депозитів у складі фібриноїда материнських лакун. SBA<sup>+</sup>-композити є імуноглобулінової природи плідного походження. Збиткове відкладання SBA<sup>+</sup>-речовин змінює морфо-функціональний стан трофобласту.

Таким чином, фібриноїд є складовою частиною біологічного бар'єру в плаценті, що має материнське та плідне походження. Бар'єр на клітинно-молекулярному рівні формується завдяки функціонуванню лектинопосередкованої системи розпізнавання, адгезії та сорбції речовин і клітин на поверхні трофобласту. Наявність у складі фібриноїду лектинопосередкованої системи розпізнавання є свідченням участі фібриноїду в реакціях неспецифічного імунного захисту, які виникають в філогенезі раніше специфічних реакцій. Неспецифічні імунні реакції менш специфічні, 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. По характеру та інтенсивності накопичення того, чи іншого композиту фібриноїду, їх топографії можливо робити висновки що до напруженості імунних відносин в системі мати-плацента-плід, реактивності імунної системи новонародженого і дитини.

В останній час особлива увага морфологів, ембріологів, клініцистів, що займаються аналізом закономірностей морфо–функціональних кореляцій в системі мати–плацента–плід, була звернена на особливості фібрилогенезу в плаценті при фізіологічній і патологічній вагітності [199]. Одним із розповсюджених ускладнень вагітності є пізній гестоз вагітних на тлі антигенного впливу протягом третього триместру вагітності [300]. Отримані клінічні та експериментальні данні доводять залежність між зрілістю органів плоду і новонародженого та функціональною активністю плаценти [218]. Антигенний вплив на материнський організм, що виливається пізнім гестозом негативно впливає на розвиток плода, наслідки вагітності та пологів, стан здоров'я матері [187]. В більшості літературних джерел висвітлюються суперечливі питання етіопатогенезу пізнього гестозу вагітних, особливості структурних змін плацентарного бар'єру, децидуального шару і плацентарного ложа [100, 143, 231, 407]. Одним із недостатньо вивченим є питання особливостей фібрилогенезу при пізніх гестозах вагітних. Недостатність плаценти, що супроводжується змінами синтезу колагенів в структурних компонентах органу може бути пов'язана з генетичними чинниками, а також із змінами в імунологічних відносинах в системі мати–плацента–плід [111]. У сполучній тканині існує авторегуляція синтезу і розпаду колагену, завдяки колагеназам. Вирішальну роль у синтезі колагеназ відіграють макрофаги. Для розвитку активної колагеназсинтезуючої властивості макрофагів необхідною умовою є їх контакт з Т–лімфоцитами, які є потужними модуляторами фібрилогенезу [140]. Відомо, що домінуючою популяцією лімфоцитів в децидуальній тканині та в ворсинчастому хоріоні є натуральні кілери [230, 397]. Чи існує морфо–функціональний зв'язок між інтенсивністю синтезу колагенів в плаценті та кількістю натуральних кіллерів в материнській та плодовій частині плаценти у породіль при фізіологічно перебігаючий вагітності і після антигенного впливу протягом вагітності та при резус–сенсibilізації?

Встановлено, що у жінок з обтяжливим акушерським діагнозом – вірогідний антигенний вплив протягом третього триместру вагітності і резус-конфлікт, спостерігається посилення фібрилогенезу, за рахунок колагенів I, III, V і VI типів на фоні більшої, ніж в нормі, загальною кількістю лімфоцитів і альцианофільних лімфоцитів. Лімфоцит, як фактор морфогенезу ладен впливати на функціональний стан фібробластів [38]. Підсилений біосинтез фібробластами білка призводить до надлишкового накопичення колагенів різних типів. Значне потовщення сполучнотканинних прошарків в децидуальній пластинці і сполучній тканини ворсин зменшує кількість функціонуючих капілярів, що призводить до порушення трофіки всієї плаценти. Розщеплений характер волокон різних типів колагенів вказує на їх набухання. Деструкція колагенових волокон призводить до порушення стану мікрооточення, склерозу стінок судин, і тим самим також до погіршення трофіки тканини плаценти. Отримані дані співпадають з результатами літературних джерел [159, 327]. Порушення кровообігу та компенсаторних реакцій плаценти призводить до порушення газообміну, що є причиною гіпоксії і гіпотрофії плода. Склероз ворсин пов'язан з підвищенням продукції колагену I типу і, особливо, III типу [159]. Посилений синтез колагену V типу, в доповнення до колагену I типу, призводить до надлишкової механічної міцності тканини, що може несприятливо вплинути на процес пологів.

Колаген VI типу, на відміну від інших типів колагенів має інші властивості [241]. Надлишковий його синтез може бути причиною змін в стані імунологічних відносин в системі мати–плацента–плід.

Колаген IV типу є одним із компонентів базальних мембран. Згідно літературним даним колагенам базальних мембран притаманна позиційна, статична інформація [344, 389]. Для них характерна регуляторна функція, в якій вони виступають, по перше як орієнтир для клітин, по друге як тригерний, пусковий механізм, що впливає на метаболізм і диференціювання клітин, з якими вони контактують. З іншого боку синтез колагенів базальних



мембран, їх активність, тобто можливість вибіркового фіксування різноманітних клітин, мають підпорядковуватись іншими факторами морфогенезу – лімфоцитам [34]. Лімфоцити здатні впливати на морфо-функціональний стан клітин трофобласту, фібробластів строми хоріону, змінюючи їх колагеноутворюючу функцію. Продукуючи протеолітичні ферменти макрофаги, цитотоксичні лімфоцити спроможні розщеплювати базальні мембрани, чутливі до колагеназ, тим самим змінюючи стан фето-плацентарного бар'єру.

При вагітності, що ускладнена вірогідним антигенним тиском на організм вагітної протягом третього триместру вагітності і при резус-конфлікті зростає кількість цитотоксичних лімфоцитів в децидуальній тканині матки, що призводить до підвищеної атаки цими лімфоцитами синцитію- і цитотрофобласту. На місцях пошкоджень утворюються фібриноїдні пробки, до яких входять зруйновані клітини і колаген IV типу. У відповідь на пошкоджуючий вплив цитотоксичних лімфоцитів включаються компенсаторно-приспосувальні механізми, які призводять до підсиленої проліферативної активності хоріального синцитію, що завершується появою синцитіальних вузликів і бруньок, що відповідає літературним даним [8]. В місцях підвищеної проліферативної активності базальні мембрани повинні розчинятися, тому колаген IV типу виявляється в меншій кількості. Компенсаторна перебудова мікроциркуляторного русла плаценти, у вигляді гіперваскуляризації термінальних ворсин хоріона, при резус-конфлікті відбувається на фоні зниження синтезу колагену IV типу в базальних мембранах хоріальних судин і має більш інтенсивний характер, ніж при антигенному впливу під час вагітності.

До колагену IV типу виявляє адгезивні властивості фібронектин, клітинний і плазмовий за походженням. Утворені конгломерати входять до складу фібриноїду і є складовою гемато-плацентарного бар'єру [404].

**Щодо четвертої гіпотези R. E. Billingham, стосовно послаблення імунологічної реактивності у матері під час вагітності досліджено, що у**

вагітних збільшено утворення адренкортикальних стероїдів, що послаблює імунну відповідь, але ці зміни є не суттєвими, якщо вагітність перебігає фізіологічно [209, 255, 288].

В наш час в розв'язанні питання феномену імунологічних відносин при вагітності сформувалася думка, згідно якій супресія специфічної ланки імунітету матері супроводжується, і, мабуть компенсується активацією неспецифічної вродженої ланки імунної системи. Це вказує на існування унікального тонкого зв'язку між вродженою і адаптивною ланками материнської імунної системи, в якій моноцити та макрофаги виконують важливу роль в імунологічній адаптації материнського організму під час вагітності. До теперішнього часу достатньо вивченою є популяція макрофагів у породіль [18, 211, 301, 324, 326, 421]. В роботі досліджено топографію макрофагів децидуальної оболонки протягом третього періоду вагітності і з'ясувано як змінюється їх локалізація кількісний склад та топографія макрофагів децидуальної тканини у імунізованих вагітних тварин і після внутрішньоутробного уведення антигену.

Беручи до уваги отримані факти, можливо константувати, що кількість і топографія макрофагів децидуальної тканини впливають на розвиток вагітності. Макрофаги в децидуальній тканині локалізуються, переважно в місцях вхідних воріт інфекцій, якими є спонгіозний шар. Тому максимальна кількість LCA<sup>+</sup>-макрофагів при фізіологічно перебігаючій вагітності зустрічається саме в цій частини плацентарного ложа. В інших частинах плаценти макрофаги локалізуються в місцях альтерації тканин і клітин, виконуючи роль клітин–„мусорщиків”. Протягом третього періоду вагітності деструктивні процеси спостерігаються в компактному шарі, в місцях контакту великих трофобластичних клітин, які руйнуються, та материнської частини плаценти. Під час пологів максимальна кількість макрофагів зосереджується на межі відокремлення плаценти від материнської тканини.

Встановлено, що в матково–плацентарній зоні відмічається складна цитокинова активність, а макрофаги здатні продукувати велику кількість

біологічно активних речовин [326, 408]. Активність цитокінів повинна регулюватися локально, щоб уникнути порушень в функціонуванні лімфоїдної тканини, асоційованої з децидуальною тканиною. Зміни в топографії та в кількості децидуальних макрофагів, як і зміни в кількісному та якісному складі лімфоцитів матки, здатні впливати на розвиток та завершення вагітності.

Імунізація вагітних тварин стафілококковим анатоксином або внутрішньоутробне введення антигену плодам призвело до зростання кількості макрофагів і лімфоїдних клітин в децидуальній тканині, до прискореного потоншення шарів децидуальної тканини і змін строків пологів [50, 292]. Таким чином, зростання кількості макрофагів і лімфоцитів в децидуальній тканині матки після імунізації вагітних вплинуло на морфогенез децидуальної тканини, згідно концепції про морфогенетичну функцію лімфоцитів [38]. Прискорена інволюція плаценти посприяла змінам в топографії і кількісному складі макрофагів. Не виключно, що зростання кількості макрофагів співпадало з їх активацією, що вплинуло на імунологічну реактивність Th-1 типу і посприяло передчасним пологам тварин після внутрішньоутробного введення антигену.

Підводячи підсумки ролі лімфоцитів у процесі підтримки імунологічної толерантності материнського організму до плоду необхідно урахувати **морфогенетичну роль лімфоцитів лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою**. Актуальною проблемою сучасної імуноморфології є розуміння механізмів проліферації, диференціювання та апоптозу клітин [157]. Відомо, що лімфоцити здатні впливати на процеси проліферації і диференціювання клітин дефінітивних органів згідно концепції професора Волошина М.А. [38]. Питання впливу лімфоцитів на процеси репродукції, довготривалості життя клітин провізорних органів залишаються не вивченими.

При вивченні морфології плаценти породіль з вірогідною антигенною стимуляцією та з резус-сенсibiliзацією спостерігається різнонаправленість змін морфологічних ознак – середньої маси плацент, площі плацент, маси

плодів, в порівнянні з фізіологічно перебігаючою вагітністю без ускладнень, що, вірогідно, пов'язано із неоднаковими змінами в морфо–функціональному стані лімфоїдної тканини асоційованої з плацентою.

Зміни в морфо–функціональному стані плаценти при вірогідному антигенному процесі і при резус–конфлікті характеризуються змінами в товщині плодової і материнської частини плаценти, значними нашаруваннями фібриноїду і зростання кількості лімфоцитів плідного походження, ніж в групах порівняння з фізіологічним перебігом вагітності. Одночасно змінюється морфологія децидуальної оболонки, що проявляється змінами в її структурі із–за вростання більшої кількості якірних ворсин, значних відкладань фібриноїдних депозитів. Виявлені зміни відбуваються на фоні зростання кількості децидуальних лімфоцитів і материнських лімфоцитів в міжворсинчатому просторі.

У жінок з обтяжливим акушерським діагнозом спостерігається зменшення абсолютної площі материнських лакун, зменшення абсолютної площі цито– і синцитіотрофобласту і збільшення кількості синцитіальних бруньок, що співпадає з літературними даними [335]. Зростає відносна площа, що припадає на фібриноїд в міжворсинчастому просторі плацент, який є прямим чинником потовщення плацентарного бар'єру на фоні зростання загальної кількості лімфоцитів плаценти. На тлі зростання загальної кількості лімфоцитів і окремих їх популяцій спостерігається зміни в морфо–функціональному стані плаценти, які вказують на морфогенетичну функцію лімфоцитів.

При мікроскопічному вивченні плацент породить звертає увагу дисоційоване дозрівання ворсин, на фоні зростання кількості лімфоцитів в усіх відділах плаценти при обтяжливій вагітності – антигенному тиску протягом вагітності і при резус–конфлікті. Антигенна стимуляція материнського організму призводить до дезорганізації функціонування різних відділів плацентарно–материнської зони. Виявлене збільшення кількості фібриноїду в міжворсинчастому просторі плацент, є чинником потовщення

плацентарного бар'єру на фоні зростання загальної кількості лімфоцитів плаценти. При резус–конфлікті порушуються процеси проліферації і загибелі клітин трофобласту, ендотелію судин, клітин сполучної тканини строми ворсин. В хоріальній пластинці були відзначені тромби. Ворсинчастий хоріон характеризується різнонаправленими перебудовами, спрямованими на подолання порушень трофічних, обмінних функцій плаценти.

Морфогенез плаценти тварин протягом третього періоду вагітності характеризується інволюцітивними процесами, особливо її сполучної зони, що проявляється її потоншенням за рахунок цитолізу клітин із зернами глікогену і великих трофобластичних клітин. Деструкція сполучної зони плаценти призводить до змін в фето–плацентарному бар'єрі і може бути одним із механізмів запуску пологів. В лабіринтній частині плаценти протягом третього періоду вагітності спостерігається послаблення гемато–плацентарного бар'єру за рахунок деструкції цито– і синцитіотрофобластичного прошарку клітин. 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. Потоншення шару трофобластичних клітин і зростання кількості цитотоксичних лімфоцитів материнського походження в лакунах наприкінці вагітності може також бути одним із факторів запуску пологів.

Нормальне завершення пологів, в певній мірі, обумовлено адекватною морфо–функціональною перебудовою материнсько–плодових відношень. Роль лімфоцитів в цій перебудові має носити різнонаправлений регуляторний характер. По перше в сторону посилення диференціювання, на що вказує збільшення кількості елементів цитотрофобласта. По друге – до послаблення цитодиференціювання, що проявляється збільшенням кількості материнських лакун, зростанню кількості фібриноїду. Характер чутливості до сигналів цитодиференцировки залежить від ступіня і особливостей сітьових взаємодій лімфоцитів різного походження і різного антигенного профілю [217, 222]. Зміни в кількості лімфоцитів в плаценті і відповідно відсотків площин

структурних компонентів плаценти є проявом механізму адаптації плаценти к умовам ускладненої вагітності [70, 119, 135].

