

ПОРУШЕННЯ БАЛАНСУ ДЕЦИДУАЛЬНИХ МАКРОФАГІВ СУБПОПУЛЯЦІЙ M_1 ТА M_2 В ПЛАЦЕНТАХ ЖІНОК З ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНИМ ЗАПЛІДНЕННЯМ, У ЯКИХ ПОЛОГИ ВІДБУЛИСЬ ПЕРЕДЧАСНО

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава)

vladimir.lihachev@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом ініціативної НДР кафедри акушерства та гінекології №2 ПДМУ «Роль хронічного інфікування матки та нижніх відділів статевих шляхів у формуванні акушерської та гінекологічної патології» номер державної реєстрації 0117U005276, термін виконання 2017-2022 роки.

Вступ. Децидуальні макрофаги відіграють суттєву роль як у фізіологічному, так і патологічному перебігу вагітності за рахунок їх пластичності та імуносупресивних властивостей, участі у ремоделюванні судин при формуванні плаценти, здатності впливати на місцевий адаптивний імунітет [1, 2, 3, 4].

Регуляторні цитокіни протягом всієї вагітності посилено продукуються в децидуальній тканині плаценти. Саме правильний баланс між Th1- та Th2-цитокінами в I триместрі вагітності сприяє успішній інвазії трофобласту [5, 6, 7]. Надлишкова продукція прозапальних цитокінів Th1 обмежує інвазію трофобласту та затримує розвиток плаценти. Згідно з сучасними уявленнями [8, 9, 10], концепція імунного забезпечення вагітності зводиться до змін балансу Т-хелперів 1 типу (Th1) та Т-хелперів 2 типу (Th2) материнської імунної відповіді протягом всієї вагітності. Належний рівень імуносупресії – необхідної передумови сприятливого перебігу вагітності – забезпечується завдяки посиленій продукції протизапальних цитокінів, зокрема IL-10 [11, 12].

Оксид азоту – продукт конверсії L-аргініну під впливом ензиму NO-синтаза [13]. Утворення оксиду азоту по NO-синтазному шляху прямо залежить від кількості субстрату – L-аргініну. Вміст L-аргініну в клітинах, що синтезують NO, збільшується під впливом прозапальних цитокінів INF- γ та IL-1 β , які прискорюють надходження L-аргініну всередину клітин і підвищують активність аргінінсукцинатліази, що каталізує ресинтез L-аргініну з L-цитруліну. А протизапальні цитокіни IL-4 та IL-10 підвищують активність аргінази і тим самим знижують вміст L-аргініну в клітинах, які синтезують NO [14, 15, 16].

Оксид азоту утворюється численними клітинами, які залучені в імунну відповідь, зокрема, макрофагами, які активовані прозапальними цитокінами [17]. NO продукується конститутивною оксидазотною синтазою (сNOS) та індукцією NO-синтазою (іNOS) епітелію судинної стінки та дихальних шляхів, імунокомпетентними клітинами (макрофагами, нейтрофілами та ін.) [6]. Оксид азоту, вироблений у фізіологічних кількостях сNOS, спрямовується на підтримку визначеної рівноваги в синтезі і перетворенні NO, у той час як NO, що є продуктом іNOS, підтримує багаточисельні патофізіологічні процеси в організмі [13, 15].

Відомо про вплив індукційної NO-синтази та аргінази на диференціацію децидуальних макрофагів [17, 18]. Показано, що Inos сприяє утворенню субпопуляції M_1 , а аргіназа – субпопуляції M_2 [2, 17]. Порухення співвідношення цих двох ферментів призводить до виникнення дисбалансу субпопуляцій децидуальних макрофагів.

Виділяють 2 фенотипи активованих макрофагів: M_1 (прозапальний фенотип) і M_2 (імуномодуючий і тканинний ремоделюючий фенотип) [4, 8]. Активізація децидуальних макрофагів відбувається за класичним та альтернативним типами. Класичний шлях відбувається за умов контакту макрофагів з активованим Т-хелпером 1-типу [2, 7]. При цьому відбувається формування фенотипу M_1 . Такий активований макрофаг набуває якостей, які суттєво підвищують його захисні властивості, необхідні для знешкодження патогенних агентів та здатності стимулювати імунну відповідь [6]. Ці макрофаги продукують значну кількість активних форм кисню і оксиду азоту, які визначають набуття здатності макрофагів до цитотоксичного впливу [14, 15].

