

УДК 618.177:616.433-08:618.21:618.36:576.31
DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12510124>

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АБОРТИВНОГО МАТЕРІАЛУ ТА ПОСЛІДІВ У ЖІНОК З ВИЛІКУВАНИМ БЕЗПЛІДДЯМ НА ТЛІ СИНДРОМУ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ

Носенко О. М., Мартиновська О. В.
Одеський національний медичний університет

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ABORTION MATERIALS AND AFTERBIRTHS IN WOMEN WITH CURED INFERTILITY ON THE BACKGROUND OF HYPERPROLACTINEMIA SYNDROME.

Nosenko O. M., Martynovska O. V.
Odessa National Medical University

Summary/Резюме

The purpose of this work was to determine the morphological features of the gravid endometrium and villous chorion in early pregnancy loss in the first trimester and afterbirths in women of reproductive age with cured infertility due to hyperprolactinemia syndrome. *Materials and methods.* The study included 30 women of the P group of reproductive age with a pregnancy that occurred as a result of the treatment of infertility caused by hyperprolactinemia syndrome. In group P, a histological examination of 8 samples of abortive material from women of group P1 with miscarriages in the period of 5-12 weeks and 22 afterbirths from women of group P2 was performed. Controls were 10 samples of abortive material from healthy women of the K1 group who applied for an artificial termination of pregnancy within 5-12 weeks, and 20 afterbirths from healthy pregnant women without neuroendocrine disorders with a physiological course of pregnancy of the K2 group. Clinical and morphological parallels are considered. *The results.* In the abortive material of women of the P1 group, in all cases, signs of delayed differentiation, vascularization, growth, proliferation of the villous chorion of various degrees, suppression of invasive cytotrophoblast processes, an increase in the volume of fibrinoid in the intervillous space, edema of the villous stroma, and a slowdown in the rate of decidualization of the endometrial stroma were found in all cases, which can be considered the morphological basis of impaired placentation and primary placental dysfunction. In the afterbirths of parturients of the P2 group, in comparison with controls, infarcts of the maternal surface of the placenta, infarcts of its fetal surface, white infarcts, necrotic areas, calcifications, deposits of perivillous fibrinoid, enlarged syncytial nodes, distal hypoplasia of the chorionic villi, increased hydrophilicity in extraplacental fetal membranes, swelling of fibers, loosening of connective tissue, noticeable decrease in the number of fibroblasts. The revealed morphofunctional features of litter formation and development in women with cured infertility against the background of hyperprolactinemia syndrome led to a probable increase in placenta-associated diseases during pregnancy, including placental dysfunction, threat of abortion, polyhydramnios, premature rupture of membranes. Childbirth in the P2 group was premature in 36.36% of women ($p < 0.01$), and term delivery in 63.64% versus 100% in the control group ($p < 0.01$). *Conclusions.* In women with cured infertility on the background of hyperprolactinemia syndrome, an important factor of gestational and obstetric complications is a violation of the differentiation and vascularization of the villous chorion, insufficient cytotrophoblastic invasion, delayed gestational remodeling of the spiral arteries and incomplete decidualization of the

endometrial stroma, abnormal morphofunctional changes in the afterbirth.

Key words: *cured infertility, hyperprolactinemia syndrome, pregnancy, miscarriage, morphology, villous chorion, gravid endometrium, spiral arteries, remodeling, afterbirth, placenta, membranes, placenta-associated diseases, pregnancy outcomes.*

Метою даної роботи стало визначення морфологічних особливостей гравідарного ендометрія й ворсинчастого хоріона при ранній втраті вагітності у першому триместрі та посліду у жінок з вилікуванням безпліддя внаслідок синдрому гіперпролактинемії. *Матеріал та методи.* Дослідження охоплювало 30 жінок групи П з вагітністю, яка настала внаслідок лікування безпліддя, зумовленого синдромом гіперпролактинемії. У групі П проведено гістологічне дослідження 8 зразків абортівного матеріалу від жінок групи П1 з викиднями у терміні 5-12 тижнів та 22 послідів від жінок групи П2. Контролем слугували 10 зразків абортівного матеріалу від здорових жінок групи К1, які звернулися для штучного переривання вагітності у терміні 5-12 тижнів, і 20 послідів від здорових вагітних без нейроендокринних порушень з фізіологічним перебігом вагітності групи К2. Розглянуті клініко-морфологічні паралелі. *Результати.* У абортівному матеріалі жінок групи П1 у всіх випадках були виявлені ознаки затримки диференціювання, васкуляризації, росту, проліферації ворсинчастого хоріону різного ступеня, пригнічення інвазивних процесів цитотрофобласту, збільшенням обсягу фібриноїду у міжворсинчастому просторі, набряку строми ворсин, сповільнення темпів децидуалізації строми ендометрія, що можна вважати морфологічною основою порушення плаценталізації та первинної плацентарної дисфункції. У послідах породіль групи П2 порівняно з контролем статистично вірогідно частіше реєстрували інфаркти материнської поверхні плаценти, інфаркти її плодової поверхні, білі інфаркти, некротизовані ділянки, кальцифікати, депозити периворсинчастого фібриноїду, збільшені синтиціальні вузли, дистальну гіпоплазію ворсин хоріона, підвищення у позаплацентарних плодових оболонках гідрофільності, набухання волокон, розпушування сполучної тканини, помітне зменшення кількості фібробластів. Виявлені морфофункціональні особливості формування та розвитку посліду у жінок з вилікуванням безпліддя на тлі синдрому гіперпролактинемії приводили до вірогідного підвищення плацентаасоційованих захворювань під час вагітності, у тому числі дисфункції плаценти, загрози переривання вагітності, багатоводдя, передчасного розриву плодових оболонок. Пологи у групі П2 були передчасними у 36,36 % жінок ($p < 0,01$), а терміновими – у 63,64 % проти 100 % в контролі ($p < 0,01$). *Висновки.* У жінок з вилікуванням безпліддя на тлі синдрому гіперпролактинемія важливим чинником гестаційних та акушерських ускладнень є порушення диференціювання та васкуляризації ворсинчастого хоріону, недостатність цитотрофобластичної інвазії, затримка гестаційного ремоделювання спіральних артерій та незавершена децидуалізація ендометріальної строми, аномальні морфофункціональні зміни посліду.