Імунізація вагітних стафілококовим анатоксином призводить до змін в морфогенезі плаценти і плоду протягом третього періоду вагітності. Маса і товщина плацент експериментальної групи на 18-у добу ( $0,36 \pm 0,03$  г;  $9,0 \pm 0,11$  мм) відстають від показників норми ( $0,65 \pm 0,01$  г;  $16,0 \pm 0,31$  мм, відповідно), що є проявом порушення трофічної функції плаценти. Внаслідок цього спостерігається зниження маси і довжини тіла у плодів ( $1,68 \pm 0,12$  г,  $24,0 \pm 1,12$  мм – в нормі,  $0,80 \pm 0,03$  г,  $21,0 \pm 0,23$  мм – в експерименті). Зміни в морфогенезі плаценти компенсуються зростанням її діаметру протягом всіх строків спостереження, в порівнянні з контрольною групою, що можна вважати компенсаторно–приспосувальним механізмом. Різниця в морфологічних показниках новонароджених практично нівелюється, але порушується механізм пологів, які стають невчасними; затримується народження плаценти. Порушення пологів відбувається на фоні більш прискореного потоншення шару клітин сполучної зони протягом третього періоду вагітності, відкладанням більшої кількості фібриноїдних мас в материнських лакунах, що призводить до змін в структурі гемато–плацентарного бар'єру.

Таким чином імунізація тварин стафілококовим анатоксином призвела до змін морфологічного і функціонального стану плаценти із збереженням її компенсаторних реакцій на фоні підвищеної імунної реактивності самого плоду. Підвищену кількість лімфоцитів в плодовій частині плаценти у плодів, матері яких були проімунізовані, можливо пояснити активізацією пулу природних кіллерів, які в онтогенезі з'являються раніш Т–лімфоцитів і виявляються в пуповинній крові в кількості, яка перевищує показники в усі наступні періоди життя [230]. Лімфоцити є фактором морфогенезу тканин і органів [38]. Підвищена кількість лімфоцитів змінила темпи проліферації і диференціювання клітин хоріону, що спричинило затримку розвитку плоду. В літературі описані факти контролю природними кіллерами процесів

проліферації і диференціровки клітин, здатність викликати лізис незрілих клітин і проявляти аутоагресивні властивості, тобто реагувати з деякими нормальними антигенами свого організму [151].

Внутрішньоплідне проникнення антигенів сприяє більш ранньому становленню імунної системи плода, з посиленням функціональної активності імунітету плода, так як зростає загальна кількість лімфоцитів і окремих їх популяцій в плодовій частині плаценти. Існує багато свідочств безпосереднього залучення гуморальних і клітинних імунних механізмів ембріону і плоду у відповідь на реактивні зміни імунної системи материнського організму [14].

Внутрішньоплідне введення гамма-глобуліну плодам на 18-у добу вагітності призводить до змін у функціонуванні плаценти і тим самим у морфогенезі плоду. Протягом третього періоду вагітності плаценти мають більшу масу ( $0,91 \pm 0,03$  г; в нормі –  $0,89 \pm 0,06$  г – на 18-у добу); більший діаметр ( $18,3 \pm 1,12$  мм; в нормі –  $13,9 \pm 1,16$  мм), але меншу товщину ( $9,0 \pm 0,10$ ; в нормі –  $13,2 \pm 0,03$  мм), що призводить до перевищення показників маси і довжини тіла у плодів в порівнянні з контролем. Наприкінці вагітності, навпаки, всі морфологічні показники плаценти і плодів відстають від нормативних показників, що, вірогідно, пов'язано з порушенням механізму пологів, які у тварин експериментальної групи наступали раніше. Морфологічні зміни залежать від шляху введення антигену. Стрімка інволюція шару „глікогенових” клітин і шару гігантських трофобластичних клітин, значне накопичення материнського фібриноїду в лакунах ( $28,33 \pm 9,06$  %; в нормі –  $21,86 \pm 1,76$  % на час пологів) призводить до змін в структурі гемато-плацентарного бар'єру, що закінчується вчасними (передчасними, або запізненими) пологами.

Таким чином, вплив антигенів у внутрішньоплідному періоді призводить до збільшення кількості лімфоцитів в плаценті, що змінює темпи морфогенезу і диференціровки її клітин. В плацентах експериментальних тварин відбуваються структурні зміни, які відтворюють становлення нового

рівня гомеостазу в плацентарній ланці біологічної системи мати–плацента–плід. Внутрішньоутробне уведення антигену плодам впливає на морфо–функціональний стан не тільки плідної частини плаценти, а і материнської, що змінює кількісний склад лімфоїдної тканини, асоційованої з децидуальною оболонкою. Зміни в чисельності лімфоцитів призводять до випереджаючу норму інволюцію плаценти, яка супроводжується інтенсивнішим накопиченням фібриноїдних мас, змінами кровопостачання плаценти і, нарешті, змінами морфогенезу самого плоду.

Формування толерогенних фето–плацентарно–материнських взаємовідносин залежить від біологічного бар'єру, центральне місце в якій посідає лектинрецепторна система трофобласту, що корелює із змінами в функціонуванні різних відділів імунної системи плаценти протягом третього триместру вагітності – в децидуальній тканині зростає кількість цитотоксичних  $HPA^+$ –лімфоцитів,  $SBA^+$ – $B$ –лімфоцитів і плазматичних клітин материнського походження; в сполучній зоні плаценти збільшується число цитотоксичних  $HPA^+$ –лімфоцитів плідного походження.

Імунізація вагітних стафілококовим анатоксином і внутрішньоплідне уведення антигену плодам призводить до зростання абсолютної площі фібриноїду і до змін в якісному і кількісному складі фібриноїдних депозитів (зростає кількість фібрину, інтегрину, фібронектину, тенасцину, аннексину і ламініну, вуглеводні залишки яких є лігандами для  $T$ – і  $B$ –лімфоцитів, цитотоксичних лімфоцитів і  $NK$ –клітин, чисельність яких також зростає в порівнянні із нормою), що впливає на виникнення змін в функціонуванні лектиопосередкованого механізму розпізнавання та інактивації цитотоксичних лімфоцитів материнського походження, імунних комплексів і послідовному зриву неспецифічної толерантності в системі мати–плацента–плід.

Виявлені зміни в морфогенезі плаценти і плодів на тлі змін в структурі гемато–плацентарного бар'єру виражають загальну тенденцію змін морфогенезу органів на введення чужерідних антигенів і обумовлені



морфогенетичним впливом лімфоцитів децидуальної тканини і лімфоцитів плодової частини плаценти, які забезпечують генетичний гомеостаз і цілісність як організму в пренатальному періоді, так і провізорному органу – плаценті.

## ВИСНОВКИ

1. 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.

2. 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  $HPA^+$ -лімфоцитами, які є домінуючою популяцією;  $CD8^+$ -лімфоцитами;  $SBA^+$  і  $SNA^+$ -B-лімфоцитами;  $CD5^+$ -лімфоцитами, та одиничними плазматичними клітинами; імунологічно незрілими  $PNA^+$ -T-лімфоцитами. На початку третього періоду вагітності в складі лімфоїдної тканини, асоційованої з плацентою превалює вроджена ланка імунітету, а наприкінці вагітності доповнюється адаптивною.

3. 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.

4. 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  $503,51 \pm 45,86$  мм<sup>2</sup>, порівняно з контролем,  $445,16 \pm 52,45$  мм<sup>2</sup>; 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  $HPA^+$ -

лімфоцитів і SBA<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-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.

5. 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 антитресусними комплексами до  $182,62 \pm 23,56$  мкм<sup>2</sup>, проти групи порівняння  $240,76 \pm 23,09$  мкм<sup>2</sup> на фоні зростання кількості CD5<sup>+</sup>-лімфоцитів до  $6,44 \pm 0,24$  в плодовій частині плаценти, що на 16 % більше, ніж у групі порівняння.

6. 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  $28,80 \pm 9,33$  %; звуженням сполучної зони до  $0,34 \pm 0,02$  мм, в якій виявляються активовані дендритні клітини в кількості  $4,23 \pm 1,90$  і цитотоксичні лімфоцити, кількість котрих стає максимальною на час пологів –  $7,00 \pm 0,36$ , порівняно з іншими частинами плаценти, що сприяє відміні імунологічної толерантності при вагітності.

7. 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  $37,67 \pm 3,71$  %, що позитивно корелює із кількістю цитотоксичних HPA<sup>+</sup>-лімфоцитів в плодовій частині плаценти ( $r=0,9$ ). Прискорюється звуження сполучної зони до  $0,25 \pm 0,02$  мм із зменшенням кількості в ній цитотоксичних лімфоцитів на час пологів до  $5,29 \pm 1,06$ .

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

9. 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  $883,27 \pm 54,91$  од. оп. щіл., що відображає зміни в морфо-функціональному стані дендритних клітин.

10. Протягом третього періоду вагітності змінюється структура фето-плацентарного бар'єру: зростає кількість нашарувань фібриноїду, з'являються нашарування, які мають рецептори до лектинів SBA<sup>+</sup> і PNA<sup>+</sup>, споріднених до імунних комплексів і фібрoneктину. Імунізація вагітних стафілококовим анатоксином призводить до надлишкового відкладання SBA<sup>+</sup>- і WGA<sup>+</sup>-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.

11. 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия : руководство / Г. Г. Автандилов – М. : Медицина, 1990. – 384 с.
2. Айламазян Э. К. Влияние экологической обстановки на репродуктивное здоровье женщины. Новый взгляд на проблему / Э. К. Айламазян, Т. В. Беляева, Е. П. Виноградов // Л. вестн. РААГ 1996. – № 2. – С. 13–16.
3. Айламазян Э. К. Репродуктивное здоровье женщины как критерий биоэкологической диагностики и контроля окружающей среды / Э. К. Айламазян // Журнал акуш. и женских болезней. – 1997. – № 1. – С. 6–10.
4. Айламазян Э. К. Иммунологические методы прогнозирования и диагностики позднего токсикоза беременных / Э. К. Айламазян, М. А. Тарасова // Акушерство и гинекология. – 1988. – № 6. – С. 39–41.
5. Алексеев Л. П. Современные представления о биологической роли главного комплекса тканевой совместимости / Л. П. Алексеев // Матер. Семинара европейской школы онкологии «Immunology for oncologists». – М., 2008. – С. 5-24.
6. Алексеев Л. П. Пересмотр представлений о роли HLA антигенов в физиологии и патологии репродуктивного процесса / Л. П. Алексеев, М. Н. Болдырева // Физиология и патология иммунной системы. – 2004. – № 1. – С. 44–49.
7. Алексеев Л. П. Иммунологические основы патологии беременности / Л. П. Алексеев, О. А. Федорова // Иммунология. – 1981. – № 4. – С. 13.
8. Андреев М. Д. Морфометричний аналіз периферічного цитотрофобласту в плаценті при ізоімунному конфлікті матері та плоду / М. Д. Андреев, О. Г. Курик, Т. В. Полякова // Вісник морфології. – 2000. – № 1. – С. 49–50.

9. Антонюк В. О. Лектини та їх сировинні джерела / В. О. Антонюк – Львів, 2005. – 554 с.
10. Характеристика иммунного ответа в интерфазе мать–плод при гестозе / Н. В. Астраух, Н. Ю. Сотникова, Н. В. Крошкина [и др.] // Мед. иммунология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 272.
11. Бадаєва Л. М. Морфометричний аналіз плаценти білих щурів при дії пестицидів на організм самиці / Л. М. Бадаєва, Н. І. Нероденко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1994. – № 3. – С. 23–24.
12. Бандажевский Ю. И. Действие вакцины БЦЖ на развитие зародышей белых крыс / Ю. И. Бандажевский, Г. М. Ногтева, А. В. Мирон // Проблемы туберкулеза. – 1986. – № 8. – С. 50–51.
13. Барботько А. А. Морфофункциональные особенности лимфоидной системы у плодов и новорожденных 23–28 недели гестации при внутриутробном инфицировании / А. А. Барботько, П. С. Гувевич, А. П. Милованов // Арх. патологии. – 1993. – Т. 55, № 6. – С. 133–136.
14. Барков Л. О. До питання про функціональну морфологію плаценти / Л. О. Барков // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 1993. – № 3. – С. 51–52.
15. Безношенко Г. Б. Состояние плацентарного барьера и периода новорожденности при сочетанном гестозе / Г. Б. Безношенко, Л. А. Барков, Т. В. Березина // Диагностика и коррекция нарушений состояния плода : сб. науч. тр. – М., 1990. – С. 71–75.
16. Бенюк В. О. Вплив аллоантигенної стимуляції на імунний гомеостаз під час недоношування вагітності / В. О. Бенюк, В. Ю. Черненко // Проблеми екологічної та медичної антигени і клінічної імунології : збірник наук. праць. – К. : Луганськ; Х., 2000. – вип. 4 (30). – С. 39–43.
17. Бережной В. В. Иммунокоррекция в педиатрии / В. В. Бережной // Современная педиатрия. – 2005. – № 1 (6). С. 57–63.
18. Березовский Ю. С. Имунокомпетентные клетки в децидуальной ткани при нормальной беременности и раннем

невынашивании / Ю. С. Березовский // Архив патологии. – 2001. – № 4. – С. 44–49.

19. Бийболатова Д. Т. К вопросу исхода гестации при иммуноконфликтной беременности на фоне железодефицитной анемии / Д. Т. Бийболатова // Медицина, наука и практика. – Махачкала, 2006. – № 1. – С. 47–53.

20. Структурные аспекты миграции лимфоцитов через стенку посткапиллярных венул лимфатических узлов / И. И. Бобрик, В. Г. Черкасов, Е. А. Шевченко, Ю. Ю. Кузьменко // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2003. – Вип 9. – С. 20–23.

21. Болховитинова С. С. Морфофункциональное состояние плаценты при гипотрофии плода / С. С. Болховитинова // Акушерство и гинекология. – 1985. – № 2. – С. 43–45.

22. Бондаренко Г. І. Локалізація рецепторів чинників росту у ворсинках хоріону / Г. І. Бондаренко // Укр. науково–медичний молодіжний журнал. – 2000. – № 2–3. – С. 50–52.

23. Бондаренко Г. І. Особливості субпопуляційного складу імунокомпетентних клітин, віділених з децидуальної оболонки у першому триместрі фізіологічної вагітності / Г. І. Бондаренко, В. П. Чернишов, І. І. Слуквін // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1993. – № 1. – С. 52–53.

24. Бронз Б. Д. Т–лимфоциты и их рецепторы в иммунологическом распознавании / Б. Д. Бронз – М. : Наука, 1987. – 470 с.

25. Брусиловский А. И. Место провизорных тканей в гистологической классификации, используемой с педагогической целью / А. И. Брусиловский // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1989. – № 1. – С. 100–103.

26. Брусиловський А. І. Развитие, строение и функции плаценты человека / А. И. Брусиловський. – Симферополь, 1986. – 33 с.



27. Бурыкин И. М. Введение димефосфона в ранние сроки беременности и оценка его действия на потомство крыс / И. М. Бурыкин, Г. Н. Алеева, Р. Х. Хафизьянова // Актуальные проблемы мед. науки и мед. техники. – Новосибирск, 1983. – С. 34–37.

