

## Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент у породіль із гіперпролактинемією в анамнезі

Т. Д. Задорожна<sup>id</sup> A,D,F, О. В. Коломієць<sup>id</sup> \*B,D, Л. Є. Туманова<sup>id</sup> C,E, С. М. Килихевич<sup>id</sup> B,D

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

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Гіперпролактинемія (ГП) – стійке підвищення рівня пролактину в сироватці крові, найхарактернішим проявом якого є погіршення функції репродуктивної системи. Вагітні з ГП мають чималий відсоток перинатальних ускладнень: загрозу переривання вагітності визначили у 48,4 % пацієнток, у 16,1 % – передчасні пологи. У цих пацієнток часто розвивається плацентарна патологія, що призводить до дистресу плода під час вагітності та в пологах.

**Мета роботи** – дослідити морфологічні й імуногістохімічні зміни у тканинах плацентарного бар'єра, враховуючи експресію пролактину в породіль із гіперпролактинемією в анамнезі.

**Матеріали та методи.** У 30 породіль із безпліддям ендокринного ґенезу в анамнезі, що пов'язане з гіперпролактинемією (1 група), та у 27 здорових породіль без гіперпролактинемії, які не мали безпліддя (2 група, контролю), дослідили морфологічні особливості плацент у гестаційному терміні 39–40 тижнів органометричними, макроскопічними, гістологічними й імуногістохімічними (ІГХ) методами. ІГХ-дослідження виконали в серійних парафінових зрізах відповідно до стандартних протоколів, застосовуючи моноклональні антитіла до пролактину (Rabbit a-Hu Prolactin Monoclonal Antibody (Clone EP 193) master diagnostica, Spain) і систему детекції Thermo scientific (USA).

**Результати.** Маса плаценти породіль із гіперпролактинемією вірогідно не відрізнялася від маси плаценти породіль без гіперпролактинемії. У 22 (73,3 %) породіль із гіперпролактинемією у плаценті виявили парацентральне прикріплення пуповинного канатика, у 4 (13,3 %) жінок – мальформацію судин пуповини, у 7 (23,3 %) – значущий стеноз і закриття просвіту артеріальних судин пуповини. Під час гістологічного дослідження в породіль із гіперпролактинемією визначили вогнищеві потовщення децидуальної оболонки з наявністю в ній фібриноїдних мас ( $n = 18$ , 60 %), мікровиливи та витончення децидуальної оболонки ( $n = 8$ , 26,6 %). У низці спостережень встановили наявність материнських внутрішніх інфарктів із перивілозним відкладанням фібрину, в 12 (40 %) породіль наявні замуrowані фібриноїдом ворсини з заміною епітелію ворсин фібриноїдними масами, у 15 (50 %) жінок – фіброз і колагенізація стовбурових і середніх хоріальних ворсин, у 12 (40 %) породіль – фіброз дрібних ворсин, а також аваскулярні дрібні ворсини. У частині спостережень у термінальних ворсинах спостерігали зменшення кількості синцитіальних вузлів і синцитіокапілярних мембран. Під час ІГХ-дослідження в плаценті породіль із гіперпролактинемією в гестаційному терміні 39–40 тижнів виявили численні вогнища децидуальних клітин із гіперекспресією пролактину в цитоплазмі.

**Висновки.** Морфологічні зміни у плаценті породіль із гіперпролактинемією в анамнезі відрізняються від змін у плаценті породіль без гіперпролактинемії наявністю фокальних судинних змін у децидуальній оболонці з її частковим відшаруванням, внутрішніх інфарктів у материнській частині плаценти, а також наявністю ознак часткових порушень перфузії хоріальних ворсин і вогнищ аваскулярних ворсин у плодовій частині плаценти. У плаценті породіль із гіперпролактинемією імуногістохімічно виявлена тривала вогнищева інтенсивна цитоплазматична експресія пролактину у клітинах децидуальної оболонки, що вказує на розлади синтезу пролактину в організмі та дискоординацію в роботі ендокринної системи.

### Ключові слова:

плацента, імуногістохімія, пролактин.

### Патологія. 2020.

Т. 17, № 3(50).

С. 325-331

### \*E-mail:

[zadorozhnatd2018@gmail.com](mailto:zadorozhnatd2018@gmail.com)

## Morphological and immunohistochemical features of placenta in postpartum women with hyperprolactinemia history

T. D. Zadorozhna, O. V. Kolomiets, L. Ye. Tumanova, S. M. Kylykhevych

Hyperprolactinemia (HP) is a persistent increase in serum prolactin levels, the most typical manifestation of which is a dysfunction of the reproductive system. Pregnant women with HP have a high incidence of perinatal complications; thus, the threat of self-abortion in these women is more than 48.4 %, and in 16.1 % of pregnant women it ends in premature birth. These patients often develop placental abnormalities that lead to fetal distress during pregnancy and childbirth.

**The aim:** to investigate the morphological and immunohistochemical changes in the placental barrier, taking into account the expression of prolactin in postpartum women with a history of hyperprolactinemia.

**Materials and methods.** In 30 puerperas with a history of endocrine infertility associated with hyperprolactinemia (group 1) and in 27 healthy puerperas without hyperprolactinemia and infertility (control group 2), the morphological features of the placentas were studied in the gestational period of 39–40 weeks using organometric, macroscopic, histological and immunohistochemical (IHC) methods. IHC studies were carried out on serial paraffin sections in accordance with standard protocols using monoclonal antibodies to prolactin (Rabbit a-Hu Prolactin Monoclonal Antibody (Clone EP 193) master diagnostica (Spain) and detection system Thermo scientific (USA).

