

Плацента як дзеркало вагітності (Огляд літератури)

А.А. Живецька-Денисова, І.І. Воробйова, В.Б. Ткаченко, Вол.В. Подольський, В.Г. Тиха

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Плацента є органом біологічного моніторингу, дзеркалом вагітності, предиктором здоров'я. Успішна імплантація – запорука формування здорової плаценти та, отже, здорового майбутнього покоління. Порушення процесів апоптозу, проліферації у трофобласті, стромальних і ендотеліальних клітинах ворсинчастого хоріона, децидуальній та плодовій оболонках призводять до змін плацентарно-плодових взаємовідносин, а у подальшому – до формування патології. Вивчення плацентарних маркерів невиношування вагітності є новим поглядом на діагностику та перспективним напрямком попередження репродуктивних втрат.

Ключові слова: вагітність, невиношування, плацента, апоптоз, проліферація, CD45, інтерлейкін-22, натуральні кілери (CD56/NCAM-1), TNF- α , фактори росту (VEGF, PIBF, PDGF, PIGF, TGF- β).

Репродуктивне здоров'я є складовою частиною демографічної політики нашої держави, а заходи щодо його покращання – чинниками державотворення в умовах сучасної демографічної ситуації. Перед науковою спільнотою дедалі частіше постає все більше питань, пов'язаних з необхідністю розроблення новітніх технологій діагностики, профілактики та лікування акушерської та перинатальної патології, спрямованих на забезпечення та всебічне сприяння реалізації жіночої функції материнства, починаючи з етапу запліднення до народження здорової дитини.

Невиношування вагітності (НВ) – одна з найважливіших проблем сучасного акушерства. Незважаючи на численні наукові дослідження, частота передчасного переривання вагітності залишається стабільно високою і становить в Україні 15–20% від загальної кількості вагітностей. За даними літератури, 75–80% втрат відбувається у I триместрі вагітності [3, 5, 13, 17, 20, 21, 36]. НВ є мультифакторіальною патологією, розвиток якої залежить від морфофункціонального стану різних систем материнського організму, плідного яйця, певних спадкових факторів та факторів навколишнього середовища [3, 5–9, 15, 19, 23, 25, 26, 37, 38, 40, 46]. Майже у 80% жінок з невиношуванням вагітності виявляють суттєві патологічні зміни імунної та нейроендокринної регуляції, які призводять до порушення адаптаційних механізмів у системі «мати–плацента–плід» [4–6, 11, 12, 16, 18, 25, 27, 50].

Унікальним органом біологічного моніторингу, дзеркалом вагітності, предиктором здоров'я є плацента. Успішна імплантація – запорука формування здорової плаценти та, як наслідок, здорового майбутнього покоління. Успіх імплантації визначає взаємодія зародка з епітелієм матки та готовність ендометрія до імплантації, яка включає в себе високий ступінь розвитку спіральних артерій та високу проліферативну активність. Високий рівень проліферації та клітинної диференціації, низький рівень апоптозу клітин децидуалізованого ендометрія під час імплантації зародка визначають формування повноцінного матково-плацентарного кровообігу [10, 17, 20, 30–33, 36, 45]. Порушення процесів апоптозу, проліферації у цитотрофобласті, синцитіотрофобласті, стромальних і ендотеліальних клітинах ворсинчастого хоріона, децидуальній та плодовій оболонках, позаворсинчастому трофобласті

призводять до змін плацентарно-плодових взаємовідносин, а в подальшому – до формування патології. Ембріо-ендометріальні взаємовідносини є суворо регульованим процесом за участю багатьох систем на аутокринному та паракринному рівнях.

Аналітичний огляд сучасної наукової літератури дозволить оцінити значення фактора некрозу пухлини (TNF- α), загального лейкоцитарного антигену (CD45), натуральних кілерів (CD56+ та NK), інтерлейкіну-22 (IL-22), факторів росту (VEGF, PIBF, PDGF, PIGF, TGF- β), які контролюють процеси проліферації, клітинної диференціації та програмованої клітинної загибелі (апоптоз) [28, 31–35, 41, 43, 48–50]. Вітчизняні та закордонні наукові публікації останніх років присвячені ролі TNF- α , CD45, CD56+ та NK, IL-22, VEGF, PIBF, PDGF, PIGF, TGF- β у розвитку онкопроцесу, доброякісних пухлин репродуктивної системи, інших патологічних станів та соматичних розладів. Досліджень щодо ролі зазначених факторів у розвитку плаценти у нормі і при патології, особливо під час формування НВ, – небагато; вони містять результати пошукового характеру. Плацента є важливим діагностичним об'єктом, наділений високим інформаційним потенціалом [1, 40, 47]. Взаємодія між клітинами децидуальної строми, імунними клітинами і трофобластом регулюється гормональними факторами, цитокінами й хемокінами і є необхідною умовою розвитку плаценти [1, 17, 20, 32, 41, 45, 47, 48]. Поглиблене вивчення матково-плацентарних взаємовідносин дозволить по-новому поглянути на діагностику НВ, а у подальшому – розробити більш ефективні технології профілактики та лікування передчасного переривання вагітності. ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМНУ» є в Україні провідною установою у даній галузі.

