

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК618.177-089.888.11:618.46:618.25:618.36:612.63.031.3

# ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ЗМІН ЕКСПРЕСІЇ ПРОГЕСТЕРОНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ПЛАЦЕНТАРНИХ СТРУКТУР, ПРИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГАХ У ЖІНОК З БАГАТОПЛІДДЯМ ОБУМОВЛЕНИМ ДОПОМІЖНИМИ РЕПРОДУКТИВНИМИ ТЕХНОЛОГІЯМИ

Поладич І. В., Венцківський Б. М.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна  
кафедра акушерства і гінекології №1

**Резюме.** Багатоплідна вагітність належить до гестації високого ступеня ризику, при якій передчасні пологи зустрічаються в 2 рази частіше, ніж при одноплідній вагітності. Гормональні порушення є однією з основних відомих причин, що призводять до невиношування вагітності та передчасних пологів при багатоплідній вагітності обумовленій допоміжними репродуктивними технологіями (ДРТ). Прогестерон та кількості його рецепторів, відіграють важливу роль в збереженні та пролонгації вагітності, що є актуальним науковим напрямком сьогодення. Нами проведено клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності, пологів у жінок з багатоплідною вагітністю обумовленою ДРТ. З метою визначення експресуючої здатності прогестеронових рецепторів, проведено імуногістохімічне дослідження 94 плацент жінок з біхоріальною, біамніотичною двійнею обумовленою ДРТ. В ході проведеного дослідження було виявлено, що жінки з багатопліддям обумовленим ДРТ мають обтяжений соматичний та акушерсько-гінекологічний анамнез, що негативно впливає на наслідки й результат вагітності. Ускладнений перебіг вагітності відображається не лише на характері перебігу пологів, але і на термінах розродження, оскільки передчасні пологи при багатоплідді зустрічаються в 2 рази частіше, ніж при одноплідді. При імуногістохімічному дослідженні плацент, було виявлено найбільшу експресію прогестеронових рецепторів в ядрах децидуальних клітин (45%), що відносяться до материнської структури плаценти від жінок з багатопліддям обумовленим ДРТ. Дані результати, вказують на безсумнівний зв'язок структур плацентарно-ендометріальних взаємовідносин, що є важливим компонентом в доцільності призначення прогестеронової терапії.

**Ключові слова:** передчасні пологи, прогестеронові рецептори, плацента, імуногістохімія, багатоплідна вагітність, допоміжні репродуктивні технології.

**Вступ.** Багатоплідна вагітність актуальна проблема сучасного акушерства, що впевнено зберігає свої позиції серед основних причин акушерських та перинатальних втраг та безперечно належить до гестації високого ступеня ризику, при якій невиношування вагітності та передчасні пологи зустрічаються в 2 рази частіше, ніж при одноплідній вагітності [2,7]. Сьогодні, ми спостерігаємо різке зростання числа багатоплідних вагітностей в усьому світі, переважно за рахунок біхоріальних біамніотичних двійнь та вагітностей, які обумовлені допоміжними репродуктивними технологіями (ДРТ) [1,3]. Прогестерону та кількості його рецепторів належить провідне значення в збереженні та пролонгації вагітності, оскільки науково-дowodено його значення в розвитку передчасних пологів при одноплідді, та практично відсутні дані про його роль при багатоплідній вагітності [4,5,6,8,9,10]. Тому науковий інтерес, представляє питання вивчення концентрації про-

гестерону та кількості його рецепторів у жінок з багатоплідною вагітністю з метою подальшого застосування.

**Мета** – вивчити імуногістохімічні особливості посліду у породіль з біхоріальною біамніотичною двійнею у терміні гестації 24-34 тижні в залежності від способу її настання – спонтанна чи обумовлена ДРТ.

**Матеріали та методи дослідження.** За даними медичної документації (обмінних карт форми № 113/о, історій пологів форми № 096/о) проведено ретроспективний аналіз перебігу біхоріальної біамніотичної багатоплідної вагітності та пологів двійнятами у жінок, госпіталізованих і згодом розроджених на базі Перинатального центру м. Києва за період 2013 – 2015 рік. Відповідно до поставленої мети дослідження, нами було вивчено 94 випадків передчасних пологів (24-36 тижнів) при багатоплідній вагітності, з яких були сформовані три клінічні групи. Першу групу склали 34 породіллі із підтвердженим діагнозом

біхоріальна біамніотична двійня обумовлена ДРТ. Друга група – 32 жінки з самостійним багатопліддям. Для порівняльної оцінки (група контролю) вивчали особливості перебігу вагітності та пологів при одноплідній вагітності у 30 жінок при спонтанному заплідненні.