### Key words:

placenta, immunohistochemistry, prolactin.

### Pathologia

2020; 17 (3), 325-331

**Results.** The placenta weight of women in labor with hyperprolactinemia did not differ significantly from the weight of the placenta of women in labor without hyperprolactinemia. In 22 (73.3 %) postpartum women with hyperprolactinemia in the placenta, para-central attachment of the umbilical cord took place, in 4 (13.3 %) patients malformation of the umbilical cord vessels was detected, in 7 (23.3 %) postpartum women significant stenosis and closure of the arterial lumen vessels of the umbilical cord were found. Histological examination of women in labor with hyperprolactinemia identified focal thickening of the decidua with the presence of significant fibrinoid masses ( $n = 18, 60\%$ ), microbleeds and thinning of the decidua ( $n = 8, 26.6\%$  of women in labor). A number of observations revealed the presence of maternal internal infarctions with perivillous fibrin deposition, in 12 (40 %) postpartum women, the presence of fibrinoid-embedded villi with the replacement of the villus epithelium with fibrinoid masses was noted, in 15 (50 %) women fibrosis and collagenization of the stem and middle chorionic villi, fibrosis of small villi and avascular small villi was observed in 12 (40 %) postpartum women. In some observations, a decrease in the number of syncytial nodes and syncytiocapillary membranes was noted in the terminal villi. IHC study of the placenta of postpartum women with hyperprolactinemia in the gestational period of 39–40 weeks revealed multiple foci of decidual cells with overexpression of prolactin in the cytoplasm.

**Conclusions.** Morphological changes in the placenta of postpartum women with hyperprolactinemia in anamnesis differ from changes in the placenta of women without hyperprolactinemia by the presence of focal vascular changes in the decidual membrane with its partial detachment and internal infarctions in the maternal part of the placenta, as well as by the presence of signs of partial perfusion disorders of the fetal foci placenta. In the placenta of women with hyperprolactinemia, immunohistochemical study revealed a long-term focal significant cytoplasmic expression of prolactin in the cells of the decidual membrane, which indicates disorders of prolactin synthesis in the body and discoordination in the work of the endocrine system of women.

**Ключевые слова:**  
плацента,  
иммуногистохимия,  
пролактин.

## Морфологические и иммуногистохимические особенности плацент у родильниц с гиперпролактинемией

Т. Д. Задорожная, Е. В. Коломиец, Л. Е. Туманова, С. Н. Килихевич

**Патология. 2020.**  
**Т. 17, № 3(50).**  
**С. 325-331**

Гиперпролактинемия (ГП) – стойкое увеличение уровня пролактина в сыворотке крови, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы. Беременные с ГП имеют большой процент перинатальных осложнений: угрозу прерывания беременности установили у 48,4 % женщин, у 16,1 % – преждевременные роды. У этих пациенток часто развивается плацентарная патология, которая приводит к дистрессу плода во время беременности и родов.

**Цель работы** – исследовать морфологические и иммуногистохимические изменения в плацентарном барьере с учетом экспрессии пролактина у родильниц с гиперпролактинемией в анамнезе.

**Материалы и методы.** У 30 родильниц с бесплодием эндокринного генеза в анамнезе, связанным с гиперпролактинемией (1 группа), и у 27 здоровых родильниц без гиперпролактинемии и бесплодия (2 группа, контроля) исследованы морфологические особенности плацент в гестационном сроке 39–40 недель органомерическим, макроскопическим, гистологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) методами. ИГХ-исследования выполнены на серийных парафиновых срезах в соответствии со стандартными протоколами, с использованием моноклональных антител к пролактину (Rabbit a-Hu Prolactin Monoclonal Antibody (Clone EP 193) master diagnostica, Spain) и систем детекции Thermo scientific (USA).

**Результаты.** Масса плаценты рожениц с гиперпролактинемией достоверно не отличалась от массы плаценты рожениц без гиперпролактинемии. У 22 (73,3 %) родильниц с гиперпролактинемией в плаценте отмечено парацентральное прикрепление пупочного канатика, у 4 (13,3 %) женщин установлена мальформация сосудов пуповины, у 7 (23,3 %) – значительный стеноз и закрытие просвета артериальных сосудов пуповины. При гистологическом исследовании у рожениц с гиперпролактинемией определили очаговые утолщения децидуальной оболочки с наличием в ней значительных фибриноидных масс ( $n = 18, 60\%$ ), микрокровоизлияния и истончение децидуальной оболочки ( $n = 8, 26,6\%$ ). В ряде наблюдений установлено наличие материнских внутренних инфарктов с перивилллезным отложением фибрина, у 12 (40 %) родильниц обнаружены замурованные фибриноидом ворсины с заменой эпителия ворсин фибриноидными массами, у 15 (50 %) – фиброз и коллагенизация створчатых и средних хориальных ворсин, у 12 (40 %) – фиброз мелких ворсин, а также аваскулярные мелкие ворсины. У части наблюдений в терминальных ворсинах отмечено уменьшение количества синцитиальных узлов и синцитиокапиллярных мембран. При ИГХ-исследовании в плаценте родильниц с гиперпролактинемией в гестационном сроке 39–40 недель наблюдали множественные очаги децидуальных клеток с гиперэкспрессией пролактина в цитоплазме.

