

РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПЛАЦЕНТЫ КРЫСЫ НА ПОЗДНЕМ СРОКЕ ГЕСТАЦИИ

**О.Е. Анциферова¹, Т.И. Локтева¹, О.В. Северинова¹, А.В. Юракова¹, С.Л. Кузнецов²,
В.В. Гуреев¹, М.А. Затолокина³, Е.С. Затолокина³**

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
кафедра фармакологии и клинической фармакологии;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии;

³ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии

Целью работы явилось изучение морфологических особенностей плаценты крыс на позднем сроке гестации. Эксперимент проведен на 40 белых крысах-самках линии Wistar. В результате, к окончанию гестационного периода был выявлен комплекс деструктивных изменений, свидетельствующий о высокой степени зрелости плаценты. Рост числа терминальных ворсин и увеличение обменной поверхности капиллярного русла на фоне снижения толщины створчатых, с одной стороны, свидетельствуют об ускорении обменных процессов. С другой – наблюдаемое снижение толщины гематоплацентарного барьера, пропитывание стромы фибрином, наличие фибриновых нитей в синусах, участков некроза и лейкоцитарной инфильтрации по периферии плаценты, появление отложения кальциевых солей, свидетельствует о нарушении обменных процессов. Полученное морфологическое подтверждение «старения» плаценты, а именно редукция трофобластического эпителия и дегенерация структурных элементов децидуальной оболочки и являются тем самым пусковым механизмом для начала родовой деятельности.

Ключевые слова: плацента, гематоплацентарный барьер, трофобласт, децидуальная оболочка, ворсины.

DOI 10.19163/1994-9480-2019-4(72)-33-36

RESULTS OF THE MORPHOLOGICAL RESEARCH OF STRUCTURAL ORGANIZATION OF THE RAT PLACENTA AT THE LATE PREGNANCY

**O.E. Anciferova¹, T.I. Lokteva¹, O.V. Severinova¹, A.V. Jurakova¹, S.L. Kuznecov²,
V.V. Gureev¹, M.A. Zatolokina³, E.S. Zatolokina³**

¹FSAEI HE «Belgorod State National Research University»,
Department of pharmacology and clinical pharmacology;

²FSAEI HE «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of Public Health Ministry
of the Russian Federation, Department of histology, embryology, cytology;

³FSBEI HE «Kursk State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,
Department of histology, embryology, cytology

The aim of the work was to study the morphological features of the placenta of rats at a late gestation. The experiment was conducted on 40 white female rats of the Wistar line. As a result, by the end of the gestational period, a complex of destructive changes was revealed, indicating a high degree of maturity of the placenta. An increase in the number of terminal villi and an increase in the exchange surface of the capillary bed amid a decrease in stem thickness, on the one hand, indicate an acceleration of metabolic processes. On the other hand, the observed decrease in the thickness of the hematoplacental barrier, impregnation of the stroma with fibrin, the presence of fibrin filaments in the sinuses, areas of necrosis and leukocyte infiltration along the periphery of the placenta, the occurrence of calcium salt deposition, indicates a metabolic disturbance. The obtained morphological confirmation of the «aging» of the placenta, namely the reduction of trophoblastic epithelium and the degeneration of the structural elements of the decidual membrane, are the starting mechanism for the onset of labor.

Key words: placenta, hematoplacental barrier, trophoblast, decidual membrane, villi.

Акушерская патология остается актуальной проблемой современной медицины [1, 2, 4, 5, 6, 9]. Поэтому поиск новых лекарственных препаратов для ее лечения и профилактики является одной из первостепенных задач фармакологии. [7, 8]. Одним из критериев оценки эффективности исследуемых лекарственных препаратов в экспериментальных работах является морфологическое состояние плаценты [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение морфологических особенностей плаценты лабораторных животных – крыс на позднем сроке гестации.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в Центре доклинических и клинических исследований ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ». Эксперимент был проведен на

