

Л. А. Рудюк, О. С. Решетникова

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСУДИСТО-СТРОМАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ВОРСИНЧАТОГО ХОРИОНА ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН В УСЛОВИЯХ ЦИРКУЛЯТОРНОЙ ГИПОКСИИ

Кафедра фундаментальной медицины (зав. — д-р мед. наук проф. В. А. Изранов), Медицинский институт, ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта», Калининград

Цель — изучение микроструктурных особенностей, ангиогенных и сосудисто-стромальных иммуногистохимических маркеров ремоделирования ворсин плаценты в условиях циркуляторной гипоксии различной степени тяжести.

Материал и методы. Проведено гистологическое, иммуногистохимическое исследование тканей 54 плацент при доношенной беременности. Из них — 20 плацент — от женщин, у которых беременность протекала на фоне неоперированного врожденного порока сердца (ВПС); 19 плацент — при скорректированном ВПС и 15 — при физиологическом течении беременности и родов (контроль). Во фрагментах плацентарной ткани проводили реакции с моноклональными мышными антителами к VEGF, CD34, SMA, Collagen III, Collagen IV.

Результаты. В работе представлены гистологическое строение ворсинчатого хориона при физиологически протекающей беременности, а также структурные особенности компенсаторно-приспособительных реакций плаценты в ответ на гипоксический стресс. Количественная оценка экспрессии сигнальных белковых молекул, участвующих в ремоделировании плацентарного барьера, выявила зависимость структурно-функциональной перестройки ворсин плаценты с учетом наличия гипоксемии у беременной женщины и степени ее выраженности. Установлены структурно-функциональные маркеры дезадаптации ворсинчатого хориона в условиях некорректированной циркуляторной гипоксемии, обусловленной ВПС. Отмечена активация компенсаторно-приспособительных процессов в плаценте при снижении гипоксемии у беременной с хирургической коррекцией порока сердца.

Выводы. Компенсаторно-приспособительные процессы в плаценте, адекватный уровень репарации поврежденных плацентарных тканей являются необходимым условием физиологического течения беременности и родов. Нарушение процессов структурно-функционального ремоделирования ворсинчатого хориона в условиях циркуляторной гипоксии способствует развитию фетоплацентарной недостаточности, служит фактором риска перинатальной патологии плода и новорожденного. Адаптивная перестройка неоангиогенеза и экстрацеллюлярного матрикса ворсин плаценты способствует пролонгированию гестации, рождению живого, доношенного ребёнка.

Ключевые слова: плацента, экстрацеллюлярный матрикс терминальных ворсин, ангиогенез, иммуногистохимическое исследование, врожденный порок сердца

Введение. Охрана здоровья матери и ребенка многие годы остается приоритетным направлением деятельности Министерства здравоохранения Российской Федерации [2, 3]. Однако, несмотря на наметившуюся тенденцию снижения показателей материнской и младенческой смертности, проблема не теряет своей актуальности. Среди экстрагенитальной патологии у женщин в период беременности I место (51,7%) занимают заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе приобретенные и врожденные пороки сердца (ВПС) [3]. Наличие ВПС у беременной женщины и связанные с ним гемодинамические расстройства являются серьезным фактором риска осложнений гестации и родов, включая патологию плода и новорожденного. Снижение перинатального риска, оптимизация состояния здоровья ребенка во многом обусловлены достаточным уровнем

компенсаторно-приспособительных реакций в системе мать—плацента—плод в условиях развивающейся при ВПС циркуляторной гипоксии [14]. При этом факторы адаптации и дезадаптации плацентарного звена системы при ВПС во многом определяют благоприятный гестационный исход для матери и плода [10].

Целью настоящего исследования явилось изучение экспрессии ангиогенных и сосудисто-стромальных иммуногистохимических маркеров в плацентах у женщин в условиях циркуляторной гипоксии, обусловленной врожденным пороком сердца у беременной женщины, в том числе при его хирургической коррекции.

Материал и методы. Работа выполнена на материале 54 плацент, рожденных от матерей на сроке гестации 38–40 нед. Сбор и обработка данных проводились в 2009–2013 гг. на базе родильного дома Луганской областной

Сведения об авторах:

Рудюк Людмила Александровна (e-mail: syuzayayeva-lyudmila@mail.ru), Решетникова Ольга Сергеевна (e-mail: olgasr2006@mail.ru), кафедра фундаментальной медицины, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта», 236016, г. Калининград, ул. А. Невского, 14

клинической больницы (Украина), специализирующегося на оказании помощи женщинам с экстрагенитальной патологией. Материал основной группы — 39 плацент от женщин, у которых беременность протекала на фоне ВПС, в том числе: 1-я группа — 20 плацент от женщин с гестацией, осложнённой неоперированным ВПС; 2-я группа — 19 плацент от женщин, у которых имела место хирургическая коррекция ВПС.

Выборка материала для группы контроля (ГК) осуществлялась на базе Луганского родильного дома № 3. ГК составили 15 плацент женщин с физиологическим течением беременности и родов, наступивших в срок.

План исследования был одобрен этическим комитетом ГУ «Луганский государственный медицинский университет» с учетом данных информированного согласия родильниц в каждом клиническом случае (протокол № 14–13 от 16.09.2013 г.).

В основную группу для исследования отбирали плаценты, тождественные контрольной группе по следующим показателям: возрасту матери, общесоматическому и акушерскому анамнезу, времени наступления родов и совместимости групп крови матери и новорождённого по системе АВ0 и резус-фактору.