Нормальне виконання репродуктивної функції у жінок відбувається завдяки гармонійному функціонуванню імунологічних механізмів [3, 5, 21, 24, 29]. Головною умовою збереження вагітності є імуносупресія, яка реалізується за допомогою цитокінів [5, 6, 24, 29]. Цитокіни – низькомолекулярні білки, які забезпечують інформаційний зв'язок у межах імунної системи між специфічним імунітетом та неспецифічною захисною реакцією організму, між гуморальним (лімфоцитами) та клітинним (фагоцитами) імунітетом, між різними за своєю функцією лімфоцитами. Основну кількість цитокінів синтезують лімфоцити. Цитокіни – диригенти імунних реакцій. За допомогою цитокінів Т-хелпери (лімфоцити, що «упізнають» чужорідний білок) передають команду Т-кілерам (клітини, що знищують чужорідний білок). Аналогічно Т-супресори контролюють функцію Т-кілерів і «переказують» їм інформацію щодо припинення знищення клітин.

Якщо такий зв'язок порушується, загибель клітин (вже власних, а не чужорідних) буде продовжуватися; клітинно-опосередкований імунний відгук буде надто активним. Якщо місцеві захисні реакції є неспроможними – цитокіни діють на системному рівні. Під їхнім впливом на центральну нервову систему змінюється комплекс поведінкових реакцій, відбуваються зміни у продукції більшості гормонів, синтезу білків і складі плазми. Цитокіни здійснюють зв'язок між ен-

докринною, нервовою, кровоносною та імунною системами; залучають ці системи до формування комплексної захисної реакції організму. Цитокини регулюють практично всі етапи гестаційного процесу: імплантацію бластоцисти, формування плаценти, розвиток плода, продукцію гормонів плаценти, апоптоз клітин, дозрівання шийки матки та механізм пологів.

Типовим представником цитокинів, якому належить вагом роль у забезпеченні імунологічної толерантності до плода, є трансформувальний фактор росту бета (ТФР- β ; Transforming Growth Factor beta, TGF- β). TGF- β контролює проліферацію, клітинну диференціацію, міжклітинну кооперацію, ембріональний розвиток, гемопоез, ангиогенез. TGF- β ініціює апоптоз у більшості типів клітин. TGF- β блокуючи процеси проліферації активованих лімфоцитів, забезпечує захист плода від імунного цитолізу за рахунок місцевої імуносупресії – перетворює ефекторні Т-клітини в регуляторні (супресорні) Т-клітини, які викликають імунну/запальну реакцію [43, 49].

Фізіологічна вагітність залежить від переваги протизапальних, не цитотоксичних Th-2-цитокинів (IL-4, IL-5, IL-10, IL-15), які сприяють розвитку трофобласта, контролюють ангиогенез, підвищують продукцію хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), здійснюють імуносупресію [34, 35].

Th-1-цитокини (фактор некрозу пухлини альфа – TNF- α ; IL-2, IL-6, IL-8, IL-12) – прозапальні, цитотоксичні, ембріотоксичні, здатні руйнувати клітини трофобласта, стимулювати діяльність натуральних кілерів (NK) і активувати каскад коагуляції. Надмірна кількість прозапальних цитокинів призводить до активації протромбінази, що зумовлює тромбози, інфаркти трофобласта, його відшарування і, насамкінець, – викидень у I триместрі. За умови збереження вагітності в подальшому формується первинна плацентарна недостатність [2, 3, 5, 19, 23, 50].

Протягом вагітності співвідношення прозапальних/протизапальних цитокинів динамічно змінюється. Прозапальні цитокини, зокрема IL-1 α , переважають на етапі імплантації бластоцисти, що зумовлено локальною активацією медіаторів запалення у відповідь на її проникнення. Для подальшого перебігу вагітності притаманна перевага протизапальних (Th-2), а для розвитку пологів – прозапальних (Th-1) цитокинів. Відміна супресивного впливу Т-клітин розпочинається з 37-го тижня вагітності; водночас відбувається посилення їхнього хелперного ефекту – провісника пологів [3, 5, 6, 29]. Передчасні пологи пов'язані з підвищенням продукції прозапальних цитокинів – TNF- α , IL-1 β , IL-6, які індукують синтез у плаценті простагландинів – тригерів передчасних пологів [2, 3, 5, 6, 39, 42].

На поверхні всіх кровотворних клітин (крім зрілих еритроцитів та їхніх попередників), у тому числі лімфоцитів, відбувається експресія трансмембранної тирозинової протеїнфосфатази С рецепторного типу (Protein tyrosine phosphatase, receptor type, C; PTPRC) – ферменту, який кодується у людини геном PTPRC. Альтернативними назвами цього ферменту є диференційований антиген CD45 або загальний лейкоцитарний антиген (LCA – leukocyte common antigen), який відповідає за імунологічний гомеостаз і виконує важливу роль у процесі імунологічної адаптації плода до материнського організму на ранніх етапах розвитку [28, 29, 39, 48]. CD45 блокує материнські натуральні кілери (NK), тим самим захищає плід від атаки з боку імунної системи матері. CD45 регулює мітотичний цикл, диференціацію та проліферацію клітин, онкогенез. Рівень експресії CD45 є параметром, що визначає функції імунокомпетентних клітин. Зниження експресії CD45 призводить до дефектів позитивної та негативної селекції лімфоцитів; потенціює апоптоз. Механізмом звичного невиношування вагітності при інфікуванні клітин трофобласта вірусом є блокування внутрішньоклітинного транспорту і експресії LCA.

