

УДК 611.664.018:618.39-021.3

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2025.4.3>

ГІСТОЛОГІЧНІ ТА ГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КРОВОНОСНИХ СУДИН ЕНДОМЕТРІЮ В МІСЦІ ІМПЛАНТАЦІЇ ПЛІДНОГО ЯЙЦЯ ПРИ СПОНТАННОМУ ВИКИДНІ

Дубик Людмила Василівна,

доктор філософії,

асистент кафедри акушерства та гінекології

Буковинського державного медичного університету

ORCID: 0000-0001-8307-1733

Невиношування вагітності реєструється приблизно у 20–25% гестацій, і динаміки до зменшення частоти цього ускладнення наразі не спостерігається. У ранні терміни вагітності механізми її переривання пов'язані з активацією гемостатичної системи. Ключову роль в цьому відіграють порушення функції судинного ендотелію, що сприяють формуванню плацентарних інфарктів. **Мета дослідження.** Встановити гістологічні та гістохімічні особливості кровоносних судин ендометрію в місці імплантації плідного яйця спонтанному викидні. **Матеріали та методи.** Гістологічним та гістохімічним методами вивчені шматочки ендометрію при спонтанному викидні, терміном гестації 6–12 тижнів – 24 спостереження. Серійні парафінові зрізи 5 мкм завтовшки забарвлювали гематоксином і еозином для оглядової мети. З метою вивчення процесів окиснювальної модифікації білків серійні парафінові зрізи забарвлювали бромфеноловим синім за Mikel Calvo, з метою з'ясування стану колагену субендотеліальних базальних мембран забарвлювали хромотропом-водним блакитним за Н.З. Слінченком. В окремих випадках, де потрібна була диференціація гемосидерину та ліпофусцину виконували методику на залізо за Перлсом. Гістологічні та гістохімічні препарати вивчали в світлооптичному мікроскопі Delta Optical Evolution 100 (планахроматичні об'єктиви) у прохідному світлі. За допомогою вказаного мікроскопа та цифрової камери Olympus SP-550 UZ отримували цифрові копії зображення.

Результати. У гістологічних зрізах ендометрію в місці імплантації плідного яйця на 6-12 тижнях гестації ідентифіковані артерії, артеріоли, вени, венули та капіляри, типові для цього терміну. При підрахунку відсотка перерізів кровоносних судин домінували артерії (48,4 ± 0,12%) та вени (41,1 ± 0,11%), разом 89,5 ± 0,18%. Артеріоли становили 4,8 ± 0,05%, венули – 3,9 ± 0,04%, капіляри – 1,8 ± 0,02%.

У значній частині судин ендотелій десквамований: артерії – 36 ± 0,10% (найбільше у тих з початковим фібриноїдним некрозом, який зустрічався у 8 з 24 жінок, 33,3%), вени – 40 ± 0,13%, включно з повною денудацією. Недесквамований ендотелій не відрізнявся морфологічно, крім наявності золотисто-коричневого пігменту (ідентифікованого як ліпофусцин) у ендотелії та іноді периваскулярно.

Середні значення коефіцієнту R/V були найвищими в ендотелії вен, нижчими – в артеріях, і найменшими – у артеріол, венул та капілярів. За гістохімічною методикою Н. З. Слінченко зміни субендотеліальних базальних мембран виявлені лише в артеріях з фібриноїдним некрозом, що проявлялося повним руйнуванням мембран у місцях некрозу.

Висновки. В ендометрії при спонтанному викидні домінують перерізи артерій та вен, які становлять відповідно 48,4±0,12% та 41,1±0,11% (разом 89,5±0,18%), перерізи артеріол зустрічаються з частотою 4,8±0,05%, венул – 3,9±0,04% та капілярів – 1,8±0,02%. В артеріях ендометрію відмічається високий рівень процесів десквамації ендотелію, високий рівень процесів окиснювальної модифікації білків, а в третині випадків – фібриноїдний некроз окремих артерій з руйнуванням субендотеліальних базальних мембран. У венах ендометрію спостерігається високий рівень процесів десквамації ендотелію та високий рівень процесів окиснювальної модифікації білків (навіть більший, ніж в артеріях).

