

© Коллектив авторов, 2012
УДК 611.013.85

А. П. Милованов¹, Л. М. Ерофеева², Н. В. Александрович² и И. А. Золотухина²

СТРОЕНИЕ ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА ВО II И III ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ

¹ Лаборатория патологии женской репродуктивной системы (зав. — проф. А. П. Милованов),

Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН, Москва; ² кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии (зав. — проф. Л. М. Ерофеева), Московский государственный медико-стоматологический университет

Плацента 20 женщин с нормально протекающей беременностью изучена в течение II и III триместров для комплексной характеристики структур, участвующих в формировании синцитио-капиллярных мембран. Использованы иммуноцитохимический маркер эндотелиоцитов CD34 и морфометрический метод для оценки ряда показателей ворсин: площади сечения ворсин, их стромы, эпителия и эндотелия сосудов. Основное внимание было уделено перестройке эпителия ворсин и капиллярной сети. Обнаружено значимое уменьшение площади, занимаемой эпителием и стромой ворсин, при их интенсивной васкуляризации. Морфофункционально большинство терминальных ворсин — специализированные, с капиллярами синусоидного типа, тесно контактирующими с истонченными, безъядерными участками синцитиотрофобласта. Доля эндотелия терминальных ворсин по отношению к строме значимо возростала. Таким образом, во II и III триместрах физиологической беременности происходят структурные изменения плаценты, в частности, трансформация капилляров в тонкостенные синусоиды, приближение и тесное их взаимодействие с синцитиотрофобластом и формирование синцитио-капиллярных мембран, необходимых для полноценной диффузии и обеспечения возрастающих потребностей плода.

Ключевые слова: плацента человека, эпителий ворсин, капилляры ворсин, синцитио-капиллярные мембраны

В жизнеобеспечении эмбриона человека определяющую роль играет микроокружение, т.е. внезародышевые органы [1, 2]. В течение беременности плацента претерпевает ряд структурных изменений, от возникновения первых капилляров в стенке хориального мешка и строме ворсин до образования дифференцированной сосудистой сети ворсин перед рождением ребенка, от формирования двухслойного эпителия (цито- и синцитиотрофобласта) ворсин плаценты к эпителию однослойному (синцитиотрофобласт) [1, 2, 7, 10]. Чтобы обеспечить оптимальный обмен кислородом и питательными веществами между материнской кровью и кровью плода, расстояние для их диффузии должно постепенно уменьшаться [8]. Поэтому в ворсинах плаценты происходит смещение капилляров к периферии и одновременно трансформация их эпителия, формирование синцитио-капиллярных мембран [4, 6, 9, 11]. Однако эти важнейшие формообразующие механизмы изучены фрагментарно, без их взаимосвязи и обобщения концепции. Вместе с тем, морфогенез ворсин определяется эпителиально-стромально-сосудистыми отношениями, которые,

в свою очередь, тесно связаны с хронологией роста плода.

Целью настоящего исследования явилась комплексная характеристика структур, участвующих в формировании синцитио-капиллярных мембран, в течение II и III триместров нормально протекающей беременности.

Материал и методы. Исследовали плаценту от 20 женщин 20–25 лет без отягощающей соматической патологии: полученных в результате легального аборта, вызванного интраамниальным введением препарата «Энзапрост» у женщин по социальным показаниям (n=10 — постменструальный срок 18–24 нед) и после срочных родов при физиологической беременности (n=10, 39–40 нед). Материал получали в родильном доме (г. Люберцы, Московской обл.). Кусочки плаценты фиксировали в 10% нейтральном формалине, проводили по обычной схеме, заливали в парафин, готовили срезы толщиной 3–5 мкм и окрашивали гематоксилином — эозином. Дополнительные срезы после депарафинирования обрабатывали по стандартной схеме антителами к маркеру эндотелия CD34 (Новокастра, Vision BioSystems Ltd, Австралия) с использованием системы детекции HRP/DAB. С помощью микроскопа Leica DM 2500 с цифровой фотокамерой (Leica, Microsystems GmbH, Германия) получали изображения ворсин на экране компьютера при увеличении 100. С использованием программы «Image score» проводили морфометрию ворсин, имеющих на срезе округлую или