Природні кілери (NK) є частиною системи вродженого клітинного імунітету і великими гранулярними CD3-негативними лімфоцитами, які експресують поверхневу молекулу CD56. Мембранна молекула CD56 є ексклюзивним маркером NK, підвидом імуноглобуліну, визначає NK-клітинну цитотоксичність, полегшує гемofilьну адгезію, задіяна у контактному пригніченні росту і розвитку нервових клітин. Крім NK, вона присутня на ембріональних, м'язових, нервових, епітеліальних клітинах, деяких активованих Т-клітинах. Великі гранулярні лімфоцити CD56 становлять 80% усієї популяції імунних клітин ендометрія під час імплантації ембріона. CD56 відіграють важливу роль в інвазії трофобласта, а саме: регулюють глибину його занурення в тіло матки, знижують імунну відповідь матері, сприяють розвитку толерантності до вагітності за рахунок секреції прогестерон-індукованого блокувального фактора (PIBF) і активації Th-2 щодо видобутку блокувальних антитіл; забезпечують продукцію факторів росту і прозапальних цитокинів, баланс яких відіграє важливу роль при інвазії трофобласта і плацентації [33, 39, 41, 48, 50].

Доведено, що NK-клітини є імунологічним маркером несприятливого початку і розвитку вагітності [1, 18, 33, 39, 50]. Для звичного викидня притаманні висока кількість в активованих лейкоцитів та зменшена кількість CD56+ та NK в децидуальній тканині. Збільшення кількості прозапальних цитокинів чинить пряму ембріотоксичну дію та призводить до гіпоплазії хоріона. За наявності високих концентрацій прозапальних цитокинів зберегти вагітність не вдається; більш низька концентрація цитокинів призводить до розвитку первинної плацентарної недостатності. Функціональна активність NK-клітин може бути критерієм для призначення імуномодельовальної терапії з кінцевою метою – попередження невиношування вагітності. Крім того, NK контролюють ранню фазу розвитку інфекції і здатні знищувати злоякісні, уражені вірусами, мікробами та грибами клітини.

Родзинкою сучасних наукових досліджень є визначення ролі IL-22 під час вагітності. Відомо лише [49], що IL-22 є спорідненим за структурою до родини IL-10; збільшує продукцію прозапальних цитокинів. За своєю біологічною активністю IL-22 дещо нагадує інтерферони- α , - β і - γ . Продукція IL-22 пов'язана з активованими Th-1, клітинами пам'яті фе-нотипу CD45RO, «тучними» клітинами, моноцитами, Т- і В-клітинами, NK-лімфоцитами. Ефекти IL-22 можуть бути протизапальними, захисними або запальними залежно від мікрооточення. Під час запалення IL-22 індукує утворення клітинами печінки білків гострої фази, активує продукцію антимікробних пептидів В-дефензинів клітинами бар'єрного епітелію, впливає на співвідношення Th-1/Th-2, пригнічує продукцію IL-4, призводить до гіперплазії клітин, запобігає пошкодженню тканин. Доведена потенційна захисна роль IL-22 під час запалення у материнсько-плодовому взаємовідношенні. IL-22 контролюють розвиток інфекційних пошкоджень, які призводять до виникнення передчасних пологів [42].

Початок вагітності супроводжується важливим біологічним процесом – ангиогенезом, з яким пов'язані нормальний розвиток судин плаценти та формування матково-плацентарної циркуляції. Головними діючими особами даного процесу є клітини трофобласта і NK. Оскільки плацента є органом, який здійснює транспорт поживних речовин, респіраторних газів та продуктів життєдіяльності між організмами матері і плода, – адекватний плацентарний кровообіг і васкуляризація є головними компонентами нормального функціонування плаценти й джерелом для росту і розвитку плода. Дисфункція процесу ангиогенезу водночас з порушенням процесів проліферації трофобласта, його міграції та інвазії призводять до відхилень у нормальному перебігу гестації [10, 13, 20, 30, 32, 36, 45, 47]. За результатами [32], в експерименті із залученням тварин, у яких

фетальний ріст та/або плацентарний розвиток були порушені, виявлені редукція матково-плацентарного кровообігу і порушення васкуляризації плаценти. Дослідженнями вітчизняних і закордонних науковців доведено, що терапія, спрямована на посилення плацентарного кровообігу, приводить до нормалізації фетального росту [13, 25, 36].

Ангіогенез – це імуноопосередкований процес, пов'язаний з активацією клітин–продуцентів факторів росту (у тому числі імунокомпетентних клітин), необхідних для створення і росту судин [45, 47]. Фактори росту – біологічно активні поліпептиди, що об'єднані у групу трофічних регуляторних субстанцій, які контролюють неоваскуляризацію. Подібно до гормонів, фактори росту мають широкий спектр біологічної дії на клітини – стимулюють або пригнічують мітогенез, хемотаксис, диференціацію. Відомо, що фактори росту є медіаторами як естрогенів, так і прогестерону за рахунок ауто- та паракринної дії, яка сприяє регуляції процесів проліферації та диференціації в ендометрії. Ендометрій під впливом факторів росту трансформується не тільки за рахунок змін його структури, а й за рахунок васкуляризації, що дуже важливо для повноцінної інвазії трофобласта.

Васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF) – потужний ангіогенний білок, гетеродимерний глікопротеїн, продукт клітин різного типу, потенційний мітоген для епітелію судин, який впливає на проникність судин та бере участь у процесах неоваскуляризації в умовах патології. VEGF є одним з найважливіших факторів, який стимулює судинний ріст в яєчниках, забезпечує швидкий ріст капілярів у процесі дозрівання і селекції фолікулів, забезпечує формування та повноцінну функцію жовтого тіла. Пригнічення VEGF може спричинити безплідність за рахунок блокування функції жовтого тіла.

Деякі автори встановили прямий зв'язок між рівнем VEGF та товщиною ендометрія у жінок зі звичним невиношуванням вагітності: чим вищий рівень VEGF у сироватці крові, тим товщі ендометрій, і навпаки [45]. У період імплантації у жінок зі звичною втратою вагітності автори виявили взаємопов'язані події, які відіграють вирішальну роль у патогенезі ранніх втрат вагітності: активацію CD56+, низьку секрецію VEGF та порушення гемодинаміки матки. Інактивація VEGF призводить до загибелі ембріона приблизно на 9-у добу вагітності: внаслідок аномального розвитку кровоносних судин порушуються процеси утворення просвіту судин, їхнє відгалуження та ангіогенез [10, 30, 32, 36].

Роль плацентарного фактора росту (PIGF) і тромбоцитарного фактора росту (PDGF) у патогенезі невиношування вагітності ще не до кінця вивчена і викликає велику зацікавленість у науковців. Відомо [13], що тромбоцитарний фактор росту (PDGF) – потенційний мітогенний поліпептид, який знаходиться у крові людини і бере участь у регуляції процесів гострого запалення, загоєння ран, утворенні рубців. Він є потужним стимулятором репарації тканин. Підвищення продукції PDGF додатково посилює мікроциркуляторні й гемодинамічні порушення, збільшує коагуляційний потенціал, що призводить до порушення процесів плацентації та втрати вагітності.

Плацентарний фактор росту (PIGF) належать до родини VEGF (42% гомології з VEGF). PIGF також гомологічний, хоч і віддалено, родині PDGF. Порівняно з VEGF роль PIGF у утворенні нових судин менш зрозуміла. Відсутність плацентарного фактора у трансгенних мишей не призводить до порушення ангіогенезу ембріонального та постнатального розвитку, однак порушує ангіогенез за наявності патологічних умов. PIGF може посилювати VEGF – індукований ангіогенез і проникність судин. У науковій літературі відсутні дані щодо ролі PIGF у патогенезі ранніх викиднів. У той самий час дефіцит даного фактора асоціюється з формуван-

ням перинатальної патології, що маніфестує під час другої половини гестації. Деякі автори запропонували прогнозувати наслідки вагітності за показниками концентрації PIGF у сироватці крові [13]. У своїх дослідженнях вони встановили, що під час втрати вагітності у сироватці крові відбувається значне зниження концентрації PIGF на тлі підвищення концентрації VEGF. PIGF є раннім прогностичним маркером порушень у системі «мати–плацента–плід».

Імунопатологічні реакції під час гестації й нездатність організму вагітної до адекватної імунної відповіді є чинниками патологічного перебігу вагітності, що можуть спровокувати її переривання у будь-якому терміні [2, 6, 11, 16, 17, 20]. Порушення імунітету є найбільш ранньою ознакою несприятливих змін в організмі під впливом ендогенних і екзогенних факторів. Ризик розвитку патології у плода та новонародженого залежить від ступеня вираженості і характеру змін в імунній системі матері. Надмірна імунна відповідь на чужорідну для жінки антигенну структуру плода може призвести до порушень плацентації, формування та розвитку плода, розвитку акушерських та перинатальних ускладнень [16, 18, 24, 27, 29]. Розглянемо деякі з них.

Зазвичай плацентарна недостатність (ПН) супроводжує практично усі ускладнення вагітності. Частота ПН за наявності преєклампсії становить приблизно 66%, переносування вагітності – 36%, звичного невиношування – 24%, інфікування – 50–60%. Нагадаємо, що ПН формується на етапі імплантації, раннього ембріогенезу і плацентації (до 16 тиж вагітності) під впливом генетичних, ендокринних, інфекційних та інших факторів. Її підґрунтя є порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів фетоплацентарного комплексу (ФПК) на молекулярному, клітинному і тканинному рівнях [1, 18, 19, 23, 27, 32, 33, 47]. Патогенетичними факторами розвитку ПН є порушення збалансованості окисних процесів, кровопостачання, гістоструктури плаценти, розлади імунного гомеостазу. Особливу увагу приділяють порушенням матково-плацентарного кровообігу, пов'язаним зі змінами спіральних артерій [1, 13, 20]. Стан останніх значною мірою визначає інтенсивність матково-плацентарного кровообігу. Розвиток ПН за умов патологічного стану спіральних артерій проходить у декілька етапів. Спочатку розвивається гіпереластичний артеріосклероз спіральних артерій міометрія у ділянці плацентарного майданчика. Надалі порушується процес інвазії трофобласта у дедидуальну оболонку, що є імпульсом до формування аномального матково-плацентарного кровообігу. Змінюються реологічні властивості крові, гемостаз, мікроциркуляція. Як результат – порушуються метаболічна і транспортна функції плаценти, погіршується газообмін і постачання плода живильними і пластичними речовинами. Гальмування кровотоку в артеріях пуповини, погіршення інтраплацентарної оксигенації внаслідок порушення транспорту кисню з міжворсинчастого простору до судин пуповини вважають головними чинниками розвитку дистресу плода.