Проведен ретроспективный анализ 54 обменных карт (форма № 113/о) и историй родов (форма № 096/о) как в основной группе женщин, так и в контрольной. Изучение документации лечебных учреждений показало, что в группе с неоперированным ВПС наиболее часто встречались дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, которые составили 30 и 15 % случаев соответственно. Значительно реже, с частотой 10 % каждый, обнаруживались незаращение артериального протока, коарктация аорты, бicuspidальный аортальный клапан, стеноз легочной артерии. Аномалия Эбштейна и комбинированный аортальный порок с пролапсом митрального клапана зарегистрированы в 5 % наблюдений каждый. У родильниц 2-й группы в 26 % наблюдений была коррекция тетрады Фалло в анамнезе, а также в равных пропорциях (по 16 %) до наступления беременности было проведено оперативное лечение дефекта межпредсердной перегородки, артериовенозного соустья и стеноза дуги аорты. Стеноз легочной артерии выявлен в 11 % наблюдений. Тетрада Фалло после хирургической коррекции с остаточным стенозом легочной артерии и аномалия Эбштейна после оперативного лечения встречались с частотой по 5 %.

Взятие последов для дальнейшей проводки и изготовления стеклопрепаратов выполнялось в соответствии с рекомендациями А. П. Милованова и соавт. (2006 г.) и О. М. Фауе-Петерсен и соавт. (2006 г.). Из плаценты забирали 8 образцов тканей (2 фрагмента пуповины, 2 ролла оболочек, 2 фрагмента базальной пластины с ворсинчатой частью и 2 фрагмента децидуальной пластины с ворсинами). При исследовании плацентарного диска забор материала проводили как из центральной зоны, так и края. Полоски ткани 1,0×0,5 0,3 см укладывались в стандартные кассеты, которые помещали во флаконы, заполненные 10 % нейтральным формалином (рН 7,2) в соотношении 1:20. Фиксацию проводили в течение 24 ч при комнатной температуре. Один фрагмент пупочного канатика размером 1×1 см получали на расстоянии 4–5 см от места отхождения пуповины, второй такой же — из противоположного конца. Проводку материала осуществляли по стандартной схеме с использованием изопропилового спирта с дальнейшей заливкой в парафин.

Микроскопию гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином — эозином, проводили с помощью микроскопа Primo Star (Carl Zeiss, Германия). Стереометрическое исследование выполнялось методом точечного счёта с использованием компьютерной визуализации гистологических препаратов плаценты при ув. 400 с помощью программы Axio Vision (Rel.4.8.2).

Изучение экспрессии белков проводили иммуногистохимическим методом на препаратах плацент с использованием моноклональных мышшиных антител к VEGF (RTU, Spring), CD34 (Novocastra, 1:30), SMA (Dako, 1:500), Collagen III (Bioss, титр 1:100), Collagen IV (Neomarkers, титр 1:25). Использованы стандартные одноэтапные протоколы с высокотемпературной демаскировкой антигенов в 0,01М цитратном буфере (рН 7,6). Морфометрическое исследование выполняли на основе компьютерной визуализации гистологических препаратов плаценты при ув. 400 с помощью слайдового сканера Aperio CS2 и программного обеспечения ScanScope, Leica. Определяли относительную площадь экспрессии сигнальных молекул, которая представляла собой отношение площади структур ворсинчатого хориона с иммунопозитивной реакцией к общей площади иммунонегативных структур в поле зрения, выражаемое в процентах. Во всех случаях исследования из основной и контрольной группы было проанализировано по 3000 точек из центральной и краевой зон плаценты.

Статистический анализ включал проверку данных на нормальность распределения, выполнялся с применением W-критерия согласия Шапиро—Уилки. Установлено невыполнение данного условия для большинства выборок, где наблюдался асимметричный характер распределения. Различия между группами оценивались с помощью непараметрического рангового критерия различий Манна—Уитни для независимых выборок, содержащих данные, представленные в процентах. Для описания таких данных использовался формат Me (QR), где Me — медиана; QR=UQ–LQ — интерквартильный интервал; UQ — верхний квартиль; LQ — нижний квартиль.

Результаты исследования. В плацентах женщин, беременность которых протекала в условиях гипоксемии, обнаруживались морфологические изменения, выраженность которых зависела от степени тяжести гипоксического стресса. Центральные отделы плацентарного диска (вблизи прикрепления пупочного канатика) и краевые зоны реагировали на гипоксию по-разному. Адаптивная перестройка в краевых участках плацентарного диска усиливалась в условиях действия патогенного стимула и коррелировала с его интенсивностью. Капилляры концевых ворсин хориона как в 1-й, так и особенно во 2-й группе плацент располагались преимущественно в периферических отделах площади поперечного сечения ворсин. Близость к синцитиотрофобласту сопровождалась формированием многочисленных синцитиокапиллярных мембран, удельный объем которых значительно возрастал во 2-й группе наблюдений: в краевых отделах плацентарного диска — 18,0 (8); 1-я группа — 16,0 (8); ГК — 12,0 (8) (различия значимы при $p < 0,05$ между 2-й и 1-й группами

и 2-й группой и ГК). В результате отмечалось уменьшение дистанции транспорта газов и обмена веществ между материнской кровью межворсинчатого пространства и кровью плода, циркулирующей в фетальных капиллярах концевых ворсин.

Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) регистрировалась в клетках синцитиотрофобласта, цитотрофобласта, макрофагах и фибробластах стромы, а также в эндотелиоцитах фетальных капилляров ворсин хориона. Указанная локализация VEGF отмечалась в плацентах как при физиологической гестации, так и в условиях циркуляторной гипоксии фетоплацентарного комплекса.

Вместе с тем, в плацентах у женщин, беременность которых протекала на фоне максимальной степени гипоксического стресса (неперированный ВПС 1-й группы), относительная площадь экспрессии VEGF была значимо выше, чем в контроле (рис. 1, а, в, з). При этом, в центральных отделах плацентарного диска относительная площадь ворсин хориона с позитивной окраской на VEGF составила 42,0 % (13), в периферических отделах — 35,5 % (12,75), в контрольной группе — 32,0 (12) и 25,0 % (6,75) соответственно (при $p < 0,05$).

Улучшение гемодинамических показателей в системе «мать—плацента—плод» в результате хирургической коррекции ВПС сопровождалось снижением удельного объема клеток с выраженной экспрессией VEGF. Последний имел промежуточное значение между параметрами контроля и 1-й группы, находясь в пределах вариации контрольных показателей. Экспрессия VEGF в плацентах у женщин 2-й группы составила 34,5 % (8,75) в центральной части плаценты и 30,0 % (7) в ее периферическом отделе (см. рис. 1, б–г).