Ключові слова: спонтанні викидні, ендотелій судин ендометрію, артерії, вени.

Dubyk Liudmyla. Histological and Histochemical Features of Endometrial Blood Vessels at the Embryo Implantation Site in Spontaneous Miscarriage

Pregnancy loss is observed in approximately 20–25% of all pregnancies, and there is currently no tendency toward a reduction in its frequency. In early gestation, the mechanisms leading to miscarriage are associated with activation of the hemostatic system. A key role is played by endothelial dysfunction, which contributes to the development of placental infarctions. **Aim.** To establish histological and histochemical features of the blood vessels of the endometrium at the site of implantation of the oosperm in case of spontaneous miscarriage.

Materials and methods. Pieces of the endometrium in case of spontaneous miscarriage during period of 6–12 weeks of gestation have been studied using histological and histochemical methods, that is 24 observations. Serial paraffin sections 5 microns thick have been stained with hematoxylin and eosin for the review, with Bromophenol Blue according to Mikel Calvo – in order to study the processes of oxidative modification of proteins, with chromotrope-water blue according to N. Z. Slinchenko – in order to determine the state of collagen of subendothelial basement membranes. Perls's

method for iron has been used in the cases of the required differentiation of hemosiderin and lipofuscin. Histological and histochemical specimen have been studied in a light-optical microscope Delta Optical Evolution 100 (planachromatic lenses) in transmitted light. With the help of this microscope and digital camera Olympus SP-550UZ the digital copies of the image have been received.

Results. In histological sections of the endometrium at the implantation site of the embryo at 6–12 weeks of gestation, arteries, arterioles, veins, venules, and capillaries were identified, typical for this gestational period. Quantitative analysis showed a predominance of arteries ($48.4 \pm 0.12\%$) and veins ($41.1 \pm 0.11\%$), totaling $89.5 \pm 0.18\%$. Arterioles accounted for $4.8 \pm 0.05\%$, venules – $3.9 \pm 0.04\%$, and capillaries – $1.8 \pm 0.02\%$.

A significant proportion of vessels showed endothelial desquamation: arteries – $36 \pm 0.10\%$ (most pronounced in those with early fibrinoid necrosis, observed in 8 of 24 women, 33.3%), and veins – $40 \pm 0.13\%$, including complete endothelial denudation. Non-desquamated endothelium was morphologically unremarkable, except for the presence of a golden-brown pigment (identified as lipofuscin) in the endothelium and occasionally in the perivascular area.

Mean R/B ratios were highest in venous endothelium, lower in arteries, and lowest in arterioles, venules, and capillaries. Using N. Z. Slinchenko's histochemical method, changes in the subendothelial basal membranes were observed only in arteries with fibrinoid necrosis, manifested as complete destruction of the membranes at necrotic sites.

Summary. In the endometrium in case of spontaneous miscarriage the sections of arteries and veins dominate, which are respectively $48.4 \pm 0.12\%$ and $41.1 \pm 0.11\%$ (together $89.5 \pm 0.18\%$), the sections of the arterioles occur with a frequency of $4.8 \pm 0.05\%$, venules – $3.9 \pm 0.04\%$ and capillaries – $1.8 \pm 0.02\%$. The arteries of the endometrium show a high level of endothelium desquamation processes, a high level of oxidative protein modification processes, and in one third of cases, fibrinoid necrosis of individual arteries with destruction of subendothelial basement membranes. The veins of the endometrium have a high level of endothelium desquamation processes and a high level of oxidative protein modification (even greater than in the arteries).

Key words: spontaneous miscarriages, endothelium of endometrial vessels, arteries, veins.

Вступ. Проблема втрат вагітності продовжує залишатися однією з найактуальніших і соціально значущих у сучасному акушерстві. За даними МОЗ України, майже кожна п'ята бажана вагітність завершується достроково. При цьому близько 75–80% репродуктивних втрат припадає на перший триместр [1]. Із зазначених втрат частота самовільних абортів ще вища, оскільки в їх число входить також велика кількість ранніх, субклінічно перебігаючих викиднів. Це підтверджують дані американських авторів – 50% жінок втрачають вагітність ще до того, як дізнаються про це [2]. Подібну сумну статистику наводять й інші країни [3, 4]. Стабільність частоти невиношування вагітності вказує на труднощі, що виникають при веденні цієї групи пацієнток. З одного боку, вони зумовлені багатоманітністю етіології і патогенетичних механізмів захворювання, з іншого – недосконалістю використовуваних діагностичних методик і відсутністю адекватного моніторингу ускладнень, що виникають під час вагітності [5].