28. Бында Т. П. Состояние иммунитета у детей 6–летнего возраста, родившихся у женщин, перенесших поздний токсикоз беременности / Т. П. Бында, С. С. Брынцова, Н. И. Белозорова // Педиатрия. – 1991. – № 8. – С. 109.

29. Валамина И. Е. Особенности фето–плацентарных нарушений у ВИЧ–инфицированных беременных / И. Е. Валамина, А. В. Горленко, О. Ю. Береснева // Труды II съезда Рос. общества патологоанатомов, Москва, 11–14 апр. 2006 г. – М., 2006. – Т. 1. – С. 101–104.

30. Венцковський Б. М. Сучасні погляди на імунологію вагітності : (наук. огляд) / Б. М. Венцковський, Г. М. Дранник, О. Ю. Вороненко // МРЖ. – 1997. – Р. 4 : Педіатрія, акушерство та гінекологія. – № 1-2. – С. 31–37.

31. Вербицкий М. Ш. Изоантигенная несовместимость организмов матери и плода / М. Ш. Вербицкий. – Минск : Беларусь, 1979. – 207 с.

32. Вершигора А. Е. Динамика формирования специфических к антигенам стафилококка лимфоцитов в лимфоидных органах мышей после подкожной и внутривенной иммунизации / А. Е. Вершигора, В. А. Бехало, С. А. Бобровник // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1982. – № 10. – С. 84–92.

33. Волосовець О. П. Цитоморфометрична оцінка лімфоцитів периферичної крові у дітей з алергічним ринітом // Актуальні проблеми сучасної медицини / О. П. Волосовець, М. А. Волошин, С. В. Насіковська // Вісн. Укр. мед. стоматологічної академії – 2002. – Вип. 2(4), т. 2. – С. 86-89.

34. Волошин М. А. Лімфоцит – фактор морфогенеза / М. А. Волошин // Запорж. мед. журн – 2005. – № 3 : матеріали наук. –практ. конф. „Роль імунної, ендокринної та нервової системи у процесах морфогенеза і регенерації”. – С. 122.

35. Деклараційний патент на корисну модель № 12481 Україна, МПК (2006) G 01N 21/00. Спосіб виявлення дендритних клітин тимусу та селезінки у лабораторних тварин / Волошин М. А., Григор'єва О. А. ; заявник і патентовласник Запорізький державний медичний університет. – № u 2004 1008784 ; заявл. 27.10.2004 ; опубл. 15.04.2005, Бюл. № 4.

36. Внутриутробное введение антигена – модель для изучения роли лимфоцитов в процессах морфогенеза внутренних органов / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева, О. Г. Куц [и др.] // Запорож. мед. журн. – 2005. – № 3 : матеріали наук.–практ. конф. „Роль імунної, ендокринної та нервової системи у процесах морфогенеза і регенерації”. – С. 120.

37. Внутриутробная антигенная стимуляция как модель для изучения морфогенеза органов / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева, О. Г. Куц [и др.] // Морфологические ведомости. – 2006. – № 1. – С. 57-58.

38. Волошин М. А. Лимфоциты как фактор морфогенеза органов / Н. А. Волошин, М. Е. Иванов, О. А. Новоселова // Актуальні питання морфогенезу. – Чернівці, 1996. – С. 76–77.

39. Морфология внутренних органов и лимфоидной системы при висцеромегалии / Н. А. Волошин, М. Е. Иванов, М. Б. Вовченко [и др.] // Морфогенез и регенерация. – Курск, 1999. – С. 19.

40. Внутриутробное введение антигенов – модель для изучения процессов морфогенеза лимфоидных органов / Н. А. Волошин, М. В. Карзов, Е. А. Григорьева [и др.] // Таврич. медико–биол. вестн. – 2002. – № 3. – С. 43–46.

41. 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.

42. 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.

43. 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.

44. 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.

45. 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.

46. Волошин М. А. Динаміка товщини сполучної зони плаценти щурів і вміст в ній лімфоцитів протягом третього періоду вагітності / М. А. Волошин, О. Г. Куц // Запороз. мед. журн. – 2005. – № 3. – С. 26–28.

47. 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. – Х., 2005. – С. 13–14.

48. 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.

49. 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. Куш // Світ медицини та біології. – 2006. – № 1. – С. 11–13.

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

51. Волошин М. А. Динаміка НРА<sup>+</sup>-цитотоксичних лімфоцитів у матково-плацентарному інтерфейсі протягом третього періоду вагітності / М. А. Волошин, О. Г. Куш // 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.

52. Волошин М. А. Лектингістохімічна характеристика фібриноїду / М. А. Волошин, О. Г. Куш // Вісник морфології. – 2006. – № 12 (1). – С. 49–53.

53. Волошин М. А. Топографія дендритних клітин в плаценті / М. А. Волошин, О. Г. Куш // Вісник морфології. – 2006. – № 12 (2). – С. 165 – 167.

54. Волошин М. А. Фібриноїд плаценти – фактор неспецифічного імунного захисту материнського і плідного організмів / М. А. Волошин, О. Г. Куш // Таврический медико-биологический вестн. – 2006. – Т. 9, № 3. Ч. III. – С. 34–39.

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

56. 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.

57. Волошин М. А. Динаміка кількості імунологічно незрілих PNA<sup>+</sup>–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.

58. 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.

59. 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. – № u 2005 09959 ; заявл. 24.10.2005 ; опубл. 15.03.2006, Бюл. № 3.

60. 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. – № u 2006 07176; заявл. 27.06.2006 ; опубл. 15.12.2006, Бюл. № 12.

61. 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.

62. 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.

63. 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. – № и 2006 11423; заявл. 30.10.2006 ; опубл. 15.03.2007, Бюл. №3.

64. Волошин М. А. Особливості будови лімфоїдної тканини асоційованої з плацентою у породіль при фізіологічно перебігаючий вагітності та при зміненій імунологічній реактивності материнського та плодового організмів / М. А. Волошин, О. Г. Куц // Український морфологічний альманах. – 2008. –Т. 6, № 1. – С. 64–67.

65. 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.

66. Габрилович Д. Дендритные клетки в иммунотерапии злокачественных опухолей / Д. Габрилович // Материалы семинара европейской школы онкологии «Immunology for oncologists». – М., 2008. – С. 27–43.

67. Гавалло В. И. Иммунология репродукции / В. И. Гавалло. – М. : Медицина, 1987. - 303 с.

68. Галактионов В. Г. Проблемы эволюционной иммунологии / В. Г. Галактионов // Мед. иммунология. – 2004. – Т.6, № 3–5. – С. 159–170.

69. Глуховец Б. И. Патология последа / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец – СПб. : ГРААЛЬ, 2002. – 448 с.

70. Гнатюк М. С. Морфометричне дослідження плаценти при внутрішньоутробному інфікуванні / М. С. Гнатюк, Г. А. Павлишин // Здоровье женщины. – 2005. – № 1 (12). – С. 61–64.

71. Говорка Э. Плацента / Э. Говорка : пер. с польск. – Варшава, Польское гос. мед. изд-во, 1970. – 471 с.

72. Гойда Н. Г. Стан та перспективи розвитку перинатальної допомоги на етапі реформування охорони здоров'я в Україні / Н. Г. Гойда // Перинатологія та педіатрія. – 1999. – № 1. – С. 3–4.

73. Гойда Н. Г. Стан репродуктивного здоров'я населення на межі тисячоліть / Н. Г. Гойда // Журнал практичного лікаря – 2000. – №5. – С. 2–6.

74. Голота В. Я. Морфофункціональні особливості плаценти при передчасних пологах / В. Я. Голота, О. М. Грабовий, В. О. Бенюк // Укр. мед. альманах. – 2000. – Т. 3, № 4. – С. 52–54.

75. Взаємообумовленість материнсько–плодових імунологічних відносин у генезі недоношування вагітності / В. Я. Голота, О. М. Грабовий, В. О. Бенюк, В. Ю. Черненко // Буковин. мед. вісник. – 2000. – Т. 4, № 3. – С. 57–59.

76. Голота В. Я. Особливості стану плода під час загрози недоношування залежно від терміну гестації / В. Я. Голота, В. О. Половинка, В. О. Бенюк // Зб. наук. праць Асоціації акушерів–гінекологів України. – К. : Абрис, 2004. – С. 437–439.

77. Голубев В. А. Направления научных исследований ведущих университетских центров Западной Европы и Северной Америки в области акушерства и гинекологии / В. А. Голубев, Н. Л. Пиганова // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 4. – С. 37–40.

78. Горальській Л. П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології : навчальний посібник / Л. П. Горальській, В. Т. Хомич, О. І. Кононський. – Житомир : Полісся, 2005. – 288 с.

79. Григорьева В. В. Активность естественных киллеров при различных формах невынашивания беременности / В. В. Григорьева, С. А. Сельков, О. В. Шалахова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 4. – С. 26-29.

80. Сучасні аспекти діагностики та лікування пізнього гестозу з урахуванням імунного статусу вагітних / О. В. Грищенко, Ханан Арабі, Г. В. Зайченко [та ін.] // Клінічна фармація. – 2000. – Т. 4, № 2. – С. 27–30.

81. Давиденко І. С. До питання про використання морфологічних методів дослідження плаценти в екологічному моніторингу / І. С. Давиденко

// Тези доповідей 5-конгресу патологоанатомів України. – Чернігів, 1993. – С. 36–37.

82. Давиденко І. С. Методологія досліджень порушень морфогенезу плаценти / І. С. Давиденко // Буковин. мед. вісн. – 2001. – Т. 5, № 4. – С. 51–52.

83. Давтян Т. К. Эволюция интегративной функции иммунной системы. 2. Молекулярная эволюция антиген-распознающих рецепторов / Т. К. Давтян, Г. А. Геворкян, Д. А. Погосян // Успехи совр. биологии. – 2005. – Т. 125, № 2. – С. 151–156.

84. Современные взгляды на иммунологию гестационного процесса / Т. Н. Демина, И. Д. Майлян, И. Д. Гюльмамедова, В. А. Гюльмамедов // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 1 (13). – С. 43–48.

85. Фетоплацентарные изменения у детей высокой группы риска по развитию аллергического заболевания на первом году жизни / Е. Л. Диленко, Н. И. Цирельников, И. М. Поздняков [и др.] // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – № 5. – С. 62.

86. Донцов В. И. Регуляция лимфоцитами клеточного роста соматических тканей и новая иммунная теория старения / В. И. Донцов // Ежегодник Нац. Геронтологического Центра. – 1998. – Т. 1, № 1. – С. 4056–4078.

87. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей / Г. Н. Дранник – К. : ООО «Полиграф плюс», 2006. – 482 с.

88. Дубинина Н. Н. Роль висцерального листка желточного мешка крысы в реализации трофической функции / Н. Н. Дубинина, Ю. И. Склянов, Н. А. Бычкова // Морфология. – 2005. – Т. 128, № 4. – С. 36–39.

89. Дубровин М. М. Развитие иммунной системы плода / М. М. Дубровин, Е. С. Дубровина, А. Г. Румянцев // Педиатрия. – 2001. – № 4. – С. 67–72.



90. Дудченко Т. М. Актуальні питання імунологічних взаємовідносин між матір'ю та плодом при перебігу патології вагітності та засоби її іммунокорекції / Т. М. Дудченко // Вісник Укр. мед. стоматологічної академії. – 2001. – № 1 : Актуальні проблеми сучасної медицини. – С. 5–9.

91. Евстрапова И. В. В–1–лимфоциты: физиология, функции, популяционная гетерогенность / И. В. Евстрапова // Иммунология. – 2004. – № 1. – С. 46–56.

92. Евсюкова И. И. Роль инфекционного фактора в развитии перинатальной патологии плода и новорожденного / И. И. Евсюкова // Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. – 1997. – № 4. – С. 24–27.

93. Егоров А. С. Морфологические особенности ворсин хориона у беременных женщин при несовместимости с плодом по антигенным факторам крови системы АВО и резус / А. С. Егоров, И. Д. Григорьева // Акушерство и гинекология. – 1970. – № 1. – С. 66–68.

94. Егорова И. П. Состояние здоровья беременных женщин как отражение экологической ситуации / И. П. Егорова // Здравоохранение Рос. Федерации. – 1996. – № 3. – С. 31–32.

95. Морфологічні особливості хоріона та плаценти II та III триместрів вагітності при вроджених вадах серця у плода / Т. Д. Задорожна, І. Ю. Гордієнко, Я. О. Сопко [та ін.] // Здоровье женщины. – 2005. – № 4 (24). – С. 62–64.

96. Задорожна Т. Д., Жук В. Ю. Морфологічні та імуногістохімічні особливості материнської та фетальної частини плаценти від жінок з хронічним пієлонефритом та уrogenітальним мікоплазмозом / Т. Д. Задорожна, В. Ю. Жук // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – №3. – С. 103–107.

97. Зак К. П. Роль больших гранулосодержащих лимфоцитов в патологии / К. П. Зак, А. П. Киндзельский, А. К. Бутенко. – К. : Наук. думка, 1992. –164 с.

98. Запорожан В. М. Ендогенна імунорегуляція вагітності / В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, І. М. Годзієва // Інтегративна антропологія. – 2003. – № 2. – С. 20–28.

99. Морфологія посліду при затримці розвитку плода у вагітних з гіперпродукцією антифосфоліпідних антитіл / В. М. Запорожан, А. І. Даниленко, Н. М. Рожковська, В. О. Ситнікова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 4. – С. 90–93.

100. Затикян Е. П. Состояния маточно–плацентарного кровотока при беременности, осложненной поздним гестозом / Е. П. Затикян, Е. Ю. Демченко // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 4. – С. 1–4.

101. Иммуноморфологическое состояние плаценты у женщин с привычным невынашиванием беременности при действии различных антигенных субстанций / Л. Б. Зубжицкая, Н. Г. Кошелева, О.Н. Аржанова [и др.] // Журн. акушерства и женскихъ болезней. – 2005. – № 3. – С. 43–49.

102. Зыбина Е. В. Различные пути репродукции клеток при дифференцировке плаценты млекопитающих / Е. В. Зыбина // Цитология. – 1983. – Т. XXV, № 10. – С. 1103–1116.

103. Зыбина Е. В. Особенности ультраструктуры ядра и цитоплазмы клеток трофобласта соединительной зоны плаценты и лабиринта крысы / Е. В. Зыбина, Т. Г. Зыбина // Цитология. – 1987. – Т. XXX, № 3. – С. 1283–1288.

104. Зыбина Т. Г. Особенности дифференцировки и полиплоидизации клеток трофобласта соединительной зоны и лабиринта плаценты у серой полевки / Т. Г. Зыбина, Е. В. Зыбина, Г. И. Штейн // Цитология –1987. – Т. XXIX, № 5. – С. 549-559.

105. Иванова А. Й. Міжнародна гістологічна та ембріологічна номенклатура / А. Й. Иванова, Ю. Б. Чайковський, О. Д. Луцик. – Львів : Львів. мед. ін-т, 1993. – 176 с.

106. Особенности адаптации, физического развития и иммунной системы у детей, родившихся с малым весом / М. В. Иванова, Н. В. Лагунова,

О. С. Третьякова [и др.] // Таврич. медико–биологический вестн. – 1998. – № 1–2. – С. 46–49.