Ключові слова: *вилікуване безпліддя, синдром гіперпролактинемії, вагітність, викидень, морфологія, ворсинчастий хоріон, гравідарний ендометрій, спіральні артерії, ремоделювання, послід, плацента, амніон, плацентаасоційовані захворювання, результати вагітності.*

Пролактин (ПРЛ) є нейроендокринним гормоном, який в основному синтезується лактотрофами в аденогіпофізі, але інші позагіпофізарні тканини також здатні виробляти його. Під час вагітності децидуальна оболонка є основним дже-

релом ПРЛ, відіграючи важливу роль у рості плаценти та ангиогенезі. На додаток до материнської децидуальної оболонки, фетальні ворсинки, стовпчасті трофобласти та цитотрофобласти є плацентарними сайтами для експресії ПРЛ

та ПРЛ-рецептора (ПРЛ-Р) [1, 2].

Гіперпролактинемія відіграє вирішальну роль у безплідді, оскільки вона пригнічує вироблення гонадотропін-релізінг-гормону і, таким чином, гонадотропінів гіпофіза [3]. Гіперпролактинемія характеризується ановуляторними циклами, олігоменореєю або аменореєю та недостатністю лютеїнової фази та вражає 15%-20% усіх безплідних жінок [4].

ПРЛ має вирішальне значення для регуляції репродуктивної функції, він посилює стероїдогенний ефект лютеїнізуючого гормону в клітинах гранульози та інгібує інактивацію прогестерону 20-альфа-гідроксистероїддегідрогеназою. Синтез прогестерону гранульозно-лютеїновими клітинами залежить від дії фізіологічних кількостей ПРЛ, і надто високий або занадто низький ПРЛ може пригнічувати синтез прогестерону [5], порушувати функцію жовтого тіла та секрецію прогестерону з потенційним впливом на настання вагітності, імплантацію та плацентажію [3].

Вагітність сприяє унікальному імуноендокринному середовищу завдяки дії різноманітних цитокінів і гормонів, які узгоджено беруть участь у толерантності плода та матері, безперервності вагітності та пологах [6]. Секреція ПРЛ має незамінний вплив на перебіг вагітності [5]. ПРЛ стимулює міграцію та інвазію трофобласта [7]. Крім того, ПРЛ може вести себе як цитокін із тканинспецифічної імунomodуючою активністю [8]. Звісно, що у контексті природної вагітності високі рівні ПРЛ є шкідливими [9].

Не дивлячись на ланку проведених досліджень, присвяченим приватним аспектам патоморфології плаценти при різних гестаційних ускладненнях, залишається мало вивченим питання структурних особливостей гравідарного ендометрія, ворсинчастого хоріону та посліду при відновленні репродуктивної функції у безплідних жінок з синдромом гіперпролактинемії.

Метою даної роботи стало визна-

чення морфологічних особливостей гравідарного ендометрія й ворсинчастого хоріона при втраті вагітності у першому триместрі та посліду у жінок репродуктивного віку з вилікуванням безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії.

Матеріал та методи

Дослідження проводилося на базі Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) з 2021 по 2024 роки і було фрагментом науково-дослідної теми кафедри акушерства та гінекології «Вдосконалення методів профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи жінки із застосуванням новітніх медичних технологій» (№ державної реєстрації 0117U007494). Клінічними базами дослідження були ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса» м. Одеси, ТОВ «Профільна лікарня AIRMED» м. Одеси, КНП «Пологовий будинок № 7» Одеської міської ради. Морфологічні дослідження виконувалися у відділенні дитячої та гінекологічної патології КНП «Одеського обласного патологоанатомічного бюро Одеської міської ради».

Дослідження охоплювало 30 жінок групи П репродуктивного віку з вагітністю, яка настала внаслідок лікування безпліддям, зумовленого синдромом гіперпролактинемії. Проведено гістологічне дослідження 8 зразків абортівного матеріалу від жінок групи П1 з мимовільними викиднями у терміні 5-12 тижнів та 22 послідів від жінок групи П2. У дослідженні не ввійшли вагітні з синдромом гіперпролактинемії на тлі макропролактином та порушень функції щитоподібної залози.

