

Т.В. Сажина, Ю.И. Склянов и Т.А. Агеева

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕРМИНАЛЬНЫХ ВОРСИН ПЛАЦЕНТ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕСТОЗОМ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

Кафедра гистологии и эмбриологии с цитологией (зав. — проф. Ю.И. Склянов); кафедра патологической анатомии (зав. — академик РАМН В.А. Шкурупий) Новосибирского государственного медицинского университета

С использованием методов световой микроскопии и иммуногистохимии изучали структурную организацию терминальных ворсин плаценты при физиологической и осложненной гестозом беременности и беременности у женщин с гестозом и сахарным диабетом I типа (по 15 плацент в каждой группе). В ходе исследования выявлены морфологические и иммуногистохимические различия в соотношении структурных компонентов терминальных ворсин плаценты: уменьшение диаметра ворсин, усиление степени капилляризации, снижение доли соединительной ткани, увеличение содержания коллагенов I, II, III, VI типа в экстрацеллюлярном матриксе соединительной ткани и уменьшение содержания коллагена IV типа в базальных мембранах при беременности, осложненной гестозом. Значительнее выражены изменения при гестозе в сочетании с сахарным диабетом I типа. Выявлено, что компенсаторные процессы обеспечиваются при гестозе преимущественно за счет синцитиотрофобласта, при сахарном диабете I типа — за счет усиления капилляризации терминальных ворсин.

Ключевые слова: плацента, терминальные ворсины, иммуногистохимия, гестоз, сахарный диабет.

Сахарный диабет является одной из приоритетных медико-социальных проблем; по экспертной оценке Всемирной организации здравоохранения число больных возрастет к 2010 г. до 230 млн [3]. Сахарным диабетом I типа страдают молодые люди и, в частности, женщины репродуктивного возраста. Сахарный диабет является медицинским показанием для прерывания беременности, но в настоящее время благодаря широкому арсеналу синтетических инсулинов есть возможность компенсировать сахарный диабет и реализовать материнство. Хорошо известно, что микроангиопатии лежат в основе разнообразных осложнений сахарного диабета [5, 10].

Важную роль в процессах обмена веществ между матерью и плодом в терминальных ворсинах сформированной плаценты играют: синцитиотрофобласт, экстрацеллюлярный матрикс соединительной ткани, базальные мембраны гемокapилляров плода и синцитиотрофобласта. В литературе отсутствуют данные о состоянии структурных компонентов терминальных ворсин плаценты при сахарном диабете I типа. Изменение функций плаценты происходит при нарушении структурно-функциональных взаимоотношений в системе мать—плацента—плод, что приводит к развитию хронической плацентарной недостаточности и осложнению беременности — гестозу [2, 7, 8]. Функциональная адаптация плаценты возможна в определенной степени за счет формирования

компенсаторно-приспособительных механизмов, позволяющих в определенной степени адаптироваться к этим условиям.

Цель настоящего исследования — изучение трофобласта, стромы, особенностей капилляризации, состава коллагенов экстрацеллюлярного матрикса терминальных (резорбтивных) ворсин плаценты при физиологической, осложненной гестозом беременности и беременности у женщин с сахарным диабетом I типа в сочетании с гестозом, так как именно эти ворсины осуществляют наиболее тесное взаимодействие между матерью и плодом и обеспечивают обменный процесс между ними [2, 7, 9].

Материал и методы. Для исследования плаценты человека брали после самопроизвольных родов на 36–40-й неделе гестации в родильном доме городской больницы № 1 г. Новосибирска, на территории которой также расположен городской диабетологический центр. Были сформированы 3 группы беременных: 1-я группа — с физиологической беременностью; 2-я группа — с беременностью, осложненной гестозом средней степени тяжести; 3-я группа — с сахарным диабетом I типа в сочетании с гестозом средней степени тяжести. Сахарный диабет I типа у беременных 3-й группы был в стадии компенсации на протяжении всей беременности, декомпенсация возникла только у двух беременных непосредственно перед родами. В каждую группу входили по 15 беременных женщин в возрасте от 21 до 39 лет.