Альтернативний шлях активації субпопуляції децидуальних макрофагів типу M_2 відбувається внаслідок дії протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10, IL-13), імунних комплексів, вітаміну D₃, деяких гормонів (зокрема, глюкокортикоїдів) [11, 19]. M_2 -макрофаги відіграють роль у активації імунних реакцій Th2 типу. Властивість децидуальних макрофагів набувати фенотипу M_2 обумовлює імунну толерантність, що необхідна для фізіологічного перебігу вагітності [1, 2, 17].

Протягом фізіологічної вагітності змінюється полярність децидуальних макрофагів між M_1 та M_2 фенотипами. M_1 -макрофаги переважають під час періоду плаценталії [2, 17]. Протягом ранньої фази II триместру вагітності відбувається формування змішаного фенотипу M_1/M_2 . Протягом пізньої фази II триместру і ранньої фази III триместру вагітності домінує фенотип M_2 , який перешкоджає відторгаючим впливам на плід. Пологи можна розглядати як прозапальний процес внаслідок накопичення в тканинах матки макрофагів M_1 , що сприяє розвитку пологової діяльності, адекватному перебігу пологів та інволюції матки у післяпологовому періоді [4, 8, 20].

Для успішного перебігу вагітності необхідно збереження належного балансу субпопуляцій децидуальних макрофагів M_1 та M_2 [2, 21], оскільки невідповідність полярності макрофагів в різні періоди гестації сприяє виникненню серйозної акушерської патології (самовільні викидні, передчасні пологи, затримка розвитку плода, прееклампсія та ін.) [8, 20, 22].

Тому виникла наукова потреба дослідити реальне співвідношення цих субпопуляцій децидуальних

макрофагів та факторів їх індукції у жінок з ЕКЗ та загрозою передчасних пологів.

Мета дослідження: визначити зміни балансу децидуальних макрофагів субпопуляцій M_1 та M_2 в плацентах здорових жінок і пацієнток з екстракорпоральним заплідненням, у яких пологи відбулись передчасно, та дослідити фактори активації цих макрофагів.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідну групу (ДГ) склали 37 жінок, у яких вагітність настала в результаті екстракорпорального запліднення, з наявністю прогностичних ознак високого ризику виникнення загрози передчасних пологів та які відмовились від превентивного лікування загрози передчасних пологів і отримували лікарські засоби відповідно нормативним настановам. Групу порівняння (ГП) склали 20 жінок з фізіологічною вагітністю, яка наступила без застосування допоміжних репродуктивних технологій, з відсутністю факторів ризику виникнення передчасних пологів.

У цих жінок в цервікальному слизу досліджено вміст про- та протизапальних цитокінів (TNF- α , INF γ , IL-10) [6, 23]. Забір цервікального слизу проводили під час огляду шийки матки у дзеркала, за допомогою стерильної щітки, яку потім занурювали у буферний розчин та зберігали в замороженому вигляді при температурі -40°C до моменту дослідження. Концентрацію цитокінів визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням відповідних стандартних комерційних наборів реактивів фірми «Вектор БЕСТ» згідно інструкцій фірми виробника.

Також в слизу цервікального каналу вивчали величини активності індуцибельної NO-синтази (iNOS) та аргінази. Активність iNOS виявляли шляхом віднімання від показників загальної активності NO-синтаз величину активності їх конститутивних лізоформ (cNOS) [24, 25]. Загальну аргіназну активність визначали по різниці концентрацій L-орнітину до та після інкубації при $t=37,0^\circ$ протягом 20 годин та виражали у мкмоль/хв/на 1г білку цервікального слизу [15].