**Выводы.** Морфологические изменения в плаценте родильниц с гиперпролактинемией в анамнезе отличаются от изменений в плаценте родильниц без гиперпролактинемии наличием фокальных сосудистых изменений в децидуальной оболочке с её частичной отслойкой, внутренних инфарктов в материнской части плаценты, а также наличием признаков частичных нарушений перфузии хориальных ворсин и очагов аваскулярных ворсин в плодовой части плаценты. В плаценте родильниц с гиперпролактинемией иммуногистохимически обнаружена длительная очаговая интенсивная цитоплазматическая экспрессия пролактина в клетках децидуальной оболочки, что указывает на расстройства синтеза пролактина в организме и дискоординацию в работе эндокринной системы.

Гіперпролактинемія (ГП) – стійке підвищення рівня пролактину в сироватці крові, найхарактернішим проявом якого є погіршення функції репродуктивної системи. У тяжких випадках, коли наявні пролактин-секретувальні пухлини гіпофіза, призводить до неврологічних і нейроофтальмічних порушень [5].

ГП – найпоширеніший гіпофізарний гормональний розлад, який у 25–30 % випадків є причиною порушень менструальної та генеративної функції, може бути причиною безплідності, загалом негативно впливає на якість життя жінок [4]. Вагітні з ГП мають великий відсоток перинатальних ускладнень: загрозу

переривання вагітності визначають у 48,4 % пацієнок із ГП, у 16,1 % – передчасні пологи [3].

У 2016 р. в Україні ухвалений національний консенсус щодо ведення пацієнок із ГП, за яким під час вагітності не рекомендовано вимірювати сироватковий рівень пролактину жінкам із ГП в анамнезі, в цей період здійснюють тільки динамічний клінічний моніторинг з особливим акцентом на неврологічні та нейроофтальмологічні симптоми, як-от головний біль або зміни полів зору [2].

Пролактин – один із гормонів, що крім лактотрофів аденогіпофіза інтенсивно синтезується децидуальними клітинами плаценти під час гестаційного періоду, а поза вагітністю пролактин синтезується в ендометрії [6]. Основною ізоформою гормону є глікований пролактин, продукований насамперед у пізню лютеїнову фазу менструального циклу. Імовірно, пролактин ендометрія відіграє імуномодулювальну роль у процесах імплантації [1].

Експресія пролактину в амніотичному епітелії, в децидуальних клітинах і клітинах цитотрофобласту виявлена імуногістохімічно в 1980-х роках [4,6]. Доведено, що пролактин, який міститься в амніотичній рідині, не пов'язаний з його надходженням із крові жінки [9]. Концентрація гормону в амніотичній рідині в 5–10 разів перевищує його вміст у сироватці крові вагітної [7]. Найважливіша регуляторна функція децидуального пролактину полягає у транспорті води та електролітів через мембрани, так контролюється водний баланс в амніоні [8]. Пролактин амніотичної рідини впливає на синтез сурфактанта в легенях і на абсорбцію кальцію в кишківнику плода. Пролактин, що синтезується децидуальною тканиною, ідентичний за хімічними й імунологічними властивостями гіпофізарному, але, на відміну від останнього, не схильний до інгібувальної дії [10]. Пік вивільнення пролактину в амніотичну рідину припадає на 24 тиждень вагітності [11]. Екстрагіпофізарний пролактин бере також участь в осморегуляції амніотичної порожнини, разом із децидуальним релаксином впливає на скоротливу активність матки в пологах [12,13].

Розвиток плацентарної патології призводить до затримки внутрішньоутробного розвитку та дистресу плода, є основною причиною його антенатальної загибелі [1]. Останніми роками розроблена нова класифікація, що враховує значущість пошкоджень материнської та плодової частин плаценти [1]. Відомості доступної фахової літератури щодо імуногістохімічних досліджень пролактину та особливостей морфологічних змін у плаценті жінок із ГП поодинокі, що зумовлює актуальність порушеної проблеми [10,11].

## Мета роботи

Дослідити морфологічні й імуногістохімічні зміни у тканинах плацентарного бар'єра, враховуючи експресію пролактину у породіль із гіперпролактинемією в анамнезі.

## Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 57 пацієнок віком від 20 до 40 років, яких поділили на 2 групи: перша – 30 породіль із безплідністю ендокринного ґенезу в анамнезі,

що пов'язана з гіперпролактинемією (5 жінок мали мікропролактиноми гіпофіза, виявлені до вагітності; 25 жінок – із функціональною гіперпролактинемією); друга (контрольна) група – 27 здорових породіль без гіперпролактинемії, які не мали безплідності та завагітніли протягом першого року життя без контрацепції. Середній вік вагітних становив 32 роки. Критерії залучення в дослідження: для 1 групи – підтверджена до вагітності гіперпролактинемія (рівень пролактину в сироватці крові 2000–10000 мОд/л (100–500 мг/л) або наявність пролактиноми гіпофізу на МРТ із контрастуванням при рівні пролактину понад 5000 мОд/л (250 мг/л)); для 2 групи – вагітність настала на першому році життя без контрацепції, нормальна гормонограма до вагітності. Пологи в жінок обох груп відбувались як через природні пологові шляхи, так і шляхом кесарських розтинів у термінах вагітності від 35 до 41 тижня. Екстрагенітальну патологію (хронічний пієлонефрит, хронічний гастрит, хронічний гайморит, вузловий зоб, аутоімунний тиреоїдит) мали 20 (66,6 %) жінок першої і 5 (18,8 %) пацієнок другої групи. У першій групі 22 (73,3 %) жінки, у другій – 7 (25,8 %) пацієнок мали різні гестаційні ускладнення: загрозу передчасних пологів, прееклампсію, передчасний розрив плодових оболонок, дистрес плода в пологах, низьку плацентажію, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти.