При імуногістохімічному дослідженні використали – непрямий стрептавидін-пероксидазний метод виявлення рівня експресії рецепторів прогестерону (RP). Розповсюдженість та інтенсивність імуногістохімічної реакції оцінювали, шляхом визначення кількості позитивно зафарбованих ядер клітин на 100 клітин (оцінка у %).

Статистичне опрацювання виконали за допомогою прикладних програм MS Excel 2003 та SigmaPlot 13.0. Вірогідність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням одновибіркового t-критерію Student.

**Результати досліджень та їх обговорення.** В ході проведеного ретроспективного аналізу, нами було встановлено, що вік жінок вагітність яких обумовлена застосуванням ДРТ (ЕКЗ) варіював в межах 25-46 років (88,6%), в порівнянні з віком жінок з самостійним багатопліддям та однопліддям (18-36 років), ( $p < 0,05$ ). При вивченні паритету пологів, нами з'ясовано, що самостійне багатопліддя, частіше виникає у повторно – або багатонароджуючих жінок (56,4% та 32,0% відповідно), у віці старше 26 років. Що стосується груп жінок, багатопліддя яких обумовлено ДРТ, то більшу кількість їх становлять першонароджуючі

– 29 (64,8%), що пояснюється застосуванням ДРТ (ЕКЗ) в пізньому репродуктивному віці.

Перебіг гестаційного процесу та наслідки пологів для матері та плоду багато в чому визначаються соматичним здоров'ям жінки.

Перебіг багатоплідної вагітності, був обтяжений наявністю екстрагенітальної та акушерсько-гінекологічної патології. В ході проведеного дослідження, нами виявлено, що екстрагенітальна патологія була присутня у 78,4 % жінок вагітних внаслідок ДРТ (ЕКЗ), в порівнянні з II групою (24,8%) та контролем (14,6%).

Аналіз гінекологічного анамнезу, виявив що всі жінки з багатопліддям внаслідок ДРТ мали обтяжений гінекологічний анамнез (100%), тоді як в групі з самостійним багатопліддям було 54,2% здорових жінок та 72,6% жінок контрольної групи. Оскільки, саме обтяжений гінекологічний анамнез був однією з причин застосування ДРТ.

Отже, екстрагенітальна патологія, обтяжений гінекологічний анамнез, незадовільні наслідки репродуктивного здоров'я є тим несприятливим фоном для розвитку вагітності, на якому скорочуються або обмежуються можливості адаптаційних механізмів у жінок багатопліддя яких обумовлене ДРТ.

Особливість материнської захворюваності при багатоплідній вагітності обумовленої ДРТ визначається значним зростанням частоти таких акушерських ускладнень, як загроза переривання вагітності та передчасних пологів.

Саме загроза переривання вагітності зустрічається майже з однаковою частотою в жінок I та II групи (23–67,6% та 20–62,75%), в порівнянні з контрольною групою (4–14,3%) ( $p_{1,2} < 0,05$ ).

Незважаючи на те, що прояви загрози передчасних пологів мали місце у 76,2% та 79,5% у вагітних з багатопліддям як спонтанним так і обумовленому ДРТ, це ускладнення було у 2 разів частіше по зрівнянню з контрольною групою (42,1%), ( $p_{1,2} < 0,05$ ).

Ускладнений перебіг вагітності відображається не лише на характері перебігу пологів, але і на термінах розродження.

У всіх жінок з багатоплідною вагітністю, незалежно від способу її запліднення відбулися передчасні пологи в терміні 24–36 тижнів.

Вивчаючи імуногістохімічний аналіз плацентарного бар'єру, нами виявлено найбільшу експресію прогестеронових рецепторів (45%) в ядрах децидуальних клітин (рис. 1), що відносяться до материнської структури плаценти. Також, слід зазначити наявність експресії прогестеронових рецепторів в ствольних ворсинках, в фібробластах і ядрах стінки судин (рис. 2). Мінімальна або відсутня експресія спостерігається в ядрах інших ворсинчастих структур, їх судинах.