Для імуногістохімічного аналізу проводився забір матеріалу з 10 плацент жінок дослідної групи, які відмовились від превентивного лікування, та народили передчасно. В якості контролю імуногістохімічне дослідження було виконане в 5 плацентах здорових жінок, які були розроджені в 32-34 тижні в зв'язку з наявністю у них монохоріальної моноамніотичної двійні (згідно сучасних міжнародних клінічних протоколів). Підрахунок децидуальних макрофагів субпопуляцій M_1 (CD68) та M_2 (CD163) проводилось в 10 полях зору в кожному імуногістологічному препараті.

Для дослідження були використані шматочки плаценти, які отримали в II та в ранній фазі III триместру вагітності після самовільних передчасних пологів (або кесаревого розтину). Плацента відділялась та народжувалась самостійно, ручне втручання не проводилось. З материнської та плодової частин плаценти вирізали шматочки розмірами 10x10x25 мм та фіксували в 10% нейтральному розчині формаліну. Відповідно загальноприйнятих гістологічних підходів виконувалась проводка шматочків плацент, готувались парафінові блоки, з яких виконувались зрізи товщиною 5-7 мікрон і забарвлювались гематоксилином та еозином. Був проведений передогляд цих мікропрепаратів, в результаті чого відбирали ті,

в яких були в наявності тканина ворсин хоріону та децидуальна тканина. З обраних блоків виготовляли додаткові зрізи, на яких і здійснювалась імунопероксидазна візуалізація факторів, що досліджувались. Імуногістохімічне дослідження субпопуляцій децидуальних макрофагів M_1 та M_2 проводилось у патоморфологічній лабораторії «CSD Health Care» (м. Київ), яка є членом європейської системи контролю якості NordiQC.

Отримані результати обробляли з використанням статистичної програми Statistica 6.1 for Windows (США) [26].

При виконанні дослідження ми керувались Правилами гуманного ставлення до пацієнта згідно з вимогами Токійської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародними рекомендаціями Гельсінської декларації з прав людини, Конвенцією Ради Європи щодо прав людини і біомедицини, Законами України, наказами МОЗ України та вимогами Етичного Кодексу лікаря України. Дослідження було схвалено Комісією з етичних питань та біомедичної етики Української медичної стоматологічної академії. Письмова інформована згода була отримана від усіх жінок, які брали участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення. Нашими дослідженнями (табл. 1) у вагітних з ЕКЗ та загрозою ПП, які відмовились від превентивного лікування, виявлене достовірне зростання рівнів прозапальних цитокінів INF- γ (з $10,31 \pm 0,49$ пг/мл в ГП до $14,15 \pm 0,67$ пг/мл у вагітних 1-ої ДГ; $P < 0,001$) та TNF- α (з $3,43 \pm 0,22$ пг/мл у вагітних ГП до $6,15 \pm 0,39$ пг/мл у вагітних 1-ої ДГ; $P < 0,001$).

Таблиця 1 – Зміни концентрації прозапальних та протизапальних цитокінів в 28-30 тижнів вагітності в цервікальному слизу у вагітних ДГ, яким не проводилось превентивне лікування

Показники про- та протизапальних цитокінів	Група порівняння n=20	Дослідна група (без превентивного лікування) n=37
INF- γ , пг/мл	$10,31 \pm 0,49$	$14,15 \pm 0,67$ $P < 0,001$
TNF- α , пг/мл	$3,43 \pm 0,22$	$6,15 \pm 0,39$ $P < 0,001$
IL-10, пг/мл	$9,35 \pm 0,56$	$5,02 \pm 0,38$ $P < 0,001$
TNF- α /IL-10	$0,36 \pm 0,02$	$1,23 \pm 0,11$ $P < 0,001$

Примітка: P – достовірність розбіжностей між ГП та дослідною групою.

Концентрація ж протизапального цитокіну IL-10 значно знижувалась, становлячи у вагітних ДГ $5,02 \pm 0,38$ пг/мл, тоді як у жінок ГП цей показник склав $9,35 \pm 0,56$ пг/мл ($P < 0,001$). Таке зниження рівня протизапального цитокіну IL-10 у жінок з ЕКЗ та загрозою ПП свідчить, вірогідно, про неналежний рівень імуносупресії у таких вагітних, що може сприяти явищам передчасних пологів [8].