Пацієнтки, які брали участь у дослідженні, дали інформовану згоду на обробку персональних даних і дослідження плацент після пологів.

Плаценту породіль 1 і 2 груп досліджували в гестаційному терміні 39–40 тижнів. Вивчення морфологічних особливостей плацент породіль передбачало застосування органометричного, макроскопічного, гістологічного й імуногістохімічного методів. Морфологічний аналіз плацент виконали за міжнародною класифікацією пошкоджень плаценти, що схвалена у 2015 р. Амстердамським консенсусом із плаценти [6]. Під час характеристики плацентарних уражень визначали судинні зміни в материнських і плодових частинах плаценти, ознаки порушення перфузії ворсинчастих структур і відшарування децидуальної оболонки.

Мікроскопічні дослідження мікропрепаратів, виготовлених із парафінових блоків і забарвлених гематоксиліном, еозином і за ван Гізеном, виконали на мікроскопі Olympus BX-51 (Японія). Імуногістохімічні дослідження здійснили на серійних парафінових зрізах згідно зі стандартними протоколами, застосовуючи моноклональні антитіла до пролактину (Rabbit anti-human Prolactin Monoclonal Antibody (Clone EP 193) master diagnostic, Spain) та систему детекції Thermo Scientific (USA).

Інтенсивність імуногістохімічної реакції оцінювали в балах: 0 – відсутня цитоплазматична експресія пролактину; 1 – слабка цитоплазматична експресія; 2 – помірна цитоплазматична експресія; 3 – виразна цитоплазматична експресія пролактину.

Статистично результати опрацювали за допомогою стандартного пакета програм Statistica 13.0. Для визначення різниці між відсотковим показником частоти певної ознаки у двох статистичних вибірках використовували критерій Фішера. Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

Таблиця 1. Порівняльна характеристика морфологічних змін у плаценті жінок із гіперпролактинемією в анамнезі (1 група) та породіль без гіперпролактинемії (2 група)

Група обстежених	Значення макроскопічних показників плаценти			Значення гістологічних показників плаценти					
	Маса (г)	зміни в артеріях пуповини	мальформації судин пуповини	децидуальна тканина			ворсини хоріона		
				частк. відшарування	пікноз, апоптоз клітин	мікровиливи	фіброз	аваскулярні ворсини	Фібриноід ворсин
1 (n = 30)	300–600	7 (23,3 %)*	4 (13,3 %)	18 (60,0 %)*	18 (60,0 %)*	8 (26,6 %)*	15 (50,0 %)*	12 (40 %)*	12 (40 %)*
2 (n = 27)	370–475	1 (3,7 %)	0	1 (3,7 %)	2 (7,4 %)	1 (3,7 %)	2 (7,4 %)	1 (3,7 %)	1 (3,7 %)

\*: статистично значущі відмінності за точним критерієм Фішера порівняно з групою 2 (p < 0,05).

## Результати

Під час макроскопічного дослідження встановили, що плаценти породіль із гіперпролактинемією були округлої та овальної форми, не мали додаткових доль. Плодова поверхня плацент гладенька, сірувато-блакитна; плідні оболонки тонкі, сірувато-білого кольору. Маса плаценти породіль із гіперпролактинемією вірогідно не відрізнялася від маси плаценти породіль без гіперпролактинемії (табл. 1). У породіль із гіперпролактинемією виявляли зміни в судинних структурах пуповини. Так, у 22 (73,3 %) породіль із гіперпролактинемією прикріплення пуповинного канатика у плаценті парacentральне, у 3 (26,7 %) – центральне. У 4 (13,3 %) осіб виявлена мальформація судин пуповини як сплетіння аномальних судин зі звивистими розширеннями та звуженнями їхніх просвітів (рис. 1, табл. 1). У 7 (23,3 %) випадках у пуповині виявили артеріальні судини з різким звуженням і закриттям просвіту, вогнищевим набряком стінки судин, а також вогнища нерівномірного набряку вартонових драглів (табл. 1).

Під час гістологічного дослідження в породіль із гіперпролактинемією виявили судинні зміни в материнських і плодових частинах плаценти, ознаки порушення перфузії ворсинчастих структур, а також відшарування децидуальної оболонки. У 18 (60 %) плацент породіль із гіперпролактинемією встановили порушення кровообігу вогнищевого характеру: часткове відшарування децидуальної оболонки (рис. 2, табл. 1), яке визначають як плацентарне материнське порушення перфузії. У 8 (26,6 %) плацент виявлені мікровиливи та витончення децидуальної оболонки з розширенням та повнокров'ям її судин. У 18 (60 %) плацент породіль із гіперпролактинемією визначили вогнищеві потовщення децидуальної оболонки з наявністю в ній чималих фібриноїдних мас і різким набряком строми, а також пікноз та апоптоз децидуальних клітин.

Під час гістологічного дослідження ворсинчастого хоріона плацент породіль із гіперпролактинемією в низці спостережень виявили материнські внутрішні інфаркти з перивілозним відкладанням фібрину (рис. 3) (за міжнародною класифікацією пошкоджень плаценти Амстердамського консенсусу з плаценти [6]) та ділянками зближених ворсин. Виявлені зміни зменшують судинну перфузійну здатність плаценти.

