

УДК 576.3:618.36.-002.6

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПАТОМОРФОЗ ДЕЦИДУАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПЛАЦЕНТЫ ПРИ УРЕАПЛАЗМОЗЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Пуликов А.С., Перетьяко О.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»,
Красноярск, e-mail: peretyakoolga@mail.ru

Цель настоящего исследования – оценить эффект лечения уреоплазмоза во время беременности в сравнении с уреоплазмозом, не леченным во время беременности. Методом гисто-стереометрии было исследовано 3000 децидуальных клеток из различных зон плаценты от рожениц, беременность которых была осложнена уреоплазмозом направленной и ненаправленной терапии. В результате исследования было выяснено, что при нелеченном уреоплазмозе в плаценте идут активные компенсаторно-приспособительные процессы, которые сопровождаются пролиферацией, функциональным набуханием и полиплоидией ядер децидуальных клеток. В плаценте терапевтического уреоплазмоза изменения обусловлены в первую очередь почти полным исчезновением функционального набухания ядер и корректировкой патологического процесса, что выражается в возрастании количества К-клеток. В свою очередь, антибактериальная терапия уреоплазмоза во время беременности повышает иммунорегуляторную функцию и нормализует морфо-функциональное состояние децидуальных клеток плаценты.

Ключевые слова: *Ureaplasma urealyticum*, беременность, децидуальные клетки плаценты, кариометрия, вариационный ряд

THERAPEUTIC PATHOMORPHISM OF PLACENTA DECIDUAL CELLS WHILE UREAPLASMOSIS DURING PREGNANCY

Pulikov A.S., Peretyatko O.V.

Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of medical problems of the North», Krasnoyarsk, e-mail: peretyakoolga@mail.ru

The object of this work was to estimate ureaplasmosis treatment effects during pregnancy in comparing with untreated ureaplasmosis during pregnancy. 3000 decidual cells from different zones of placenta of parturient women with pregnancy complicated by directed and undirected therapy, were analyzed with histology stereometry method. As the result it was found out, that active compensatory-adaptive processes accompanied with proliferation, functional swelling and nuclei polyploidy of decidual cells take place in placenta during untreated ureaplasmosis. Alterations in placenta with treated ureaplasmosis during pregnancy are caused first of all by almost total disappearance of functional nuclei swelling and pathology process correction, that expresses in K-cell quantity increase. At the same time antibacterial therapy of ureaplasmosis during pregnancy raises immune regulatory function and normalizes morfo-functional state of placenta decidual cells.

Keywords: *Ureaplasma urealyticum*, pregnancy, placenta decidual cells, karyometry, variational series

Уретрогенные патогенные и условно-патогенные микроорганизмы в связи с высокой заболеваемостью в популяции и возможностью вызвать тяжелые осложнения, связанные с репродуктивной функцией, представляют серьезную медицинскую и социальную проблему в акушерстве и гинекологии [10].

Среди возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовых органов особое место занимают микроорганизмы семейства *Mycoplasmataceae* (в частности, *Ureaplasma urealyticum*), роль которых в развитии патологического процесса на сегодняшний день остается предметом дискуссий [4]. Часть авторов относят микоплазмы к абсолютным патогенам, другие считают, что микоплазмы являются условно-патогенными, способными при определенных условиях вызвать воспалительные заболевания органов мочеполовой системы [9–10].

Риск неблагоприятных воздействий на плод может быть связан как с прямыми последствиями инфицирования, так и с опосредованным действием патологических изменений в организме матери вследствие развития инфекции, что определяет необходимость проведения эффективной антибактериальной терапии при бактериальных инфекциях у беременной женщины [8].

Антимикробные препараты занимают особое место в клинической практике, поскольку являются одними из наиболее часто назначаемых классов лекарственных средств у беременных, действие которых направлено непосредственно на возбудителя инфекции. При этом незамедлительная и адекватная антимикробная терапия зачастую играет ключевую роль в предотвращении серьезных осложнений и предупреждения дальнейшего распространения инфекций. При назначении антимикробных

препаратов беременным важно обеспечить адекватное лечение инфекции, избегая при этом неблагоприятного воздействия на плод [8].