Контролем слугували 10 зразків абортівного матеріалу від здорових жінок групи К1, які звернулися для штучного переривання вагітності у терміні 5-12 тижнів, і 20 послідів від здорових вагітних без нейроендокринних порушень з фізіологічним перебігом вагітності контрольної групи К2.

Термін вагітності розраховували за

датою першого дня останньої менструації та уточнювали за допомогою ультразвукового дослідження.

Отримані посліди зважували, вимірювали товщину плаценти. Зразки абортівного матеріалу та послідів поміщали в нейтральний 10% забуферений розчин формаліну (рН 7,4) і фіксували протягом 24 годин. Після дегідратації шматочки заливали до парафіну за стандартною методикою. На ротаційному мікротомі виводили серійні гістологічні зрізи завтовшки 4 мкм, які потім фарбували гематоксином та еозином за стандартною методикою. Під час світлової мікроскопії оцінювали ступень децидуалізації строми ендометрія, інвазії цитотрофобласта і гестаційного ремоделювання ендометріальних сегментів, тип хоріальних ворсин, стан епітеліального покриву і строми, ступінь васкуляризації, будову плаценти і амніотичних оболонок. Оцінювали перебіг та результати вагітності.

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили за допомогою програми EXCEL. Розраховували середнє арифметичне (M), похибку стандартного відхилення (\pm SEM), t-критерій Ст'юдента, χ^2 -критерій, ставлення шансів (CS), 95% довірчий інтервал [95% ДІ].

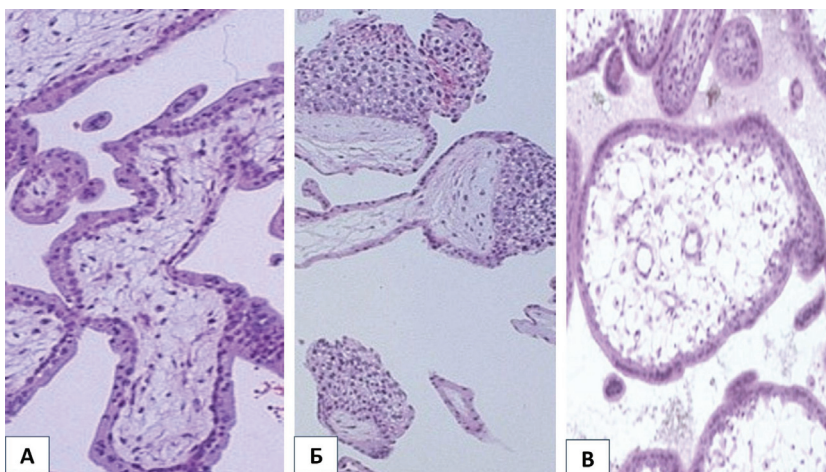


Рис. 1 Мікрофото. Ворсинки хоріона у пацієнок контрольної групи. А – великі вторинні ворсинки хоріона, вкриті двома шарами клітин – цитотрофобластом і синцитіотрофобластом, кровоносні судини у ворсинках не помітні; Б – ворсинки хоріона з проліферувальним синцитіотрофобластом на верхівках; В – третинні ворсинки з екстраембріональним мезобластом у центрі, додатковими ембріональними кровоносними судинами на стадії оточення цитотрофобластом. Н&Е.

Результати та їх обговорення

У здорових жінок контрольної групи КІ, яким зроблено штучний аборт, у зіскрібках порожнини матки визначалися ознаки, що узгоджуються з даними інших авторів [10, 11] щодо загальновідомих структурних компонентів, таких як синцитіотрофобласт, цитотрофобласт (шар Ланганса), мезенхіму та її структурні компоненти, а саме: гемокапіляри, клітини Гофбауера (плацентарні макрофаги), колагенові та ретикулярні волокна, фібробласти в товщі мезенхіми (рис.1).

На 5-6-ому тижні гестації візуалізували вторинні ворсини хоріону з вростанням мезобласту в серцевину ворсинок. Відмінною особливістю третинних ворсинок хоріона на 7-8-ому тижні гестації була наявність в їх сполучнотканинній стромі судин, що формуються, порожніх або заповнених зрілими та незрілими еритроцитами та множинні зони синцитіального брунькування, що свідчили за наявність активної проліферації та розвиток ворсин. Клітинне ремоделювання ворсинчастої плаценти першого триместру потребує складної гомеодинаміки, що включає проліферацію в цитотрофобласті, асоційовану з розвитком синцитіалізації та апоптозу у синцитіотрофобласті [12].

Цитотрофобласти, які швидко проліферують, зливаються, утворюючи багатоядерний синцитіотрофобласт або мігруючий екстраворсинчастий трофобласт [13, 14]. Клітини синцитіотрофобласту, які покривають всю поверхню ворсинок плаценти, виділяють гормони та фактори росту, які регулюють материнське кровопостачання плаценти та сприяють спілкуванню між матір'ю та плодом [15]. Тим часом екстраворсинчас-

тий трофобласт, розташовані на кінчиках закріплюючих (якірних) ворсинок, вторгаються в ендометрій матері та реконструюють маткові спіральні артерії, щоб забезпечити адекватну перфузію плаценти під час вагітності [16]. Клітини мезобласту забезпечують структурну підтримку ворсинок і виробляють компоненти позаклітинного матриксу. Ендотеліальні клітини, які вистилають дрібні кровоносні судини всередині мезобласту, відіграють важливу роль у регуляції кровотоку та постачання кисню плоду, що розвивається [16].