В отличие от контроля максимальная интенсивность экспрессии VEGF в плацентах у женщин 1-й и 2-й группы, как правило, регистрировалась не только в синцитиотрофобласте терминальных, промежуточных и опорных ворсин, но и в цитотрофобласте клеточных островков и базальной пластинки. В макрофагах, фибробластах и эндотелиоцитах интенсивность хромогенной метки, выявляемой во время иммуногистохимической реакции, не отличалась от показателей в группе контроля.

Применение иммуногистохимической реакции на белок CD34, играющий важную роль в межклеточной адгезии, позволило обнаружить его экспрессию во всех эндотелиальных клетках и клетках-предшественниках эндотелия, в том числе в популяции клеток-предшественников фибробластов эндотелия крупных сосудов, капилляров и посткапиллярных венул интерстиция ворсин плаценты. Морфометрия препаратов плацент с реакцией антител на CD34 выявила уменьшение площади экспрессии CD34 в ворсинчатом хорионе плацент женщин с выраженной циркуляторной гипоксией в условиях неперированного ВПС (см. рис. 1, д, ж, з). При этом, в отличие от физиологической гестации указанная особенность прослеживалась на препаратах не только центральной, но и краевой зон последа: 28,0 (7) и 24,0 (13,75) по сравнению с контролем — 31,0 (9,25) и 28,5 % (13) соответственно (при $p < 0,05$).

На фоне уменьшения гипоксического стресса в плацентах у женщин с скорректированным ВПС отмечено увеличение экспрессии CD34 во всех эндотелиальных клетках как в центральных отделах плацентарного диска, так и на периферии: 34,0 (14) и 26,0 % (12,5) соответственно. При этом высокая вероятность по сравнению с контрольными значениями была отмечена исключительно на периферии плацент (см. рис. 1, е–ж).

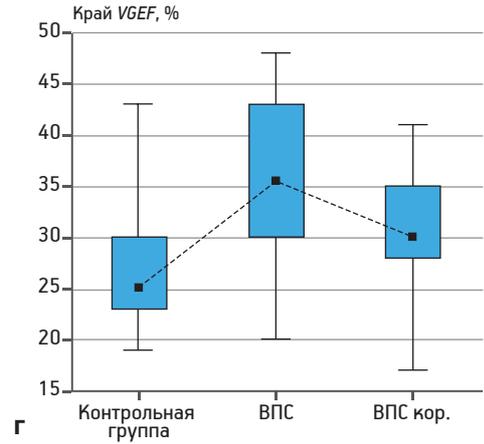
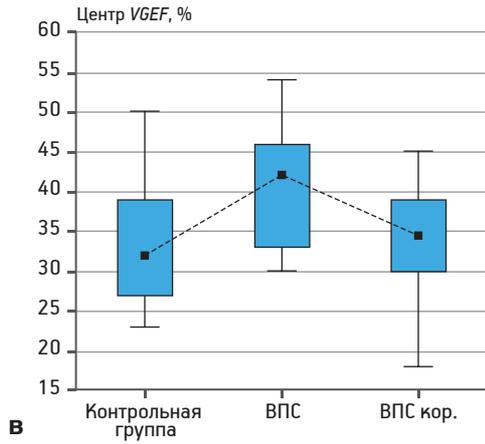
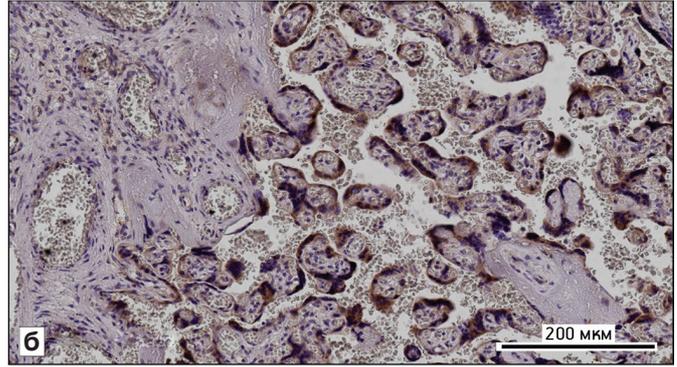
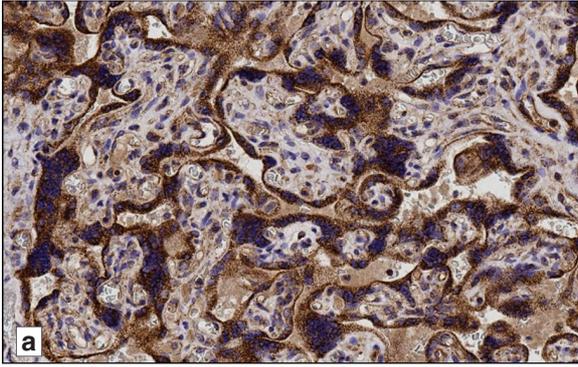
Важно отметить, что хромогенная метка, выявляющаяся диаминобензидиновой реакцией, в результате снижения уровня гипоксемии в плацентах у женщин с хирургической коррекцией ВПС была отмечена далеко за пределами эндотелия сосудов терминальных ворсин в периваскулярной строме.

Полученные результаты с большой долей вероятности могут свидетельствовать в пользу наличия экспрессии CD34 в популяции клеток-предшественников фибробластов эндотелия сосудов. Считаем необходимым отметить, что данные морфологические признаки регистрировались исключительно в периферических отделах плацент (см. рис. 1, е).