У разі збереження компенсаторних реакцій у плаценті ПН піддається лікуванню. За цих умов вагітність може закінчитися своєчасними пологоми здоровою дитиною. За інших обставин можлива утробна затримка росту плода [16, 18, 19, 23, 27]. У разі несприятливої акушерської ситуації ПН супроводжується порушенням дихальної функції плаценти і спричинює розвиток дистресу плода. Найбільш тяжкою формою ПН є метаболічна неспроможність плаценти, яка свідчить про виснаження її компенсаторних механізмів і може призвести до утробної загибелі плода.

Як зазначено вище, суттєву роль в імунних взаємодіях є коагуляційних властивостях гестаційного процесу відіграють цитокіни [24, 26, 29, 34, 35, 43]. У плаценті існує збалансована система цитокінового контролю репродуктив-

них процесів, яка функціонує протягом всієї вагітності [1, 47]. Інвазія трофобласта у децидуальну оболонку матки та внутрішню третину міометрія є найважливішим моментом в успішному формуванні плаценти. Одним з відповідальних за цей процес є ІЛ-8, який впливає на індукцію ангиогенезу в місці прикріплення зародка. Підвищення секреції ІЛ-8 у системі «мати–плацента–плід» сприяє підтримці імунологічної толерантності під час вагітності [13, 24, 29].

При невиношуванні вагітності запускається цитокиновий каскад, спричинений локальною зміною концентрації кисню. У перші тижні вагітності плідне яйце розвивається в умовах гіпоксії, що є нормою. Навпаки, ранній початок кровообігу зумовлює оксидантний стрес та переривання вагітності. При цьому секреція ІЛ-6 збільшується майже у два з половиною рази; різко зростає рівень продукції макрофагами прозапальних цитокинів, дію яких пов'язують з відторгненням плода і ініціацією пологової діяльності. У результаті цих процесів відбувається лізис трофобласта або продукування стимуляторів скоротливої активності міометрія – простагландинів $F_{2\alpha}$, E_2 [6, 39, 42, 50].

На сьогодні доведена роль ендogenous прогестерону у попередженні реакції відторгнення плода, а саме: ендogenous прогестерон пригнічує продукування Th-1-цитокинів і зміщує баланс Th-1/Th-2 у бік переваги Th-2 [25,50]. Прогестерон зумовлює секреторну трансформацію ендометрія, готує його до імплантації, сприяє зростанню, розвитку і васкуляризації міометрія, нейтралізує дію окситоцину, знижує синтез простагландинів. Під час взаємодії прогестерону з рецепторами Т-клітини продукують прогестероніндукований блокувальний фактор (PIBF), який впливає на природні кілери (NK), а саме – спрямовує імунну реакцію матері на ембріон у бік менш активних НК. Імунна відповідь матері реалізується за рахунок Th-2-регуляторних цитокинів (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13). У разі недостатньої концентрації прогестерона у сироватці крові або пошкодження його рецепторів продукування PIBF буде недостатнім. У цих умовах імунна відповідь матері реалізується за рахунок Th-1-прозапальних цитокинів (TNF- α , ІЛ-1, ІЛ-6).

Отже, механізм переривання вагітності пов'язаний не тільки з рівнем прогестерону у сироватці крові, але й зі змінами, що відбуваються в ендометрії у результаті порушення процесів секреторної трансформації, зумовлених недостатньою продукцією або неадекватною реакцією органа-мішені на прогестерон. В ендометрії спостерігається недорозвинення залоз, стромі, судин, недостатнє накопичення глікогену, білків, факторів росту, надмірна кількість прозапальних цитокинів, що призводить до неадекватної реакції плідного яйця та викидня [3, 5, 6, 25, 34, 35, 50].

Стероїдні гормони та плацентарний лактоген, які синтезуються фетоплацентарним комплексом, сприяють створенню супресорної домінанті у терміні 8–32 тиж вагітності.

На сьогодні особливу увагу в генезі передчасного переривання вагітності приділяють системі Toll-подібних рецепторів (TLR) – рецепторів вродженого імунітету. TLR – зв'язувальна ланка між вродженою та адаптивною імунною системою [14, 44]. Висока експресія TLR під час вагітності виявлена у каналі шийки матки, трофобласті, плаценті, на-

вколоплідних оболонках, міометрії, де вони вважаються високоспеціалізованим бар'єром, який захищає плід, що розвивається, від інфекції. TLR розпізнають специфічні мікробні компоненти (бактерії, гриби, віруси), активують каскад прозапальних цитокинів, формують колонізаційну резистентність. У разі проникнення через канал шийки матки інфекційний агент призводить до активації Toll-подібних рецепторів (TLR) – молекул, які входять до складу клітинної мембрани лейкоцитів. У результаті відбувається активація усіх функцій, пов'язаних з розвитком фагоцитозу та синтезом низькомолекулярних медіаторів запалення, і групи прозапальних цитокинів. Водночас відбувається викид матриксних металопротеїназ, здатних справляти літичний ефект як на мікроорганізми, так і на сполучнотканинну волокнину. Результатом цих процесів на органному рівні є розм'якшення, вкорочення шийки матки, передчасний вилив навколоплідних вод. Крім того, бактерії продукують фосфоліпази, що сприяють звільненню з клітинних мембран арахідонової кислоти, яка під впливом циклооксигеназ послідовно перетворюється в простагландин, тромбоксан A2, простагландини ($F_{2\alpha}$, E_2). Останні, у свою чергу, впливають на гладком'язові клітини шийки і тіла матки, сприяють дозріванню шийки матки, посилюють скоротливу активність матки, спричиняють спазм судин і локальну ішемію тканин, що зумовлює загрозу та ймовірний розвиток передчасних пологів [14, 22, 44].