Наличие очагов внутриутробного инфицирования плода в организме беременной вносят значимый дисбаланс в систему мать – плацента – плод, вызывая нарушения в механизмах реализации программы внутриутробного развития и своевременных родов [9].

В децидуальной ткани плаценты главным клеточным компонентом служат децидуальные стромальные клетки, являющиеся основным «рабочим элементом» в плаценте, выполняя трофическую, гормональную, защитную, иммунорегулирующую и гемопозитивную функции.

В результатах наших предыдущих исследований были установлены изменения морфологии и количества децидуальных клеток в плаценте при воздействии различных вариантов внутриутробных инфекций [7].

Цель исследования: оценить эффект лечения уреоплазмоза во время беременности в сравнении с уреоплазмозом, не леченным во время беременности, на примере реакции децидуальных клеток плаценты.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования служили плаценты, полученные от рожениц, беременность которых была осложнена уреоплазменной инфекцией, пролеченной во время беременности антибиотиками и нелеченной. Все данные были получены из обменной карты и истории родов. Участвующие в эксперименте роженицы были информированы о проведении исследования и давали согласие на обработку полученного биоматериала и публикацию результатов в открытой печати. Нами было исследовано 3000 децидуальных клеток из трех зон плаценты: центральной (Ц) (около пуповины), краевой (К) (ближе к краю плаценты) и парацентральной (ПЦ) (между ними) зон, по стандартным гистологическим методикам с окраской гематоксилин-эозином. Основное рабочее увеличение – $\times 400$. С помощью окуляра микрометра, определялись большой и малый диаметры децидуальных клеток и ядер базальной пластинки и септ, количество децидуальных клеток на мм^2 площади базальной пластинки и септ. Используя полученные величины, вычисляли объемы децидуальных клеток, их цитоплазмы и ядер по формуле $V = \pi/6 \cdot LB^2$ (где L – большой диаметр ядра; B – меньший диаметр ядра), ядерно-цитоплазматическое отношение. В каждом препарате методом случайной выборки проводилось измерение каждого из исследуемых параметров 100 раз. На основании вычисленных диаметров стромальные децидуальные клетки базальной пластинки и септ были распределены по клеточным популяциям на К-клетки, малые и большие децидуальные клетки (МДК и БДК соответственно) [3]. Кроме того, были составлены вари-

ационные кривые объема ядер децидуальных клеток базальной пластинки и септ с шагом в 100 мкм^3 . Полученные результаты подвергались статистической обработке и сравнению с использованием программного продукта STATISTICA 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Диаграммы распределения децидуальных клеток по стромальным популяциям на основе их среднего диаметра (рис. 1, 2) наглядно свидетельствуют, что в группе нелеченного уреоплазмоза средний объем децидуальной клетки значительно выше, преимущественно за счёт популяции малых децидуальных клеток, такового в группе корректируемого уреоплазмоза. При оценке децидуальных клеток в базальной пластинке каждой из групп патологии выявлено, что в парацентральной зоне количество малых децидуальных клеток самое высокое в группе нелеченного уреоплазмоза, в то время как в группе корректируемого уреоплазмоза оно самое низкое относительно всех остальных зон плаценты. В септах наибольшее количество малых децидуальных клеток зафиксировано в краевой зоне плаценты группы нелеченного уреоплазмоза, в то время как в группе леченного уреоплазмоза такое характерно для центральной зоны. При нелеченном уреоплазмозе количество малых децидуальных клеток было значительно выше во всех зонах плаценты, относительно группы терапевтического уреоплазмоза. В связи с этим мы полагаем, что во всех зонах плаценты при нелеченном уреоплазмозе, а также в базальной пластинке краевой зоны плаценты терапевтического уреоплазмоза, идут секреторные процессы, сопровождающиеся продуцированием плацентарных белков и увеличением количества межклеточного вещества.