У 15 (50 %) плацентах жінок із гіперпролактинемією у стовбурових ворсинах і ворсинах середнього калібру виявляли фіброз і колагенізацію ворсин (табл. 1). У 12 (40 %) плацентах породіль із гіперпролактинемією спостерігали фіброз дрібних ворсин

(можливо, внаслідок місцевої гіпоксії), аваскулярні дрібні ворсини (табл. 1), що нерівномірно та хаотично розташовані у плацентарній тканині поряд із типовими термінальними гілками. У частині спостережень у термінальних ворсинах виявили зменшення кількості синцитіальних вузлів і синцитіокапілярних мембран, що складаються з синцитіотрофобласта ворсин, ендотелію синусоїдних капілярів і локалізованої між ними базальної мембрани.

У 12 (40 %) плацентах породіль із гіперпролактинемією наявні замурані фібриноїдом ворсини із цитотрофобластом, що проліферує, в яких епітелій ворсин повністю або частково замінений фібриноїдними масами (табл. 1).

Відомо, що саме децидуальна тканина є провідною в утворенні пролактину. Враховуючи виявлені істотні гістологічні зміни в децидуальній тканині, здійснили імуногістохімічне дослідження експресії пролактину у плацентарних тканинах у жінок із гіперпролактинемією в анамнезі та у плацентах здорових жінок. У плаценті породіль із гіперпролактинемією в гестаційному терміні 39–40 тижнів виявили численні вогнища децидуальних клітин із гіперекспресією пролактину в цитоплазмі, яку оцінили 3 балами (рис. 4); наявні також вогнища децидуальних клітин без цитоплазматичної експресії пролактину.

За результатами гістологічних досліджень, у плаценті породіль без гіперпролактинемії гістоархітектоніка ворсинчастого дерева характеризувалася пропорційним розгалуженням, достатньою зрілістю ворсин і характерною щільністю ворсинок у міжворсинчастому просторі. Будова ворсинок у 24 (89,9 %) плацентах відповідала гестаційному терміну 39–40 тижнів (рис. 5). Під час імуногістохімічного дослідження у плаценті жінок без гіперпролактинемії в гестаційному терміні 39–40 тижнів наявна слабка (оцінена 1 балом) експресія пролактину в цитоплазмі поодиноких децидуальних клітин (рис. 6).

## Обговорення

У плаценті жінок із гіперпролактинемією з доношеною вагітністю (39–40 тижнів гестації) встановлені значущі патологічні зміни: фокальні судинні зміни в децидуальній оболонці з частковим її відшаруванням, наявність у плаценті внутрішніх інфарктів, – які свідчать про важливу роль материнських факторів у патогенезі. Ці патологічні зміни можуть бути причиною внутрішньоутробної гіпоксії плода.

У вагітних із гіперпролактинемією виявили також зміни плодових структур плаценти: ознаки частко-

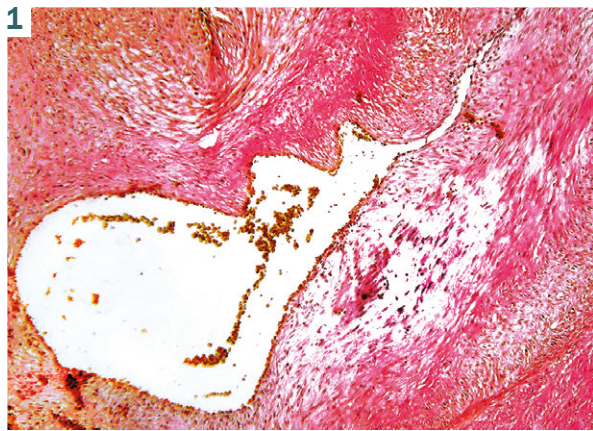


Рис. 1. Плацента породіллі з гіперпролактинемією на 39–40 тижні гестації. Мальформація судин пуповини. Забарвлення за ван Гізоном. Зб.: ок.  $\times 10$ , об.  $\times 20$ .

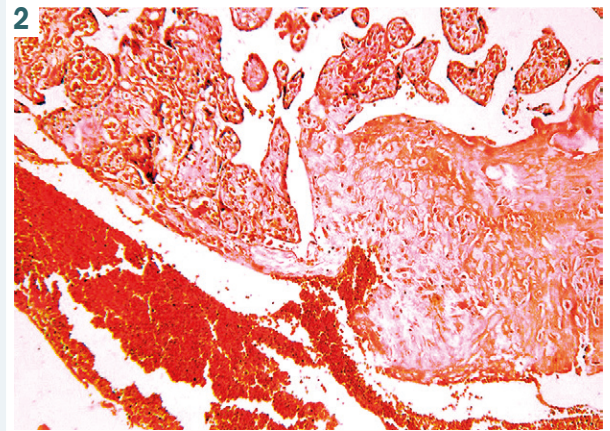


Рис. 2. Плацента породіллі з гіперпролактинемією на 39–40 тижні гестації. Витончення та відшарування децидуальної оболонки з крововиливом. Забарвлення за ван Гізоном. Зб.: ок.  $\times 10$ , об.  $\times 20$ .