ВИСНОВКИ

Отже, головними факторами, що суттєво впливають на перебіг вагітності, є готовність ендометрія до імплантації, проліферативний потенціал, ступінь морфофункціональної диференціації та програмованої загибелі (апоптоз) клітин, гормональний баланс, відсутність або наявність інфекційного чинника. Ембріо-ендометріальні взаємовідносини є суворо регульованим процесом за участю багатьох систем на аутокринному та паракринному рівнях. Формування фетоплацентарних структур зумовлює суттєві зміни в іммунопотентній сфері організму вагітних, спрямовані на імунний захист ембріона/плода від агресії з боку імунної системи матері, яка може призвести до порушень плацентації, формування та розвитку плода. Оскільки плацента є органом, що транспортує поживні речовини, респіраторні гази та продукти життєдіяльності між організмом матері і плода, – адекватний плацентарний кровообіг і васкуляризація є головними компонентами нормального функціонування плаценти та джерелом для росту і розвитку плода, що визначає стан здоров'я майбутнього покоління.

Відхилення у формуванні судинної системи водночас з порушеннями процесів проліферації трофобласта, його міграції та інвазії є універсальними пусковими механізмами патологічного перебігу гестації. Безперечно, плацента є дзеркалом вагітності. Порушення формування плаценти, матково-плацентарного кровообігу можуть стати причиною передчасного переривання вагітності, плацентарної дисфункції, затримки росту плода тощо. Визначення плацентарних маркерів невиношування вагітності є новим поглядом на діагностику та перспективним напрямком попередження репродуктивних втрат.

ворсинчатого хориона, децидуальної і плодної оболонках приводить к нарушению плацентарно-плодных взаимоотношений, формированию патологии. Изучение плацентарных маркеров невынашивания беременности является новым взглядом на диагностику и перспективным направлением предупреждения репродуктивных потерь.

Ключевые слова: беременность, невынашивание, плацента, апоптоз, пролиферация, CD45, интерлейкин-22, натуральные киллеры (CD56/NCAM-1), TNF- α , факторы роста (VEGF, PIBF, PDGF, PIGF, TGF- β).

Плацента как зеркало беременности (Обзор литературы)

А.А. Живецкая-Денисова, И.И. Воробьева, В.Б. Ткаченко, Вл.В. Подольский, В.Г. Тихая

Плацента – уникальный орган биологического мониторинга, зеркало беременности, предиктор здоровья. Успешная имплантация – залог формирования здоровой плаценты и, как результат, здорового будущего поколения. Нарушение процессов апоптоза, пролиферации в трофобласте, стромальных и эндотелиальных клетках

Placenta – mirror of pregnancy (Literature review)

A.A. Zhivetskaya-Denisova, I.I. Vorobyova, V.B. Tkachenko, V.V. Podolskiy, V.G. Tykha

The placenta is a unique body of biological monitoring, mirror pregnancy, predictor of health. Successful implantation is the key to the formation of a healthy placenta and, as a consequence, a healthy future generation. Violation of processes of apoptosis, proliferation

in trophoblast, stromal and endothelial cells of villous horizon, decidua and fetal membranes lead to changes of placental and fetal mutual relations, and to formation of pathology in future. Study of placental markers of miscarriage pregnancy is a new look at a diagnostic and promising direction of prophylactics of reproductive losses.

Key words: miscarriage, placenta, apoptosis, proliferation, CD45, interleukin-22, natural killers (CD56/NCAM-1), TNF- α , growth factors (VEGF, PIBF, PDGF, PIGF, TGF- β).

Сведения об авторах

Живецкая-Денисова Алла Антоновна – Отделение научных проблем невынашивания беременности ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 351-43-72. E-mail: alla.zhivetskaya.denisova@gmail.com

Воробьева Ирина Ивановна – Отделение научных проблем невынашивания беременности ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 311-42-51. E-mail: doctor.irina.v@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6836-5845>

Ткаченко Виктория Борисовна – Отделение внедрения и изучения эффективности современных медицинских технологий в акушерстве и перинатологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 637-14-93

Подольский Владимир Васильевич – Отделение научных проблем невынашивания беременности ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (067) 447-57-99. E-mail: podolskiyvv@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2875-6195>

Тихая Виктория Геннадьевна – Отделение для беременных с акушерской патологией ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (067) 242-62-92