Природньо, що показник коефіцієнту TNF- α /IL-10 значно зростав (більше, ніж в три рази) з $0,36 \pm 0,02$ в групі порівняння до $1,23 \pm 0,11$ в ДГ ($P < 0,001$).

Ми дослідили вміст індуцибельної NO-синтази та аргінази в цервікальному слизу у здорових вагітних (ГП) та у вагітних дослідної групи (ДГ), у яких вагітність настала після ЕКЗ та які відмовились від пре-

вентивного лікування загрози передчасних пологів (табл. 2).

Таблиця 2 – Зміни вмісту індукцибельної NO-синтази та аргінази в цервікальному слизу у вагітних ДГ, яким не проводилось превентивне лікування, в 28-30 тижнів вагітності

	Група порівняння n=20	Дослідна група (без превентивного лікування) n=37
Активність iNOS, мкмоль/хв/1 г білка	1,20±0,20	3,08±0,32 P< 0,001
Активність аргінази, мкмоль/хв/1 г білка	2,16±0,29	1,13±0,10 P< 0,001

Примітка: P – достовірність розбіжностей між ГП та дослідною групою вагітних.

Активність iNOS в дослідній групі (без превентивного лікування) значно збільшилась (в 2.57 рази) порівняно із здоровими вагітними (ГП): до 3,08±0,32 мкмоль/хв/1 г білка в ДГ порівняно з 1,20±0,20 мкмоль/хв/1 г білка в ГП; P<0,001. Активність же аргінази, навпаки, помітно (в 1,91 рази) зменшилась, з 2,16±0,29 мкмоль/хв/1 г білка в ГП до 1,13±0,10 мкмоль/хв/1 г білка в ДГ; P<0,001.

Проведений кореляційний аналіз показав наявність достовірного зв'язку між зростанням концентрації прозапального цитокіну INF-γ в цервікальному слизу в дослідній групі та збільшенням активності iNOS у цих вагітних (r=0,72; P<0,001).

Пошук можливих зв'язків між зниженням активності аргінази в цервікальному слизу у жінок з ЕКЗ і загрозою ПП, які відмовились від превентивного лікування та падінням у них концентрації в цервікальному слизу протизапального цитокіну IL-10 показав наявність достовірного кореляційного зв'язку між цими показниками (r=0,57; P<0,05).

Таким чином, у вагітних жінок з ЕКЗ та загрозою ПП, які відмовились від превентивного лікування, наявне порушення балансу про- та протизапальних цитокінів на користь прозапальних, яке знаходиться в причинному зв'язку із дисбалансом активності індукцибельної NO-синтази та аргінази на користь iNOS.

В свою чергу, ми повинні враховувати, що збільшення рівнів прозапальних цитокінів, особливо INF-γ, та активація iNOS стимулюють диференціацію децидуальних макрофагів в бік субпопуляції M₁, тоді як в II триместрі та в ранній фазі III триместру вагітності у здорових жінок повинні переважати макрофаги субпопуляції M₂ [2], інакше в плаценті під впливом макрофагів M₁ виникають явища плацентарної дисфункції та загрози передчасних пологів [8].

Тому актуальним стало пряме дослідження співвідношення субпопуляцій децидуальних макрофагів M₁/M₂ в плацентах жінок із ЕКЗ, які відмовились від запропонованого їм превентивного лікування і у яких вагітність завершилась достроково.

Кількість децидуальних макрофагів субпопуляції M1 в плацентах жінок з ЕКЗ, вагітність у яких завершилась передчасно (табл. 3), становить 99,3±6,6/10 полів зору, тоді як у здорових вагітних цей по-

казник дорівнює 56,5±4,5/10 полів зору (P<0,001). Тобто, у жінок ДГ вміст макрофагів M1 переважає такий в ГП в 1,76 рази.