При проведенному дослідженні абортів матеріалу жінок групи П1 у всіх випадках були виявлені ознаки затримки диференціювання, васкуляризації, росту, проліферації ворсинчастого хоріону різного ступеня, пригнічення інвазивних процесів цитотрофобласту, збільшення обсягу фібриноїду у міжворсинчастому просторі, набряку строми ворсин, що можна вважати морфологічною основою порушення плацентарної дисфункції (рис. 2).

У 4 (50,00%) пацієнток групи П1 був діагностований мимовільний викидень у ході, серед яких у двох жінок (25,00%) у терміні 7-8 тижнів і у двох жінок (25,00%) у терміні 9-12 тижнів. У зіскрібках порожнини матки децидуальна тканина мала ознаки балонної дистрофії, невелику кількість вторинних безсудинних ворсин різних розмірів, що розташовувалися по

всій поверхні плодового яйця з переважанням на базальній частині децидуальної оболонки, невелике відкладення міжворсинчастого фібриноїду. Строма безсудинних ворсинок, вкритих одношаровим трофобластом, складалася з набряклої пухкої сполучної тканини з наявністю невеликої кількості відросткових клітин типу фібробластів та гістіоцитів, редукцією ворсинчастого цитотрофобласту (див. рис. 2А, 2Б). Характерною рисою було зниження інвазії цитотрофобласту в спіральні артерії, осередкові фібриноїдні некрози базальної оболонки децидуальної тканини із запальною інфільтрацією лейкоцитами та лімфоцитами.

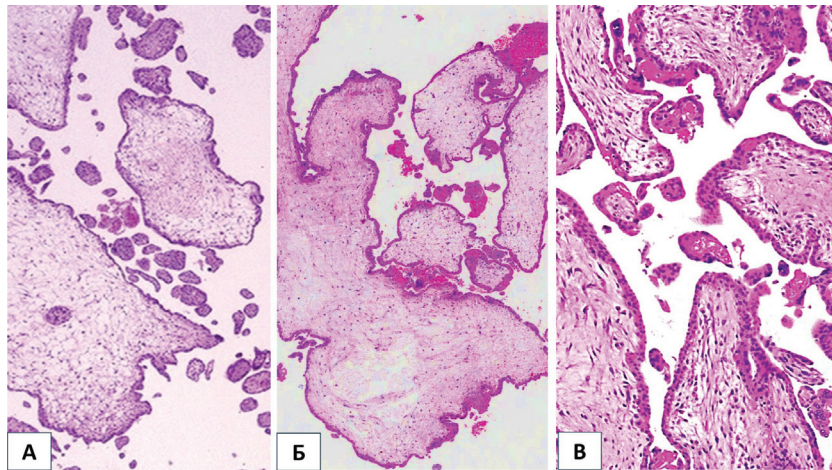


Рис. 2 Мікрофото. Затримка диференціювання, васкуляризації, росту, проліферації ворсинчастого хоріону різного ступеня у жінок групи П1: А – ворсини, вкриті стоншеним одношаровим трофобластом, зі стромою з набряклої пухкої сполучної тканини; Б – безсудинні гідропічні ворсинки з утворенням цистерни та мінімальною трофобластичною проліферацією; В – склероз строми ворсинок хоріона. Н&Е. 36. ×250.

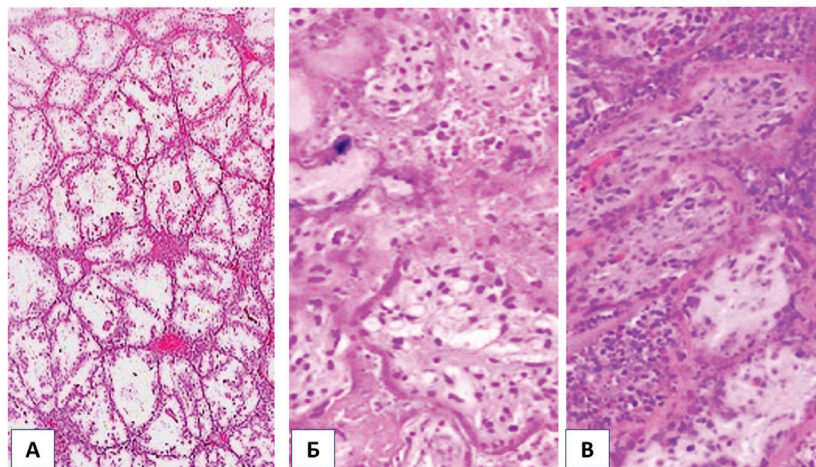


Рис. 3 Мікрофото. А – ендометрій, світлі залози Овербека з псевдососочковими розростаннями циліндричного епітелію; Б – некроз цито- та синцитіотрофобласту, аваскулярні ворсинки та відкладення фібрину навколо ворсинок; В – некротичні ворсинки з лімфогістіоплазмоцитарним інфільтратом навколо. Н&Е. 36. ×250.