Аналіз даних експресії моноклональних антитіл прогестеронових рецепторів в структурах плацент в залежності від терміну гестації виявив найбільшу їх експресію (45%) при ранніх передчасних пологах (24-29

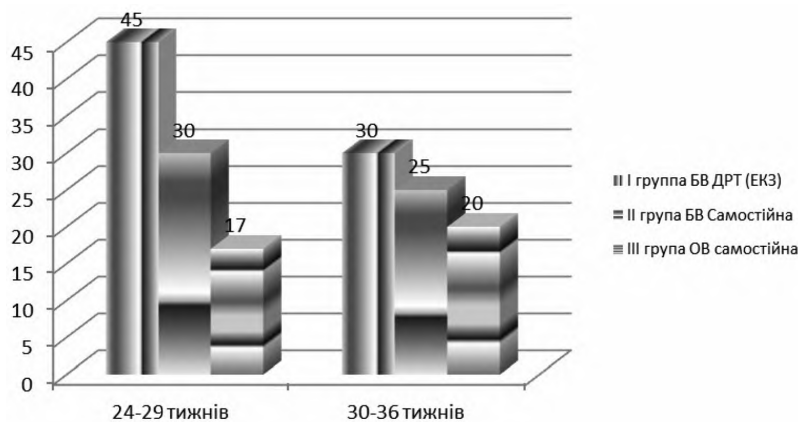


Рис. 1. Експресія рецепторів прогестерону в децидуальних оболонках плаценти, %

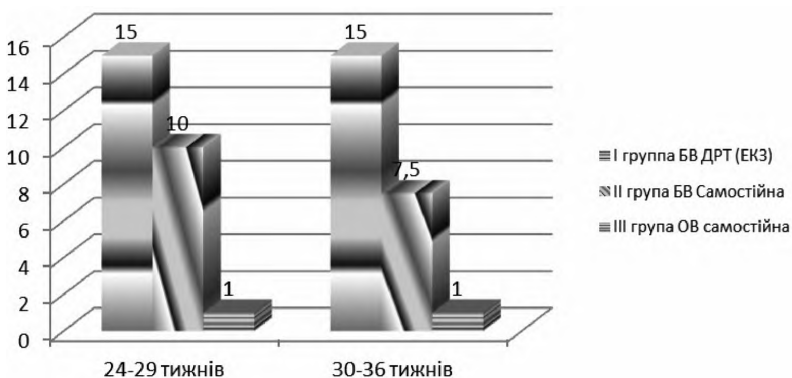


Рис. 2. Експресія рецепторів прогестерону в вневорсинчастому трофобласті плаценти, %

Примітка: \*  $p_{1,2} < 0,05$

Особливості експресії рецепторів прогестерону у ворсинах хоріона, %

Термін гестації	Групи	Ворсини хоріону					
		Стволові ворсини		Проміжні ворсини		Термінальні ворсини	
		судини	строма (фібробласти)	судини	строма (фібробласти)	судини	строма (фібробласти)
24–29 тиж.	I	10–20* очаги 20–30	20–30* очаги 30–40	2–3 5–10	5–10	1–2 2–3	1–2 2–3
	II	5–10	20	0–1	2–5	0–1	0–1
	III	0–5	0–5	0–1	0–1	0–1	0–1
30–36 тиж.	I	10–20* очаги 20–30	20–30*	2–3 5–10	5–10	1–2	1–2
	II	5–10	20–30*	0–1	5–10	0–1	0–1
	III	0–4–5	0–4–5	0–1	0–1	0–1	0–1

Примітка: \*  $p_{III} < 0,05$

тижнів) у жінок з багатоплідною вагітністю, обумовленою застосуванням ДРТ (ЕКЗ), що має достовірну різницю з групою контролю (17%) в даний термін гестації ( $p < 0,05$ ). У жінок зі спонтанним багатопліддям, рівень експресії прогестеронових рецепторів знижений (30%), але не має достовірної різниці з I групою досліджуваних плацент (рис. 1).

Зі збільшенням терміну гестації, спостерігається зниження активності експресії прогестеронових рецепторів, не залежно від способу зачаття та кількості плодів.

**Висновки.** 1. Таким чином, перебіг вагітності та пологів у жінок багатоплідною вагітністю обумовленою ДРТ супроводжується значною кількістю ускладнень, а її наслідки підвищують пренатальні втрати, переважно за рахунок передчасних пологів.

2. Нами вперше було виявлено та вивчено рецептивність плацентарних структур при багатоплідній вагітності в залежності від методу запліднення та терміну гестації 24–36 тижнів, що є надзвичайно важливо при виборі лікувальної тактики, з метою пролонгації вагітності в даній категорії жінок, особливо вагітність яких обумовлено застосуванням ДРТ (ЕКЗ).