Для световой микроскопии и иммуногистохимического исследования брали фрагменты центральной и парацентральной зон плаценты, фиксировали в 10% растворе нейтраль-

ного формалина и обрабатывали по стандартной методике. Готовили серийные парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм, окрашивали гематоксилином—эозином. При помощи окулярного микрометра и морфометрической сетки проводили морфометрию терминальных ворсин диаметром до 80 мкм. Измеряли диаметр, подсчитывали площадь сечения ворсин, а также объемную плотность их структурных компонентов: синцитиотрофобласта, соединительной ткани и капилляров, среднее количество гемокапилляров в терминальной ворсине и численную плотность капилляров и ядер в трофобласте на 1 мкм² [1]. Методом иммуногистохимического типирования с использованием пероксидазной метки при помощи моноклональных антител NCL-COLL-I, NCL-COLL-II, NCL-COLL-III, NCL-COLL-IV и NCL-COLL-VI (Novocastra Laboratories Ltd, Великобритания) на парафиновых срезах выявляли степень экспрессии коллагена I, II, III, IV, VI типов в соединительнотканной строме. Выраженность степени экспрессии антител оценивали по балльной системе от 0 до 4.

Полученные в работе количественные данные были статистически обработаны при помощи программы Microsoft Excel [4]. Для оценки межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Результаты исследования. При морфологическом исследовании отмечено, что в плацентах 1-й группы отсутствовали признаки хронической плацентарной недостаточности, в то время как во 2-й и 3-й группе они были отмечены.

При морфометрическом исследовании терминальных ворсин было выявлено уменьшение их среднего диаметра, увеличение среднего количества кровеносных капилляров, их объемной и численной плотности, изменение соотношений структурных компонентов терминальных ворсин (табл. 1).

Средний диаметр терминальных ворсин во 2-й группе уменьшился в 1,2 раза, в 3-й группе

уменьшения отмечено не было (табл. 1). Среднее количество кровеносных капилляров в терминальных ворсинах увеличилось при гестозе (2-я группа) в 1,3 раза и при гестозе+сахарным диабетом (3-я группа) в 1,5 раза по сравнению с таковым при физиологической беременности (см. табл. 1). Увеличение объемной и численной плотности гемокапилляров было наиболее выражено в 3-й группе — в 2,1 и 1,6 раза соответственно (см. табл. 1). Объемная плотность стромы во 2-й и 3-й группе уменьшилась — в 1,1 раза и в 1,14 раза соответственно (см. табл. 1).

Объемная плотность трофобласта во 2-й группе незначительно увеличилась, а в 3-й группе — снизилась в 1,1 раза (см. табл. 1). Отмечено снижение толщины трофобласта в 1,14 раза во 2-й и 3-й группе (см. табл. 1). Объемная плотность терминальных ворсин, имеющих выросты синцитиотрофобласта — синцитиальные почки (СП), увеличивалась во 2-й и 3-й группе, но более значительно при гестозе (2-я группа). Численная плотность ядер в синцитиотрофобласте оставалась без изменений, однако в СП возрастала во 2-й группе в 2 раза, а в 3-й — значимо не изменялась (см. табл. 1).

Отмечена слабо выраженная экспрессия коллагена I типа в 1-й группе в терминальных ворсинах с диаметром более 40 мкм вокруг кровеносных сосудов. По сравнению с таковой в 1-й группе она возрастала во 2-й и 3-й группе в 2,5 и в 5,6 раза соответственно (табл. 2).