Безсудинні ворсини зустрічалися частіше у 2 (25,00%) випадках переривання вагітності у терміні 7-8 тижнів, їх загальна площа була вірогідно вища, ніж аналогічна в групі K1, $- 90756 \pm 489 \text{ мкм}^2$ проти $72\ 355 \pm 692 \text{ мкм}^2$ ($p < 0,01$).

В ендометрії іноді реєстрували світлі залози Овербека та феномен Аріас-Стелли. У просвіт залоз виступали псевдососочкові розростання циліндричного епітелію, що містили повнокровні капіляри (рис. 3А).

У 3 (37,50%) пацієнток групи П1 діагностований викидень, що не відбувся, у термінах гестації 5-6, 7-8 і 11-12 тижнів. У цих випадках спостерігали більш великі вогнища фібриноїдного некрозу децидуальної тканини і гіповаскуляризованих ворсин хоріону з втратою покривного трофобласту, зі зменшеною кількістю плацентарних макрофагів в стромі (див. рис. 3Б). Був виражений набряк стромі ворсинок, лімфогістіоплазмоцитарна інфільтрація, були відсутні залози Овербека та феномен Аріас-Стелли. Зустрічалися групи ворсин з некротизованим трофобластичним епітелієм, заміщеним фібрином з формуванням афункціональних зон (див. рис. 3Б, 3В). Загальна площа гіповаскуляризованих ворсинок була збільшена порівняно з неускладненим перебігом вагітності в аналогічні терміни вагітності в середньому у 1,56 раза. Можливим патогенетичним механізмом порушення васкуляризації ворсинок хоріону було зниження гормонального впливу прогестерону та залежних від нього факторів росту внаслідок гіперпролактинемії.

У 1 (12,50 %) пацієнтки з вагітністю, що не розвивається, у терміні 11-12 тижнів гестації реєстрували велику кількість середніх і великих склерозованих аваскулярних первинних та вторинних ворсин у пухкій сполучнотканинній стромі з невеликою кількістю багатівідросткових фібробластоподібних клітин, повною відсутністю макрофагів Кащенко-Гофбауера. Покривний епітелій ворсин був стоншений та сплющений, місцями

відсутній. У ворсинах третинного типу спостерігали редукцію капілярного русла, набряк та вогнищеві вирости трофобласту. Децидуальна тканина набрякла, з вакуольною трансформацією, переважають малодиференційовані клітини. Спіральні судини слабо виражені з фібриноїдним набуханням їх стінок. Звертала увага повна відсутність вільних інтерстиціальних цитотрофобластів та їх інвазії. Склерозовані ворсини у цьому випадку можна розглядати як результат первинної редукції ембріонального кровообігу у сполученні з запаленням децидуальної оболонки.

У більшості гістологічних препаратів абортивного матеріалу відзначалася наявність ділянок ендометрія з недостатньою гравідарною трансформацією, осередковою децидуоподібною реакцією стромі, поліморфізмом та недорозви́ненням залоз децидуальної оболонки. Були відсутніми ознаки диференціювання мезенхімальних ворсинок хоріону в інші типи – ствові, проміжні незрілі, можливо, внаслідок порушення їх васкуляризації.

Таким чином, у жінок звилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії у першому триместрі вагітності, при ранніх втратах вагітності інвазійний інтерстиціальний потенціал цитотрофобласта був початково знижений внаслідок відсутності або редукції дистальних проліфератів цитотрофобласта в дистальних відділах якірних а- або гіповаскуляризованих та склерозованих ворсин на межі ворсинчастого хоріону. У 5/8 випадках відмічали інвазію цитотрофобласта тільки на рівні поверхневих відділів компактного шару з відкладенням фібриноїду навколо трофобласту. У жодному з випадків мимовільних викиднів не виявлена нідація трофобласта в спонгіозний шар ендометрія. Серед трофобластичних клітин значно рідше, ніж у групі K1, зустрічалися багатоядерні клітини, які є морфологічною ознакою завершення першої хвилі цитотрофобластичної інвазії. Внутрішньосудинна інва-

зія трофобласту з субендотеліальною локалізацією цитотрофобласта виявилася лише у 2 (25 %) зіскрібках ендометрія групи П1. У цих випадках ендотеліальне вистелення було збереженим практично на всьому протязі, клітини цитотрофобласту були поодинокими, відкладення фібриноїду були недостатніми порівняно з контролем. Отримані дані свідчать за відсутність у групі П1 завершеності гестаційного ремоделювання спіральних артерій внаслідок відставання або відсутності активності цитотрофобластичної інвазії.

Проведене дослідження продемонструвало сповільнення темпів децидуалізації стромы ендометрія. У контрольній групі відбувалося достовірне зменшення площі децидуальних клітин з 9-го тижня гестації з диференціюванням їх у епітеліоїдні. За відставання гравідарної перебудови ендометрія у групі П1 свідчила слабка спіралізація ендометріальних артерій у парієтальній децидуальній оболонці.