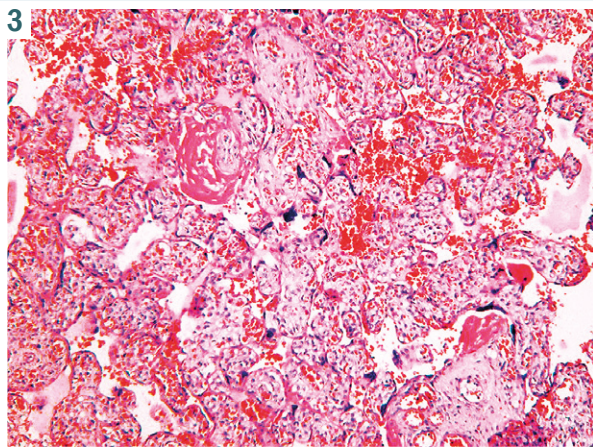


Рис. 3. Плацента породіллі з гіперпролактинемією на 39–40 тижні гестації. Інфаркт ворсинчатого хоріону з перивілозним відкладанням фібрину. Забарвлення гематоксином і еозином. Зб.: ок.  $\times 10$ , об.  $\times 10$ .

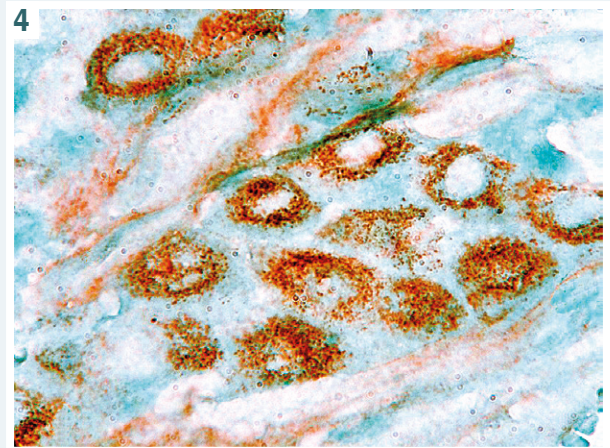


Рис. 4. Плацента породіллі з гіперпролактинемією на 39–40 тижні гестації. Вогнище децидуальних клітин із виразною експресією пролактину в цитоплазмі (3 бали). Rabbit a-Hu Prolactin Antibody (Clone EP 193). Зб.: ок.  $\times 10$ , об.  $\times 100$ .

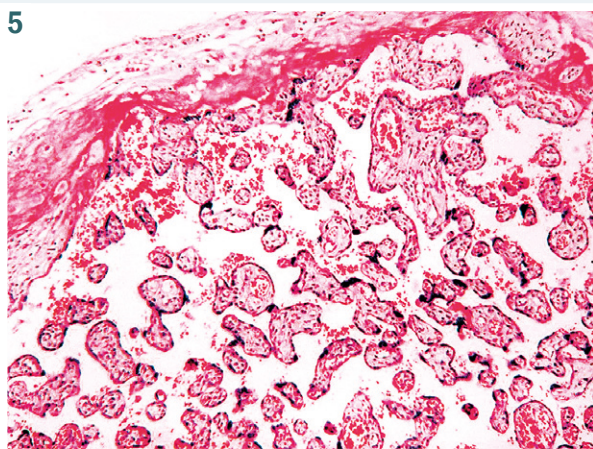


Рис. 5. Плацента породіллі без гіперпролактинемії на 39 тижні гестації. Будова ворсинок відповідає гестаційному терміну вагітності 39–40 тижнів. Забарвлення гематоксином і еозином. Зб.: ок.  $\times 10$ , об.  $\times 10$ .

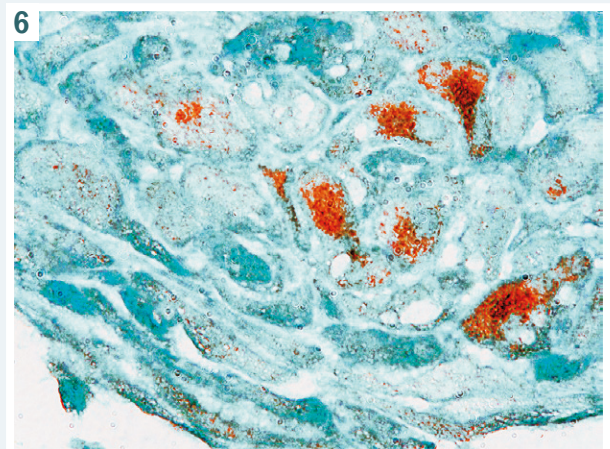


Рис. 6. Плацента породіллі без гіперпролактинемії на 39–40 тижні гестації. Слабка експресія пролактину в цитоплазмі поодиноких децидуальних клітин (1 бал). Rabbit a-Hu Prolactin Antibody (Clone EP 193). Зб.: ок.  $\times 10$ , об.  $\times 100$ .

вих порушень перфузії у плацентарному бар'єрі та вогнища аваскулярних ворсин. Потрібно наголосити на недостатності досліджень плаценти за наявності гіперпролактинемії та відсутності сучасних патоморфологічних публікацій із цієї проблеми.

Виявлені в результаті досліджень патологічні зміни в материнських і плодових структурах плаценти – головні ланки, що порушують систему мати – плацента – плід при гіперпролактинемії у вагітних, і це необхідно враховувати в неонатальній практиці.

У породіль із гіперпролактинемією в терміні гестації 39–40 тижнів у плаценті виявлена значуща експресія пролактину в цитоплазмі децидуальних клітин, що свідчить про продукцію пролактину саме цими структурами та відповідає даним інших дослідників [2]. Секреція плацентарного пролактину мала нерівномірний характер: численні вогнища децидуальних клітин із гіперекспресією пролактину в цитоплазмі чергувалися з вогнищами децидуальних клітин без експресії пролактину в цитоплазмі. У плаценті породіль контрольної групи без гіперпролактинемії в ті самі терміни гестації (39–40 тижнів) визначили фокальну мінімальну експресію пролактину в цитоплазмі поодиноких клітин децидуальної оболонки.