40 белых крысах самках линии Wistar средней массой 250–300 г. Проведение эксперимента выполнялось в соответствии с нормативно-правовыми актами и руководствами, регламентирующими проведение экспериментальных исследований в Российской Федерации. Животных с конкретными сроками беременности получали путем подсаживания самцов к самкам в соотношении 2:3. После чего через 24 часа животные рассаживались, и на 10-е сутки в условиях седации проводили пальпаторное определение наличия беременности. На 21-е сутки гестации под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) проводили забор биоматериала для гистологического исследования. Полученный материал фиксировали в 10%-м забуференном растворе формалина, заливали в парафин по стандартной методике. Далее, в строго вертикальном направлении через середину плацентарного диска с захватом всех слоев плаценты и стенки рога матки, изготавливали гистологические срезы толщиной 7–8 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Изучение микропрепаратов, фотопотоколирование и морфометрию проводили на микроскопе Leica DM4000B с системой видеорегистрации и обработки изображений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Плацента крысы анатомически является дискоидальной, а по гистологической характеристике – гемохориальной, построенной по лабиринтному типу. На поперечном срезе, сделанном через середину плацентарного диска при световой микроскопии препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, было выявлено трехслойное строение хориоаллантаической плаценты: основным по толщине был лабиринтный слой, состоящий из большого количества резко полнокровных анастомозирующих кровеносных сосудов, его толщина составила $(2167 \pm 0,023)$ мкм. Следующим по выраженности был спонгиозный слой, толщиной $(514 \pm 0,011)$ мкм и содержащий компактно расположенные скопления базофильных клеток. И самый периферический слой плаценты – децидуальный – был представлен тонкой прослойкой преимущественно уплощенных децидуальных клеток. Толщина данного слоя составила $(147 \pm 0,009)$ мкм. Следует отметить, что, изучая морфологию плаценты крысы, можно вести речь и о двух частях в ее строении, можно выделить плодную часть, образованную синцитиальным лабиринтом, и материнскую часть, имеющую губчатую структуру. Соотношение объемов этих частей в разные сроки беременности закономерно меняется. На 21-е сутки гестации соотношение между материнской и плодной частями было сдвинуто в сторону плодной и составило 1:3,5. К окончанию гестационного периода общая толщина плаценты была $(2829 \pm 0,014)$ мкм. Спонгиозная часть плаценты образуется, в основном, из функциональной части слизистой оболочки матки в области имплантации оплодотворенного яйца. Состоит эта часть из обилия децидуальных клеток разных размеров. На 21-й день гестации в зоне контакта губчатой части плаценты и миометрия

децидуальные клетки располагаются в 1–2 ряда параллельно друг другу. Овальной формы, крупных размеров, темно-базофильного цвета. В глубоких слоях губчатого вещества в децидуальных клетках выявлены деструктивные изменения цитоплазмы и ядра, проявляющиеся макровакуолизацией цитоплазмы и резкой базофилией ядрышек. Располагаются децидуальные клетки в виде островков, образуя «черепацеобразные пласты». Малые децидуальные клетки единичны, их цитоплазма темно-базофильная, в ядре преобладает гетерохроматин. Между тяжами децидуальных клеток располагаются лакуны с расширенным просветом. Плодная поверхность плаценты покрыта амниотической оболочкой. Форма амниотического эпителия плоская с небольшим количеством многоядерных клеток. Лабиринтная часть плаценты имеет синцитиальную структуру и образована лучеобразно сходящимися к пупочному канатику синусами или лабиринтными каналами, между которыми располагаются тяжи клеточных балок с аллантаидальными кровеносными капиллярами (рис. 1А). Стенка капилляров истончена, просветы расширены и заполнены безъядерными эритроцитами. Между лабиринтным отделом и спонгиозным хорошо выражена зона контакта (рис. 1Б).