В группе нелеченного уреоплазмоза в краевой зоне базальной пластинки количество К-клеток приближено к значениям данного параметра в группе пролеченного уреоплазмоза. Увеличение данной популяции может свидетельствовать о том, что начинают устанавливаться иммунорегуляторные процессы, за которые в большей степени ответственны К-клетки [3]. В то же время сниженные удельные объемы К-клеток в группе нелеченного уреоплазмоза подтверждают предположение о том, что при уреоинфицировании идёт нарушение развития локального иммунного ответа на инфекцию за счёт цитотоксического действия микоплазм на Т-лимфоциты [5].

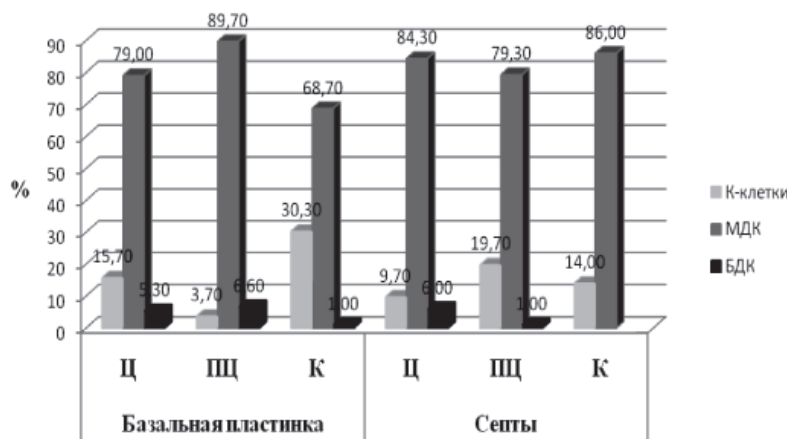


Рис. 1. Распределение по клеточным популяциям стромальных децидуальных клеток в группе нелеченного уреаплазмоза

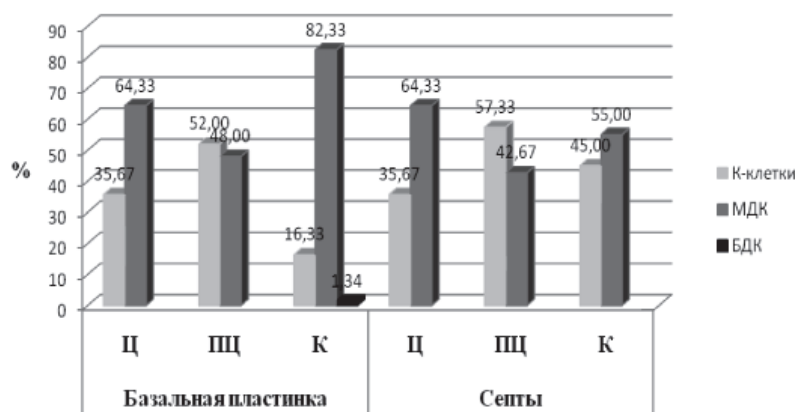


Рис. 2. Распределение по клеточным популяциям стромальных децидуальных клеток в группе терапевтического уреаплазмоза

Большие децидуальные клетки являются основным компонентом децидуальной оболочки физиологически протекающей беременности, активно секретирующие, продуцирующие пролактин и плацентарные белки. У женщин с физиологически протекающей беременностью доля больших децидуальных клеток уменьшается к миометрию и возрастает в месте контакта с хорионом [3]. Исходя из полученных результатов, можно полагать, что при нелеченном уреаплазмозе количество больших децидуальных клеток, наоборот, увеличивается в базальной пластинке по мере приближения к миометрию и снижается в септах, в то время как в группе пролеченной патологии большие децидуальные клетки практически не выражены.