Экспрессия коллагена II типа в строме ворсин увеличивалась во 2-й и 3-й группе соответственно в 2,9 и 5,4 раза по сравнению с таковой в 1-й группе. Экспрессия коллагена III типа была отрица-

Таблица 1

Результаты морфометрического исследования структурной организации терминальных ворсин ($\bar{x} \pm s_x$)

Исследованные параметры	1-я группа (контроль)	2-я группа (гестоз)	3-я группа (сахарный диабет)
Диаметр, мкм	38,9±1,4	32,1±0,6*	38,8±0,06
Количество капилляров	3,70±0,10	3,9±0,3*	4,50±0,2*
Численная плотность капилляров (на 1 мкм ²)	0,0050±0,0010	0,0060±0,0020*	0,0080±0,0010*
Объемная плотность:			
гемокапилляров	0,13±0,04	0,150±0,010	0,230±0,020*
соединительной ткани	0,57±0,10	0,530±0,010*	0,50±0,05*
синцитиотрофобласта	0,30±0,06	0,320±0,010*	0,27±0,024*
Толщина синцитиотрофобласта, мкм	3,20±0,15	2,8±0,03	2,80±0,18
Объемная плотность ворсин с синцитиальными почками	0,38±0,06	0,67±0,09*	0,48±0,08*
Численная плотность ядер (на 1 мкм ²):			
в синцитиотрофобласте	0,070±0,008	0,060±0,003	0,060±0,008
в синцитиальных почках	0,150±0,010	0,28±0,08*	0,130±0,020

* Различия значимы по сравнению с показателями в контрольной группе (физиологическая беременность) при P<0,05.

Таблица 2

Степень экспрессии коллагенов экстрацеллюлярного матрикса терминальных ворсин ($\bar{x} \pm s_x$, усл. ед.)

Тип коллагена	1-я группа (контроль)	2-я группа (гестоз)	3-я группа (сахарный диабет+гестоз)
I	0,18 $\pm$ 0,11	0,46 $\pm$ 0,14*	1,0 $\pm$ 0,19*
II	0,26 $\pm$ 0,12	0,76 $\pm$ 0,21*	1,40 $\pm$ 0,27*
III	0	0,05 $\pm$ 0,03	0,30 $\pm$ 0,12
IV	1,88 $\pm$ 0,21	0,72 $\pm$ 0,18*	0,80 $\pm$ 0,19*
VI	0,28 $\pm$ 0,14	0,94 $\pm$ 0,21*	1,8 $\pm$ 0,3*

* Различия значимы по сравнению с показателями в контрольной группе (физиологическая беременность) при $P < 0,05$.

тельной в 1-й группе, была отмечена во 2-й группе и в 3-й группе увеличилась по сравнению с ней в 6 раз (см. табл. 2). Экспрессия коллагена VI типа во 2-й и в 3-й группе нарастала в 3,4 и 6,4 соответственно. Было отмечено снижение экспрессии коллагена IV типа во 2-й и 3-й группе в 2,7 раза и в 2,4 раза соответственно (см. табл. 2).

Обсуждение полученных данных. Уменьшение диаметра терминальных ворсин, увеличение в них количества кровеносных капилляров и их объемной и численной плотности, отмеченное при морфометрическом исследовании, можно рассматривать как компенсаторный механизм, облегчающий обмен между матерью и плодом [2, 7, 8, 12].

Строма терминальных ворсин, состоящая при физиологической беременности преимущественно из аморфного вещества и небольшого количества тонких коллагеновых волокон, содержащих коллаген V типа [11] и расположенных в центральной области ворсин и вокруг сосудов, меняет свой объем и состав при осложненной беременности. Уменьшение объемной плотности стромы при гестозе и при сахарном диабете способствует улучшению обменных процессов между матерью и плодом.

Синцитиотрофобласт играет важную роль в метаболических процессах между матерью и плодом. Объемная плотность трофобласта при гестозе незначительно увеличивается, а при наличии сахарного диабета снижается, что, вероятно, свидетельствует о неблагоприятных компенсаторных условиях при наличии последнего. Отмеченное снижение толщины трофобласта при гестозе и сахарном диабете облегчает обмен между матерью и плодом. В плаценте человека при осложненной гестозом беременности увеличивается количество СП, что вносит несомненный вклад в реализацию компенсаторных механизмов [7, 8]. Объемная плотность терминальных ворсин, имеющих СП, увеличивается во 2-й и 3-й группе, это нарастание более выражено при гестозе (2-я группа). Численная плотность ядер в синцитиотрофоблас-

те остается неизменной, однако в СП увеличивается во 2-й группе и значимо не изменяется в 3-й группе, что, вероятно, свидетельствует о неблагоприятных условиях компенсации при наличии у беременных сахарного диабета I типа.