Пролактин-імунопозитивні клітини виявлені в синцитіотрофобласті, зокрема в синцитіокапілярних мембранах, а також в ендотелії судин в амніотичному епітелії та децидуальних клітинах [2]. Але імуногістохімічні дослідження плацентарного пролактину в жінок із гіперпролактинемією ще не здійснювали. Для визначення функціональної зрілості плаценти Е. К. Айламазян і співавт. [2] вивчали імуногістохімічну експресію пролактину тільки в хоріальних структурах і ворсинах у жінок різних вікових груп, не враховуючи їхній гормональний статус до вагітності. Ці результати не збігаються з даними, які отримали, оскільки в цьому дослідженні не вивчали децидуальну оболонку й децидуальні клітини.

Відомо, що в нормі пік наростання пролактину у плаценті визначають до 34 тижня вагітності, надалі він знижується [6]. Однак у наших спостереженнях у жінок із гіперпролактинемією рівень пролактину залишався високим до часу пологів, імуногістохімічно встановили значущий рівень експресії пролактину в цитоплазмі децидуальних клітин до терміну гестації 39–40 тижнів. На наш погляд, виявлене підвищення експресії пролактину в децидуальних клітинах плаценти вагітних із гіперпролактинемією та паралельно встановлене відшарування децидуальної оболонки плаценти можна вважати предикторами розвитку ендокринної патології в новонароджених. Ця важлива проблема потребує дальшого спостереження та вивчення.

## Висновки

1. Морфологічні зміни у плаценті породіль із гіперпролактинемією в анамнезі відрізняються від змін у плаценті породіль без гіперпролактинемії наявністю фокальних судинних змін у децидуальній оболонці з її частковим відшаруванням, внутрішніх інфарктів у материнській частині плаценти, а також наявністю ознак часткових порушень перфузії хоріальних ворсин і вогнищ аваскулярних ворсин у плодовій частині плаценти.

2. У породіль із гіперпролактинемією в гестаційному терміні 39–40 тижнів у плаценті імуногістохімічно виявлені численні вогнища децидуальних клітин з інтенсивною цитоплазматичною експресією пролактину, що вказує на розлади синтезу пролактину в організмі та дискоординацію в роботі ендокринної системи.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 16.03.2020

Після доопрацювання / Revised: 31.10.2020

Прийнято до друку / Accepted: 20.11.2020

## Відомості про авторів:

Задорожна Т. Д., д-р мед. наук, професор, член-кор. НАМН України, зав. лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-8819-8901](https://orcid.org/0000-0001-8819-8901)

Коломієць О. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-4511-1663](https://orcid.org/0000-0003-4511-1663)

Туманова Л. Є., д-р мед. наук, професор, керівник відділення лікування та профілактики гнійно-запальних захворювань в акушерстві, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-4202-943X](https://orcid.org/0000-0002-4202-943X)

Килихевич С. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-9312-7785](https://orcid.org/0000-0002-9312-7785)

## Information about authors:

Zadorozhna T. D., MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of NAMS of Ukraine, Head of the Laboratory of Pathomorphology, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology Named Academic Elena M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Kolomiets E. V., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Prevention and Treatment of Pyoinflammatory Diseases in Obstetrics, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology Named Academic Elena M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Tumanova L. Ye., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Prevention and Treatment of Pyoinflammatory Diseases in Obstetrics, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology Named Academic Elena M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Kylykhevych S. M., MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pathomorphology, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology Named Academic Elena M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

## Сведения об авторах:

Задорожная Т. Д., д-р мед. наук, профессор, член-кор. НАМН Украины, зав. лабораторией патоморфологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Коломиец Е. В., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Туманова Л. Е., д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Килихевич С. Н., канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