У всіх зразках абортивного матеріалу від жінок групи П1 у гравідарному ендометрії виявлено лімфогістіоплазмочитарну інфільтрацію, що носила дифузний або осередковий, переважно периваскулярний та/або перигландулярний характер. У складі запального інфільтрату переважали лімфоцити та гістіоцити або поліморфноядерні лейкоцити.

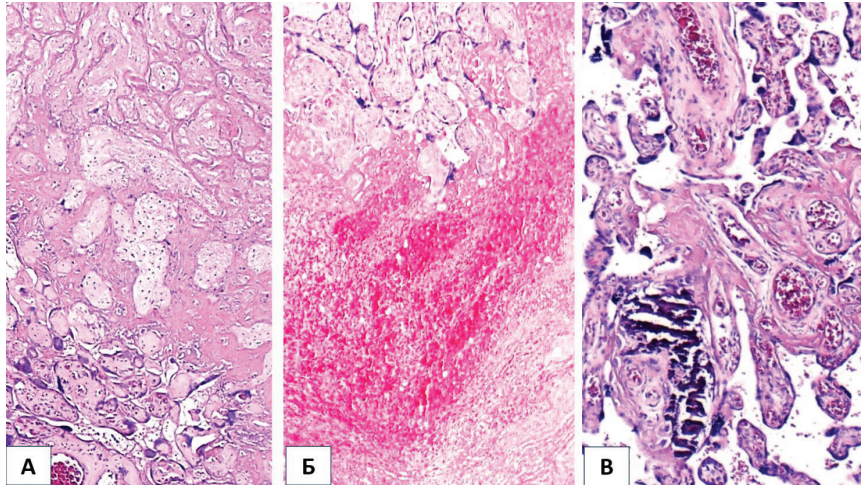


Рис. 4 Мікрофото. А – старий білий інфаркт з некротизованими, позбавленими синцитією, склеєними між собою ворсинами рясним відкладенням фібриноїду, у деяких стовбурових ворсинах відзначається тромбоз судин, у деяких – облітерація судин. По периферії інфаркту реєструються збережені ворсини з наявністю синцитіальних вузликів, різким повнокров'ям та стазом у судинах; Б – червоний інфаркт з міжворсинчастими тромбами з еритроцитів і ниток фібрину, оточений деякою кількістю некротизованих ворсин, замуrowаних у фібрин; В – замуrowані у фібриноїд ворсини із втратою синцитіотрофобласту, відкладенням солей кальцію в стромі. Н&Е, зб. × 30.

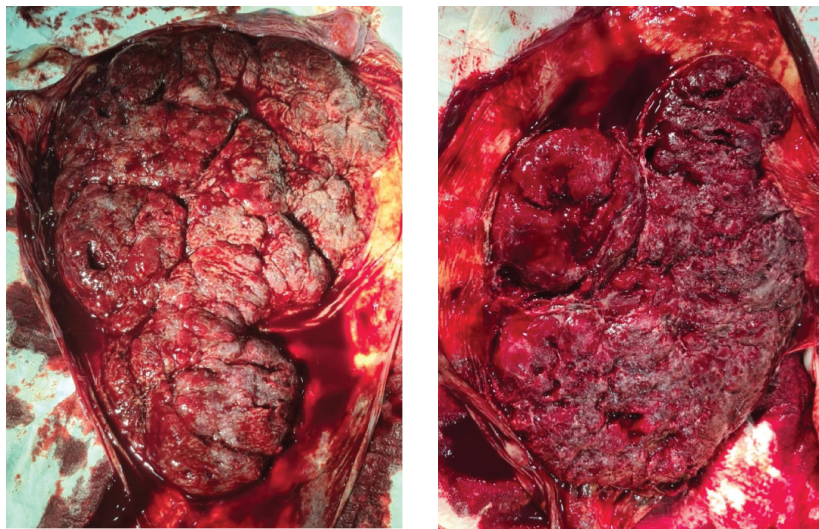


Рис. 5. Плаценти неправильної овальної форми з додатковими долями від породіль з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії.

Проведене гістологічне дослідження послідів від породіль з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії показало достовірні відмінності з послідами від породіль контрольної групи К2 (табл., рис. 4).

Середня маса посліду у групі П2 склала в середньому $481,76 \pm 7,21$ г і була вірогідно меншою за таку в контролі ($508,61 \pm 3,89$ г) ($p < 0,01$). Число породіль з масою посліду менше за 500 г у групі П2 перевищувало таке в контролі в 3,18

раза ($p < 0,01$), а з масою більше 500 г було менше у 2,20 раза ($p < 0,01$). У групі П2 2,20 раза ($p < 0,01$) частіше зустрічалися плаценти товщиною менше за 2 см.

Форма плацент у групах П2 і К2 була переважно овальна, але у групі П2 зустрічалися окремі плаценти листовидної, трикутної, неправильної овальної форми з додатковими долями (рис. 5).

Як видно з таблиці, у плацентах породіль з вилікуванням безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії порівняно з контролем статистично вірогідно частіше реєстрували інфаркти материнської поверхні у 4,09 раза, інфаркти плодової поверхні – у 4,55 раза, білі інфаркти – у 3,33 раза, некротизовані ділянки – у 4,09 раза, кальцифікати – у 8,18 раза, депозити периворсинчастого фібриноїду – у 4,09 раза, збільшені синцитіальні вузли – у 3,64 раза, дистальну гіпоплазію ворсин хоріона у 7,27 раза.