Вміст же макрофагів M₂ в ДГ був в 1,8 разів менший (76,1±4,8/10 полів зору), ніж в плацентах жінок групи контролю (135,0±6,4/10 полів зору; P<має місце значний дисбаланс (судячи по змінам концентрації відповідних про- та протизапальних цитокінів) між Т-хелперами 1-го та 2-го типів в бік пригнічення Th2 клітинної активності (і відповідного зниження вмісту протизапального цитокіну IL-10) та активації Th1 ланки (із зростанням концентрації прозапальних цитокінів TNF-α та INF-γ);

- таке порушення балансу про- і протизапальних цитокінів на користь прозапальних знаходиться в причинному зв'язку із дисбалансом активності індукцибельної NO-синтази та аргінази на користь iNOS;

- виявлене порушення балансу між кількістю децидуальних макрофагів субпопуляцій M1 та M2 в плацентах обстежених жінок на користь субпопуляції M1 викликано, вірогідно, стимулюючим впливом підвищеної кількості прозапальних цитокінів та активації індукцибельної NO-синтази;

- в II триместрі та в ранню фазу III триместру фізіологічної вагітності в плаценті повинна переважати субпопуляція макрофагів M2, які надають тканині плаценти протективну підтримку та перешкоджають відторгненню плода, а наявний дисбаланс субпопуляцій децидуальних макрофагів на користь клітин M1, які місцево (в плаценті) активно виробляють підвищені кількості активованих форм кисню та оксиду азоту [14, 16], призводить до цитолізу плацентарних клітин, порушенням кровоплину в ній із формуванням дисфункції плаценти, та подальшим виникненням передчасних пологів [8, 21, 27].

Висновки:

1. У вагітних жінок з ЕКЗ та загрозою ПП, які відмовились від превентивного лікування, виявлене порушення балансу про- та протизапальних цитокінів на користь прозапальних, яке знаходиться в причинному зв'язку із дисбалансом активності індукцибельної NO-синтази та аргінази на користь iNOS.

2. У жінок з ЕКЗ та передчасними пологами в кінці II, началом III триместру вагітності має місце дисбаланс між кількістю децидуальних макрофагів субпопуляцій M1 та M2 в плацентах на користь субпопуляції M1. Таке збільшення кількості макрофагів M1 викликано, вірогідно, стимулюючим впливом підви-

Таблиця 3 – Вміст субпопуляцій децидуальних макрофагів M₁ та M₂ в плацентах вагітних ДГ, які відмовились від превентивного лікування та народили передчасно

	Група порівняння (в 50 полях зору)	Дослідна група (без превентивного лікування) (в 100 полях зору)
Децидуальні макрофаги фенотипу M ₁ (к-сть в 10 полях зору)	56,5±4,5	99,3±6,6 P< 0,001
Децидуальні макрофаги фенотипу M ₂ (к-сть в 10 полях зору)	135,0±6,4	76,1 4,8 P< 0,001
Співвідношення M ₁ /M ₂	0,42±0,043	1,30±0,07 P< 0,001

Примітка: P – достовірність розбіжностей між ГП та ДГ.

щеної кількості прозапальних цитокінів та активації індуцибельної NO-синтази у цих вагітних.

3. Дисбаланс субпопуляцій децидуальних макрофагів на користь клітин M₁, які місцево (в плаценті) активно виробляють підвищені кількості активованих форм кисню та оксиду азоту, викликає дисфункцію плаценти у жінок з ЕКЗ, які відмовились від превентивного лікування, із подальшим виникненням передчасних пологів.

Перспективи подальших досліджень. З метою попередження явищ загрози передчасних пологів у вагітних з екстракорпоральним заплідненням плануємо розробити комплекс медикаментозного превентивного впливу, який би профілакував девіації показників імунної системи та попереджав порушення балансу субпопуляцій децидуальних макрофагів M₁ та M₂ у таких жінок.