Сведения об авторах:

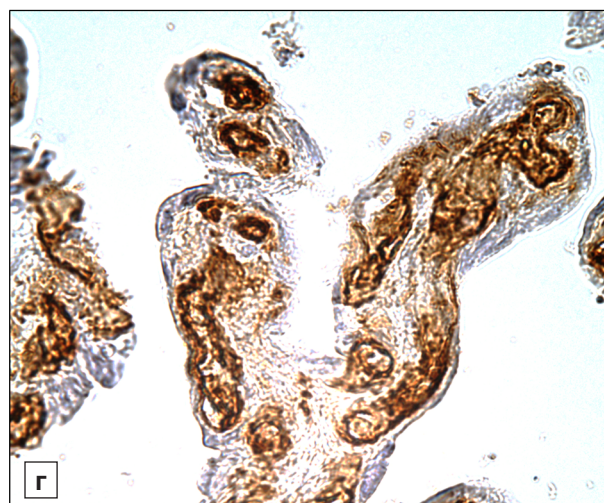
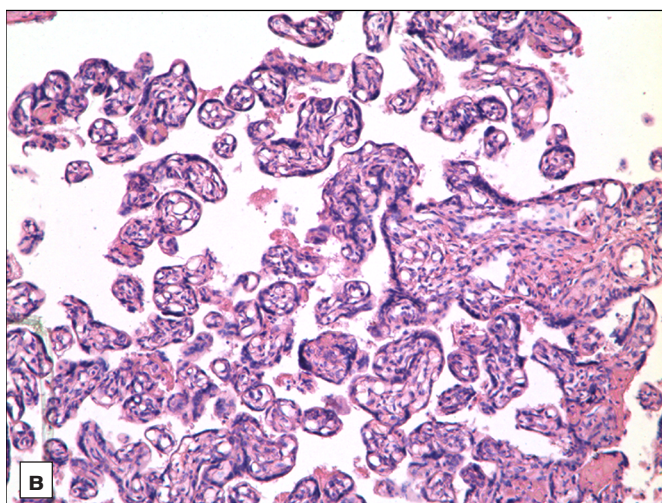
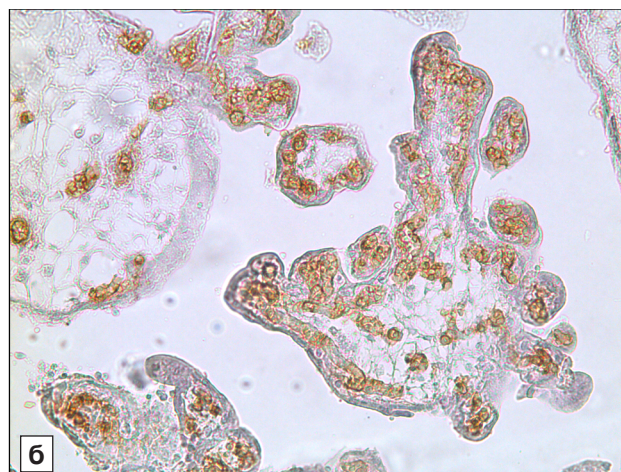
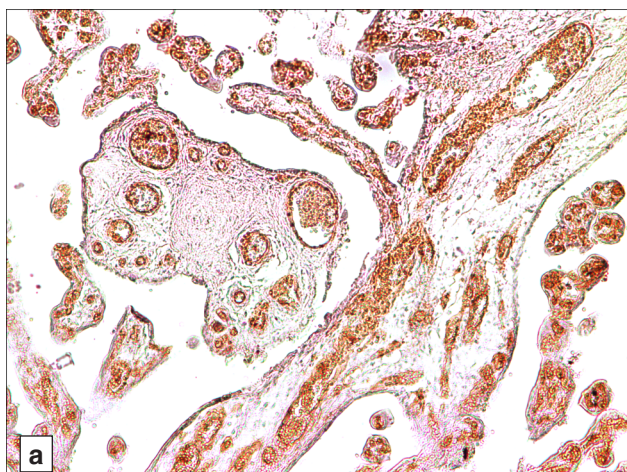
Милованов Андрей Петрович (e-mail: a_p_milovanov@mail.ru), лаборатория патологии женской репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН, 117418 Москва, ул. Цюрупы, 3