Останнім часом особлива увага приділяється судинним ефектам [6], пов'язаним із роботою ендотелію, який має вагомий вплив на фізіологічний перебіг вагітності. Тому вивчення гістологічних і гістохімічних особливостей ендотелію кровоносних судин ендометрію дозволило б краще зрозуміти причини самовільних викиднів на ранніх термінах.

Мета дослідження. Встановити гістологічні та гістохімічні особливості кровоносних судин ендометрію в місці імплантації плідного яйця при спонтанному викидні.

Методи дослідження. Гістологічним і гістохімічним методами вивчені шматочки ендометрію при спонтанному викидні, терміном гестації 6–12 тижнів – 24 спостереження. Тканину ендометрію фіксували у 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну протягом 24–48 годин, потім після зневоднення у висхідній батареї етанолу заливали в парафін. Серійні парафінові зрізи 5 мкм завтовшки забарвлювали для оглядової мети гематоксиліном і еозином [7], з метою вивчення процесів окиснювальної модифікації білків забарвлювали бромфеноловим синім за Mikel Salvo [8], з метою з'ясування стану колагену субендотеліальних базальних мембран забарвлювали хромотропом-водним блакитним за Н.З. Слінченком [7]. В окремих випадках, де потрібна була диференціація гемосидерину та ліпофусцину виконували методику на залізо за Перлсом. Гістологічні та гістохімічні препарати вивчали у світлооптичному мікроскопі Delta Optical Evolution 100 (планахроматичні об'єктиви) у прохідному світлі. За допомогою вказаного мікроскопа та цифрової камери Olympus SP-550UZ отримували цифрові копії зображення. При таких дослідженнях підраховували кількість судин різних типів, з визначенням їх відсотка, відсоток судин різних типів з десквамацією ендотелію.

Для оцінки рівня окиснювальної модифікації білків у середовищі комп'ютерної програми ImageJ (1.48, W. Rasband, National Institutes of Health, USA) [9] у системі оцінки кольору RGB визначали коефіцієнт R/B за алгоритмом. Коефіцієнт R/B служив показником співвідношення

між аміно- та карбоксильними групами в білках конкретної локалізації, тобто був використаний як міра окиснювальної модифікації білків.

Всі кількісні параметри оброблені статистично. Для цього обраховували середню арифметичну та її похибку, розбіжності в середніх тенденціях перевіряли за допомогою непарного критерію Стьюдента після позитивної перевірки вибірки на нормальність розподілу в ній за критерієм Shapiro-Wilk (комп'ютерна програма PAST 3.22, вільна ліцензія, О. Hammer, 2019) [10].

Результати дослідження та їх обговорення. У гістологічних зрізах ендометрію в місці імплантації плідного яйця у термін 12,5 тижнів гестації ідентифікувалися артерії, артеріоли, вени, венули та капіляри, що є типовим для ендометрію такого терміну вагітності [1, 4].

При підрахунку відсотка числа перерізів різних типів кровоносних судин, з'ясовано, що домінували перерізи артерій (рис. 1) та вен (рис. 2), які

становили відповідно $48,4 \pm 0,12\%$ та $41,1 \pm 0,11\%$ (разом $89,5 \pm 0,18\%$), перерізи артеріол зустрічалися з частотою $4,8 \pm 0,05\%$, венул – $3,9 \pm 0,04\%$ та капілярів – $1,8 \pm 0,02\%$.