Література

1. Tagliani E, Erlebacher A. Dendritic cell function at the maternal-fetal interface. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7(5):593-602.
2. Yang F, Zheng Q, Jin L. Dynamic Function and Composition Changes of Immune Cells During Normal and Pathological Pregnancy at the Maternal-Fetal Interface. *Front Immunol.* 2019 Oct 18;10:2317.
3. Aylamazyan EK, Stepanova OI, Sel'kov SA, Sokolov DI. Kletki immunnogo sistema materi i kletki trofoblasta: «konstruktivnoye sotrudnichestvo» radi dostizheniya sovместnoy seli. *Vestnik RAMN.* 2013;11:12-21. [in Russian].
4. Sokolov DI, Sel'kov SA. Detsidual'nyye makrofagi: rol' v immunologicheskom dialoge materi i ploda. *Immunologiya.* 2014;2:113-117. [in Russian].
5. Faas MM, de Vos P. Uterine NK cells and macrophages in pregnancy. *Placenta.* 2017;56:44-52.
6. Drannik HM. Klinichna imunohiya ta alerholohiya. K.: Zdorov'ya; 2010. 552 s. [in Ukrainian].
7. Aylamazyan EK, Polyakova VO, Kvetnoy IM. Funktsional'naya morfologiya platsenty cheloveka v norme i pripatologii (neyro-immunoendokrinologicheskiye aspekty). SPb: Izd-vo N-L; 2012. 176 s. [in Russian].
8. Katkova NYu, Bodrikova OI, Sergeeva AV, Bezrukova IM, Pokusayeva KB. Sostoyaniye lokal'nogo immunnogo statusa pri razlichnykh variantakh prezhdvremennykh rodov. *Vestnik RGMU.* 2017;3:57-62. [in Russian].
9. Mustafina LR, Logvinov SV, Yur'yev SYu. Izmeneniya chislennoy plotnosti SD68 v matochno-platsentarnoy oblasti pri mikoplazmennoy kontaminatsii. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya.* 2014;8(4):78. Dostupno: <https://www.gynecology.su/jour/article/view/125>. [in Russian].
10. Khokhlova ÉV, Mikhaylova VA. Vliyaniye IL-1b na vzaimodeystviye yestestvennykh killerov i kletok trofoblasta. *Zhurnal akusherstvo i zhenskiye bolezni.* 2017;LXVI:162-163. [in Russian].
11. Etzerodt A, Berg R, Plovsing R, Andersen M, Bebién M, Habbedine M, et al. Soluble ectodomain CD163 and extracellular vesicle-associated CD163 are two differently regulated forms of 'soluble CD163' in plasma. *Sci Rep.* 2017;7:11.
12. David R, Mariadela C, Rainer B, Juliane H, Nicole L, Lopes-Gimenes MR, et al. Male fetal sex is associated with low maternal plasma anti-inflammatory cytokine profile in the first trimester of healthy pregnancies. *Cytokine.* [Internet]. 2020 [cited 2021 May];136:155290. Available from: .
13. Rozhdestvenskaya TA, Lazuko SS. Vliyaniye indutsibel'noy NO-sintazy I oksida azota v syvorotke krovi beremennykh s arterial'noy gipertenziyey na sostoyaniye plodovogo krovotoka. *Problemy reproduksii.* 2015;5:127-131. [in Russian].
14. Drukker NA, Selyutina SN, Yermolova NV, Chikin AL, Paliyeva NV. Znacheneye oksida azota i kakhektina v patogeneze prezhdvremennykh rodov. *Akusherstvo i ginekologiya.* [Internet]. 2020 [tsit. 2021 Kviten'];3:72-78. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.72-78>. [in Russian].
15. Akimov OY. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr. Biochem. J.* 2016;88(6):70-75.
16. Yelins'ka AM, Akimov OYe, Kostenko VO. Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukr. Biochem. Jour.* 2019;91(1):80-85. [in Ukrainian].
17. Lyamina SV, Malyshev IYu, Chesnokova NP, Morozova OL. Polyarizatsiya makrofagov v sovremennoy kontseptsii formirovaniya immunnogo otveta. *Fundamental'nyye issledovaniya.* 2014.10:930-935. [in Russian].
18. Young OM, Tang X, Niven-Fairchild T. Toll-like receptor-mediated responses by placental Hofbauer cells (HBCs): a potential pro-inflammatory role for fetal M2 macrophages. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2015;73(1):22-35. DOI: 10.1111/aji.12336.
19. Schröder-Heurich B, Springer CJP, von Versen-Höyneck F. Vitamin D Effects on the Immune System from Periconception through Pregnancy. *Nutrients.* 2020 May 15;12(5):1432.
20. Ventskiv'ska IB, Leush SS, Vitovs'kyi YAM, Bila VV, Zahorodnya OS. Prozapal'ni tsytokiny ta yikhnye mistse v patogenezi peredchasnoy polohovoy diyal'nosti v rizni hestatsiyni periody. *Zdorov'e zhenshchyny.* 2014;10(96):82-84. [in Ukrainian].
21. Kerkeshko GO, Korenevskiy AV, Sokolov DI, Sel'kov SA. Rol' vzaimodeystviya ekstrakletochnykh mikrovezikul trofoblasta s kletkami immunnogo sistema i endoteliya v patogeneze preeklampsii. *Meditinskaya immunologiya.* 2018;20(4):485-514. [in Russian].
22. Nizyayeva NV. Rol' dendritnykh kletok i pattern-raspoznayushchikh retseptorov v razviti i patologii beremennosti. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2014;134(6):563-572. [in Russian].
23. Taranov AG. Laboratornaya diagnostika v akusherstve i ginekologii: Spravochnik. M.: Elikom; 2012. 80 s. [in Russian].
24. Yelins'ka AM, Akimov OYe, Kostenko VO. Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukr. Biochem. Journal.* 2019;91(1):80-85. DOI: 10.15407/ubj91.01.080.
25. Akimov OYe, Kostenko VO, vynakhidnyky; Ukrayins'ka medychna stomatolohichna akademiya, patentovlasnyk. Sposib vyznachennya zahal'noy arhinaznoy aktyvnosti v homohenati m"yakyykh tkanyh. Patent Ukrayiny № 111874. 2016 Lyst 25. [in Ukrainian].
26. Maksimov IB, Stolyar VP, Bogomolov AV. Prikladnaya teoriya informatsionnogo obespecheniya mediko-biologicheskikh issledovaniy. M.: Binom; 2013. 312 s. [in Russian].
27. Likhachov VK, Taranovs'ka OO, Dobrovol's'ka LM, Vashchenko VL, vynakhidnyky. Ukrayins'ka medychna stomatolohichna akademiya, patentovlasnyk. Sposib doklinichnoho prohnouzuvannya preeklampsii za rivnem preplatsentarnoho krovotoku. Patent Ukrainy № 132404. 2019 Lyut 25. [in Ukrainian].