Ерофеева Людмила Михайловна, Александрович Наталья Викторовна, Золотухина Ирина Алексеевна
кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии, Московский государственный медико-стоматологический университет,
127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

овальную форму [кроме крупных, опорных (стволовых) ветвей]. С помощью программы Adobe Photoshop Cs3 Extended определяли: 1) по внешнему контуру эпителиального покрова — площадь сечения ворсин (мкм²); 2) по внутреннему его контуру — площадь, занимаемую стромой (мкм²); 3) по их разнице — площадь, занимаемую эпителием (мкм²); 4) по иммуноэкспрессии CD34 — суммарную площадь эндотелиоцитов без учета просветов сосудов (мкм²); 5) определяли долю эндотелия по отношению к строме. Исследовали около 100 ворсин при каждом сроке беременности. Все количественные данные обработаны статистическими методами с помощью программы «Sigma Stat 3.5». При распределении, отличающемся от нормального, статистический анализ проводили с помощью критерия Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $P < 0,05$.

Результаты исследования. На 18–24-й неделе беременности ворсинчатое дерево уже отчетливо дифференцировано на опорные, промежуточные и терминальные ветви. Эпителиальный покров этих ворсин практически везде однослойный, но при большом увеличении видны отдель-

ные клетки цитотрофобласта уплощенной формы, без значительного выбухания в сторону стромы. При использовании маркера CD34 хорошо контурируется разветвленная сосудистая сеть, типы которой зависят от диаметра и функциональной роли ворсин. Самые крупные ворсины, отходящие от хориальной пластинки — опорные первого уровня. Они содержат одну артериолу с отчетливо видимой мышечной оболочкой и широкую тонкостенную венулу. Опорные ворсины третьего уровня чуть больше по диаметру промежуточных ветвей, а содержащиеся в них сосуды трудно дифференцировать на артериолы и венулы из-за их тонких стенок (рисунок, а). На промежуточных ворсинах формируются множество боковых ветвей, куда проникают новые петли капилляров, которые обеспечивают главную механическую силу для возникновения боковых мелких ворсин (см. рисунок, б).



Капиллярная сеть ворсин плаценты человека на 18–20-й (а, б) и 39–40-й (в, г) неделе беременности.

а — поперечный и продольный срезы опорной ворсины третьего уровня. Виден эндотелий всех имеющихся сосудов; б — капиллярная сеть, проникающая в многочисленные боковые ветви промежуточной ворсины; в — участок плаценты с доминированием терминальных ворсин; г — терминальные специализированные ворсины на продольном срезе с протяженными синцитио-капиллярными мембранами. а, б, г — иммунопероксидазная реакция с маркером CD34; в — окраска гематоксилином–эозином. Ув.: а, в — 100; б — 200; г — 400.

Характеристика ворсин плаценты во II и III триместре физиологической беременности ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)

Исследованные параметры	Срок беременности, нед	
	18–24	39–40
Площадь сечения ворсины (эпителий + строма), мкм ²	22 671±3700	3717±275
Площадь (мкм ²), занимаемая:		
стромой	16 500±948	3211±359
эпителием	3955±458	827±42
эндотелием	3049±730	2757±1040
Доля эндотелия по отношению к строме ворсины, %	18,5±2,1	86±8

Примечание. Различия между группами значимы при $P < 0,001$.

Морфометрия ворсин показала, что для плаценты середины II триместра беременности характерны крупные ворсины с большой площадью сечения стромы, примерно одинаковым соотношением площади, занимаемой эпителием и эндотелиоцитами, что выражается в небольшой доле эндотелия по отношению к строме ворсин (таблица).