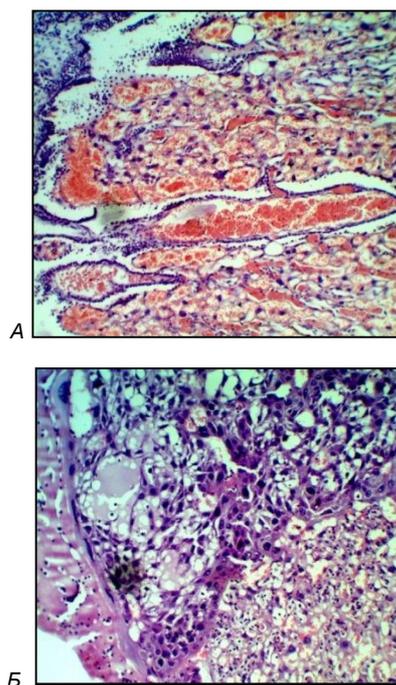


Рис. 1. Микрофотография среза плаценты на 21-е сутки гестации. В лабиринтной части плаценты визуализируются аллантаидальные кровеносные сосуды, лучеобразно сходящиеся к пупочному канатику (А). Хорошо выражена зона контакта между плодной и материнской частями (Б). Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х 200 (А), 400 (Б)

В соединительнотканых прослойках, окружающих аллантаидальные капилляры, визуализируются крупные клетки Кашенко – Гофбауэра с оксифильной цитоплазмой и резко базофильными ядрами, а также макрофаги (рис. 2А), активация которых

приводит к появлению гигантских многоядерных клеток. Следует отметить, что в плодной части плаценты хорошо визуализируются компоненты гемато-плацентарного барьера. Встречаются участки истонченного синцития (рис. 2Б), находящиеся в непосредственном контакте с расширенными капиллярами ворсин, так называемые синцитио-капиллярные мембраны.

В некоторых участках межворсинчатые пространства имеют сложное многокамерное строение. Также наблюдаются участки с полностью трансформированным цитотрофобластом в синцитий, что свидетельствует о высокой степени зрелости плаценты. В некоторых участках плодной части плаценты выявлены локальные скопления децидуальных клеток в виде островков, часть из которых образована обычными децидуальными клетками, крупных размеров, с темно-базофильными ядрами и оксифильной цитоплазмой. Другая часть содержит структурно измененные децидуальные клетки, крупных размеров, со светлой, оптически пустой цитоплазмой.

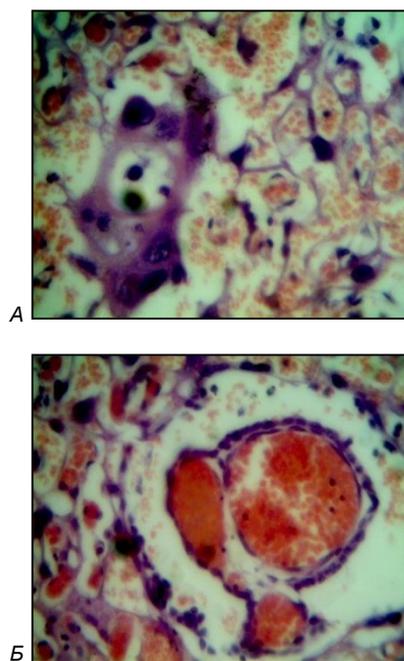


Рис. 2. Микрофотография среза плодной части плаценты на 21-е сутки гестации. В соединительнотканых участках лабиринтной части плаценты определяются крупные оксифильные клетки Кашенко – Гофбауэра (А). Хорошо выражены компоненты гемато-плацентарного барьера (Б). Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х 400

Следует также отметить наличие локальных очагов некроза и круглоклеточной инфильтрации между децидуальной пластинкой и миометрием матки (рис. 3А).

В крупных синусах материнской части плаценты наблюдается выпадение фибрина в виде центрально ориентированных нитей в их полостях и наличие кальцификатов (рис. 3Б).