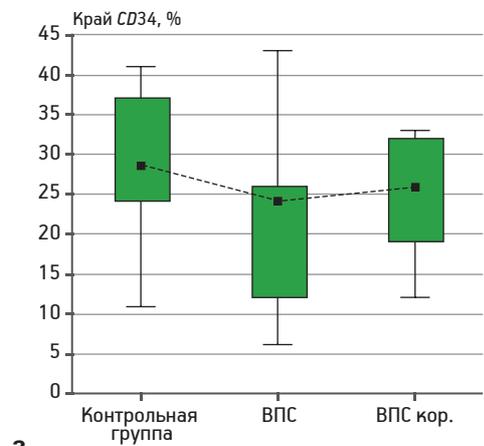
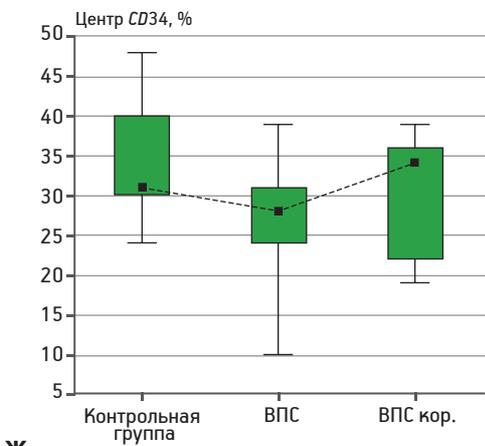
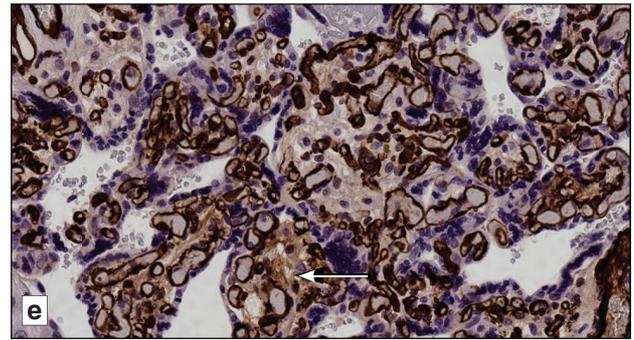
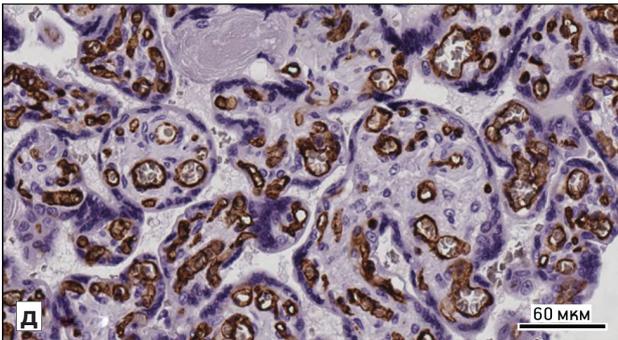
Учитывая важную роль контрактильного белка SMA, включая мышечную и неммышечную формы, в процессах адаптации структур плацентарного барьера к возрастающим метаболическим запросам развивающегося плода в ходе гестации в настоящем исследовании установлен характер

Рис. 1. Морфологические особенности ангиогенеза в плацентах у женщин с врожденными пороками сердца (ВПС) и при их хирургической коррекции (ВПС кор.).

а, б — экспрессия VEGF в ворсинах плаценты; д, е — экспрессия CD34 в ворсинах плаценты. а, д — ВПС; б, е — ВПС кор.; в, г — диаграмма размаха экспрессии VEGF в терминальных ворсинах; ж, з — диаграмма размаха экспрессии CD34 в терминальных ворсинах; в, ж — центральные отделы плаценты; г, з — периферические отделы плаценты. Стрелка — экспрессия в популяции клеток-предшественников фибробластов эндотелия сосудов. а, б, д, е — иммунопероксидазный метод. Ув.: а, д, е — 400; б — 200



--■--- Медиана ■ 25–75% ▭ min—max



--■--- Медиана ■ 25–75% ▭ min—max

распределения SMA в миофибробластах сосудов терминальных ворсин и периферического трофобласта. Установлено, что при физиологической беременности интенсивность иммуногистохимической реакции на контрактильный белок была выражена умеренно, а относительная площадь экспрессии SMA составила в центре 11,0% (5), а в краевых участках плацентарного диска — 20,5% (9,25).

В условиях циркуляторной гипоксии в 1-й группе с неоперированным ВПС регистрировалось повышение экспрессии SMA, которая носила диффузный характер. Удельный объем поверхности клеток с позитивной реакцией на актин значительно возрастал до 14,0% (5) в центре и 24,0% (5) (при $p < 0,05$) в периферической зоне (рис. 2, а, в, г).

В периферическом трофобласте плацент 1-й группы женщин экспрессия немышечных форм актина была существенно ниже, чем в окружающих его ворсинах (см. рис. 2, д). В отличие от контроля и плацент 2-й группы женщин клетки трофобласта имели распространенные признаки дистрофии цитоплазмы и деструкции ядер разной степени выраженности.

Коррекция циркуляторной гипоксии (2-я группа плацент) сопровождалась увеличением удельного объема клеток стромы с позитивной реакцией на SMA по сравнению с контрольными величинами: 13,5 (5,25) и 23,0% (7,75) соответственно (при $p < 0,05$). При этом указанные показатели были существенно ниже, чем в 1-й группе наблюдений, как в центральной, так и в краевой зонах плаценты (см. рис. 2, б–г).

В клеточных островках плацент 2-й группы женщин отмечалась стабильная, выраженная экспрессия SMA. При этом клетки периферического трофобласта имели четкую округлую или овальную форму и хорошо выраженное ядро без признаков повреждения (см. рис. 2, е).

В ходе исследования экспрессии коллагенов III и IV типов в плацентах при физиологической гестации, а также при дефиците кислорода в системе мать—плацента—плод выявлялось неравномерное распределение сигнальных молекул в ворсинах хориона. Считаем необходимым подчеркнуть, что коллаген III типа регистрировался в плацентах при выраженной циркуляторной гипоксии при гестации, протекающей на фоне неоперированного ВПС. Данный белок не формировал полноценного каркаса в структурах плацентарных ворсин, а его распределение носило очаговый характер. Экспрессия белка наблюдалась в виде тонких, местами едва заметных, слабо окрашенных волокон в строме опорных и промежуточных ворсин. В ствольных ворсинах коллаген III типа выявлялся очагово в периферических

отделах крупных сосудов (рис. 3, а). Экспрессия данного фибриллярного коллагена в промежуточных ворсинах регистрировалась преимущественно в дефектных зонах (см. рис. 3, б). В центральных и периферических отделах плаценты регистрировался коллаген III типа, при этом удельный объем ворсин с позитивной окраской сигнальных белковых молекул составил 28,0 (7) и 24,0% (13,75) соответственно, в контроле — 0,0 (0) и 0,0% (0).