39–40-я недели беременности характеризовались структурными признаками зрелой плаценты. Они включали все компоненты ворсинчатой части котиледонов, в частности, три уровня опорных ворсин, отходящих от них промежуточных ветвей, и преобладающее количество самых мелких терминальных ворсин (см. рисунок, в). Эпителий (трофобласт) последних представлен исключительно синцитиотрофобластом, только при тщательных, целенаправленных поисках можно найти единичные сохранившиеся элементы цитотрофобласта. В синцитиотрофобласте происходит перераспределение ядер. Они отсутствуют над капиллярами — синусоидами и скапливаются в соседних участках, что объясняет небольшое количество синцитиальных почек и свободных симпластов в плаценте при доношенной беременности. Использование маркера CD34 выявляло наличие большого числа капилляров в терминальных ворсинах, приближенных к тонкому синцитиотрофобласту. Выделялись 2 морфофункциональных типа терминальных ворсин: первый — с относительно узкими капиллярами в центре стромы и второй — это специализированные ворсины с несколькими капиллярами (синусоидами), тесно контактирующими с истонченными, безъядерными участками синцитиотрофобласта, формирующими синцитио-капиллярные мембраны — тончайшие участки плацентарного барьера. На продольных срезах терминальных ворсин хорошо видно, что синцитио-капиллярные мембраны — довольно протяженные, что является основной

структурной особенностью так называемых специализированных терминальных ворсин (см. рисунок, г). Терминальные ворсины второго типа распределяются неравномерно в микропрепаратах плаценты, в одних участках их относительно немного, в других же, напротив, они составляют большинство представленных ворсин. Общая закономерность значительного увеличения количества промежуточных и самых мелких терминальных ворсин по сравнению с таковым в предыдущий срок исследования выразилась в том, что пятикратно уменьшилась площадь сечения стромы, эпителия и эндотелиоцитов, но в 4 раза возросла доля эндотелиоцитов по отношению к строме ворсины (таблица).

Обсуждение полученных данных. По имеющимся данным, во II триместре беременности масса плода резко возрастает [1]; в результате изменяются и его потребности в питании, газообмене и обеспечении других жизненно важных функций. Чтобы соответствовать требованиям плода, плацента перестраивается. Ворсинчатое дерево плаценты характеризуется интенсивным ростом ветвей в длину, дифференцировкой ворсин на 3 типа и усложнением сосудистой системы плаценты путем формирования артериоларных и веноулярных сосудов в опорных ворсинах. Увеличение количества терминальных ворсин [1, 9, 12] на этом отрезке беременности приводит к относительно небольшому возрастанию массы плаценты и резкому росту массы плода и его длины [1]. Мы наблюдали выбухающие капиллярные петли в новообразованных ворсинах, которые соответствуют, по определению Т. М. Mayhew и соавт. [11], неветвистому ангиогенезу, но они обнаружены на 2 нед раньше (18–20-я неделя), что особенно отчетливо видно при использовании маркера CD34. В ворсинах этого типа наблюдается укорочение эпителиально-капиллярного расстояния, что подтверждается нашими морфометрическими исследованиями трофобласта, согласуясь с данными других авторов [5, 10, 12]. Доля площади, занимаемая эндотелием по отношению к строме ворсин, относительно небольшая, что характеризует очередной этап становления сосудистой системы ворсинчатого дерева плаценты. В конце беременности плацента представлена преимущественно терминальными и терминальными специализированными ворсинами [1, 9, 12], что подтверждается минимальными значениями их площади. Отмечен прогрессирующий рост доли эндотелия с 18–24-й по 39–40-ю неделю и значительное уменьшение площади, занимаемой эпителием ворсин, что вызывает определенный интерес

в связи с многообразной функциональной способностью эндотелио- и эпителиоцитов. Известно, что эндотелиоциты и эпителий ворсин вырабатывают широкий спектр веществ, осуществляющих регуляцию микроциркуляции, трансапикалярного обмена, свертывания крови, фибринолиза и т.д. [1, 3].