У групі П2 інфаркти в основному були хронічними, у міжворсинчастому просторі зустрічалися старі тромби. Характерним було викривлення і укорочення ворсинчастого дерева, 2/3 ворсин були повнокровними ($p < 0,01$). Було різко збільшено кількість ворсин, позбавлених епітелію та замуrowаних у фібриноїд. За рахунок значного зменшення термінальних ворсин у групі П2 різко зростала частка проміжних і викривлених ворсин, що супроводжувалося зміною топографії поверхні, в окремих ділянках з набряком та деструкцією. Порівняно з контролем зростала кількість склерозованих та набрякових ворсин, збільшувалася кількість

Таблиця

Характеристика послідів від породіль з вилікуванням безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії, n (%)

Показник	Група П2, n = 22	Група К2, n = 20	СШ [95 %ДІ]
Маса посліду ≤ 500 г	14 (63,64) ^{к2}	4 (20,00)	7,0000 [1,7292-28,3367]
Маса посліду > 550 г	8 (36,36) ^{к2}	16 (80,00)	0,1429 [0,0353-0,5783]
Товщина плаценти < 2 см	12 (54,55) ^{к2}	4 (20,00)	4,8000 [1,2074-19,0822]
Інфаркти материнської поверхні	9 (40,91) ^{к2}	2 (10,00)	6,2308 [1,1495-33,7723]
Інфаркти плодової поверхні	5 (22,73)	1 (5,00)	5,5882 [0,5922-52,7325]
Червоні інфаркти	3 (13,64) ^{к2}	0 (0,00)	$p > 0,05$
Білі інфаркти	11 (50,00) ^{к2}	3 (15,00)	5,6667 [1,2836-25,0161]
Некрози	18 (81,82) ^{к2}	4 (20,00)	18,0000 [3,8555-84,0368]
Кальцифікати	9 (40,91) ^{к2}	1 (5,00)	13,1538 [1,4823-116,7300]
Оклюзивні тромби	4 (18,18)	1 (5,00)	4,2222 [0,4301-41,4534]
Периворсинчастий фібриноїд	9 (40,91) ^{к2}	2 (10,00)	6,2308 [1,1495-33,7723]
Збільшені синцитіальні вузли	12 (54,55) ^{к2}	3 (15,00)	6,8000 [1,5373-30,0782]
Дистальна гіпоплазія ворсин плаценти	8 (36,36) ^{к2}	1 (5,00)	9,5000 [1,0710-84,2654]

Примітка. ^{к2} — різниця статистично достовірна з показниками групи К2 ($p < 0,05$).

фібриноїду у міжворсинчастому просторі.

Виявлено суттєві зміни у позаплацентарних плодових оболонках, такі як збільшення гідрофільності, набухання волокон, розпушування сполучної тканини, помітне зменшення кількості фібробластів. У судинах хоріальної пластини та ворсин спостерігався нерівномірний склероз, набряк, проліферація ендотелію, особливо в артеріолах. Відзначалося плазматичне просочування стінок дрібних судин децидуальної оболонки та гіллястого хоріону.

Успішна вагітність залежить від каскаду послідовних і окремих подій, що охоплюють запліднення, імплантацію, децидуалізацію, плацентацію та пологи, кожна з яких є невід'ємною частиною процесу [17, 18]. Ендокринний гомеостаз матері є життєво важливим для успішної вагітності. Ендокринний стрес, у тому числі викликаний гіперпролактинемією, під час вагітності може змінювати доступність поживних речовин від матері до плоду, змінювати фетоплацентарний ріст, репродуктивну функцію і результати вагітності [19]. Виявлені морфофункціо-

нальні особливості формування та розвитку посліду у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії приводили до вірогідного підвищення плацентаасоційованих захворювань під час вагітності у групі П2, у тому числі ми спостерігали ультразвукові та біохімічні ознаки дисфункції плаценти у 68,88 % випадках ($p < 0,01$), загрозу переривання вагітності – у 59,09 % ($p < 0,01$), багатоводдя – у 18,18 % ($p < 0,02$), передчасний розрив плодових оболонок – у 40,91 % ($p < 0,01$), гестаційний цукровий діабет – у 9,09 % ($p > 0,05$), преєклампсію – у 4,55 % ($p > 0,05$). Пологи у групі П2 були передчасними у 36,36 % жінок ($p < 0,01$), а терміновими – у 63,64 % проти 100 % в контролі ($p < 0,01$).

Висновки

Вагітність у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії у першому триместрі супроводжується ознаками первинної плацентарної дисфункції з порушеннями диференціювання та васкуляризації ворсинчастого хоріону, недостатністю цитотрофобластичної інвазії, затримкою гестаційного ремоделювання спіральних артерій та незавершеною децидуалізацією ендометріальної стромы, що може приводити до ранніх втрат вагітності, а пізніше – до плацентаасоційованих захворювань вагітності. Морфофункціональні патологічні особливості подальшого формування та функціонування посліду у II-III триместрах гестації маніфестують статистично значимим збільшенням випадків дисфункції плаценти, загрози переривання вагітності, багатоводдя, передчасного розриву плодових оболонок, передчасних пологів.