107. Ивановская Т. Е. Патологическая анатомии болезней плода и ребенка / Т. Е. Ивановская. – М. : Медицина, 1989. – Т. 1. – 341 с.

108. Исакова Г. К. Механизмы и частота деления ядер клеток трофобласта и децидуа в течение постимплантационного эмбриогенеза у мыши / Г. К. Исакова, Т. Э. Скворцова // Онтогенез. – 2003. – № 6. – С. 472–477.

109. Морфология плаценты при генитальном микоплазмозе / Е. П. Калашникова, А. И. Танаков, Л. Б. Зубжицкая, В. М. Бобков // Архив патологии. – 1993. – № 6. – С. 48–54.

110. Карзов М. В. Некоторые закономерности морфогенеза лимфоидных органов крыс в онтогенезе / М. В. Карзов, Н. А. Волошин // Материалы II респ. конф. молодых ученых–медиков по актуальным вопросам гастроэнтерологии. – Днепропетровск, 1987. – С. 14–15.

111. Карпова С. А. Особенности иммунного статуса новорожденных у матерей с поздним токсоплазмозом беременных / С. А. Карпова, Т. Н. Шляхтянко, М. В. Долгушина // Акушерство и гинекология. – 1982. – № 3. – С. 50–51.

112. Течение и исходы беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А. В. Клеменов, О. П. Алексеева, А. А. Востокова [и др.] // Рос. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 28. – С. 145–151.

113. Науково–практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова]. – К. : Авіцена, 2002. – 156с.

114. Комарова Д. В. Плацентиты вызванные вирусами гепатита / Д. В. Комарова, В. А. Цинзерлинг, Н. А. Куликова // Архив патологии. – 1991. – № 1. – С. 26–28.

115. Коржова В. В. Патологические изменения плаценты при внутриутробном стрептококковом инфицировании (экспериментальное

исследование) / В. В. Коржова, А. П. Кирющенков, М. А. Глаголева // *Акушерство и гинекология*. – 1982. – № 1. – С. 42–44.

116. Королева Л. И. Морфофункциональные изменения в плаценте при задержке внутриутробного развития у доношенных новорожденных детей, инфицированных герпесвирусами / Л. И. Королева, А. В. Колобок // *Журн. акушерства и женских болезней*. – 2006. – Т. LV, вып. 3. – С. 25–30.

117. Костарева Л. П. Морфофункціональний стан фетоплацентарного комплексу при плацентарній недостатності та інфекції / Л. П. Костарева, В. О. Ситнікова, Н. М. Рожковська // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2005. – № 3 (23). – С. 79–82.

118. Кошелева Н. Г., Зубжицкая Л. Б. Исходы беременности, иммуноморфологическое состояние плаценты после остро респираторно-вирусной инфекции, перенесенной беременной, профилактика, лечение / Н. Г. Кошелева, Л. Б. Зубжицкая // *Журн. акушерства и женских болезней*. – 2005. – Т. LIV, вып. 3. – С. 12–18.

119. Особливості функціональної морфології плаценти в умовах екологічного диссонансу / О. В. Кравченко, І. С. Давиденко, Й. Й. Наконечний, Л. І. Власик // *Педіатрія, акушерство і гінекологія*. – 1995. – № 2. – С. 31–33.

120. Особенности иммунного ответа беременных на ранних сроках гестации с впоследствии развившимся гестозом / Н. В. Крошкина, Н. Ю. Сотникова, И. Ю. Скрипкина [и др.] // *Иммунология репродукции*. – 2004. – Т. 6, № 3-5. – С. 381.

121. Значение субпопуляций децидуальных Т-хелперов в задержке внутриутробного развития плода / А. В. Кудряшова, Н. Ю. Сотникова, И. А. Панова, Н. Ю. Филинова // *Иммунология репродукции*. – 2003. – Т. 5. – С. 337–338.

122. 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.

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

124. Куш 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. Куш // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2005. – № 1 (5). – С. 94-96.

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

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

127. Куш О. Г. Вплив лімфоцитів на морфо-функціональний стан плаценти шурів після імунізації вагітних стафілококковим анатоксином / О. Г. Куш, М. А. Волошин // Таврич. медико-биол. вестн. – 2004. – Т. 7, № 4. – С. 69–72.

128. Куш О. Г. Кількісний та якісний склад лімфоцитів децидуальної тканини матки породіть при фізіологічно перебігаючий вагітності та при пізніх гестозах / О. Г. Куш, М. А. Волошин // Вісник наук. досліджень. – 2006. – № 3 (44). – С. 16–18.

129. Куш О. Г. Особливості будови і реактивності лімфоїдної тканини, асоційованої з децидуальною тканиною / О. Г. Куш, М. А. Волошин // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2007. – № 2 (7). – С. 105–107.

130. Куш О.Г. Динаміка товщини перехідної зони лабіринтного відділу плаценти щурів у III триместрі вагітності в нормі та після імунізації стафілококовим анатоксином / О.Г. Куш, Т.М. Матвейшина // „Молодь – медицині майбутнього” : Тези доп. міжнар. наук. конф. 21–22 квіт. 2005. – Одеса : Одес. держ. мед. ун–т, 2005. – С. 35.

131. Куш О. Г. Морфологические аспекты строения плаценты при физиологическом течение беременности и при сопутствующем гестозе / О. Г. Куш, Т. М. Матвейшина // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя : Вид–во ЗДМУ, 2006. – Вип. XVII – С.188–189.

132. Куш О. Г. Макроморфология плаценты при физиологическом течение беременности и при наличии позднего гестоза / О. Г. Куш, Т. М. Матвейшина // „Карповські читання” Третя Всеукраїнська морфологічна наукова конференція, 11–14 квіт. 2006 : матеріали конференції. – Дніпропетровськ, 2006. – С. 37–38.

133. Лебедева И. М., Трипольская Н. А. Количественная характеристика кровенаполнения плаценты после острой кровопотери и при хронической анемии у беременных животных / И. М. Лебедева, Н. А. Трипольская // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1973. – №12. – С. 50–56.

134. Левицький І. В. Апоптоз та некроз клітинних компонентів плаценти при пієлонефриті та пізніх гестозах / І. В. Левицький //Буковинський медичний вісник. – 2000. – Т.4, №2. – С. 83–87.

135. Левкович Л. Г. Изучение структуры плаценты белых крыс на различных сроках беременности при предварительном хроническом поражении акрилонитрилом / Л. Г. Левкович, Н. И. Цирельников // Физиология плодo-материнских отношений в норме и патологии : сб. науч. тр. – Красноярск, 1989. – С. 34–39.

136. Иммунологические маркеры угрозы прерывания беременности раннего срока при урогенитальной инфекции / М. А. Левкович, В. И. Орлов,

Е. А. Ефанов, О. О. Стояненко // Мед. иммунология. – 2003. – Т. 5, № 3–4. – С. 338–339.

137. Легеніс Н. Є. Фібронектин та деякі показники гемостазу у функціональній системі мати–плацента–плід у вагітних з тривалим перебігом пізнього гестозу / Н. Є. Легеніс // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1995. – № 6. – С. 48–50.

138. Лизин М. А. Морфологічні та ультраструктурні зміни плаценти при затримці росту матки під час гестації / М. А. Лизин // Укр. мед. альманах. – 2000. – Т. 4, № 3. – С. 133–135.

139. Лизин М. А. Матково–плацентарний комплекс при синдромі затримці росту вагітної матки (клініко–морфофункціональна характеристика) / М. А. Лизин, І. Г. Дацун. – Івано–Франківськ : Типовіт, 2002. – 222 с.

140. Лизин М. А. Морфо– та ультраструктурні основи формування сполучнотканинного каркасу матки у жінок із синдромом затримки росту вагітної матки / М. А. Лизин, І. Г. Дацун // Вісник Асоціації акушерів–гінекологів України. – 2001. – № 1 (11). – С. 32–36.

141. Лили Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Лили Р. ; пер. с англ. – М. : Мир, 1974. – 957 с.

142. Лимфоциты: Методы / под ред. Дж. Клауса ; пер. с англ. – М. : Мир, 1990. – 400 с.

143. Ліпко О. П. Імуноморфологічні взаємовідносини у системі плацента–плід при пізньому гестозі / О. П. Ліпко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1995. – № 6. – С. 46–48.

144. Лубяная С. С. Иммуноцитокнины th1–ответа в патогенезе развития гестоза у беременных с анемией / С. С. Лубяная, А. В. Овчаренко // Здоровье женщины. – 2004. – № 4 (20). – С. 43–38.

145. Луговской Э. В. Молекулярные механизмы образования фибрина и фибриноида / Э. В. Луговской. – К. : Наук. думка, 2003. – 218 с.

146. Луцик А. Д. Лектины в гистохимии / А. Д. Луцик, Е. С. Детюк, М. Д. Луцик – Львов : Вища школа, 1989. – 140 с.

147. Луцик О. Д., Смолькова О. В., Ященко А. М. Лекингістохімія плаценти в нормі та при слабкості родової діяльності / О. Д. Луцик, О. В. Смолькова, А. М. Ященко // Українські медичні вісті. – 2003. – Т.5, №1 (63). – С. 42.

148. Лыков А. П. Натуральные киллеры и гемопоэз / А. П. Лыков., В. А. Козлов // Иммунология. – 2001. – № 1. – С. 10–14.

149. Макаренкова В. П. Система дендритных клеток: роль в индукции иммунитета и в патогенезе инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний / В. П. Макаренкова, Н. В. Кост, М. Р. Щурин // Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 68–76.

150. Макаричева А. Д. Роль плода в регуляции групповых взаимоотношений с материнским организмом / А. Д. Макаричева, А. Т. Васильев // Беременность и трансплантационный иммунитет : сб. науч. ст. – Новосибирск, 1975. – С. 26-30.

151. Малыгин А. М. Натуральные киллеры и их физиологическое значение / А. М. Малыгин // Цитология. – 1985. – Т. XXVII, № 10. – С. 1091–1098.

152. Манько В. М. Патология иммунной системы у бестимусных животных / В. М. Манько // Итоги науки и техники : Иммунология. – 1979. – Т. 8. – С. 117–145.

153. Марчукова Т. В. Морфофункціональна характеристика плацент жінок при передчасних пологах / Т. В. Марчукова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1998. – № 1. – С. 83–84.

154. Медведева М. Н. Морфофункціональна характеристика диффузної лимфоїдної тканини децидуальної оболочки матки в I триместрі вагітності / М. Н. Медведева // Тезиси докл. всесоюз. школи-семинара молодих учених, вивчаючих морфологію імунних органів. – Запоріжжє, 1990. – С. 25.



155. Мельникова В. Ф. Инфекционные плацентиты, особенности плаценты как иммунного барьера / В. Ф. Мельникова, О. А. Аксенов // Арх. патологии. – 1993. – № 5. – С. 78–81.

156. Плацента при герпесе / В. Ф. Мельникова, А. В. Цинзерлинг, Л. Е. Михайлова [и др.] // Арх. патологии. – 1984. – № 10. – С. 51–57.

157. Методические подходы морфологического изучения органов иммунной системы : метод. рекомендации / Э. И. Борзяк, Н. А. Волошин, М. В. Карзов [и др.] ; под. ред. Сапина М. Р. – М.; Запорожье, 1990. – 33 с.

158. Мещерякова А. В. Иммуноморфологические изменения в децидуальной ткани при неразвивающейся беременности и сопутствующей урогенитальной хламидийной инфекции / А. В. Мещерякова, Е. М. Демидова, Т. А. Старостина // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 3. – С. 22–24.

159. Милованов А. П. Патология системы мать-плацента-плод : руководство для врачей / А. П. Милованов. – М. : Медицина, 1999. – 448 с.

160. Плацента–регулятор гемостаза матери / А. П. Милованов, П. А. Кирющенков, Р. Г. Шмаков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 3. – С. 3–5.

161. Михайлов В. М. Изменение количества и синтеза ДНК в ядрах больших децидуальных клеток крыс в ходе их дифференцировки / В. М. Михайлов, Г. С. Лебедева, Г. И. Штейн // Цитология. – 1989. - № 6. – С. 677–684.

162. Анализ инфекционных и некоторых неинфекционных факторов развития патологии последа / А. В. Нагорный, В. А. Нагорный, А. А. Должников, Д. В. Ермак // Тр. II Съезда Рос. о–ва патологоанатомов, Москва 11–14 апр. 2006 г. – М., 2006. – Т. 1. – С. 464.

163. Назаренко Л. Г. Морфологія плацентарної недостатності при вагітності, асоційованій із сполучнотканинними дисплазіями / Л. Г. Назаренко, О. В. Неслова // Медико–соціальні проблеми сім'ї. – 2006. – Т. 11, № 3. – С. 54–56.

164. Найденова О. В. Морфологические особенности строения плаценты при идиопатической задержке развития плода в сроке гестации 23–25 недель / О. В. Найденова // Укр. мед. альманах. – 2000. – № 3. – Т. 3. – С. 120–123.

165. Павлов О. В. Иммунология репродукции: старые догмы и новые представления / О. В. Павлов, С. А. Сельков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. LIII, вып. 1. – С. 89–97.

166. Павлова Т. В. Ультраструктурная и ультрацитохимическая характеристика терминальных ворсинок плаценты при ЕРН-токсикозе беременности / Т. В. Павлова, Л. А. Барков, И. Б. Бухвалов // Архив патологии. – 1985. – № 12. – С. 21–26.

167. Пальцев М. А. Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, А. А. Иванов – М. : Медицина, 1995. – 224 с.

168. Иммунологические аспекты материнско–плодовых взаимоотношений / М. А. Пальцев, И. Н. Волощук, Е. М. Демидова [и др.] // Вестн. Рос. академии мед. наук. – 1999. – № 5. – С. 32–36.

169. Патоморфологические изменения в плаценте при сочетании нефропатии с риском внутриутробного инфицирования / И. А. Панова, Р. Х. Царькова, Л. В. Кулида, Л. П. Перетятко // Рос. вестник акушера–гинеколога. – 2002. – № 2. – С. 7–9.

170. Паращук Ю. С. Состояние фетоплацентарного комплекса при материнской инфекции / Ю. С. Паращук, С. В. Покрышко // Инфекционный контроль. – 2000. – № 1–2. – С. 13–14.

171. Пащенко М. В. Основные свойства дендритных клеток / М. В. Пащенко, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2001. – № 1. – С. 7–16.

172. Пащенко М. В. Роль дендритных клеток в регуляции иммунного ответа / М. В. Пащенко, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2002. – № 5. – С. 313–321.