## Список літератури

- [1] Антипкін Ю. Г., Задорожна Т. Д., Парницька О. І. Патологія плаценти (сучасні аспекти). Київ : ДУ «ІПАГ НАМН України», 2016. 124 с.
- [2] Айламазян Э. К., Лапина Е. А., Кветной И. М. Иммуногистохимические критерии оценки функциональной зрелости плаценты. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2005. Т. 54, № 2. С. 2-10.
- [3] Національний консенсус щодо ведення пацієнтів з гіперпролактинемією 2016 / М. Д. Тронько, Ю. Г. Антипкін, В. В. Камінський, Т. Ф. Татарчук. *Медицинські аспекти здоров'я жінки*. 2017. № 1. С. 32-42.
- [4] Binart N. Prolactin and pregnancy in mice and humans. *Annales d'endocrinologie*. 2016. Vol. 77, Iss. 2. P. 126-127. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.04.008>
- [5] Altered fetal growth, placental abnormalities, and stillbirth / R. Bukowski, N. I. Hansen, H. Pinar et al. *PLoS one*. 2017. Vol. 12, Iss. 8. P. e0182874. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182874>
- [6] (2016). Morphology, histochemistry and glycosylation of the placenta and associated tissues in the European hedgehog (*Erinaceus europaeus*) / C. J. Jones, A. M. Carter, W. R. Allen, S. A. Wilsher. *Placenta*. Vol. 48. P. 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.09.010>
- [7] Pathology of the placenta. A Practical Guide / eds.: T. Y. Khong, E. E. Mooney, P. G. J. Nikkels et al. Cham : Springer, 2019. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-97214-5>
- [8] Khong T. Y., Ting M., Gordijn S. J. Placental pathology and clinical trials: Histopathology data from prior and study pregnancies may improve analysis. *Placenta*. 2017. Vol. 52. P. 58-61. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.02.014>
- [9] Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement / T. Y. Khong, E. E. Mooney, I. Ariel et al. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2016. Vol. 140, Iss. 7. P. 698-713. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0225-CC>
- [10] Dysregulation of the Prolactin/Vasoinhibin Axis Appears to Contribute to Preeclampsia / L. Lenke, G. Martinez de la Escalera, C. Clapp et al. *Frontiers in endocrinology*. 2020. Vol. 10. P. 893. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00893>
- [11] Prolactin decreases LPS-induced inflammatory cytokines by inhibiting TLR-4/NFκB signaling in the human placenta / A. Olmos-Ortiz, M. Déciga-García, E. Preciado-Martínez et al. *Molecular human reproduction*. 2019. Vol. 25, Iss. 10. P. 660-667. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaz038>
- [12] Redline R. W. Classification of placental lesions. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015. Vol. 213, Suppl. 4 P. S21-S28. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.056>
- [13] Working Towards a Reproducible Method for Quantifying Placental Syncytial Knots / P. K. Senagore, C. B. Holzman, W. T. Parks, J. M. Catov. *Pediatric and developmental pathology: the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*, 19(5), 389-400. <https://doi.org/10.2350/15-08-1701-OA.1>

## References

- [1] Antypkin, Yu. H., Zadorozhna, T. D., & Parnytska, O. I. (2016). *Patolohiia platsenty (suchasni aspekty)* [Placenta pathology (modern aspects)]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [2] Aylamazyan, E. K., Lapina, E. A., & Kvetnoy, I. M. (2005). Immunogistochemical criteria of the functional placental maturity estimation. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*, 54(2), 2-10. [in Russian].
- [3] Tronko, M. D., Antypkin, Yu. H., Kaminskyi, V. V., & Tatarchuk, T. F. (2017). Natsionalnyi konsensus shchodo vedennia patsientiv z hiperprolaktynemiieiu 2016 [National Consensus on the Management of Patients with Hyperprolactinemia 2016]. *Medychni aspekty zdorovia zhinky*, (1), 32-42. [in Ukrainian].
- [4] Binart N. (2016). Prolactin and pregnancy in mice and humans. *Annales d'endocrinologie*, 77(2), 126-127. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.04.008>
- [5] Bukowski, R., Hansen, N. I., Pinar, H., Willinger, M., Reddy, U. M., Parker, C. B., Silver, R. M., Dudley, D. J., Stoll, B. J., Saade, G. R., Koch, M. A., Hogue, C., Varner, M. W., Conway, D. L., Coustan, D., Goldenberg, R. L., & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Stillbirth Collaborative Research Network (SCRN) (2017). Altered fetal growth, placental

abnormalities, and stillbirth. *PLoS one*, 12(8), e0182874. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182874>

- [6] Jones, C. J., Carter, A. M., Allen, W. R., & Wilsher, S. A. (2016). Morphology, histochemistry and glycosylation of the placenta and associated tissues in the European hedgehog (*Erinaceus europaeus*). *Placenta*, 48, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.09.010>
- [7] Khong T. Y., Mooney E. E., Nikkels, P. G. J., Morgan, T. K., & Gordijn, S. J. (Eds.). (2019). Pathology of the placenta. A Practical Guide. Springer Nature Switzerland. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-97214-5>
- [8] Khong, T. Y., Ting, M., & Gordijn, S. J. (2017). Placental pathology and clinical trials: Histopathology data from prior and study pregnancies may improve analysis. *Placenta*, 52, 58-61. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.02.014>
- [9] Khong, T. Y., Mooney, E. E., Ariel, I., Balmus, N. C., Boyd, T. K., Brundler, M. A., ... Gordijn, S. J. (2016). Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 140(7), 698-713. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0225-CC>
- [10] Lenke, L., Martínez de la Escalera, G., Clapp, C., Bertsch, T., & Triebel, J. (2020). A Dysregulation of the Prolactin/Vasoinhibin Axis Appears to Contribute to Preeclampsia. *Frontiers in endocrinology*, 10, 893. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00893>
- [11] Olmos-Ortiz, A., Déciga-García, M., Preciado-Martínez, E., Bermejo-Martínez, L., Flores-Espinosa, P., Mancilla-Herrera, I., Irlés, C., Helguera-Repetto, A. C., Quesada-Reyna, B., Goffin, V., Díaz, L., & Zaga-Clavellina, V. (2019). Prolactin decreases LPS-induced inflammatory cytokines by inhibiting TLR-4/NFκB signaling in the human placenta. *Molecular human reproduction*, 25(10), 660-667. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaz038>
- [12] Redline R. W. (2015). Classification of placental lesions. *American journal of obstetrics and gynecology*, 213(4 Suppl), S21-S28. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.056>
- [13] Senagore, P. K., Holzman, C. B., Parks, W. T., & Catov, J. M. (2016). Working Towards a Reproducible Method for Quantifying Placental Syncytial Knots. *Pediatric and developmental pathology: the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*, 19(5), 389-400. <https://doi.org/10.2350/15-08-1701-OA.1>