Рассматривая количество ядер с увеличением их объема, мы наблюдаем следующую ситуацию (рис. 3). Количество ядер с объемом до 100 мкм³ довольно высокое во всех зонах плаценты как в базальной пластинке, так и в септах в группе леченного уреаплазмоза, относительно уреаплазмоза

нелеченного, где наибольшее количество ядер выпадает на объем от 200 до 300 мкм³, следовательно, и средний объем ядер в этой группе будет увеличен. Кроме того, в группе нелеченного уреаплазмоза наблюдается 3 пика количества ядер с показательными значениями объема (до 100, 201–300, 501–600 мкм³), в то время как в группе терапевтического уреаплазмоза мы наблюдаем лишь два пика (до 100, 201–300 мкм³).

Кроме того, из графика (рис. 3) видно, что в группе леченного уреаплазмоза средние объемы ядер децидуальных клеток будут значительно ниже, чем в группе нелеченного.

Ядерно-цитоплазматическое отношение практически во всех зонах плаценты в группе терапевтического уреаплазмоза приближается к нормальным значениям, в то время как в группе нелеченного уреаплазмоза наблюдаются достоверно напряженные показатели ядерно-цитоплазматического отношения, в особенности в центральной зоне базальной пластинки и септ, а также в краевой зоне базальной пластинки (табл. 1).

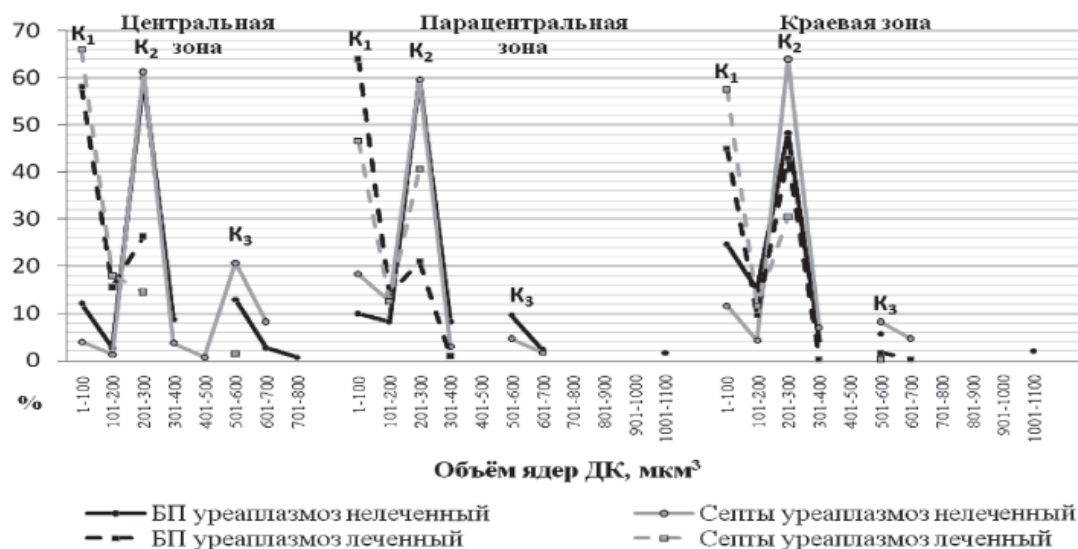


Рис. 3. Вариационная кривая объёма ядер децидуальных клеток

Таблица 1

Параметры ядерно-цитоплазматического отношения децидуальных клеток

Группа	Зоны плаценты	Фракции плаценты	
		Базальная пластинка	Септы
Нелеченный уреаплазмоз	Ц	0,17 ± 0,01	0,18 ± 0,01 _{1)P < 0,1}
	ПЦ	0,13 ± 0,005 ₃₎	0,14 ± 0,005 _{1)P < 0,1;3)}
	К	0,17 ± 0,01 ₅₎	0,15 ± 0,004 ₄₎₅₎
Пролеченный уреаплазмоз	Ц	0,09 ± 0,003 ₂₎	0,09 ± 0,004 ₂₎
	ПЦ	0,1 ± 0,003 ₂₎₃₎	0,12 ± 0,004 ₁₎₂₎₃₎
	К	0,1 ± 0,004 ₂₎₄₎	0,11 ± 0,004 ₂₎₄₎₅₎