При вивченні стану ендотелію встановлено, що, в значному відсотку кровоносних судин він десквамований (Рис. 1–4). Ця десквамація була переважно частковою і лише іноді – повною. Відсоток перерізів артерій з частковою або повною десквамацією становив – $36 \pm 0,10\%$, при цьому найбільший рівень десквамації відмічався в артеріях з ознаками початкового фібриноїдного некрозу їх стінок (Рис. 3). Варто зазначити, хоча явища десквамації ендотелію траплялися у всіх спостереженнях викиднів, все ж фібриноїдний некроз стінок артерій зустрічався в ендометрії не всіх жінок, а лише у 8 з 24 (33,3%). Відсоток перерізів вен з частковою або повною десквамацією становив – $40 \pm 0,13\%$, зустрічалися навіть вени з повною ендотеліальною денудацією поверхні

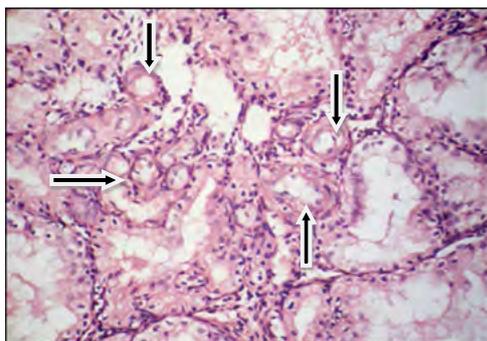


Рис. 1. Ендометрій в місці імплантації плідного яйця при спонтанному викидні. Перерізи артерій (вказані стрілками). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х (загальне оптичне збільшення 200х)

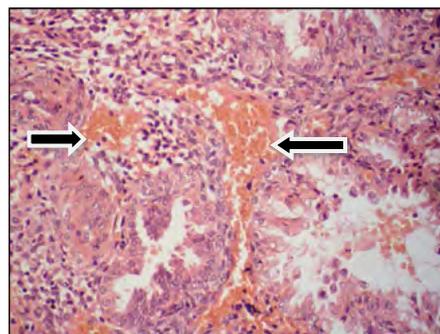


Рис. 2. Ендометрій в місці імплантації плідного яйця при спонтанному викидні. Перерізи вен (вказані стрілками). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х. (загальне оптичне збільшення 200х)

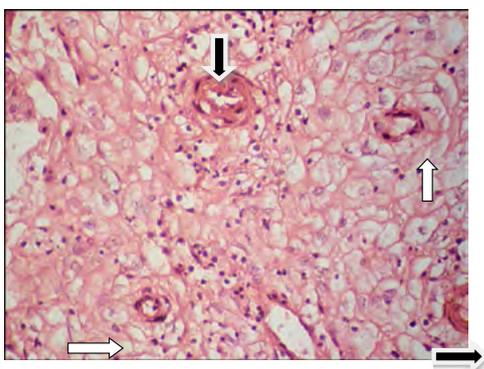


Рис. 3. Ендометрій в місці імплантації плідного яйця при спонтанному викидні. Перерізи артеріол без фібриноїдного некрозу (вказані білими стрілками) та переріз артеріол з фібриноїдним некрозом (вказані чорними стрілками). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х. (загальне оптичне збільшення 200х)

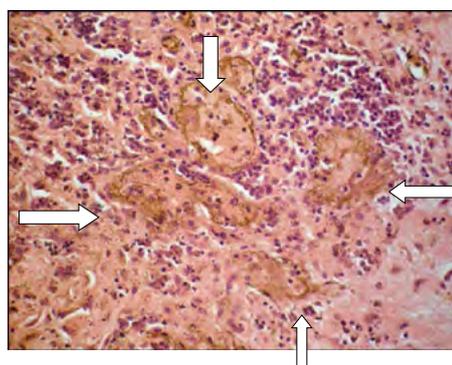


Рис. 4. Ендометрій в місці імплантації плідного яйця при спонтанному викидні. Перерізи вен з пігментом ліпофусцином в ендотелії (вказано стрілками). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х. (загальне оптичне збільшення 200х)

Величина коефіцієнту R/B в ендотелії судин різних типів в ендометрії при спонтанному викидні при застосуванні комп'ютерної мікроспектрофотометрії гістохімічних препаратів, які забарвлені бромфеноловим синім за Mikel Calvo (M±m)

Показник	Тип кровоносної судини				
	Артерії	Вени	Артеріоли	Венули	Капіляри
Коефіцієнт R/B	1,34±0,212	2,16±0,311	1,14±0,102	1,16±0,104	1,05±0,092

внутрішньої оболонки. Більшість вен були розширені та переповнені еритроцитами (Рис. 2), що є ознаками венозного застою (венозного повнокров'я). Разом з тим, процеси десквамації в артеріолах, венулах та капілярах не відмічались або були малопомітними.