173. Пернаков С. М. Макроструктура плаценти при нормальном перебігу вагітності і родів / С. М. Пернаков, В. М. Астахов, В. П. Карпушин // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1982. – № 6. – С. 52-53.
174. Пирс Э. Гистохимия. / Э. Пирс. – М. : Изд-во иностр. лит., 1962. – 962 с.
175. Морфологічні та імуногістохімічні особливості плаценти у жінок, інфікованих герпетичною інфекцією / А. О. Писарєв, Г. І. Швець, О. І. Єщенко [та ін.] // Здоровье женщины. – 2005. – № 4 (24). – С. 138–141.
176. Подпорина А. Т. Иммуносупрессорная активность гранулярных клеток эндометрия крыс и их дифференцировка / А. Т. Подпорина, В. М. Михайлов // Онтогенез. – 2005. – № 1. – С. 26–34.
177. Покришка С. М. Морфологічні особливості клітинних популяцій плацентарного бар'єра у жінок з фізіологічним перебігом вагітності при інкорпоруванні радіонуклідів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / С. М. Покришка. – К. – 18 с.
178. Пол У. Иммунология : пер. с англ. – в 3 т. / У. Пол. – М. : Мир, 1987. – Т.1. – 476 с.
179. Полевщиков А. В. Лектины в защитных реакциях хордовых животных / А. В. Полевщиков // Иммунология. – 1996. – № 1. – С. 48–56.
180. Польшова С. П. Морфологічні зміни в плацентах та порушення здоров'я вагітних, інфікованих мікобактеріями туберкульозу / С. П. Польшова // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 79–83.
181. Морфологическое исследование плаценты и печени беременных крыс и их плодов при экспериментальном эндотоксикозе и протекции цеолитами / Е. А. Попп, Г. В. Правоторов, В. Д. Новиков, Ю. И. Склянов // Морфология. – 2005. – Т. 128, № 4. – С. 47–50.
182. Прикладная иммунология / под. ред. А. А. Сохина, Е. Ф. Чернушенко. – К. : Здоров'я , 1984. - 320 с.

183. Резніченко Ю. Г. Патогенетичні та клінічні аспекти хронічної плацентарної недостатності, профілактика і лікування / Ю. Г. Резніченко, Ю. М. Бесарабов // Запорозж. мед. журн. – 2000. – № 3. – С. 30–34.
184. Романенко Т. Г. Дизадаптаційний синдром в перинатології / Т. Г. Романенко // Укр. мед. часопис. – 2003. – № 5. – С. 45–50.
185. Особенности морфологических изменений плаценты при резус-несовместимости крови матери и плода / И. Т. Рябцева, Е. И. Лайзан, М. В. Крачковская, О. И. Топчиева // Вопр. охраны материнства и детства. – 1976. – Т. 21, № 12. – С. 54–58.
186. Савельева Г. Н. Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов / Г. Н. Савельева, Р. И. Шалина // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 5. – С. 6–9.
187. Савченков Ю. Н. Очерки физиологии и морфологии функциональной системы мать – плод / Ю. Н. Савченков, К. С. Лобынцева. – М. : Медицина, 1980. – 254 с.
188. Садлер Т. В. Медична ембріологія за Лангманом / Т. В. Садлер. – Львів : Наутилус, 2001. – 550 с.
189. Сейтжанова К. Д. Морфологические изменения в плаценте при различных групповых и резус-сочетаниях крови матери и плода / К. Д. Сейтжанова // Здоровоохранение Казахстана. – 1972. – №.6. – С. 17–19.
190. Сельков С. А. Иммунные механизмы невынашивания беременности / С. А. Сельков // Иммунодефицитные состояния. – СПб. : Фолиант, 2000. – С. 447–469.
191. Сидорова Е. В. Королевство В-лимфоцитов / Е. В. Сидорова // Мед. иммунология. – 2004. – Т. 6, № 3–5. – С. 176–185.
192. Сидорова Е. В. Роль В-клеток в функциональной активности Т-лимфоцитов / Е. В. Сидорова // Успехи совр. биологии. – 2005. – Т. 125, № 4. – С. 411–418.

193. Сидорова Е. В. Субпопуляция В-лимфоцитов и их функциональная роль / Е. В. Сидорова // Успехи совр. биологии. – 2002. – Т. 122, № 3. – С. 467–479.
194. Состояние иммунной системы у беременных и новорожденных группы высокого риска по внутриутробному инфицированию / И. С. Сидорова, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, Н. А. Матвиенко // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 6. – С. 10–16.
195. Иммунное воспаление плаценты / Е. В. Сидорова, Е. В. Юдина, И. В. Боровкова [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 64–69.
196. Силин В. А. Действие стафилококкового анатоксина на плод (экспериментальное исследование) / В. А. Силин, А. М. Скосырева, Г. Л. Ратгауз // Акушерство и гинекология. – 1981. – № 1. – С. 48–50.
197. Симбирцев А. С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета / А. С. Симбирцев // Иммунология. – 2008. – № 6. – С. 368–378.
198. Ситнікова В. О. Морфологічні ознаки плацентарної недостатності при гіпоксії плода і новонародженого різного генезу / В. О. Ситнікова // Досягнення біології та медицини. – 2005. – № 1 (5). – С. 4–7.
199. Ситнікова В. О. Особливості фібрилоутворення в плаценті при гіпоксії плода і затримці його розвитку / В. О. Ситнікова // Одеський мед. журн. – 2004. – № 2 (82). – С. 78–80.
200. Проблемы эволюции внезародышевых органов / Ю. И. Склянов, С. И. Колесников, Н. Т. Ясакова, С. В. Машак // Морфология. – 2005. – Т. 128, № 4. – С. 11–13.
201. Склянов Ю. И. Морфологическая характеристика лабиринтной зоны аллантоисной плаценты крысы при воздействии вибрации промышленной частоты / Ю. И. Склянов, Т. В. Савельева, Г. М. Авкулин // Морфология. – 2007. – Т. 131, № 1. – С. 68–72.

202. Слуцкий Л. И. Новое о структурных компонентах соединительной ткани и базальных мембран / Л. И. Слуцкий // Успехи совр. биологии. – 1984. – Т. 97, вып. 1. – С. 116–128.

203. Сміян І. С. Перинатальні інфекції у новонароджених: роль пероксидації ліпідів та антиоксидантний захист/ І. С. Сміян, К. С. Волков Г. А. Павлишин // Современная педиатрия. –2005. – №9. – С. 115–118.

204. Сотникова Л. Г. К вопросу о механизмах клеточного и гуморального иммунитета при нормальной и осложненной поздним токсикозом беременности / Л. Г. Сотникова, Н. М. Сидорова // Иммунология репродукции. – София, 1979. – С. 965–968.

205. Возможные механизмы участия В–1 лимфоцитов в поддержке гестационного процесса / Н. Ю. Сотникова, А. В. Кудряшова, Ю. С. Анциферова [и др.] // Мед. иммунология. – 2003. – Т. 5, № 3–4. – С. 342–343.

206. Сотникова Н. Ю., Кудряшова А. В. Механизмы регуляции гуморальных иммунных реакций при синдроме задержки развития плода / Н. Ю. Сотникова, А. В. Кудряшова // Акушерство и гинекология. – 2008. – №1 – С. 23–26.

207. Степанов С. А. Введение в клиническую морфологию плаценты человека / С. А. Степанов, М. И. Исакова, В. А. Миронов. – Саратов : Изд–во Саратов. ун–та, 1991. – 168 с.

208. Стефанов С. Б. Ускоренный способ количественного сравнения морфологических признаков : метод. рекомендации / С. Б. Стефанов, Н. С. Кухаренко. – Благовещенск : РИО Амурпрполиграфиздата, 1988. – 28 с.

209. Влияние неспецифической и специфической антигенной стимуляции на миграцию лейкоцитов при нормально протекающей и осложненной беременности / А. Н. Стрижаков, Т. В. Златовратская, Ю. А. Петрунина, А. С. Гавриленко // Акушерство и гинекология. – 1986. – № 4. – С. 67–68.

210. Частота та структура імунних зрушень та місце імунотерапії внутрішньовенним введенням імуноглобуліну у пацієнок із загрозою

переривання вагітності та безпліддя в анамнезі / І. О. Судома, В. П. Чернишов, О. М. Мозкова [та ін.] // Здоровье женщины. – 2005. – № 4 (24). – С. 107–111.

211. Сухих Г. Т. Современные представления о роли фагоцитов в патогенезе осложнений беременности / Г. Т. Сухих, В. Г. Сафронова, Л. В. Ванько // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2002. – Т. 134, № 8. – С. 124-135.

212. Сырцов В. К. К вопросу о классификации органов иммунной системы / В. К. Сырцов // Актуальні питання морфології. – Луганськ : ВАТ «Лод», 1998. – С. 229–232.

213. Влияние цито- и синцитиотрофобласта плаценты человека на апоптоз лимфоцитов / В. Ю. Талаев, О. Н. Бабайкина, М. А. Ломунова [и др.] // Иммунология. – 2004. – № 6. – С. 324–329.

214. Особливості репродуктивного здоров'я жінок, що мешкають на територіях забруднених радіонуклідами / Л. В. Тимошенко, Ю. П. Вдовиченко, Т. Г. Романенко, А. М. Матяш // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – № 2. – С. 77–79.

215. Ткаченко Ю. П. Тимомегалия – полиэтиологическая патология детей раннего возраста / Ю. П. Ткаченко // Тимомегалия. – Запорожье, 1996. – С. 3–35.

216. Проблема нормы в токсикологии / И. М. Трахтенберг, Р. Е. Сова, В. О. Шефтель, Ф. А. Оникиенко. – М. : Медицина, 1991. – 208 с.

217. Труфакин В. А. Функциональная морфология клеток иммунной системы в эксперименте и клинике / В. А. Труфакин, А. В. Шурлыгина, М. В. Робинсон // Морфология. – 2005. – Т. 128, № 4. – С. 20–24.

218. Федорова М. В. Плацента и ее роль при беременности / М. В. Федорова, Е. П. Калашникова. – М. : Медицина, 1986. – 256 с.

219. Фогел И. Н. Особенности клеточного и гуморального иммунитета при физиологически протекающей беременности / И. Н. Фогел // Акушерство и гинекология. – 1980. – № 7. – С. 6–8.

220. Фолк У. П. Иммунологические исследования плаценты человека: теоретические и практические аспекты / У. П. Фолк, П. М. Джонсон // Последние достижения в клинической иммунологии : пер. с англ. – М. : Медицина, 1983. – С. 11–53.

221. Фоменко Б. А. Особенности адаптации новорожденных с задержкой развития функций центральной нервной системы и состояние последа / Б. А. Фоменко, В. Н. Парусов // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2005. – № 2. – С. 18–22.

222. Фрейдлин И. С. Регуляторные Т–клетки: происхождение и функции / И. С. Фрейдлин // Мед. иммунология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 347–354.

223. Хаитов Р. М. Иммунология / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатъева, И. Г. Сидорович. – М. : Медицина, 2000. – 432 с.

224. Последовательность встраивания лимфоидных органов в развивающуюся иммунную систему плода человека и ее значение в перинатальной патологии / З. С. Хлыстова, И. И. Калинина, С. П. Шмелева [и др.] // Архив патологии. – 2002. – Т. 64, № 2. – С. 16–19.

225. Хью Р. К. Барбер Иммунобиология для практических врачей / Хью Р. К. Барбер. – М. : Медицина, 1980. – 352 с.

226. Цинзерлинг А. В. Современные инфекции / А. В. Цинзерлинг. – СПб. : Сотис, 1993. – 363 с.

227. Цинзерлинг А. В. Инфекционные плацентиты, их влияние на плод и развитие ребенка / А. В. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова // Архив патологии. – 1988. – № 5. – С. 70–79.

228. Цирельников Н. И. Гистофизиология плаценты человека / Н. И. Цирельников. - М.: Наука, 1980. – 184 с.

229. Чайка В. К. Программа охраны материнства в семье (безопасное материнство) – профилактика акушерских и перинатальных потерь / В. К. Чайка, Т. Ю. Бабич, Г. В. Белоусов // Зб. наук. праць Асоціації акушерів–гінекологів України. – К., 1999. – С. 460–463.



230. Чекнеев С. Б. Дифференцировка естественных киллеров с позиций стадиоспецифической регуляции / С. Б. Чекнеев // Иммунология. – 1998. – № 5. – С. 22–30.

231. Черкасов В. Г. Гемомікроциркуляторне русло плаценти при її структурних змінах у жінок із передчасними пологами / В. Г. Черкасов, Т. М. Лизин // Вісник морфології. – 2007. – № 13 (2). – С. 482.

232. Особенности функционирования иммунной системы при беременности, осложненной поздним гестозом / Е. Р. Черных, О. Ю. Леплина, Е. Л. Шевела [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 2. – С.21–23.

233. Естественная киллерная активность и сенсбилизация лимфоцитов периферической крови к нормальным тканевым антигенам при беременности / О. В. Шалахова, А. М. Малыгин, Н. А. Яковлева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1987. – № 6. – С. 15–17.

234. Шалина Р. И. Тяжелый гестоз. Ближайшие результаты развития детей / Р. И. Шалина, О. Ш. Шаряпова, Ю. В. Выхрыстюк // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, №4. – С. 43–48.

235. Гистохимический анализ белков в тканях плаценты человека при нормальной беременности / Ю. М. Шаповалов, А. Н. Брусиловський, И. П. Барсуков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1982. – № 7. – С.25–27.

236. Шевченко О. А. Патоморфологічні зміни в плаценті і внутрішніх органах при порушенні геморологічного статусу у вагітних з артеріальною гіпертензією / О. А. Шевченко, І. П. Шлапак, Ф. С. Ващук // Кровобіг та гемостаз. – 2004. – № 2–3. – С. 57–60.

237. Шеина Н. И. Количественное морфо–функциональное исследование плаценты экспериментальных животных как метод углубленной оценки эмбриотропного действия химических соединений / Н. И. Шеина, Г. А. Шевелева, И. В. Силантьева // Ускоренное прогнозирование отдаленных проявлений реакций живых систем на химическое воздействие : сб. науч. тр. – Рязань, 1983. – Т. 80. – С. 68–71.

238. Ширшев С. В. Роль хемокинов в биологии репродукции и формировании клеточных сообществ фетоплацентарного комплекса / С. В. Ширшев // Успехи совр. биологии. – 2002. – Т. 122, № 6. – С. 594–607.

239. Щербаков М. С. Особенности морфогенеза печени, надпочечников и селезенки крыс в раннем постнатальном периоде онтогенеза / М. С. Щербаков, О. А. Новоселова, М. Б. Вовченко // Матеріали міжнар. конф. «Актуальні питання морфології». – Тернопіль, 1996. – С. 475–477.

240. Роль системы естественной резистентности организма во взаимоотношениях системы мать–плод / Д. В. Шлома, Я. Е. Полищук, Я. В. Шпарик [и др.] // Педиатрия, акушерство и гинекология. – 2000. – № 5. – С. 45–48.

241. Юрина Н. А. Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани / Н. А. Юрина, А. И. Радостина. – М. : Изд–во УДН, 1990. – 322 с.

242. Якобияк М. Імунологія// Переклад з польської за редакцією проф. В.В. Чопик. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2004. – 672с.

243. Морфогенетичні основи патології раннього онтогенезу / А. Ф. Яковцова, Г. І. Губіна–Вакулик, В. Д. Марковський [та ін.] // Укр. журн. патології. – 1999. – № 1. – С. 16–21.