Таблица 2

Показатели количества децидуальных клеток на 1 мм² площади плаценты

Группа	Зоны плаценты	Фракции плаценты	
		Базальная пластинка	Септы
Нелеченный уреаплазмоз	Ц	1252,6 ± 18,66	1476,04 ± 26,74 ₁₎
	ПЦ	1184,38 ± 13,17 ₃₎	1506,25 ± 27,66 ₁₎
	К	1504,69 ± 27,92 ₄₎₅₎	1296,35 ± 22,25 ₁₎₄₎₅₎
Пролеченный уреаплазмоз	Ц	1160,42 ± 14,01 ₂₎	1259,9 ± 19,92 ₁₎₂₎
	ПЦ	1224,48 ± 16,95 _{2)P < 0,1;3)}	1214,06 ± 16,17 _{2)3)P < 0,1}
	К	1203,65 ± 17,1 _{2)4)P < 0,1}	1257,81 ± 19,83 ₁₎

Примечания к табл. 1 и 2: наличие статистического уровня достоверности $P < 0,05$ при сравнении: 1) базальной пластинки и септ по зонам внутри группы; 2) групп по зонам в пределах фракции; 3) Ц и ПЦ зон внутри группы в пределах фракции; 4) Ц и К зон внутри группы в пределах фракции; 5) ПЦ и К зон внутри группы в пределах фракции.

Таким образом, в группе нелеченной патологии наблюдаются явления полиплоидии с удвоением и четырехкратным увеличением объёмов ядер как в базальной пластинке, так и в септах. Это означает яркую

выраженность пролиферативных и синтетических процессов в клетке, что подтверждается и общими значениями ядерно-цитоплазматического отношения в каждой из зон плаценты. Первичные полиплоидные

ядра в группе нелеченной патологии встречаются в 3 раза чаще, чем в группе пролеченного уреоплазмоза.

Количество децидуальных клеток в пересчёте на 1 мм² площади плаценты (табл. 2) в группе пролеченного уреоплазмоза особо не меняется во всех зонах, в то время как в группе нелеченного уреоплазмоза количество клеток базальной пластинки достоверно увеличивается в краевой зоне плаценты, а в септах – в центральной и парацентральной зонах относительно группы корректируемой патологии.

Заключение

Таким образом, в плаценте при нелеченном уреоплазмозе идут активные компенсаторно-приспособительные процессы, которые сопровождаются пролиферативными и белково-синтетическими процессами в децидуальных клетках материнской и плодной частей, функциональным набуханием ядер малых децидуальных клеток и К-клеток, полиплоидией ядер К-клеток. Все это может указывать на озлокачествление клеток, так как установлено, что в инфицированных микоплазмами клетках-эукариотах за счет создания определенных условий происходят процессы, ведущие к трансформации эукариотических клеток и в конечном счёте к развитию опухолевого процесса [2]. Вследствие этого определение уровня плоидности ядер клеток является объективным морфологическим критерием канцерогенеза [1].

В плаценте терапевтического уреоплазмоза изменения обусловлены в первую очередь почти полным исчезновением функционального набухания ядер и коррективкой патологического процесса, что выражается в возрастании количества К-клеток.

Кроме того, в краевой зоне базальной пластинки обеих групп реакция децидуальных клеток была практически противоположной остальным зонам, что может свидетельствовать о том, что данная зона плаценты несколько обособленно реагирует на возбудителя инфекции.

В результате можно заключить, что антибактериальная терапия уреоплазмоза во время беременности повышает в первую очередь иммунорегуляторную функцию и нормализует морфофункциональное состояние децидуальных клеток плаценты.

Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Диагностическая медицинская плоидометрия. – М.: Медицина, 2006. 192 с.
2. Карапетян Т.Э., Муравьева В.В., Анкирская А.С., Емельянова А.И., Тютюнник В.Л. Генитальные микоплазмы и исходы беременности // Проблемы репродукции. – 2012. – № 3. – С. 88–93.
3. Кветной И.М., Айламазян Э.К., Лапина Е.А., Колобов А.В. Сигнальные молекулы – маркеры зрелости плаценты. – М.: МЕДпрессинформ, 2005. – 96 с.
4. Кубанова А.А., Рахматулина М.Р. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами. Клинические рекомендации // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 3. – С. 78–82.