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антипин Ю.Г., Задорожная Т.Д., Парницкая О.И. (2016). Патология плаценты (современные аспекты). Киев: ООО «Атопол»: 127.
2. Батрак Н.В., Малышкина А.И., Крошкина Н.В. (2014). Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. Акушерство и гинекология. 12: 10-14.
3. Вовк І.Б., Кондратюк В.К., Трохимович О.В., Коваленко А.І. (2012). Загроза переривання вагітності в ранні терміни: сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування. Здоровье женщины. 5 (71): 50-56.
4. Воробйова І.І., Живецька-Денисова А.А., Рудакова Н.В., Ткаченко В.Б., Толкач С.М., Наквасюк Т.С. (2017). Особливості місцевого імунітету у жінок з невиношуванням. Перинатологія та педіатрія. 4 (72): 49-53.
5. Воробйова І.І., Живецька-Денисова А.А., Ткаченко В.Б., Рудакова Н.В., Толкач С.М. (2017). Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему. Здоровье женщины. 3 (119): 113-117.
6. Воробйова І.І., Скрипченко Н.Я., Лівшиць Л.А., Живецька-Денисова А.А., Писарева С.П., Ткаченко В.Б., Рудакова Н.В., Толкач С.М., Черненко Т.С. (2016). Імуно-генетичні підходи до діагностики невиношування вагітності як мультифакторіального захворювання (методичні рекомендації). Київ: 30.
7. Воробйова І.І., Скрипченко Н.Я., Ткаченко В.Б., Живецька-Денисова А.А. (2018). Роль молекулярно-генетичних та психосоціальних аспектів

- розвитку невиношування вагітності у жінок української нації. Слово о здоровье. 3 (15): 14-19.
8. Воробйова І.І., Скрипченко Н.Я., Ткаченко В.Б., Живецька-Денисова А.А., Рудакова Н.В., Толкач С.М. (2016). Визначення ролі поліморфізму генів-кандидатів у передчасному перериванні вагітності різних термінів. Перинатологія та педіатрія. 3: 61-65.
9. Воробйова І.І., Скрипченко Н.Я., Ткаченко В.Б., Живецька-Денисова А.А., Рудакова Н.В., Толкач С.М. (2017). Оцінювання ймовірності невиношування вагітності залежно від генетичних характеристик жінки. Слово о здоровье. 6 (12): 20-23.
10. Демченко Н.С., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б. (2012). Патогенез невынашивания беременности: роль сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-A). Уральский медицинский журнал. 11: 26-30.
11. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Свитич О.А., Малушенко С.В., Магомедова А.М. (2016). Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности. Акушерство и гинекология. 7: 5-10.
12. Живецька-Денисова А.А., Воробйова І.І., Ткаченко В.Б., Рудакова Н.В. (2017). Невиношування вагітності: сучасні підходи до діагностики, профілактики та лікування. Перинатологія та педіатрія. 2 (70): 91-98.
13. Зиганшина М.М., Кречетова Л.В., Ванько Л.В., Ходжаева З.С., Мусиенко Е.В., Сухих Г.Т. (2012). Про- и анти-

- ангиогенные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. Часть II. Соотношение про- и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности. Акушерство и гинекология. 4-1: 4-9.
14. Коган Е.А., Гомблевская Н.А., Демуря Т.А., Марченко Л.А., Бурменская О.В., Файзуллина Н.М., Муравьева В.В. (2015). Роль Toll-like рецепторов 2, 4, 9-го типов в эндометрии при хроническом эндометрите. Акушерство и гинекология. 12: 81-88.
15. Крыжановская М.В. (2011). Роль инфекционного фактора в развитии преждевременных родов. Медико-социальные проблемы сит'і. 1 (16): 104-107.
16. Кузьмина И.Ю. (2012). Роль показателей иммунитета беременных для прогноза развития фетоплацентарной недостаточности. Міжнар. мед. журнал. 3(18): 48-50.
17. Лебедева О.П., Пахомов С.П., Ивашова О.Н., Старцева Н.Ю., Чурносоев М.И. (2015). Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета в индукции апоптоза при невынашивании беременности ранних сроков. Акушерство и гинекология. 2: 39-43.
18. Макаренко М.В. (2014). Системная продукция цитокинов и факторов роста при различных формах синдрома задержки роста плода. Клінічна хірургія. 11: 67-70.
19. Путилова Н.В. (2011). Тромбофилии и беременность: прогнозирование перинатальных осложнений и оптимизация тактики ведения. Акушерство и гинекология. 4: 31-35.

20. Семенцова Н.А., Пономарева Ю.Н., Барсанова Т.Г., Зайратьянц О.В. (2012). Нарушение процессов ангиогенеза, апоптоза и пролиферации в тканях плодного яйца и эндометрии при неразвивающейся беременности в I триместре. Клиническая и экспериментальная морфология. 3: 11-16.
21. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. (2010). Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: ООО "Медицинское информационное агентство": 536.
22. Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Свитич О.А. (2016). Клиническое значение Toll-подобных рецепторов в патогенезе преждевременных родов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 1 (15): 35-40.
23. Трифонова Е.А. (2011). Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности. Акушерство и гинекология. 3: 8-15.
24. Хачатрян Н.А., Кречетова Л.В., Тетрашвили Н.К. (2014). Аллоиммунные механизмы привычного выкидыша. Акушерство и гинекология. 5: 3-8.
25. Чечуга С.Б., Ночвина Е.А., Гамарелдин Абдалла Сали. (2012). Патогенетическая терапия невынашивания беременности у женщин с гипергомоцистеинемией и гестагенной недостаточностью. Здоровье женщины. 5: 80-85.
26. Чернобай Л.В., Тищенко А.Н., Лазуренко В.В., Мурызина И.Ю., Юркова О.В. (2016). Роль нарушения цитокинового профиля в снижении фертильности. Міжнародний медичний журнал. 2: 38-43.