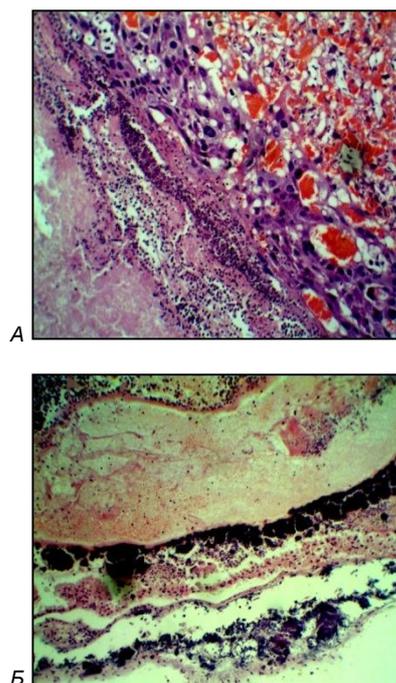


Рис. 3. Микрофотография среза плаценты на 21-е сутки гестации. Визуализируются локальные очаги некроза (А). В синусах наблюдается выпадение фибрина наличие кальцификатов (Б). Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. х 200

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное гистологическое исследование структурных особенностей плаценты крыс на позднем сроке гестации выявило, что плацента претерпевает ряд морфологических изменений со стороны как клеточного, так и сосудистого компонентов. Выявленный комплекс деструктивных изменений свидетельствует о высокой степени зрелости плаценты к окончанию гестационного периода. В частности, редукция стромы ворсин за счет уменьшения формы и размеров фиброцитов, на фоне активации макрофагов приводит к появлению гигантских многоядерных клеток, в цитоплазме которых наблюдается гипертрофия и гиперплазия не только органелл, но и лизосомального аппарата. Толщина синцитио-трофобласта уменьшается, его мелкие ядра перераспределяются и образуют синцитиальные узелки. Безъядерные участки истонченного синцития, находясь в непосредственной близости к стенке расширенных капилляров ворсин, преобразуются в так называемые синцитиокапиллярные мембраны. Наблюдаемая инфильтрация тканей плаценты нейтрофилами приводит к закислению среды, следствием чего является переход Ca^{2+} из нерастворимой в растворимую форму и выпадение его в осадок, образование кальцификатов или развитие кальциноза плаценты. Таким образом, выявленное нами такие изменения, как рост числа терминальных ворсин на фоне снижения толщины стволых, увеличение обменной поверхности капиллярного русла, с одной стороны, свидетельствуют

об ускорении обменных процессов. При этом, с другой стороны, наблюдаемое снижение толщины гематоплацентарного барьера, появление синцитио-капиллярных мембран, синцитиальных узелков, пропитывание стромы фибрином, наличие фибриновых нитей в синусах и, как следствие, склонность к тромбообразованию, наличие участков некроза и лейкоцитарной инфильтрации по периферии плаценты, появление отложения кальциевых солей – все это свидетельствует о нарушении обменных процессов. Таким образом, полученное нами морфологическое подтверждение «старения» плаценты, а именно редукция трофобластического эпителия и дегенерация структурных элементов децидуальной оболочки и, как следствие, соответственно значительное снижение количества прогестерона и увеличение выработки простагландинов, возможно, и являются тем самым пусковым механизмом для начала родовой деятельности. Также полученные нами результаты могут являться данными контроля или нормы при проведении экспериментальных исследований на плаценте и выявлении тех или иных факторов, приводящих к ее патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуреев В.В., Покровский М.В., Корокин М.В. и др. ADMA – eNOS – детерминированные пути фармакологической коррекции гестоза. – Белгород: Издательский дом «Белгород» НИУ «БелГУ», 2014. – С. 260
2. Бугаёва Л.И., Денисова Т.Д., Мазанова Ю.А., Харламов И.В., Сергеева С.А. Влияние препарата афобазол на состояние беременных самок и развитие потомства в онтогенезе // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – №1 (57). – С. 25–29.
3. Ткаченко Л.В., Салий М.Г., Селина Е.Г. Роль клинико-анамнестических факторов в формировании репродуктивных нарушений при гипоталамическом синдроме у женщин // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 4 (64). – С. 13–17.
4. Холин А.М., Ходжаева З.С., Гус А.И. Патологическая плацентация и прогнозирование преэклампсии и задержки роста плода в первом триместре // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 5. – С. 12–9. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.5.12-19>
5. Ghulmiyyah, L., Sibai, B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia // Semin Perinatol. – 2012, Feb. – № 36 (1). – P. 56–59.
6. Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp Ö., Moller A.B., Daniels J., et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis // The Lancet Global Health. – June 2014. – № 2 (6). – P. 323–33.
7. Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvecot J.J., Pijnenborg R. Preeclampsia // Lancet. – 2010. – № 21. – P. 631–442.
8. Tong M., Johansson C., Xiao F., Stone P.R., James J.L., Chen Q., et al. Antiphospholipid antibodies increase