5. Мустафина Л.Р., Хон Е.В., Логвинов С.В., Юрьев С.Ю. Характеристика иммунокомпетентных клеток и морфология децидуальной оболочки при различных видах урогенитального инфицирования в I триместре гестации // Архив патологии. – 2012. – № 74 (1). – С. 38–41.

6. Перетятко О.В., Пуликов А.С. Реакция децидуальных клеток при хламидийном поражении плаценты // В мире научных открытий. – 2013. – № 3 (39). – Р. 90–116.

7. Савичева А.М., Прилепская В.Н., Соколовский Е.В., Кисина В.И. Роль микоплазм в урогенитальной патологии женщин и их половых партнеров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – № 1. – Р. 11–22.

8. Стецюк О.У., Андреева И.В. Актуальные аспекты применения макролидов при беременности и лактации // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – № 1. – Р. 41–53.

9. Трунов А.Н., Маринкин И.О., Обухова О.О., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Карпович Л.А. и др. Риск внутриутробного инфицирования плода, значимость иммунных нарушений в системе мать – плацента – плод // Аллергология и иммунология. – 2011. – № 12 (3). – С. 259–262.

10. Халдин А.А., Новоселов В.С., Новоселов А.В. К вопросу терапии сочетанных урогенитальных инфекций, передаваемых половым путём // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. – № 2. – С. 76–79.

References

1. Avtandilov G.G. Diagnostic medical ploidyometry. Moscow: Medicine 2006. 192 p.
2. Karapetyan T.E., Muravieva V.V., Ankiorskaya A.S., Emelyanova A.I., Tyutyunnik V.L. Genital mycoplasmas and pregnancy outcomes. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2012; 3: pp. 88–93.
3. Kvetnoy I.M., Aylamazyan E.K., Lapina E.A., Kolobov A.V. Signal molecules – placenta maturity markers. Moscow: MEDpressinform, 2005. 96 p.
4. Kubanova A.A., Rakhmatulina M.R. Urogenital infectious diseases caused by genital mycoplasma. Clinical recommendations. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2009; 3: pp. 78–82.
5. Mustafina L.R., Khon E.V., Logvinov S.V., Yuryev S.Yu. Characteristic of immune cell and morphology of deciduas by different types of urogenital infection in the first term of pregnancy. *Arkhiv Patologii*. 2012; 1: pp. 38–41.
6. Peretyatko O.V., Pulikov A.S. Decidual cells reaction on chlamydial damage of placenta. *In the world of scientific discoveries*. 2013; 3 (39): pp. 90–116.
7. Savicheva A.M., Prilepskaya V.N., Sokolovsky E.V., Kisisina V.I., Guschin A.E., Zabirow K.I. The role of mycoplasmas in urogenital pathology of women and their sex partners. *Journal of obstetric and female diseases*. 2008; 1: pp. 11–22.
8. Stetsiouk O.U., Andreeva I.V. Emerging concepts in use of macrolides in pregnancy and lactation. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2010; 1: pp. 41–53.
9. Trunov A.N., Marinkin I.O., Obukhova O.O., Gorbenko O.M., Shvayk A.P., Karpovich L.A. et al. The risk of intrauterine infection of the fetus, the significance of immune disorders in the mother-placenta-fetus. *Allergology and Immunology*. 2011; 12 (3): pp. 259–262.
10. Khaldin A.A., Novoselov V.S., Novoselov A.V. To therapy for concurrent sexually-transmitted urogenital infections. *Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*. 2009; 2: pp. 76–79.

Рецензенты:

Поливанова Т.В., д.м.н., профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у детей, г. Красноярск;

Горбунов Н.С., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 24.02.2015.