Морфологічний стан недесквамованого ендотелію при забарвленні гематоксилином і еозином у цілому не відрізнявся особливостями, за виключенням того, що в кожній обстеженої жінки зустрічались по кілька вен з відкладанням золотисто-коричневого пігменту в ендотелії (Рис. 4), а в окремих випадках навіть у всій стінці вен й іноді навіть периваскулярно. Цей пігмент дав негативну відповідь на залізо, отже, був ідентифікований як ліпофусцин.

Оскільки ліпофусцин є одним з кінцевих продуктів вільно-радикальних процесів, зокрема, процесів окиснення ліпідів, то для перевірки гіпотези про посилення вільно-радикальних процесів в ендотелії кровоносних судин ендометрію була застосована гістохімічна методика, яка дозволяє кількісно оцінити ці явища – гістохімічне забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Calvo з наступною комп'ютерною мікроспектрофотометрією, результатом якої був показник – коефіцієнт R/B, величина якого залежить від співвідношення карбоксильних та аміногруп у білках, що має відношення до процесів окиснювальної модифікації білків.

Середні значення коефіцієнту R/B в ендотеліоцитах судин різних типів в ендометрії наведені у таблиці 1. З наведених даних видно, що найбільша середня величина коефіцієнту R/B зафіксована в ендотелії венозних судин, на другому місці – ендотелій артерій, і найнижчі середні цифри приблизно на одному середньому рівні відмічені для ендотелію артеріол, вену та капілярів.

При застосуванні гістохімічної методики Н.З. Слінченко, яка дозволяє вивчити стан базальних мембран, виявлено зміни субендоте-

ліальних базальних мембран тільки в артеріях, причому виключно в тих, у стінці яких діагностований фібриноїдний некроз. Ці зміни полягали у повному руйнуванні мембран у місцях фібриноїдного некрозу.

Описані морфологічні зміни в різних типах кровоносних судин слід оцінювати з точки зору їхньої ролі при вагітності, зокрема, такі судини, як артеріоли, венули та капіляри відповідають в ендометрії виключно за трофіку самого ендометрію, а артерії та вени ендометрію в місцях прикріплення плідного яйця – головним чином за кровопостачання міжворсинчастих просторів хоріону, тобто за трофіку ембріона.

Висновки

1. В ендометрії при спонтанному викидні домінують перерізи артерій та вен, які становлять відповідно 48,4±0,12% та 41,1±0,11% (разом 89,5±0,18%), перерізи артеріол зустрічаються з частотою 4,8±0,05%, венул – 3,9±0,04% та капілярів – 1,8±0,02%.

2. Найбільш виражені морфологічні зміни відмічаються в артеріях і венах ендометрію, зміни в інших судинах є мінімальними і непостійними.

3. В артеріях ендометрію відмічається високий рівень процесів десквамації ендотелію, високий рівень процесів окиснювальної модифікації білків, а в третині випадків – фібриноїдний некроз окремих артерій з руйнуванням субендотеліальних базальних мембран.

4. У венах ендометрію спостерігається високий рівень процесів десквамації ендотелію та високий рівень процесів окиснювальної модифікації білків (навіть більший, ніж в артеріях), в частині вен – з ліпофусцинозом ендотелію, що вказує і на підвищену пероксидацію ліпідів, має місце венозне повнокров'я.

Перспективи подальших досліджень полягають в уточненні механізмів ендотеліального ушкодження артерій та вен ендометрію.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ЛІТЕРАТУРА