the levels of mitochondrial DNA in placental extracellular vesicles: Alarming for preeclampsia // Sci. Rep. – 2017. – Nov. 29. – № 7 (1). – P. 16556. doi: 10.1038/s41598-017-16448.

9. Yong B., Hacker M.R., Rana S. Physicians' knowledge of future vascular disease in women with preeclampsia // Hypertens Pregnancy. – 2012. – № 31 (1). – P. 50–58. Doi: 10/3109/10641955.2010.544955.

REFERENCES

1. Gureev V.V., Pokrovskij M.V., Korokin M.V. i dr. ADMA – eNOS – determinirovannye puti farmakologicheskoy korrekcii gestoza [ADMA – eNOS – determined ways of pharmacological correction of gestosis]. Belgorod: Izdatel'skij dom «Belgorod» NIU «BelGU», 2014. P. 260
2. Bugajova L.I., Denisova T.D., Mazanova Ju.A., Harlamov I.V., Sergeeva S.A. Vlijanie preparata afobazol na sostojanie beremennyh samok i razvitie potomstva v ontogeneze [The effect of the drug afobazole on the condition of pregnant females and the development of offspring in ontogenesis]. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [Journal of the Volgograd State Medical University], 2016, no. 1 (57), pp. 25–29. (In Russ.; abstr. in Engl.).
3. Tkachenko L.V., Salij M.G., Selina E.G. Rol' kliniko-anamnesticheskikh faktorov v formirovanii reproduktivnyh narushenij pri gipotalamicheskom sindrome u zhenshin [The role of clinical and anamnestic factors in the formation of reproductive disorders in women with hypothalamic syndrome]. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [Journal of the Volgograd State Medical University], 2017, no. 4 (64), pp. 13–17. (In Russ.; abstr. in Engl.).
4. Holin A.M., Hodzhaeva Z.S., Gus A.I. Patologicheskaja placencijacija i prognozirovanie prejeklampsii i zaderzhki rosta ploda v pervom trimestre [Pathological placentation and prediction of preeclampsia and fetal growth retardation in the first trimester]. Akusherstvo i ginekologija [Obstetrics and gynecology], 2018, no. 5, pp. 12–9. (In Russ.; abstr. in Engl.). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.5.12-19>
5. Ghulmiyyah, L., Sibai, B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. Semin Perinatol. 2012, Feb., no. 36 (1), pp. 56–59.
6. Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp Ö., Moller A.B., Daniels J., et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. The Lancet Global Health, June 2014, no. 2 (6), pp. 323–33.
7. Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvecot J.J., Pijnenborg R. Preeclampsia. Lancet, 2010, no. 21, pp. 631–442.
8. Tong M., Johansson C., Xiao F., Stone P.R., James J.L., Chen Q., et al. Antiphospholipid antibodies increase the levels of mitochondrial DNA in placental extracellular vesicles: Alarming for preeclampsia. Sci. Rep., 2017, Nov. 29, no. 7 (1), pp. 16556. doi: 10.1038/s41598-017-16448.
9. Yong B., Hacker M.R., Rana S. Physicians' knowledge of future vascular disease in women with preeclampsia. Hypertens Pregnancy, 2012, no. 31 (1), pp. 50–58. Doi: 10/3109/10641955.2010.544955.

Контактная информация

Анциферова Оксана Евгеньевна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, e-mail: AnciferovaO@ya.ru