27. Щербина Н.А., Юркова О.В., Кузьмина О.А. (2013). Использование показателей иммунитета беременных для прогноза развития фетоплацентарной недостаточности. Таврич. мед.-биол. вестник. 2; 1 (62): 261-263.
28. Юрова К.А., Хазиахматова О.Г., Сохоневич Н.А., Гончаров А.Г., Литвинова Л.С. (2015). Альтернативный сплайсинг молекулы CD45 в механизмах молекулярно-генетического контроля дифференцировки Т-клеток. Российский иммунологический журнал. 2: 186-193.
29. Alijotas-Reig J., Llorba E., Gris J.M. (2014). Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells. Placenta. 35: 241-248.
30. Amirchaghmaghi E., Rezaei A., Moini A., Roghaei M.A., Hafezi M., Afatoonian R. (2015). Gene expression analysis of VEGF and its receptors and assessment of its serum level in unexplained recurrent spontaneous abortion. Cell. J. 4 (16): 538-545.
31. Azizieh F.Y., Raghupathy R.G. (2015). Tumor necrosis factor- α and pregnancy complications: a prospective study. Med. Princ. Pract. 24: 165-170.
32. Binder N.K., Evans J., Gardner D.K., Salamonsen L.A., Hannan N.J. (2014). Endometrial signals improve embryo outcome: functional role of vascular endothelial growth factor isoforms on embryo development and implantation in mice. Human Reproduction and Embryology. 29 (10): 2278-2286.
33. Brooke C. Matson, Kathleen M. Caron. (2014). Uterine natural killer cells as modulators of the maternal-fetal vasculature. Int. J. Dev. Biol. 58: 199-204.
34. Chatterjee P., Chiasson V.L., Bounds K.R., Mitchell B.M. (2014). Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy. Front. Immunol. 27 (5): 253.
35. Cheng S.B., Sharma S. (2015). Interleukin-10: a pleiotropic regulator in pregnancy. Am. J. Reprod. Immunol. 73: 487-500.
36. Cöl-Madendag I., Madendag Y., Altinkaya S.Ö., Bayramoglu H., Danisman N. (2014). The role of VEGF and its receptors in the etiology of early pregnancy loss. Gynecol. Endocrinol. 30 (2): 153-156.
37. Daher S., Mattar R., Gueuvoghlian-Silva B., Torloni M. (2012). Genetic polymorphisms and recurrent spontaneous abortions: an overview of current knowledge. American Journal of Reproductive Immunology. 67 (4): 341-347.
38. Dudareva Iu.A., Gur'eva V.A. (2015). Flow analysis, pregnancy outcomes in the second generation of descendants, ancestors of whom were in the area of radiation exposure. Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk. 36 (5): 157-166.
39. Gomez-Lopez N., StLouis D., Lehr M.A., et al. (2014). Immune cells in term and preterm labor. Cell. Mol. Immunol. 11 (6): 571-581.
40. Gundacker C., Neesen J., Straka E. (2016). Genetics of the human placenta: implications for toxicokinetics. Arch. Toxicol. 90 (11): 2563-2581.
41. Jabrane-Ferrat N., Siewiera J. (2014). The up side of decidual natural killer cells: new developments in immunology of pregnancy. J. Immuno. 141: 490-549.
42. Jones N. M., Holzman C., Friderici K. H., Jernigan K., Chung H., Wirth J. et al. (2010). Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery. American Journal of Reproductive Immunology. 87 (1-2): 82-89.
43. Kajdaniuk D., Marek B., Borgiel-Marek H., Kos-Kudla B. (2013). Transforming growth factor β 1 (TGF β 1) in physiology and pathology. Endokrynol. Pol. 64 (5): 384-396.
44. Krediet T. G., Wiertsema S. P., Vossers M. J., Hoeks S. B., Fleer A., Ruven H. J. et al. (2007). Toll-like receptor 2 polymorphism is associated with preterm birth. Pediatr. 62 (4): 474-476.
45. Okada H., Tsuzuki T., Shindoh H., Nishigaki A., Yasuda K., Kanzaki H. (2014). Regulation of decidualization and angiogenesis in the human endometrium. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 40 (5): 1180-1187.
46. Pogorelova T.N., Linde V.A., Gunko V.O. (2016). The imbalance of metal-containing proteins and free metal ions in the amniotic fluid during fetal growth. Biomed. Khim. 62 (1): 69-72.
47. Shimono A., Imoto Y., Sakamoto H. (2016). An immunohistochemical study of placental syncytiotrophoblasts in neonatal hemochromatosis. Placenta. 48: 49-55.
48. Tilburgs T., Roelen D.L., van der Mast B.J., et al. (2006). Differential distribution of CD4+ CD25bright and CD8+ CD28-T-cells in decidua and maternal blood during human pregnancy. Placenta. 27 (Suppl. A): 47-53.
49. Volpe E., Servant N., Zolinger R. et al. (2008). A critical function for transforming growth factor beta, IL-22 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human Th-17 responses. Nature Immunology. 9: 650-657.
50. Yuan J., Li J., Huang S.Y., Sun X. (2015). Characterization of the subsets of human NK T-like cells and the expression of Th1/Th2 cytokines in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. J. Reprod. Immunol. 110: 81-88.

Статья поступила в редакцию 01.04.2019