1. El Hachem H., Crepaux V., May-Panloup P., Descamps P., Legendre G., Bouet P. E. Recurrent pregnancy loss: Current perspectives // *International Journal of Women's Health*. 2017. Vol. 9. P. 331–345. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S100817>.
2. Thompson B. B., Holzer P. H., Kliman H. J. Placental pathology findings in unexplained pregnancy losses // *Reproductive Sciences*. 2024. Vol. 31, No. 2. P. 488–504. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-023-01344-3>.
3. Gregory E. C. W., Valenzuela C. P., Hoyert D. L. Fetal mortality: United States, 2020. *National Vital Statistics Reports*. Vol. 71, No. 4. *National Center for Health Statistics*, 2022. DOI: <https://doi.org/10.15620/cdc:118420>.
4. Aye I. L. M. H., Tong S., Charnock-Jones D. S., Smith G. C. S. The human placenta and its role in reproductive outcomes revisited // *Physiological Reviews*. 2025. Vol. 105, No. 4. P. 2305–2376.
5. Goldenberg R. L., McClure E. M. Thoughts on assigning cause of death for stillbirth and neonatal death: A commentary // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2020. Vol. 127, No. 5. P. 532–535. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16007>.
6. Echeverria C., Eltit F., Santibanez J. F., Gatica S., Cabello-Verrugio C., Simon F. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2020. Vol. 1866, No. 2. Article 165414. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.02.009>.
7. Багрий М. М., Діброва В. А., Попадинець О. Г., Грищук М. І. Методики морфологічних досліджень. Вінниця : Нова книга, 2016. 328 с.
8. Давиденко І. С., Грищук М. І., Давиденко О. М. Методика кількісної оцінки результатів гістохімічної реакції з бромфеноловим синім для встановлення співвідношення між аміно- та карбоксильними групами в білках // *Вісник морської медицини*. 2017. № 4 (77). С. 141–148.
9. Ferreira T., Rasband W. ImageJ: User guide. National Institute of Health, 2012.
10. Hammer Ø. PAST: Paleontological statistics. Version 3.22. Reference manual. Natural History Museum, University of Oslo, 2019.

REFERENCES

1. El Hachem H., Crepaux V., May-Panloup P., Descamps P., Legendre G., Bouet P. E. Recurrent pregnancy loss: Current perspectives // *International Journal of Women's Health*. 2017. Vol. 9. P. 331–345. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S100817>.
2. Thompson B. B., Holzer P. H., Kliman H. J. Placental pathology findings in unexplained pregnancy losses // *Reproductive Sciences*. 2024. Vol. 31, No. 2. P. 488–504. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-023-01344-3>.
3. Gregory E. C. W., Valenzuela C. P., Hoyert D. L. Fetal mortality: United States, 2020. *National Vital Statistics Reports*. Vol. 71, No. 4. *National Center for Health Statistics*, 2022. DOI: <https://doi.org/10.15620/cdc:118420>.
4. Aye I. L. M. H., Tong S., Charnock-Jones D. S., Smith G. C. S. The human placenta and its role in reproductive outcomes revisited // *Physiological Reviews*. 2025. Vol. 105, No. 4. P. 2305–2376.
5. Goldenberg R. L., McClure E. M. Thoughts on assigning cause of death for stillbirth and neonatal death: A commentary // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2020. Vol. 127, No. 5. P. 532–535. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16007>.
6. Echeverria C., Eltit F., Santibanez J. F., Gatica S., Cabello-Verrugio C., Simon F. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2020. Vol. 1866, No. 2. Article 165414. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.02.009>.
7. Bahriy, M. M., Dibrova, V. A., Popadynets', O. H., & Hryshchuk, M. I. *Metodyky morfolohichnykh doslidzhen'* [Methods of morphological research]. Nova knyha. 2016. [In Ukrainian].
8. Davydenko, I. S., Hrytsyuk, M. I., & Davydenko, O. M. *Metodyka kil'kisnoyi otsinky rezul'tativ histokhimichnoyi reaktsiyi z bromfenolovym synim dlya vstanovlennya spivvidnoshennya mizh amino- ta karboksyl'nymy hrupamy v bilkakh* [Methodology for quantitative evaluation of the results of histochemical reaction with bromophenol blue to establish the ratio between amino and carboxyl groups in proteins]. *Visnyk mors'koyi medytsyny*. 2017. Vol. 4, No. 77. 141–148 [In Ukrainian].
9. Ferreira T., Rasband W. ImageJ: User guide. National Institute of Health, 2012.
10. Hammer Ø. PAST: Paleontological statistics. Version 3.22. Reference manual. Natural History Museum, University of Oslo, 2019.

Дата першого надходження статті до видання: 20.11.2025

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 18.12.2025

Дата публікації (оприлюднення) статті: 31.12.2025