244. Ярилин А. А. Гомеостатические процессы в иммунной системе. Контроль численности лимфоцитов / А. А. Ярилин // Иммунология. – 2004. – № 5. – С. 312–320.

245. Ященко А. М.. Рецептори фукозоспецифічних лектинів в структурних компонентах окремих органів / А. М. Ященко, О. В. Смольникова, О. Д. Луцик // Таврич. медико–біологич. вестн. – 2002. – Т. 5, № 3. – С. 174–176.

246. Gross morphology and ultrastructure of dendritic cells in the normal human decidua / S. Abraham, I. Indrasingh, S. Vettivel [et al.] // Clin. anat. – 2000. – № 13 (3). – P. 177–180.

247. Aluvihare V. R. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus / V. R. Aluvihare, M. Kallikourdis, A. G. Betz // *Nat. Immunol.* – 2004. – № 5 (3). – P. 266–267.

248. Trophoblast Differentiation: Progenitor Cells, Fusion and Migration – A Workshop Report. –1988 / J. D. Aplin, Straszewski–Chavez, B. Kalionis [et. al.] // *Placenta.* – 1988. – Vol. 56. – P. 141–143.

249. A novel functional cell surface dimer (kp43) expressed by natural killer cells and T cell receptor C lymphocytes / J. Aramburu, M. A. Balboa, A. Ramirez [et al.] // *J. Immunol.* – 1990. – Vol. 144. – P. 3238–3247.

250. Arck P. From the Cell Internet: Trophoblast–Recognizing T cells / P. Arck, J. Dietl, D. Clarc // *Biology of Reproduction.* – 1999. – № 60. – P. 227–233.

251. Murine T cells determination of pregnancy outcome / P. C. Arck, D. A. Ferrick, D. Steele–Norwood [et al.] // *Cell Immunol.* – 1999. – Vol. 196. – P. 71–79.

252. Armsttong D. T. Effect of lymphokynes and immune complexes on murine placental cells growth in vitro / D. T. Armsttong, G. Chaouat // *Biol. Reprod.* – 1989. – Vol. 40. – P. 466–474.

253. The immunostimulatory effect of T-cells and T-cells lymphokines on murine fetally–derived placental cells? / I. Athanassakis, R. C. Bleackley, V. Paetkan [et al.] // *J. Immunol.* – 1990. – Vol. 138. – P. 37–44.

254. Athanassakis I. The affects of anti – CD4 and Cd 8 antibody treatment on placental growth and function in alogeneic and syngeneic murine pregnancy? / I. Athanassakis, G. Chaouat, T.G. Wegmann // *Cells. Immunol.* – 1990. – Vol. 129. – P. 13–21.

255. Bacer P. The placenta and Neurodisability / P. Bacer, C. Sibley. – London : Mac Keith Press, 2006. – 153 p.

256. Baines M. G. Impairment humoral immune response by syngeneic or allogeneic pregnancy / M. G. Baines, H. F. Pross // *J. Reprod. Immunol.* – 1982. – Vol. 4. – P. 337–348.

257. Barakonyi A. The role of  $\gamma\delta$ -TCR positive cells in pregnancy II / A. Barakonyi, B. Polgar, J. Szekeres-Bartho // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1999. – Vol. 42. – P. 83–87.

258. Phenotypic and cytokine analysis of human peripheral blood  $\gamma\delta$ -T cells expressing NK cell receptors / L. Battistini, Borsellino, G. Sawicki [et al.] // *J. Immunol.* - 1997. – Vol. 159. – P. 3723–3730.

259. Bell S. Major anti-paternal alloantibody induced by murine pregnancy is non-complement-fixing IgG1 / S. Bell, W. D. Billington // *Nature.* – 1989. – Vol. 288. – P. 387–388.

260. Bell S. C. Secretory endometrial and decidual proteins: studies and clinical significance of a maternally derived group of pregnancy-associated serum proteins / S. C. Bell // *Hum. Reprod.* – 1986. – Vol. 3. – P.129–143.

261. Benirschke K. Pathology of the Human Placenta / K. Benirschke, P. Kaufmann. – 9 rd ed. – N.Y. : Springer-Verlag, 2006. – 685 p.

262. Effects of products of activated leucocytes (lymphokines and monokines) on the growth of malignant trophoblast cells in vitro / R. S. Berkowitz, J. A. Hill, C. B. Kurtz [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1988. – Vol. 158. – P. 199–203.

263. Billingham R. E. Transplantation immunity and the maternal-fetal relation / R. E. Billingham // *N. Engl. J. Med.* – 1964. – Vol. 270. – P. 667–684.

264. Billington W. D. The nature and possible functions of MHC antigens on the surface of human trophoblast / W. D. Billington // *Reproductive Immunology* / ed. : Gupta S. K. – New Delhi : Narosa Publishing House, 1999. – 234 c.

265. Altered humoral immunoregulation during human pregnancy / L. R. Bisset, T. M. Fiddes, W. R. Gillet [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1990. – Vol. 23. – P. 4–9.

266. Blaschitz A. HLA Class I Protein Expression In The Human Placenta / A. Blaschitz, H. Hutter, G. Dohr // *Placenta.* – 2001. – Vol.1. – P. 067–069.

267. Dendritic Cells: Key to Fetal Tolerance? / S. M. Blois, U. Kämmerer, C. A. Soto [et. al.] // *Biology of reproduction*. – 2007. – Vol. 77. – P. 590–598.
268. Recognition of a peptide antigen by heat shock–reactive  $\gamma\delta$ -T lymphocytes / W. Born, L. Hall, A. Dallas [et al.] // *Science*. – 1990. – Vol. 240. – P. 67–69.
269. Recognition of human hystocompatibility leukocyte antigen (HLA) – E complexed with HLA class I signal sequence–derived peptides by CD94/NKG2 confer protection from natural killer cell–mediated lysis / F. Borrego, M. Ulbrecht, E. H. Weiss [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1998. – Vol. 197. – P. 813–818.
270. Branch D. R. Identification of an erythropoietin–sensitive cells line / D. R. Branch, J. M. Turc, L. J. Guilbert // *Blood*. – 1987. – Vol. 69. – P. 1782–1785.
271. Braud V. M. HLA–E binds to natural killer cell receptors CD94/NKG2A, B and C. / V. M. Braud // *Nature*. – 1998. – Vol. 391. – P. 795–799.
272. Bulmer J. Maternal and cellular relationship in the human placental basal plate / J. Bulmer, L. Morrison, M. Wells // *Placenta*. – 1998. – Vol. 9, № 3. – P. 237–246.
273. Cantoni C. p49, a putative HLA class I–specific inhibitory NK receptor belonging to the immunoglobulin superfamily / C. Cantoni // *Eur. J. Immunol.* – 1998. – Vol. 28. – P. 1980–1990.
274. Maternal T cells regulate placental size and fetal survival / G. Chaoauat, E. Menu, I. Athanassakis, T.G. Wegmann // *Reg. Immunol.* – 1988. – № 1 (3). – P. 143–148.
275. Control of fetal survival in CBAXDBA 2 mice by lymphokine therapy / G. Chaouat, E. Menu, D.A. Clark [et al.] // *J. Reprod. Fertil.* – 1990. – Vol. 89. – P. 447–458.
276. Chardonnes X. Immunobiology of pregnancy evidence for a fetal immune response against the mother / X. Chardonnes, M. Jeannet // *Tissue Antigens*. – 1980. – Vol. 15. – P. 401–406.

277. Clark C. The Role of Immunoglobulins in Neonatal Rhesus Haemolytic Disease / C. Clark // *Biodrugs*. – 2001. – № 15 (8). – P. 533–54.

278. Clark D. A. HLA-G finally does something / D. A. Clark // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1997. – Vol. 38. – P. 75–78.

279. Prevention of spontaneous abortion in DBA/2-mated CBA/J mice by GM-CSF involves CD8<sup>+</sup> T cell-dependent suppression of natural effector cell cytotoxicity against trophoblast target cells / D. A. Clark, G. Chaouat, R. Mogil, T. G. Wegmann // *Cell Immunol.* – 1994. – Vol. 154, № 1. – P. 143–52.

280. Clark D. A. Active suppression of host vs. graft reaction in pregnant mice. IX. Soluble suppressor activity obtained from allopregnant mouse deciduas that blocks the cytotoxic effector response to IL-2 is related to transforming growth factor-β? / D. A. Clark, M. Falbo, R. B. Rowley // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 141. – P. 3833–3840.

281. Human myelomonocytic cells express an inhibitory receptor for classical and nonclassical MHC class I molecules / M. Colonna, J. Samaridis, M. Cella [et al.] // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 160. – P. 3096–3100.

282. Bisecting GlcNAc mediates the binding of annexin V to Hsp47 / Cong-xiao Gao, Eiji Miyoshi, Naofumi Uozumi [et al.] // *Glycobiology*. – 2005. – № 15 (11). – P. 1067–1075.

283. Coulan C. B. Immunotherapy for treatment spontaneous abortion / C. B. Coulan // *Immunology of Human Reproduction*. – 1995. – P. 425–442.

284. Decidual natural killer cells: key regulators of placental development (areview) / B. A. Croy, S. Chantakru, S. Esadeg [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2002. – № 57 (1–2). – P. 151–168.

285. Croy B.A. Evaluation of the murine metrial gland for immunological function / B. A. Croy, S. A. Kassouf // *J. Reprod. Immunol.* – 1989. – № 15(1). – P. 51–69.

286. Cumano A. Lymphoid potential, probed before circulation in mouse, is restricted to caudal intraembryonic splanchnopleura / A. Cumano, F. Dieterlen-Lievre, I. Godin // *Cell*. – 1986. – P. 907–916.

287. Damsky C. H. Signal transduction by integrin receptors for extracellular matrix: cooperative processing of extracellular information / C. H. Damsky, Z. Werb // *Current Opinion in Cell Biology*. – 1992. – Vol. 4. – P. 772–781.

288. Daynes R. Contrasting effect of glucocorticoids on the capacity of T cells to reproduce the growth factors 2 and interleukin 4 / R. Daynes, B. Araneo // *Eur. J. Immunol.* – 1989. – Vol.19. – P. 2319–2325.

289. Differential cytokine expression in maternal blood and placenta during murine gestation / S. Delassus, G. C. Coutinho, Saucier [et al.] // *J. Immunol.* – 1994. – Vol. 152. – P. 2411–2420.

290. The decidua of early human pregnancy: immunohistochemistry and function of immunocompetent cells / J. Dietl, P. Ruck, H. P. Horny [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 1992. – Vol. 33, № 4. – P. 197–204.

291. Drickamer K. Biology of animal lectins / K. Drickamer, M. E. Taylor // *Annu. Rev. Cell Biol.* – 1993. – № 9. – P. 237–264.

292. Dunn W. Phagocytosis stimulates alternative glycosylation of macrosialin (mouse CD68), a macrophage-specific endosomal protein / W. Dunn // *Biochem. J.* – 1999. – Vol. 338. – P. 687–694.

293. Differential expression of HLA class II antigens on human fetal and adult lymphocytes and macrophages / J. A. Edwards, D. B. Jones, P. R. Evans, J. L. Smith // *Immunology*. – 1985. – Vol. 55, № 3. – P. 489–500.

294. The same epitope on CD22 of B lymphocytes mediates the adhesion of erythrocytes, T and B lymphocytes, neutrophils, and monocytes / P. Engel, Y. Nojima, D. Rothstein [et al.] // *The J. of Immunology*. – 1993. – Vol. 150. – P. 4719–4732.

295. Phenotypic characteristics of lymphocyte populations isolated from middle gestation human placenta / G. T. Erbach, J. P. Semple, E. Milford [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 1993. – Vol. 25, N. 1. – P. 1–13.

296. Erickson H. P. Evolution of the tanoscin family—implication for function of the C-terminal fibrinogen-like domain / H. P. Erickson // *Perspect. Dev. Neurobiol.* – 1994. – № 1. – P. 9–19.
297. Attualita u tema di immunologia de rapporto materno-fetale / A. Fabbro, B. Vastano, A. Patella, F. Salsano // *Patol. clin. Obstet e gynecol.* – 1998. – Vol. 16. – S. 129–136.
298. Fiorentino D. F. Two types of mouse T helper cell. IV Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by The 1clones / D. F. Fiorentino, M. W. Bond, T. R. Mosman // *J. Exp. Med.* – 1989. – Vol. 170. – P. 2081–2095.
299. Cytoplasmic microvesicular form of Fas ligand in human early placenta: switching the tissue immune privilege hypothesis from cellular to vesicular level / L. Frängsmyr, V. Baranov, O. Nagaeva [et al.] // *Molecular Human Reproduction.* – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 35–41.
300. Histological features of uteroplacental vessels in normal and hypertensive patients in relation to birthweight / T. Frusca, L. Morassi, S. Percorell [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1989. – Vol. 96. – P. 835–839.
301. Gall S. Maternal adjustments in the immune system in normal pregnancy / S. Gall // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 1983. – Vol. 26. – P. 521–527.
302. Alterations in Cell Surface Carbohydrates on T Cells from Virally Infected Mice Can Distinguish Effector/Memory CD8<sup>+</sup> T Cells from Naive Cells / M. Galvan, K. Murali-Krishna, L. Lau Ming [et al.] // *The J. of Immunology.* – 1998. – Vol. 161. – P. 641–648.
303. Gardner L. Dendritic cells in the human deciduas / Gardner L., Moffett A. // *Biol. Reprod.* – 2003. – Vol. 69. – P. 1438–1446.
304. Identification and Characterization of a Novel Siglec, Siglec-7, Expressed by Human Natural Killer Cells and Monocytes / N. Gavin, N. Jian, L. Ding [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 1999. – Vol. 274, № 48. – P. 34089–34095.
305. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1 receptor present in placenta that infects T cells in trans—a review / T. B. Geijtenbeek, S. J. van Vliet, G. C. van Duijnhoven [et al.] // *Placenta.* – 2001. – № 23. – P. 19–23.



306. Comparative analysis of the immunophenotypes early human pregnancy? / A. Geiselhart, J. Dietl, K. Marzusch [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1995. – Vol. 33. – P. 315–322.

307. The same immunoregulatory molecules contribute to successful pregnancy and transplantation / R. M. Ggorczynski, S. Nadidi, G. Yu [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2002. – № 48. – P. 18–26.

308. Regulation of alpha 2,3-sialyltransferase expression correlates with conversion of peanut agglutinin (PNA)<sup>+</sup> to PNA<sup>-</sup> phenotype in developing thymocytes / W. Gillespie, J. C. Paulson, S. Kelm [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 268. – P. 3801–804.

309. Griffiths–Chu S. Characterization of immature T cells subpopulations in neonatal blood / S. Griffiths–Chu, J. A. Patterson, C. L. Berger // *Blood.* – 1984. – Vol. 64, № 3. – P. 296–300.

310. New Surface Marker on Mouse Natural Killer Cells: Receptors for Helix pomatia A Hemagglutinin / O. Haller, M. Gildlund, U. Hellstrom [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 1978. – Vol. 8. – P. 765–771.

311. Hammer A. HLA class I expression on the materno–fetal interface / A. Hammer, H. Hutter, G. Dorh // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1997. – Vol. 38. – P. 150–157.