В группе плацент у женщин с менее выраженной гипоксией (2-я группа — скорректированный ВПС) экспрессия коллагена III типа практически не регистрировалась, а показатель удельного объема ворсин с положительной ИГХ-реакцией колебался в пределах контрольных величин (см. рис. 3, в–г).

Имуногистохимическое исследование распределения коллагена IV типа выявило более стабильную положительную реакцию на указанный белок во всех трех группах исследования. Этот факт обусловлен тем, что данный тип коллагена считается более стабильным белком сосудистого русла в отличие от коллагена III типа.

Коллаген IV типа обнаруживался во всех отделах плацентарного диска, в строме стенок капилляров и сосудов опорных, промежуточных и терминальных ворсин. Важно отметить такую закономерность — данная белковая молекула зачастую регистрировалась в ворсинчатом хорионе вблизи отложения фибриноидных масс, очагов дистрофического кальциноза и непосредственной близости от инфарктов. В плацентах у женщин, беременность которых протекала на фоне ВПС, относительная площадь экспрессии коллагена IV типа была значительно выше, чем в контроле. В зонах инволюции экспрессия данной сигнальной молекулы в терминальных ворсинах плацент 1-й группы выявлялась в виде интенсивно окрашенных, плотно упакованных волокон (см. рис. 3, д). При этом, в центральных отделах плацент относительная площадь ворсин хориона с позитивной окраской на сетеподобный сосудистый белок составила 19,0% (6), в периферических отделах — 26,0% (9), в контрольной группе — 11,5% (7,75) и 18,5% (7) соответственно (при $p < 0,05$).

При изучении иммуноположительной реакции на коллаген IV типа в концевых отделах плацент у родильниц с скорректированным ВПС были выявлены умеренная степень экспрессии и более рыхлое расположение волокон в отличие от данных 1-й группы. При этом, отмечалось увеличение удельного объема терминальных ворсин с позитивной реакцией на коллаген IV типа, особенно заметное в центре плаценты: 16,0% (5,75) против 21,0% (6,75) в периферических отделах [конт-

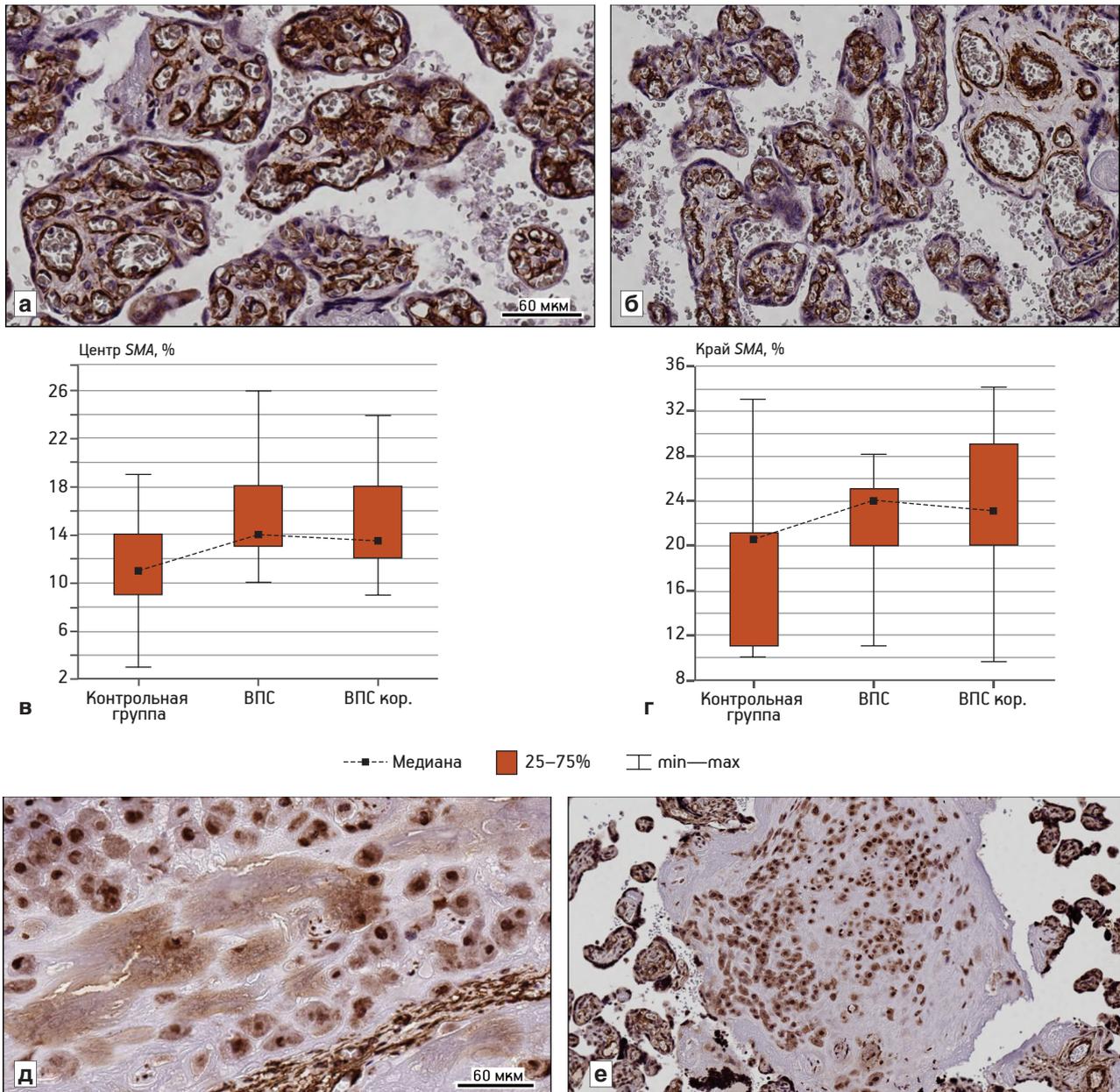


Рис. 2. Морфологические особенности экспрессии SMA в плацентах у женщин с врожденными пороками сердца (ВПС) и при их хирургической коррекции (ВПС кор.).