ПОРУШЕННЯ БАЛАНСУ ДЕЦИДУАЛЬНИХ МАКРОФАГІВ СУБПОПУЛЯЦІЙ M₁ ТА M₂ В ПЛАЦЕНТАХ ЖІНОК З ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНИМ ЗАПЛІДНЕННЯМ, У ЯКИХ ПОЛОГИ ВІДБУЛИСЬ ПЕРЕДЧАСНО

Ліхачов В. К., Шиманська Я. В., Добровольська Л. М., Макаров О. Г.

Резюме. Вступ. Протягом пізньої фази II триместру і ранньої фази III триместру фізіологічної вагітності в плаценті повинні домінувати макрофаги фенотипу M₂, які перешкоджають відторгаючим впливам на плід. Макрофагальний дисбаланс сприяє виникненню серйозної акушерської патології. **Мета дослідження:** вивчити зміни балансу децидуальних макрофагів субпопуляцій M₁ та M₂ в плацентах здорових жінок і пацієнток з екстракорпоральним заплідненням, у яких пологи відбулись передчасно, та дослідити фактори активації цих макрофагів.

Матеріали та методи дослідження. Дослідну групу склали 37 жінок, у яких вагітність настала в результаті екстракорпорального запліднення, з наявністю прогностичних ознак високого ризику виникнення загрози передчасних пологів та які відмовились від превентивного лікування. Групу порівняння склали 20 жінок з фізіологічною вагітністю. У цих жінок в цервікальному слизу досліджено вміст про- та протизапальних цитокінів і величини активності індукцйбельної NO-синтази та аргінази. Для імуногістохімічного аналізу були обстежені 10 плацент жінок дослідної групи, які народили передчасно, та 5 плацент здорових жінок, які були розроджені в 32-34 тижні в зв'язку з наявністю у них монохоріальної моноамніотичної двійні.