312. Hayakawa S. Effects of paternal lymphocyte immunization on peripheral Th1/Th2 balance and TCR V  $\gamma\delta$  and V repertoire usage of patients with recurrent spontaneous abortion / S. Hayakawa // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2000. – Vol. 43. – P. 107–115.

313. Phenotypic characterization of regulatory T cells in the human deciduas / J. Heikkinen, M. Mottonen, A. Alanen, O. Lassila // *Clin. Exp. Immunol.* – 2004. – Vol. 136, № 2. – P. 373–378.

314. Heller–Harrison R. A. Pepsin-generated type VI collagen is a degradation product of GP140 / R. A. Heller-Harrison, W. G. Carter // *J. Biol. Chem.* – 1984. – Vol. 259, № 10. – P. 6858–6864.

315. Recognition of trophoblasts by  $\gamma\delta$ -T cells / K. Heyborne, Yang-Xin Fu, A. Nelson [et al.] // *J. Immunol.* – 1994. – Vol. 153. – P. 2918–2926.
316. Hill G. R. Host T cells: an innate bridge to the epithelial targets of GVHD / Hill G. R. // *Blood.* – 2005. – Vol. 106, № 2. – P. 393–394.
317. Himba M. Altered humoral immunity during pregnancy in the guinea pig / M. Himba, J. F. T. Griffin // *J. Reprod. Immunol.* – 1987. – Vol. 10. – P. 299–307.
318. Surface activation markers of T lymphocytes role in detection of infection in neonatales / S. Hodge, G. Hodge, R. Flover, P. Han [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology.* – 1998. – Vol, 113, № 1. – P. 33–38.
319. S.  $\gamma\delta$ -T lymphocytes express CD40 ligand and induce isotype switching of B lymphocytes / A. A. Horner, H. Jabara, N. Ramesch, R. Geha // *J. Exp. Med.* – 1995. – Vol. 181. – P. 1239–1244.
320. In vivo cytokine production in murine listeriosis. Evidence for immunoregulation by  $\gamma\delta$ -T cells / B. Hsieh, M. D. Schrenzel, T. Mulvania [et al.] // *J. Immunol.* – 1996. – Vol. 156. – P. 232–237.
321. Cytokine networks in the uteroplacental unit Macrophages as pivotal regulatory cells / D. F. Hunt, R. A. Henderson, J. Shabanowitz [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 1989. – Vol. 16. – P. 1–17.
322. HLA-G and immune tolerance in pregnancy / J. S. Hunt, M. G. Petroff, R. H. McIntire, C. Ober // *The FASEB Journal.* – 2005. – № 19. – P. 681–693.
323. Hunt J. S. Cytokine networks in the uteroplacental unit Macrophages as pivotal regulatory cells / J. S. Hunt // *J. Reprod. Immunol.* – 1989. – Vol. 21. – P. 1261–1263.
324. Hunt J. S. Macrophages in human uteroplacental tissues. A review? / J. S. Hunt // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1989. – Vol. 21. – P. 119–122.
325. Products of lipopolysaccharide-activated macrophages (TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ) but not lipopolyccharide modify DNA synthesis by rat trophoblast cells

exhibiting the 80kDa lipopolysaccharide-binding protein? / J. S. Hunt, M. J. Soares, M-G. Lei [et al.] // *J. Immunol.* – 1989. – Vol. 143. – P. 1606–1613.

326. Hustin J. Histological study of the materno-embryonic interface in spontaneous abortion / J. Hustin, E. Jauniaux, J. P. Schaaps // *Placenta.* – 1990. – Vol. 11. – P. 477–486.

327. Iwahashi M. Increase in the relative level of type V collagen during development and ageing of the placenta / Iwahashi M., A. Ooshima, R. Nakano // *J. Clin. Pathol.* – 1996. – Vol. 49. – № 11. – P. 916–919.

328. CXCL12 expression by invasive trophoblasts induces the specific migration of CD16-human natural killer cells / H. Jacob, V. Ori, G. Debra [et al.] // *Blood.* – 2003. - Vol. 102, №5. – P. 1569–1577.

329. Johnes P. M. Immunology of human placental trophoblast / P. M. Johnes // *Exp. Clin. Immunogenet.* – 1993. – Vol. 10. – P. 118–123.

330. An insight into the dendritic cells at the maternal-fetal interface / K. Juretic, N. Strbo, T. Bogovic Crncic [et al.] // *AJRI.* – 2004. – № 52. – P. 350–355.

331. Human Decidua Contains Potent Immunostimulatory CD83<sup>+</sup> Dendritic Cells / U. Kämmerer, M. Schoppet, A. D. McLellan [et al.] // *Am. J. of Pathology.* – 2000. – Vol. 157. – P. 159–169.

332. Gene Imprinting and Major Histocompatibility Complex Class I Antigen Expression in the Rat Placenta / A. Kanbour-Shakir, X. Zhang, A. Rouleau [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 1990. – Vol. 87. – P. 444–448.

333. Karimu A. L. Architecture of Normal Villous Trees / Karimu A. L., Burton G. L. // *Pathology of the Human Placenta.* – 15 ed. – N. Y. : Springer, 2006. – P. 121–173.

334. Expression of multilectin receptors and comparative FITS-dextran uptake by human dendritic cells / M. Kato, K. T. Neil, D. Fearnley [et al.] // *International Immunology.* – 2000. – Vol. 12, № 11. – P. 1511–1519.

335. Kaufmann P. Anatomy and genesis of the placenta / P. Kaufmann, G. J. Burton // *The Physiology of Reproduction* / eds. : E. Knobil, J. D. Neill. – . 2nd ed. – N. Y. : Raven Press, 1994. – P. 441–484.

336. Selective affinity fractionation of murine cytotoxic T lymphocytes (CTL). Unique lectin specific binding of the CTL associated surface glycoprotein / A. Kimura, H. Wigzell, G. Holmquist [et al.] // *J. of Experimental Medicine*. – 1979. – Vol. 149. – P. 473–484.

337. Synchronous expansion of intermediate TCR cells in the liver and uterus during pregnancy / M. Kimura, H. Hanawa, H. Watanabe [et al.] // *Cell Immunol*. – 1995. – Vol.162. – P.15–25.

338. King A. On the nature and function of human uterine granular lymphocytes? / A. King, Y. W. Loke // *Immunol. Today*. – 1991. – Vol. 12. – P. 432–435.

339. Kisalus L. L. Protein synthesis and secretion in human decidua of early pregnancy / L. L.Kisalus, W. C. Nunley, J. C. Herr // *Biol. Reprod*. – 1987. – Vol. 36. – P. 785–798.

340. Expression of Macrophage Inflammatory Protein-1 $\beta$  in Human Endometrium: Its Role in Endometrial Recruitment of Natural Killer Cells / K. Kitaya, T. Nakayama, T. Okubo [et al.] // *The J. of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1999. – Vol. 88, № 4. – P. 1809–814.

341. Purification, characterization, and in vitro differentiation of cytotrophoblasts from human term placentae / H. J. Kliman, J. E. Nestler, E. Sermasi [et al.] // *Endocrinology*. – 1986. – Vol. 118. – P. 1567–1582.

342. Unaltered Distribution of Laminins, Fibronectin, and Tenascin in Celiac Intestinal Mucosa / M. Korhonen, M. Ormio, E. Robert [et al.] // *J. of Histochemistry and Cytochemistry*. – 2000. – № 48. – P. 1011–1020.

343. Korhonen M. Immunohistochemical Localization of Laminin and Fibronectin Isoforms in Human Placental Villi / M. Korhonen, I. Virtanen // *J. of Histochem. and Cytochem*. – 2001. – № 49. – P. 313–322.

344. Organization and cytochemical features of barrier structures in human placenta / D. E. Korzhevskii, V. A. Otellin, Neokesariiskii [et al.] // *Morfologia*. – 2006. – Vol. 31, № 3. – P. 63–64.

345. A class I antigen, HLA–G is expressed on human trophoblast / S. Kovats, E. K. Main, C. Librach [et al.] // *Science*. – 1990. – Vol. 248. – P. 220–223.

346. Labarrere C. A. Placenta Accreta—Summary of 10 Years: A Survey of 310 Cases / C. A. Labarrere // *Placenta*. – 1988. – Vol. 23. – P. 210–214.

347. Labarrere C. A. Immunohistologic evidence that villitis in human normal term placentas is an immunologic lesion / C. A. Labarrere, J. A. McIntyre, W. P. Faulk // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1990. – Vol. 162, № 2. – P. 515–522.

348. Lala P. K. Interruption of murine pregnancy by activation of antigen–nonspecific killer cells in the endometrium with indomethacin, high dose IL–2 or a combination? / P. K. Lala // *Res. Immunol.* – 1990. – Vol. 141. – P. 159–164.

349. Le Bouteiller P. HLA class I chromosomal region, genes and products: facts and questions / P. Le Bouteiller // *Crit. Rev. Immunol.* – 1994. – Vol. 14. – P. 189–199.

350. Placental HLA–G protein expression in vivo: where and what for / P. Le Bouteiller, C. Solier, J. Proll [et al.] // *Hum. Reprod. Update*. – 1999. – Vol. 5. – P. 223–233.

351. Soluble HLA–G inhibits human dendritic cell–triggered allogeneic T–cell proliferation without altering dendritic differentiation and maturation processes / G. Le Friec, B. Laupèze, O. Fardel [et al.] // *Human Immunology*. – 2003. – Vol. 64, № 8. – P. 752–761.

352. HLA–G–mediated inhibition of antigen–specific cytotoxic T lymphocytes / F.–A. Le Gal, B. Riteau, C. Sedlik [et al.] // *International Immunology*. – 1999. – Vol. 11, № 8. – P. 1351–1356.

353. HLA–E surface expression depends on binding of TAP–dependent peptides derived from certain HLA class I signal sequences / N. Lee, D. R. Goodlett, Ishitani A. [et al.] // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 160. – P. 4951–4960.

354. Expression of beta 1–6–branched N–linked oligosaccharides is associated with activation in human T4 and T8 cell populations / Lemaire S., Derappe C., Michalski J. C. [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 269, № 11. – P. 8069–8074.

355. Librach C. L. 92–kD type IV collagenase mediates invasion of human cytotrophoblasts / C. L. Librach // *J. Cell. Biol.* – 1991. – Vol. 113. – P. 437–449.

356. Ling S. Activation of CD8<sup>+</sup> Regulatory T Cells by Human Placental Trophoblasts / S. Ling, A. R. Jacobs, V. Johnson // *The J. of Immunology.* – 2005. – Vol. 174. – P. 7539–7547.

357. Increased expression of cell surface marker on endometrial  $\gamma\delta$ –T cell receptor intraepithelial lymphocytes induced by the local presence of the sheep conceptus / W. J. Liu, S. L. Gottshall, P. J. Hansen [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1997. – Vol. 37. – P. 199–205.

358. HLA–E bound peptides influence recognition by inhibitory and triggering CD94/NKG2A receptors: preferential response to an HLA–G–derived nonamer / M. Llano, N. Lee, F. Navarro [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 1998. – Vol. 28. – P. 2854–2863.

359. Lobb E. Monoclonal antibodies that block the alpha-4 subunit interfere with this binding, and have been shown to interfere with recruitment of eosinophils and T–cells in the inflamed lung / E. Lobb // *Eur. Respir. J. Suppl.* – 1996. – № 22. – P. 104–108.

360. Characteristics of trophoblast cells migrating from first trimester chorionic villus explants and propagated in culture / J. J. Lysiak, W. J. Liu, S. Andre [et al.] // *Placenta.* – 1995. – Vol. 16, № 5. – P. 413–433.

361. Presence of HLA–G expressing cells modulates the ability of peripheral blood mononuclear cells to release cytokines / M. Maejima, T. Fujii, S. Kozuma [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1997. – Vol. 38. – P. 79–82.

362. Epidermal growth factor binding and distribution in term human placenta? / M. Magid, L. B. Nanney, C. M. Schocheck, L. E. King // *Placenta.* – 1985. – Vol. 6. – P. 519–526.

363. Phenotype-associated lectin-binding profiles of normal and transformed blood cells: a comparative analysis of mannose- and galactose-binding lectins from plants and human serum/placenta / K. K. Mann, S. Andre, H. J. Gabius [et al.] // *Eur. J. Cell Biol.* – 1994. – № 65 (1). – P. 145–151.

364. Marcio Alvares-Silva. Mouse placenta is a major hematopoietic organ / Marcio Alvares-Silva, Patricia Belo-Diambangouaya // *Development.* – 2003. – Vol. 130. – P. 5437–5444.

365. A novel assay for typing Rh antigens in blood-stains using a lectin specific to the bisecting N-acetyl-D-glucosamine side chains of glycoprotein / K. Matsubara, K. Tanabe, A. Akane [et al.] // *J. Immunol methods.* – 1994. – Vol. 173, № 2. – P. 175–180.

366. Distributions of Endometrial NK Cells, B Cells, T Cells, and Th2/Tc2 Cells Fail to Predict Pregnancy Outcome Following Recurrent Abortion / T. Michumata, M. Ogasawara, M. Tsuda [et al.] // *Am. J. Reproductive Immunology.* – 2002. – Vol. 47. – P. 196–199.

367. Immunomorphologic studies of human decidua-associated lymphoid cells in normal early pregnancy / L. Mincheva-Nilsson, V. Baranov, Yeung M. Mo-Way [et al.] // *J. Immunol.* – 1994. – Vol. 152. – P. 2020–2032.

368.  $\gamma\delta$ -T cells of human early pregnancy decidua / L. Mincheva-Nilsson, M. King, S. Hammartstrom [et al.] // *J. Immunol.* – 1997. – Vol. 159. – P. 3266–3277.

369. Department of Immunology, University of Umea, Sweden. Immunomorphologic studies of human decidua-associated lymphoid cells in normalearly pregnancy / L. Mincheva-Nilsson, V. Baranov, M. M. Yeung [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 1988. – Vol. 1, № 3. – P. 143–148.

370. Mincheva-Nilsson L. Pregnancy and gamma/delta T cells: Taging on tne hard gvestation / L. Mincheva-Nilsson // *Reproductive Biology and Endocrinology.* – 2003. – № 1. – P. 1–120.

371.  $\gamma\delta$ -T cells of human early pregnancy decidua: evidence for cytotoxic potency / L. Mincheva-Nilsson, M. King, S. Hammarström [et al.] // *International Immunology*. – 2000. – Vol. 12, № 5. – P. 585–596.

372. Predominance of Th2-promoting dendritic cells in early human pregnancy deciduas / S. Miyazaki, H. Tsuda, M. Sakai, S. Hori // *J. of Leukocyte Biology*. – 2003. – Vol. 74. – P. 514–522.

373. Moffet A. *Biology and Pathology of Trophoblast* / A. Moffet, C. Loke, A. McLaren. – N. Y. : Cambridge university Press. – 2006. – 272 p.

374. Immunologic memory in the placenta: a lymphocyte recirculation hypothesis / J. M. Moore, B. L. Nahlen, A. A. Lal, V. Udhayakumar // *Med. Hypotheses*. – 2000. – Vol. 54, № 3. – P. 505–510.