Фінансування

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

Висновок комісії по біоетиці

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 2/21 від

08.11.2021), дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень.

Заява про поінформовану згоду

Від пацієнта (-ів) було отримано письмову поінформовану згоду на обробку персональних даних та їх подальше використання.

Заява про доступність даних

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані щодо конкретного пацієнта можуть бути отримані на запит у провідного автора.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

References/Література

1. Binart N. Prolactin and pregnancy in mice and humans / N. Binart // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. – 2016. – Vol. 77(2). – P. 126-7.
2. Immunomodulatory role of decidual prolactin on the human fetal membranes and placenta / Flores-Espinosa P., Múndez I., Irlés C., et al. // *Front. Immunol.* – 2023. – Vol. 14:1212736.
3. Diagnostic workup of endocrine dysfunction in recurrent pregnancy loss: a cross-sectional study in Northeast China / Zhang L., Du Y., Zhou J., et al. // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 14:1215469.
4. Treatment of hyperprolactinemia in women: A Position Statement from the Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations (Febrasgo) and the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) / Benetti-Pinto C. L., Prestes Nóbuc A., Rosa-E-Silva A. C. J. S., et al. // *Arch. Endocrinol. Metab.* – 2024. – 68:e230504.
5. The association between serum prolactin levels and live birth rates in non-PCOS patients: A retrospective cohort study / Xu X., Yang A., Han Y., et al. // *PLoS One*. – 2023. – Vol. 18(11):e0295071.
6. The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation / Napso T., Yong H. E. J., Lopez-Tello J., et al. // *Front Physiol.* – 2018. – Vol. 9:1091.
7. Prolactin stimulates cell migration and invasion by human trophoblast in vitro / Stefanoska I., Jovanović Krivokuča M., Vasilijević S., et al. // *Placenta*. – 2013. – Vol. 34(9). – P. 775-83.
8. Prolactin decreases LPS-induced

- inflammatory cytokines by inhibiting TLR-4/ NFκB signaling in the human placenta / Olmos-Ortiz A, Dйсiга-Gарсна M., Preciado-Martнnez E., et al. // Mol .Hum. Reprod. – 2019. – Vol. 25(10). – P. 660-667.
9. No impact of treated hyperprolactinemia on cumulative live birth rate and perinatal outcomes in in vitro fertilization-embryo transfer / Duan Y., Liu X., Hou W., et al. // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2019. -. Vol. 45(7). – P. 1236-1244.
10. Заставний І. І. Морфофункціональні особливості та роль глікому ворсинок хоріона ембріонів людини, завмерлих внаслідок спорадичного та звичного невиношування вагітності: автореф. дис... кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.03.09 - гістологія, цитологія, ембріологія / І. І. Заставний; ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України. – Івано-Франківськ, 2018. – 21 с.
Zastavnyi I.I. Morphofunctional features and role of the glycome of chorionic villi of human embryos that died due to sporadic and habitual miscarriage: author's review. thesis... candidate of medical sciences (doctor of philosophy) on 14.03.09 - histology, cytology, embryology. Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. Ivano-Frankivsk, 2018. 21 p. [In Ukrainian]
11. Placenta: an old organ with new functions / Khorami-Sarvestani S., Vanaki N., Shojaeian S., et al. // Front Immunol. – 2024. – Vol. 15:1385762.
12. Kar M. Histochemical and morphological examination of proliferation and apoptosis in human first trimester villous trophoblast / Kar M., Ghosh D., Sengupta J. // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22(11). – P. 2814-23.
13. Hemberger M. Mechanisms of early placental development in mouse and humans / Hemberger M., Hanna C. W., Dean W. // Nat. Rev. Genet. – 2020. – Vol. 21(1). – P. 27-43.
14. New era of trophoblast research: integrating morphological and molecular approaches / lo S., Kondoh E., Chigusa Y., et al. // Hum. Reprod. Update. – 2020. – Vol. 26(5). – P. 611-633.
15. Modeling human trophoblast, the placental epithelium at the maternal fetal interface / Horii M., Touma O., Bui T., Parast M. M. // Reproduction. – 2020. - Vol. 160(1). – P.1-11.
16. Generating Functional Multicellular Organoids from Human Placenta Villi / Huang L., Tu Z., Wei L., et al. // Adv. Sci. (Weinh). – 2023. – Vol. 10(26):e2301565.
17. YAP-mediated trophoblast dysfunction: the common pathway underlying pregnancy complications / Lin Q., Cao J., Yu J., et al. // Cell Commun. Signal. – 2023. - Vol.21 (1). – P. 353.
18. New Insights into the Process of Placentation and the Role of Oxidative Uterine Microenvironment / Mendes S., Timyteo-Ferreira F., Almeida H., Silva E. // Oxid. Med. Cell Longev. – 2019. - 2019:9174521.
19. Basak S, Varma S, Duttaroy AK. Modulation of fetoplacental growth, development and reproductive function by endocrine disrupters / Basak S., Varma S., Duttaroy A. K. // Front Endocrinol. (Lausanne). – 2023. – Vol. 14:1215353.

*Вперше надійшла до редакції 11.04.2024 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*