Таким образом, морфогенез плаценты во II и III триместрах физиологической беременности всецело направлен на обеспечение возрастающих потребностей плода. Это находит отражение в оптимальных эпителиально-стромально-сосудистых отношениях, в частности, в отсутствии цитотрофобласта, приближении сосудов к эпителию ворсин и формировании синцитио-капиллярных мембран. Большинство терминальных ворсин (39–40-я неделя) являются специализированными. Максимальная доля площади, занимаемая эндотелием по отношению к таковой стромы ворсин, и завершение дифференцировки эпителия объясняют значительное увеличение диффузионной способности плаценты и максимальную прибавку массы плода в течение последнего месяца беременности [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Милованов А. П. Патология системы мать – плацента – плод. М., Медицина, 1999.
2. Милованов А. П., Ерофеева Л. М., Золотухина И. А. и Александрович Н. В. Морфогенез плаценты человека в I триместре беременности. Морфология, 2011, т. 139, вып. 2, с. 72–76.
3. Сухих Г. Т. и Мурашко Л. Е. Преэклампсия. М., ГЭОТАР-Медиа, 2010.
4. Ansari T., Fenlon S., Pasha S. et al. Morphometric assessment of the oxygen diffusive conductance in placentae from pregnancies complicated by intra-uterine growth restriction. Placenta, 2003, v. 24, p. 618–626.
5. Burton G. J. and Tham S. W. The formation of vasculo-syncytial membranes in the human placenta. J. Dev. Physiol., 1992, v. 18, p. 43–47.
6. Kaufmann P., Mayhew T. M. and Charnock-Jones D. S. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy. Placenta, 2004, v. 25, p. 114–126.
7. Kingdom J., Huppertz B., Seaward G. and Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 2000, v. 92, № 1, p. 35–43.
8. Mayhew T.M. Villous trophoblast of human placenta: a coherent view of its turnover, repair and contributions to villous development and maturation. Histol. Histopathol., 2001, v. 16, № 4, p. 1213–1224.
9. Mayhew T. M. A stereological perspective on placental morphology in normal and complicated pregnancies. J. Anat., 2009, v. 215, № 1, p. 77–90.
10. Mayhew T. M. and Barker B. L. Villous trophoblast: morphometric perspectives on growth, differentiation, turnover and deposition of fibrin-type fibrinoid during gestation. Placenta, 2001, v. 22, p. 628–638.
11. Mayhew T. M., Charnock Jones D. S. and Kaufmann P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. III. Changes in complicated pregnancies. Placenta, 2004, v. 25, p. 127–139.
12. Miki M., Ishikawa G., Shan-Shun Luo et al. The cytotrophoblast layer of human chorionic villi becomes thinner but maintains its structural integrity during gestation. Biol. Reprod., 2007, v. 76, № 1, p. 164–172.

Поступила в редакцию 13.03.2012
Получена после доработки 05.04.2012

HUMAN PLACENTA STRUCTURE IN II AND III TRIMESTERS OF PHYSIOLOGICAL PREGNANCY

A. P. Milovanov, L. M. Yerofeyeva, N. V. Aleksandrovich and I. A. Zolotukhina

The placenta of 20 women with normal pregnancy was studied during II and III trimesters to obtain the complex characteristic of the structures participating in the formation of syncytio-capillary membranes. Immunocytochemical endothelial cell marker CD34 and morphometry were used for the assessment of some villous parameters: villous area, villous stromal area, villous epithelial area and vascular endothelium area. The main attention was given to the remodeling of the villous epithelium and capillary network. The significant reduction of the epithelial area and that of the villous stroma was detected simultaneously with intensive their vascularization. Morpho-functionally, most of the terminal villi were specialized, containing sinusoid-type capillaries which were in close contact with attenuated, anuclea regions of syncytiotrophoblast. The proportion of terminal villous endothelium in respect to the stroma was significantly increased. Thus, in II and III trimesters of physiological pregnancy the structural changes take place in the placenta, in particular, the capillaries are transformed into thin-walled sinusoids, that approach and closely interact with syncytiotrophoblast resulting in the formation of the syncytio-capillary membranes necessary for an adequate diffusion and meeting the growing needs of the fetus.

Key words: human placenta, villous epithelium, villous stroma, syncytio-capillary membranes

Laboratory of Female Reproductive System Pathology, RAMS Institute of Morphology, Moscow. Department of Histology, Cytology and Embryology, Moscow State Medico-Stomatological University