375. Nanaev A. K. Pregnancy-induced De-differentiation of Media Smooth Muscle Cells in Uteroplacental Arteries of the Guinea Pig is Reversible after Delivery / A. K. Nanaev, A. P. Milovanov, S. P. Domogatsky // *Placenta*. – 1993. – Vol. 21, № 4. – P. 306–312.

376. Nicolaidis K. N. The Role of Immunoglobulins in Neonatal Rhesus Haemolytic Disease / K. N. Nicolaidis // *Biodrugs*. – 2001. – Vol. 15, № 8. – P. 533–541.

377. Mac-1-negative B-1b phenotype of natural antibody-producing cells, including those responding to Gal alpha 1,3Gal epitopes in alpha 1,3-galactosyltransferase-deficient mice / H. Ohdan, K. G. Svenson, H. S. Kruger Grey [et al.] // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 165, № 10. – P. 5518–5529.

378. Evidence of immune tolerance to blood group antigens in a case of ABO-incompatible pediatric liver transplantation / H. Ohdan, W. Znou, Y. Tanaka [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2007. – Vol. 7, № 9. – P. 2190–2194.

379. Glycoconjugates containing N-acetyl-galactosamine expressed mouse uterine natural killer cells used as a selective cells marker / V. A. J. Paffaro, C. M. Haraguchi, P. M. Fonseca [et al.] // *Placenta*. – 1999. – Vol. 20. – P. A 51.

380. Glycoconjugates containing N-acetyl-galactosamine expressed by mouse natural killer used as selective cell marker / V. A. Paffaro, M. Celina,



Haraguchi [et al.] // 8th Meeting of European Placental Group. – IFPA. – 1999. – P.345–350.

381. Parham P. NK Cells and Trophoblast Partners in Pregnancy / P. Parham // JEM. – 2001. – Vol. 8. – P. 951-955.

382. Concanavalin a binding to HIV envelope protein is less sensitive to mutation in glycosylation sites than monoclonal antibody 2G12 / A. Pashov, S. MacLeod, R. Saha [et al.] // Glycobiology. – 2005. – Vol. 315, № 10. – P. 994–1001.

383. Peel S. Granulated metrial gland cells / S. Peel // Advances in Anatomy, Embrilogy and Cells Biology. – 1989. – № 15. – P.1–112.

384. Murine lupus in the absence of alpha beta T cells / S. L. Peng, M. P. Madaio, D. P. Hughes [et al.] // J. Immunol. – 1996. – Vol. 156. – P. 4041–4049.

385. CD94/NKG2A inhibitory receptor complex modulates both anti–viral and anti–tumoral responses of polyclonal phosphoantigen–reactive V 9V  $\gamma\delta$  T lymphocytes / F. Poccia, Cipriani B., Vendetti S. [et al.] // J. Immunol. – 1997. – Vol. 159. – P. 6009–6017.

386. DC–SIGNR, a DC–SIGNR homologue expressed in endothelial cells, binds to human and simsan immunodeficiency viruses and activates infection in trans / S. Pohlmann, E. J. Soilleux, F. Baribaud [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 2001. – Vol. 98 (5). – P. 2670–2675.

387. The role of  $\gamma\delta$ –TCR positive cells in pregnancy / B. Polgar, A. Barakonyi, I. Xynos, J. Szekeres–Bartho // Am. J. Reprod. Immunol. – 1999. – Vol. 41. – P. 239–244.

388. Colony stimulating factor–1 A growth factor for trofoblats / J. W. Pollard, R. J. Arceci, A. Bartocci, E. R. Stanley // The Molecular and Cellular Immunobiology of the Maternal Fetal Interface / eds. : T. G. Wegmann, T. J. Gill. – N.Y., 1990. – P. 457-461.

389. Collagen IV is essential for basement membrane stability but dispensable for initiation of its assembly during early development / E. Pöschl, U.

Schlötzer–Schrehard, B. Brachvogel [et al.] // *Development*. – 2001. – Vol. 131. – P. 1619–1628.

390. Powell T. Neonatal tolerance induction by class II alloantigen activates IL–4–secreting, tolerogen–responsive T cells / T. Powell, J. Stteillein // *J. Immunol.* – 1990. – Vol. 144. – P. 854–862.

391. Specific lectin binding to beta1 integrin and fibronectin on the apical membrane of madin–darby canine kidney cells / J. Praetorius, P. Backlund, A. L. Yergey [et al.] // *J. Membr. Biol.* – 2001. – Vol. 184. – P. 273–281.

392. Negative Regulation of T Cell Activation by Placental Protein 14 Is Mediated by the Tyrosine Phosphatase Receptor CD45 / J. Rachmilewitz, Z. Borovsky, G. Riely [et al.] // *Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 14059–14065.

393. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion / R. Raghupathy, M. Makhseed, F. Azizieh [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2000. – Vol. 15. – P. 713–718.

394. Lymphocyte subpopulation in normal human pregnancy Indian / V. S. Rajvanshi, R. Usha Capoor, R. Shanker [et al.] // *J. Med. Res.* – 1982. – Vol. 73. – P. 519–526.

395. Randal L. Phenotypic and functional characterization of cotton rat (*sigmodon hispidus*) splenocytes separated on nylon wool / L. Randal, D. Lachmsller, R. Lachmsller // *Proceedings of the Oklahoma academy of science*. – 1995. – Vol. 75. – P. 31–37.

396. Raymond W. Redlinea Role of natural killer Cells and Interferon in Placental Development / W. Raymond // *J. Exper. Med.* – 2000. – Vol. 192, № 2. – P. 1–4.

397. Redline R. W. Role of Uterine Natural Killer and Interferon in Placental Development / R. W. Redline // *J.E.M.* – 2000. – Vol. 192. – P. 1–4.

398. Regenstreif L. J. Expression of the c–fms proto–oncogene and of the cytokine, CSF–1, during mouse embryogenesis / L. J. Regenstreif, J. Rossant // *Developmental Biology*. – 1989. – Vol. 133, № 1. – P. 284–294.

399. Reisner Y. Separation of antibody helper and antibody suppressor human T cells by using soybean agglutinin / Y. Reisner, J. W. Chiao, N. Sharon // *J. Natl. Acad. Sci USA.* – 1980. – Vol. 77, № 11. – P. 6778–6782.

400. Robertson S. A. Uterine epithelial cells synthesize granulocyte–macrophage colony–stimulating factor and interleukin–6 in pregnant and nonpregnant mice / S. A. Robertson, G. Mayrhofer, R. F. Seaman // *Biol. Reprod.* – 1992. – Vol. 46. – P. 1069–1079.

401. Rukosyev V. C. Immunohistochemical localization of extracellular matrix in perivillous fibrinoid of normal human term placenta / V. C. Rukosyev, E. I. Fokin, A. P. Milovanov // *Histochemistry and Cell Biology.* – 1989. – Vol. 45. – P. 894–903.

402. Dendritic cells use macropinocytosis and the mannose receptor to concentrate macromolecules in the major histocompatibility complex class II compartment: downregulation by cytokines and bacterial products / F. Sallusto, M. Cella, C. Danieli, A. Lanzavecchia // *J. Exp. Med.* – 1995. – Vol. 182, № 2. – P. 283–288.

403. Lectin and Proteoglycan Histochemistry of Feline Pacinian Corpuscles / K. Sames, Z. Halata, M. Jojovic [et al.] // *J. of Histochemistry and Cytochemistry.* – 2001. – Vol. 49. – P. 19–28.

404. The Cellular Form of Human Fibronectin as an Adhesion Target for the S Fimbriae of Meningitis–Associated *Escherichia coli* / A. Saren, R. Vircola, J. Hacker [et al.] // *J. Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67, № 5. – P. 2671–2676.

405. Saron M. Rapid enrichment of mouse natural killer cells by use of wheat germ agglutinin / M. Saron, P. Trujja–Bachi, J. Guillon // *J. Immunol. Meth.* – 1983. – Vol. 59. – P. 151–158.

406. Decidual and peripheral blood CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases / Y. Sasaki, M. Sakai, S. Miyazaki [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2004. – Vol. 10, № 5. – P. 347–353.

407. Schubert W. Polymyositis, topological proteomics technology and paradigm for cells invasion dynamics / W. Schubert // J. of theoretical Medicine. – 2002. – Vol. 4, № 1. – P. 75–84.

408. In vivo effects of anti-IL-4 monoclonal antibody on neonatal induction of tolerance and on an associated autoimmune syndrome / S. Schurmans, C. Heusser, H. Qin [et al.] // J. Immunol. – 1990. – Vol. 145. – P. 2465–2473.

409. Lectin legand on human dendritic cells and identification of peanut agglutinin positive subset in blood / E. L. Sherbini, B. Hock, D. Fearnlei [et al.] // Cell immunol. – 2000. – № 1. – P. 36–44.

410. No difference in natural killer or natural killer T-cell population, but aberrant T-helper cell population in the endometrium of women with repeated miscarriage / S. Shigeki, E. H. Kato, M. Morikawa [et al.] // Human Reproduction. – 2004. – Vol. 19, № 4. – P. 1018–1024.

411. Differential expression of adhesion and homing molecules by human decidual and peripheral blood lymphocytes in early pregnancy / I. I. Slukvin, V. P. Chernyshov, A. A. Merkulova [et al.] // Cell Immunol. – 1994. – Vol. 158, № 1. – P. 29–45.

412. Crystal structure of a recombinant  $\alpha$ EC domain from human fibrinogen-420 / G. Spraggon, S. J. Applegate, S. J. Everse [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1998. – Vol. 95. – P. 9099–9104.

413. An IgG Monoclonal Antibody against Dictyostelium discoideum Glycoproteins Specifically Recognizes Fuc- $\alpha$ 1, 6GlcNAc $\beta$  in the Core of N-Linked Glycans. Localized expression of core-fucosylated glycoconjugates in human tissues / G. Srikrishna, N. M. Varki, P. C. Newell [et al.] // The American Society for Biochemistry and Molecular Biology. – 1997. – Vol. 272, № 41. – P. 25743–25752.

414. Steinman R. M. Tolerogenic dendritic cells / R. M. Steinman, D. Hawiger, M. C. Nussenzweig // Annu. Immun. Boil. – 2003. – № 21. – P. 685–711.

415. Increased expression of messenger RNA for collagen type I, collagen type III, and fibronectin in myometrium of pregnancy / E. A. Stewart, A. E. Floor, P. Jain, R. A. Nowak // *Obstet Gynecol.* – 1995. – Vol. 86. – P. 417–422.

416. Stewart I. J. The metrial gland is more than a mesometrial lymphoid aggregate of pregnancy a response / I. J. Stewart // *J. Reprod. Immunol.* – 2000. – Vol. 46, № 1. – P. 917–922.

417. Glycosylation Influences the Lectin Activities of the Macrophage Mannose Receptor / Y. Su, T. Bakker, J. Harris [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280. – P. 32811–32820.

418. Anti-idiotypic antibodies to anti-HLA receptors induced by pregnancy / N. Susiu-Foca, E. Reed, C. Rohowsky [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. Usa.* – 1983. – Vol. 80. – P. 830–835.

419. Cell bearing class II MHC antigens in the human placenta and amniochorion / L. Sutton, M. Gadd, D. Y. Mason, C. W. Redman // *Immunology.* – 1986. – Vol. 58, № 1. – P. 23–29.

420. Regulatory role of  $\gamma\delta$ -T cells in uterine intraepithelial lymphocytes in maternal antifetal immune response / T. Suzuki, K. Hiromatsu, Y. Ando [et al.] // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 154. – P. 4476–4484.

421. Macrophage subpopulations and reticulum cells in rat placenta / An immunohistochemical studi / D. C. Van Oostveen, T. K. Van den Berg, J. G. M. C. Damoiseaux, E. P. van Rees // *Cell and Tissue research.* – 1992. – Vol. 268, № 3. – P. 513–519.

422. Wegmann T. G. Fetal protection against abortion / T. G. Wegmann // *Ann. Inst. Pasteur. Immunol.* – 1984. – Vol. 135d. – P. 309–312.

423. Bidirectional cytokine interaction in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? / T. G. Wegmann, H. Lin, L. Guilbert, T. R. Mosmann // *Immunol. Today.* – 1993. – Vol. 14. – P. 353–356.

424. The ability of the murine placenta to absorb monoclonal anti-fetal h-2 K-antibody from the maternal circulation / T. G. Wegmann, T. R. Mosmann, G. A. Carlson [et al.] // *J. Immunol.* – 1979. – Vol. 123. – P. 1020–1023.

425.  $\gamma\delta$ -T cells can recognize nonclassical MHC in the absence of conventional antigenic peptides / B. C. Weintraub, M. R. Jackson, S. M. Hedrick [et al.] // *J. Immunol.* – 1994. – Vol. 153. – P. 3051–3058.

426. Weissman I. Fetal hematopoietic origins of the adult hematolymphoid system / I. Weissman, V. Papaioannou, R. Gardner // In *Cold Spring Harbor Conferences on Cell Proliferation: Differentiation of Normal and Neoplastic Hematopoietic Stem Cells.* – N. Y. : Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1978. – Vol. 5. – P. 33–47.

427. Primary cell clones can be defined phenotypically and functionally as Th1/Th2 cells and illustrate the association of CD4 with Th2 differentiation / Li Wen, D. F. Barber, W. Pao [et al.] // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 160. – P. 1965–1974.

428. Immunochemical and ultrastructural assessment of the nature of the pericellular basement membrane of human decidual cells / U. M. Wewer, M. Faber, L. A. Liotta, R. Albrechtsen // *Lab. Invest.* – 1985. – Vol. 53. – P. 624–633.

429. Williams R. S. Ig G levels in mother-father cord trios. Evidence for a large reduction of maternal Ig G at birth / R. S. Williams, H. Gershjvitz // *Vox. Scand.* – 1979. – Vol. 37. – P. 103–106.

430. Wirsing V. Immunoglobuline und andere Plasmaproteins in der Spatschwangerschaft / V. Wirsing, C. Konig, H. Finder // *Immunol. Infect.* – 1979. – Bd. 3. – S. 89–92.

431. Extrathymic development of V alpha 11 T cells in placenta during pregnancy and their possible physiological role / M. Yamasaki, T. Sasho, H. Moriya [et al.] // *Immunol.* – 2001. – № 15. – P. 7244–7249.

432. CD8<sup>+</sup> T cells in human uterine endometrial lymphoid aggregates: evidence for accumulation of cells by trafficking / G. R. Yeaman, J. E. Collins, M. W. Fanger [et al.] // *Immunology.* – 2001. – Vol. 103, № 3. – P. 399.

433. Zavazava N. Soluble HLA class I molecules induce apoptosis in alloreactive cytotoxic T lymphocytes / N. Zavazava, M. Kronke // *Nat. Med.* – 1996. – Vol. 2. – P. 1005–1010.

434. Zhou M. Expanded cohorts of maternal CD8<sup>+</sup> T-cells specific for paternal MHC class I accumulate during pregnancy / M. Zhou, A.L. Mellor // J. Reprod. Immunol. – 1998. – Vol. 40, № 1. – P. 47–62.