а, б — экспрессия мышечных форм α -SMA в терминальных ворсинах плаценты; д, е — экспрессия немuscularных форм α -SMA в периферическом трофобласте. а, д — ВПС; б, е — ВПС кор.; в — диаграмма размаха экспрессии SMA в терминальных ворсинах центральных отделов плаценты; г — диаграмма размаха экспрессии SMA в терминальных ворсинах периферического отдела плаценты. а, б, д, е — иммунопероксидазный метод. Ув.: а, б, д — 400; е — 200

рольная группа — 11,5 (7,75) и 18,5% (7) соответственно удельного объема, ($p < 0,05$) (см. рис. 3, е–з).

Обсуждение полученных данных. Результаты проведенного исследования показали, что сигнальные молекулы, играющие важную роль в стимулировании васкуло- и ангиогенеза, а также контролирующее сосудисто-стромальное ремоделирование в ходе гестации, моделируют адаптивные процессы в ворсинчатом хорионе при гипоксическом стрессе.

При беременности, протекающей в условиях циркуляторной гипоксии, отмечаются заметные изменения иммунофенотипа ворсинчатого хориона плацент, отражающие развитие структурно-функциональных адаптивных реакций, направленных на компенсацию изменений, вызванных снижением парциального давления кислорода в крови межворсинчатого пространства [14]. Как следствие, запускаются процессы неоангиогенеза и перестройки экстрацеллюлярного матрикса в ворсинах хориона, непосредственно влия-

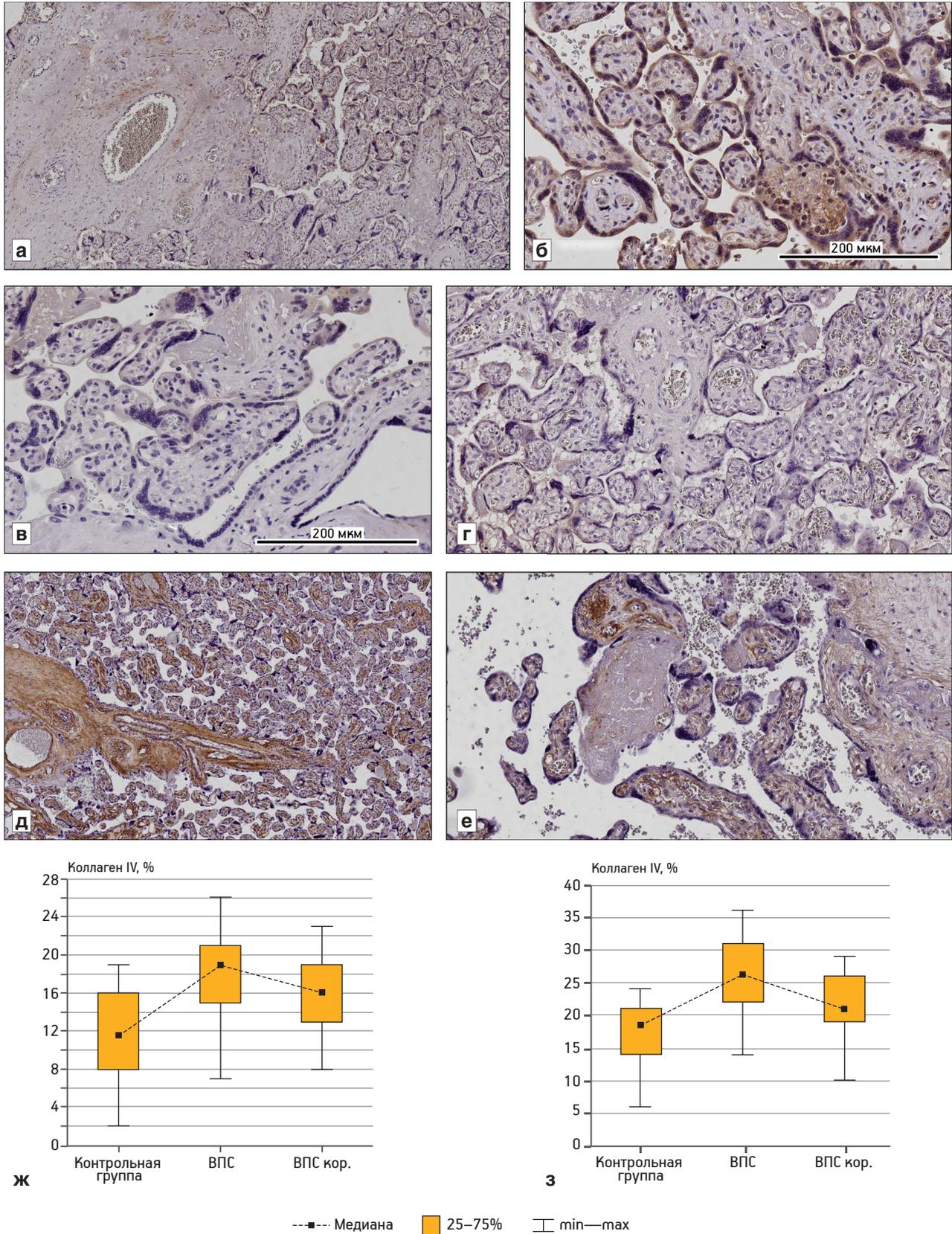


Рис. 3. Морфологические особенности экстрацеллюлярного матрикса в плацентах у женщин с врождёнными пороками сердца (ВПС) и при их хирургической коррекции (ВПС кор.).