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

**Джерела фінансування.** Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бойчук А.Г. Особливості перебігу багатоплідної вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій / Бойчук А.Г., Вакцилок Л.М., Дрогомирецький Л.В., Лобінець В.О., Юнгер В.І. Медико-соціальні проблеми сім'ї, № 4, 2013. С. 5-8.
2. Жарких А.В. Проблема невынашивания при многоплодной беременности / Жарких А.В., Любомирская Е.С., Плотнок В.А., Бабинчук Е.В. Запорожский медицинский журнал. 2013. № 4 (79). С. 78-80.
3. Камінський В.В. Багатоплідна вагітність після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Особливості перебігу вагітностей із самовільною та штучною редукцією ембріонів / В.В. Камінський, А.А. Суханова, Л.І. Воробей [та ін.] // Здоров'я жінчини. – 2009. – № 6 (42). – С. 34-40.
4. Меньшикова В.В. Обеспечение качества лабораторных исследований. Преаналитический этап. – М.: Знание. – 2009. – С. 350.
5. Савельева Г.М., Карева Е.Н., Клименко (Крамаренко) М.П., Каптушева Л.М., Сукновалова М.В. Состояние рецепции женских половых гормонов и эффективность экстракорпорального оплодотворения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии – 2011. – том 10 – №1 – С. 24-28.
6. Сукновалова М.В., Клименко (Крамаренко) М.П., Карева Е.Н. Связывающие свойства рецепторов прогестерона и эстрадиола с Дюфал-

стоном у пациенток включенных в программу экстракорпорального оплодотворения // Вестник Российского государственного медицинского университета. Специальный выпуск – 2011. – №1 – С. 217.

7. Щербина М.О. Багатоплідна вагітність: методичні вказівки для самостійної роботи студентів / упор. М.О. Щербина, І.Ю. Кузьміна, І.Ю. Плахотна. – Харків: ХНМУ, 2015. – 16 с.

8. Gonzalez R. Пренатальне призначення прогестерону для попередження передчасних пологів серед жінок, яким загрожують передчасні пологи. Коментар БРЗ (остання редакція: 1 грудня 2009р.). Библиотека репродуктивного здоровья ВООЗ: Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я.

9. Yasuhiko O., Tomomi S., Taisen I. / Immunocytochemical Localization of Progesterone Receptor in the Reproductive Tract of Adult Female Rats. Biology of reproduction 48, 205-213 (1993).

10. Szekeres-Bartho, J. Progesterone-receptor mediated immunomodulation and anti-abortive effects / J. Szekeres-Bartho // The role of progesterone induced Blocking Factor (PIBF): IX World congress of gynec. Endocrinology. Solvey Pharmaceuticals Satellite Symposium, 4 Dec., 2001.

## REFERENCES

1. Boychuk A.G. (2013) Osoblivosti perebigu bagatoplidnoi vagitnosti pislya zastosuvannya dopomizhnikh reproductive tehnologiy. Boychuk AG, Vakalyuk L.M., Drogomiretsky L.V., Lyubinetz V.O., Junger V.I. Medical sotsialni problemi sim'i, Number 4, p.5-8
2. Zharkikh A.V. (2013) Miscarriage problem in multiple pregnancies Zharkikh A.V. Lubomirskaya ES, VA Carpenter, Babinchuk EV Zaporozhye Medical Journal. Number 4 (79). p. 78-80.
3. Kaminsky V.V. (2009) Bagatoplidna vagitnist pislya zastosuvannya dopomizhnikh reproductive tehnologiy. Osoblivosti perebigu vagitnostey iz samovilnoyu she boxed reduktsiyeyu embrioniv/V.V. Kaminsky, A.A.Suhanova, L.I. Sparrow [that in.] // Women's Health. 2009. № 6 (42). S. 34-40.
4. Menshikov V.V. (2009) Laboratory quality assurance. Preanalytical etap. – М.: Znanie. p.350.
5. Saveliev G.M., Karev E.N., Klimenko (Kramarenko) M.P., Kappusheva L.M., Suknovalova M.V. (2011) State reception of female hormones and effectiveness of in vitro fertilization // Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. Volume 10, №1. p.24-28.
6. Suknovalova M.V. Klimenko (Kramarenko) M.P., Karev E.N. (2011) The binding properties of progesterone and estradiol receptors with Duphaston in patients included in the program of in vitro fertilization // Herald of the Russian State Medical University. Special edition. №1, p.217.
7. Shherbina M.O. Bagatoplidna vagitnist': metodichni vkazivki dlya samostijnoi roboti studentiv / upor. M. O. Shherbina, I. Yu. Kuz'mina, I. Yu. Plahotna. – Harkiv: HNМУ, 2015. P.16.
8. Gonzalez R. (2009) Prenatal prznachennya progesterone for Poperedjennia peredchasnih pologiv Sered zhinok Yakimov zagrozhuuyut peredchasnii canopies. RHL comment (stop redaktsiya 1 breast-2009r.). Biblioteka Reproductive Health Protection WHO: Geneva: Vsesvitnya organizatsiya receptionists HealthProtection.
9. Yasuhiko O., Tomomi S., Taisen I. (2009) Immunocytochemical Localization of Progesterone Receptor in the Reproductive Tract of Adult Female Rats. Biology of reproduction. 48, p.205-213.
10. Szekeres-Bartho, J. Progesterone-receptor mediated immunomodulation and anti-abortive effects / J. Szekeres-Bartho // The role of progesterone induced Blocking Factor (PIBF): IX World congress of gynec. Endocrinology. Solvey Pharmaceuticals Satellite Symposium, 4 Dec., 2001.

**ОСОБЕННОСТИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭКСПРЕССИИ ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПЛАЦЕНТАРНЫХ СТРУКТУР, ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ У ЖЕНЩИН С МНОГОПЛОДИЕМ ОБУСЛОВЛЕННЫМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМИ РЕПРОДУКТИВНЫМИ ТЕХНОЛОГИЯМИ**

*Поладич И.В., Венцковский Б.М.*

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, кафедра акушерства и гинекологии № 1, г. Киев, Украина*

**Резюме:** Многоплодная беременность относится к гестации высокой степени риска, при которой преждевременные роды встречаются в 2 раза чаще, чем при одноплодной беременности. Гормональные нарушения являются одной из основных причин, приводящих к невынашиванию беременности и преждевременных родов при многоплодной беременности обусловленной вспомогательными репродуктивными технологиями (ВРТ). Прогестерон и количество его рецепторов, играют важную роль в сохранении и пролонгации беременности являясь актуальным научным направлением. Нами проведен клинико-статистический анализ течения беременности, родов у женщин с многоплодной беременностью обусловленной ВРТ. С целью определения экспресующей способности прогестероновых рецепторов, проведено иммуногистохимическое исследование 94 плацент женщин с бихориальной, биамниотической двойней обусловленной ВРТ. В ходе проведенного исследования было выявлено, что женщины с многоплодием обусловленным ВРТ имеют отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез, что негативно влияет на последствия и исход беременности. Осложненное течение беременности отражается не только на характере течения родов, но и на сроках родоразрешения, так как, преждевременные роды при многоплодии встречаются в 2 раза чаще, чем при одноплодной беременности. При иммуногистохимическом исследовании плацент, было выявлено наибольшую экспрессию прогестероновых рецепторов в ядрах децидуальных клеток (45%), относящихся к материнской структуры плаценты от женщин с многоплодием обусловленным ВРТ. Данные результаты указывают на несомненную связь структур плацентарно-эндометриальных взаимоотношений, являясь важным компонентом в целесообразности назначения прогестероновой терапии.

**Ключевые слова:** преждевременные роды, прогестероновые рецепторы, плацента, иммуногистохимия, многоплодная беременность, ВРТ.

**FEATURES IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION CHANGES IN PLACENTAL PROGESTERONE RECEPTOR STRUCTURES IN PRETERM LABOR IN WOMEN WITH A MULTIPLE PREGNANCY OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES**

*I.V. Poladich, B.M. Ventskivsky*

*Bogomolets National Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology №1, Kyiv, Ukraine*

**Summary:** Multiple pregnancy refers to the high-risk gestation, at which premature births occur in 2 times more often than in singleton pregnancies. Hormonal disorders are one of the major causes of miscarriage and preterm birth in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technologies (ART). Progesterone and the number of its receptors play an important role in preserving and prolonging pregnancy being relevant scientific direction. We have clinical and statistical analysis of the course of pregnancy, childbirth in women with multiple pregnancies resulting from assisted reproduction. In order to determine the ability of ekspresuyuchshey progesterone receptor, performed immunohistochemical study of 94 women with placenta bihoriolnoy, biamnioticheskoy twins due to VRT. During the study it found that women with a multiple pregnancy due to ART are burdened somatic and obstetric and gynecological history, which had a negative effect on the impact and outcome of pregnancy. Morbidity during pregnancy is not only reflected on the nature of the flow of labor, but also in terms of delivery as well as prematurity with multiple pregnancy occur in 2 times more often than in singleton pregnancies. Immunohistochemical study of placentas was viyavileno greatest expression of progesterone receptors in the nuclei of decidual cells (45%) related to the parent structure of the placenta from women with a multiple pregnancy caused by ART. These results point to a definitive link structures placental endometrial relations, as an important component of the advisability of administering progesterone therapy.

**Key words:** premature labor, progesterone receptors, placenta, immunohistochemistry, multiple pregnancy, ART.