Результати дослідження та їх обговорення. Виявлене порушення балансу про- та протизапальних цитокінів на користь прозапальних, яке знаходиться в причинному зв'язку із дисбалансом активності індукцйбельної NO-синтази та аргінази на користь iNOS. Такі зміни імунних факторів сприяли аномальному підвищенню вмісту децидуальних макрофагів субпопуляції M₁ в плацентах жінок з екстракорпоральним заплідненням.

Висновки. Значне накопичення в плацентах жінок з ЕКЗ в II триместрі децидуальних макрофагів субпопуляції M₁, які виробляють підвищені кількості активованих форм кисню та оксиду азоту, сприяє, вірогідно, проявам дисфункції плаценти у них із подальшим виникненням передчасних пологів.

Ключові слова: екстракорпоральне запліднення, цитокіни, індукцйбельна NO-синтаза, аргіназа, децидуальні макрофаги.

IMBALANCE BETWEEN DECIDUAL MACROPHAGES OF M1 AND M2 SUBPOPULATIONS IN PLACENTAS OF WOMEN WHO HAD IN VITRO FERTILISATION AND PRETERM LABOURS

Likhachov V. K., ShymanskaYa. V., Dobrovolska L. M., Makarov O. G.

Abstract. Introduction. It is known that during the late phase of the second trimester and the early phase of the third trimester of normal pregnancy there is a shift towards M2 phenotype macrophages, which prevent repulsive effects on the foetus. Macrophage imbalance contributes to the development of serious obstetric pathology. The aim of the study is to investigate the changes in the balance of decidual macrophages of subpopulations M1 and M2 in the placentas of healthy women and patients, who had in vitro fertilization and preterm labours, and to detect the factors activating these macrophages.

Materials and methods. The study group consisted of 37 women, who had IVF pregnancies, and demonstrated prognostic signs of high risk of preterm labour and those, who refused preventive treatment. The comparison group consisted of 20 women with physiological pregnancies. We investigated the content of pro- and anti-inflammatory cytokines and the activity of inducible NO-synthase and arginase in cervical mucus samples. For the purposes of immunohistochemical study, 10 placentas of the women from the study group, who had preterm labours, and 5 placentas from the healthy women, had labours in 32-34 weeks due to the monochorionic monoamniotic twins were examined.

Results and discussion. The findings demonstrate an imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines in favour of pro-inflammatory that is causally related to the imbalance between the activity of inducible NO-synthase and arginase in favour of iNOS. Such changes in immune factors contribute to an abnormal increase in the content of decidual macrophages of M1 subpopulation in the placentas of women with IVF pregnancies.

Conclusions. Significant accumulation of decidual macrophages of the M1 subpopulation, which produce increased amounts of reactive oxygen and nitric species in the placentas of women with IVF pregnancy in the second trimester probably, contributes to the manifestations of placental dysfunction with subsequent preterm birth.

Key words: in vitro fertilization, cytokines, inducible NO-synthase, arginase, decidual macrophages.

Рецензент – проф. Тарасенко К. В.
Стаття надійшла 06.12.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2021-2-160-109-115

УДК 616-089.5-003.83:618.19-089

^{1,2}Марцінів В. В., ¹Лоскутов О. А.

ВПЛИВ ПЕКТОРАЛЬНОЇ ТА ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНОЇ БЛОКАДИ НА ВИНИКНЕННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ХРОНІЧНОГО БОЛЮ В ХІРУРГІЇ НОВОУТВОРЕНЬ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (м. Київ)

²Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами (м. Київ)

vovamart@yahoo.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Представлена стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри Анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика «Застосування пекторальної блокади для оптимізації анестезіологічного забезпечення хірургії новоутворень молочної залози», державний реєстраційний № 0117U006496.

Вступ. Ризик хронізації болю після операцій з приводу новоутворень молочної залози один з найвищих в хірургії [1]. Персистуючий біль після операцій на молочній залозі має значний негативний вплив на якість життя пацієнток. Частота виникнення його широко різниця від 25 до 60% [2, 3]. Дослідники застосовують різні критерії визначення постмастектомічного больового синдрому (ПМБС) [4], що утруднює порівняння та інтерпретацію результатів