а, б, в, г — экспрессия Collagen III (→) в ворсинах плаценты; д, е — экспрессия Collagen IV (←) в ворсинах плаценты. а, б, д — ВПС; в, е — ВПС кор.; г — контроль; ж — диаграмма размаха экспрессии Collagen IV в терминальных ворсинах центральных отделов плаценты, группа 1-2; з — диаграмма размаха экспрессии Collagen IV в терминальных ворсинах периферических отделов плаценты. а-е — иммунопероксидазный метод. Ув.: а — 200; б-г, е — 400; д — 100

ющих на процессы трансплацентарного обмена между матерью и плодом [10]. Полученные данные согласуются с результатами исследований, свидетельствующих о том, при дефиците кислорода, вызванного экстрагенитальной патологией у матери, происходит активация синтеза проангиогенного фактора роста VEGF [6, 8, 9, 15]. При этом, наблюдается ремоделирование сосудистого русла, происходящее по типу усиленного формирования обильно ветвящихся, но коротких капиллярных петель [10]. В пользу сказанного выше свидетельствует обнаруженное нами снижение экспрессии CD34 в плацентах у женщин, страдающих ВПС. Сходные изменения обнаружены при применении вспомогательных репродуктивных технологий, а также при переносном и пролонгированном течении гестации [5, 7]. Считаем необходимым отметить, что при снижении уровня гипоксемии при беременности на фоне скорректированного порока сердца экспрессия как VEGF, так и CD34 снижается, приближаясь к контрольным показателям.

Известно, что роль миофибробластов в стабилизации сосудистой стенки капилляров и их адекватного функционирования очень велика [10, 12]. Однако, согласно данным литературы, повышенная продукция α -SMA сопровождается активацией склеротических процессов [11]. Полученные нами данные о росте экспрессии контрактильного белка в 1-й группе наблюдений, надо полагать, свидетельствуют о нарушении перфузии крови на уровне плацентарного барьера. При компенсации гемодинамических расстройств в условиях хирургической коррекции ВПС у матери экспрессия α -SMA приближается к норме, хотя и не достигает физиологических показателей.

Весьма важна роль немышечных форм α -SMA во взаимодействии клеточных коопераций. С ними авторы связывают такие процессы, как адгезия, миграция, поляризация, митоз. Кроме того, данная сигнальная молекула необходима для работы механизмов поддержания стабильности клеточного скелета [1]. Анализ результатов исследования указывает на нарушение устойчивости структуры и функции вневорсинчатого трофобласта, которые особенно выражены в плацентах при выраженной гипоксии, гестации с неоперированным ВПС. Указанная закономерность хорошо согласуется с результатами проведенных ранее исследований [12].

Тесная ассоциация и взаимосвязь миофибробластов с эластическими и коллагеновыми волокнами убедительно представлена в работе зарубежных учёных [13]. В ходе исследования экстрацеллюлярного матрикса ворсинчатого хориона плацент у женщин с неоперированным

ВПС в анамнезе был установлен факт появления экспрессии Collagen III. Наши данные согласуются с имеющимися в литературе сведениями о появлении и активации экспрессии данного белка в структурах плаценты при тяжёлой экстрагенитальной патологии [4, 6, 13]. При этом, в единичных исследованиях не подтверждается указанная закономерность [6].

В соответствии с нашими данными была также отмечена тенденция к увеличению экспрессии Collagen IV типа с усилением степени гипоксии, нарастающей в ряду: ГК — скорректированный ВПС — неоперированный ВПС. Надо полагать, указанные изменения свидетельствуют в пользу развития компенсаторной реакции, направленной на поддержание целостности и функциональных констант базальных мембран. Активация экспрессии Collagen IV типа отражает адаптивное ремоделирование сосудов плацентарных ворсин при возрастании требований к механической стабильности структурных компонентов сосудистой стенки [4].

Заключение. Подводя итог сказанному, считаем возможным сделать следующие выводы.

1. Процессы структурной перестройки плаценты при развитии физиологической беременности, а также запуск комплекса компенсаторно-приспособительных процессов в условиях гипоксии развиваются с участием комплекса сигнальных молекул, влияющих на ангиогенез и сосудисто-стромальное ремоделирование плацентарных ворсин.

2. При компенсированной гипоксемии на фоне скорректированного ВПС у матери в последах отмечается адаптивная перестройка неоангиогенеза и экстрацеллюлярного матрикса, способствующая благоприятному развитию беременности, рождению живого, доношенного ребёнка.

3. Циркуляторная гипоксия на фоне неоперированного ВПС у матери вызывает деградацию белков базальной мембраны, активацию склеротических процессов в периваскулярной соединительной ткани, нарушает ремоделирование фетальных капилляров, существенно повышая риск развития структурно-функциональной недостаточности плаценты.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л. А. Р., О. С. Р.

Сбор и обработка материала: Л. А. Р.

Статистическая обработка данных: Л. А. Р.

Анализ и интерпретация данных: Л. А. Р., О. С. Р.

Написание текста: Л. А. Р., О. С. Р.

Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Дугина В. Б. Структурные и функциональные различия цитоплазматических изоформ актина в немышечных клетках // Цитология. 2012. Т. 54, № 1. С. 89 [Dugina V.B. Structural and functional differences of cytoplasmic actin isoforms in non-muscle cells // Tsitologiya. 2012. Vol. 54, № 1. P. 89. In Russ.].
- Здравоохранение в России 2017. Стат. сб. / Росстат. М.: 2017. 170 с. [Health care in Russia 2017. Stat. sb. / Rosstat. M.: 2017. 170 p. In Russ.].
- Милованов А. П., Добряков А. В. Возрастающее значение экстрагенитальной патологии в структуре материнской смертности в России // Архив патологии. 2018. № 2. С. 3–6 [Milovanov A. P., Dobryakov A. V. The increasing importance of extragenital pathology in the structure of maternal mortality in Russia // Arkhiv patologii. 2018. № 2. P. 3–6. In Russ.]. doi: 10.17116/patol20188023-6
- Новикова С. В., Савельев С. В. К вопросу о структурных основах, определяющих функциональные проявления плацентарной недостаточности // РМЖ. Акушерство, гинекология, педиатрия. 2014. № 14. С. 1030–1033 [Novikova S. V., Savel'ev S. V. On the question of the structural foundations that determine the functional manifestations of placental insufficiency // RMZh. Akusherstvo, ginekologiya, pediatriya. 2014. № 14. P. 1030–1033. In Russ.].
- Пальцев М. А., Кветной И. М., Полякова В. О. и др. Нейроиммуноэндокринные механизмы старения и возрастной патологии. СПб.: Наука, 2012. 463 с. [Pal'tsev M. A., Kvetnoi I. M., Polyakova V. O. i dr. Neuroimmunoendocrine mechanisms of aging and age-related pathology. SPb.: Nauka, 2012. 463 p. In Russ.].
- Сажина Т. В. Структурные основы компенсаторно-приспособительных реакций плаценты при экстрагенитальной патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2009 [Sazhina T. V. Structural bases of compensatory-adaptive reactions of the placenta during extragenital pathology: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Novosibirsk, 2009. In Russ.].
- Соснина А. К., Траль Т. Г., Крылова Ю. С. Функциональная морфология виллезного дерева плацент при доношенной одноплодной беременности, достигнутой методами вспомогательных репродуктивных технологий // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. LXV, № 3. С. 43–51 [Sosnina A. K., Tral' T. G., Krylova Yu. S. Functional morphology of the placental villous tree at term singleton pregnancies, achieved by methods of assisted reproductive technology // Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei. 2016. Vol. LXV, № 3. P. 43–51. In Russ.]. doi: 10.17816/JOWD65343-51
- Ali L. E., Salih M. M., Elhassan E. M. et al. Placental growth factor, vascular endothelial growth factor, and hypoxia-inducible factor-1 α in the placentas of women with pre-eclampsia // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2018. Vol. 28. P. 1–5. doi: 10.1080/14767058.2018.1443066
- Azliana A. F., Zainul-Rashid M. R., Chandramaya S. F. et al. Vascular endothelial growth factor expression in placenta of hypertensive disorder in pregnancy // Ind. J. Pathol. Microbiol. 2017. Vol. 60, № 4. P. 515–520. doi:10.4103/IJPM.IJPM_376_16
- Benirschke K., Burton G. J., Baergen R. N. Pathology of the Human Placenta. 6 ed. New York: Spriger Heidelberg, 2012.
- Cherng S., Young J., Ma H. Alpha-Smooth Muscle Actin (α -SMA) // J. Amer. Sci. 2008. Vol. 4, № 4. P. 7–9. doi:10.7537/marsjas040408.02
- Drăgoi G. S., Pătrașcu E., Dincă I. et al. Forensic significance of phenotypical transformations of villus terminalis in human placenta // Rom. J. Leg. Med. 2017. Vol. XXV, № 2. P. 131–139. doi: 10.4323/rjlm.2017.131
- Ortega M. A., Asúnsolo Á., Álvarez-Rocha M. J. et al. Remodelling of collagen fibres in the placentas of women with venous insufficiency during pregnancy // Histol. Histopathol. 2018. Vol. 33. P. 567–576. doi: 10.14670/HH-11-948
- Reshetnikova O., Rudiuk L., Savchenko A., Bessarabova A. Placental vasculature peculiarities in pregnancies with circulatory hypoxia // Virchows Archiv. 2018. Vol. 473. P. 308.
- Sáez T., Vos de P., Kuipers J., Sobrevia L., Faas M. M. Feto-placental endothelial exosomes modulate high d-glucose-induced endothelial dysfunction // Placenta. 2018. Vol. 66, № 6. P. 26–35. doi: 10.1016/j.placenta.2018.04.010

Поступила в редакцию 24.05.2019
Получена после доработки 16.07.2019

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF VASCULAR-STROMAL REMODELING OF HUMAN PLACENTA VILLOUS CHORION IN CONDITIONS OF CIRCULATORY HYPOXIA

L. A. Rudiuk, O. S. Reshetnikova

Objective — to study microstructural characteristics, angiogenic and vascular-stromal immunohistochemical markers of remodeling in the villous chorion of placenta in conditions of circulatory hypoxia of various severity levels.

Material and methods. Histological and immunohistochemical study of the 54 term placentas was carried out. Twenty placentas were obtained from women suffering from non-operated CHD; 19 placentas — from women with corrected CHD and 15 — from women with normal pregnancy and delivery (controls). Monoclonal mouse antibodies raised against VEGF, CD34, SMA, Collagen III, and Collagen IV were used to carry out immunohistochemical reaction in specimens of placental tissue.

Results. The paper demonstrated the histological structure of the chorionic villi obtained from women with normal pregnancy and structural characteristics of compensatory and adaptive response of placenta to hypoxic stress. The quantitative assessment of the expression of signaling protein molecules involved in the remodeling of the placental barrier demonstrated that the structural and functional restructuring of placental villi depended on hypoxemia and its intensity in pregnant women. Markers of structural and functional deadaptation of the chorionic villi in conditions of uncorrected circulation hypoxia caused by CHD were established. The signs of placental compensatory-adaptive processes activation in cases of surgical correction of the heart defect before pregnancy were identified.

Conclusions. The compensatory and adaptive processes in placenta and adequate level of reparation of damaged placental tissues are vital condition of physiological course of pregnancy and childbirth. The violation of structural and functional remodeling of villous chorion in conditions of circulatory hypoxia contributes to the development of placental insufficiency, increases the risk of perinatal pathology of the fetus and the newborn. Adaptive remodeling of neoangiogenesis and extracellular matrix of placental villi contributes to gestation prolonging and live full-time birth.

Key words: placenta, extracellular matrix of terminal villi, angiogenesis, immunohistochemical study, congenital heart disease

Department of the Fundamental Medicine, Medical Institute, Immanuel Kant Baltic Federal University, 14 A. Nevskogo St., Kaliningrad 236016