Увеличение содержания коллагенов в строме терминальных ворсин и изменение их состава свидетельствуют о склеротических процессах в межклеточном веществе и ухудшении фето-плацентарного обмена и условий развития плода. При гестозе и в большей степени при гестозе и сахарном диабете I типа в строме преобладают коллагены I, II и VI типа. Экспрессия коллагена IV типа, находящегося в базальных мембранах разной локализации терминальных ворсин, при физиологической беременности значительно выражена в гемокапиллярах, чем в трофобластической выстилке, что обнаружено также другими исследователями [6]. Отмеченное снижение экспрессии коллагена IV типа при гестозе и при гестозе+сахарном диабете свидетельствует о перестройке базальных мембран.

Таким образом, общими структурными признаками в терминальных ворсинах плацент при беременности, осложненной гестозом и сахарным диабетом I типа, являются уменьшение диаметра терминальных ворсин, усиление степени их капилляризации, что подтверждает включение компенсаторных процессов, обеспечивающих адекватный обмен между матерью и плодом.

Соединительнотканная строма терминальных ворсин претерпевает изменения при осложненной беременности. Ее доля уменьшается при гестозе средней степени тяжести и при гестозе+сахарном диабете I типа, что облегчает обменные процессы между матерью и плодом. Гипергликемия при сахарном диабете I типа приводит к изменению в терминальных ворсинах состава коллагенов экстрацеллюлярного матрикса и усилению синтеза коллагенов I, II, III, VI типа, что свидетельствует об ухудшении обмена между матерью и плодом и условий развития плода при этой экстрагениальной патологии. Компенсаторные процессы обеспечиваются при гестозе преимущественно

синцитиотрофобластом, при сахарном диабете I типа — за счет капилляризации терминальных ворсин

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М., Медицина, 1990.
2. Аксенов А.Н., Бодяжина В.И., Ванина Л.В. и др. Физиологическая и патологическая беременность, фетоплацентарная система. В кн.: Справочник по акушерству и гинекологии. М., Медицина, 1996.
3. Балаболкин М.И. Диабетология. М., Медицина, 2000.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., Практика, 1999.
5. Дедов И.И. и Шестакова М.В. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. М., Медицина, 2001.
6. Коржевский Д.Э., Отеллин В.А., Неокесарийский А.А. и др. Организация и цитохимические особенности барьерных структур плаценты человека. Морфология, 2006, т. 129, вып. 3, с. 63–64.
7. Милованов А.П. Патология системы мать—плацента—плод. М., Медицина, 1999.
8. Савельева Г.М. Плацентарная недостаточность. М., Медицина, 1991.
9. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. и Ковалева Л.Г. Становление и развитие внутриплацентарного кровообращения при физиологической беременности. Акуш. и гин., 1996, № 2, с. 16–21.
10. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М., Трида-Х, 2003.
11. Юрина Н.А. и Радостина А.И. Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани. М., Изд-во Ун-та дружбы народов, 1990.
12. Barton G.J. and Tham S.W. Formation of vasculo-syncytial membranes in human placenta. J. Dev. Physiol., 1992, v. 18, № 1, p. 43–47.

Поступила в редакцию 29.04.08
Получена после доработки 18.07.08

MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL PECULIARITIES OF PLACENTAL TERMINAL VILLI IN A PHYSIOLOGICAL AND GESTOSIS-COMPLICATED PREGNANCY AND IN PREGNANCY IN PATIENTS WITH TYPE I DIABETES AND GESTOSIS

T.V. Sazhina, Yu.I. Sklyanov and T.A. Ageyeva

Using the methods of light microscopy and immunohistochemistry, the structural organization of terminal placental villi was studied in a physiological and gestosis-complicated pregnancy, as well as in women with type I diabetes mellitus and gestosis. The studies have revealed both morphological and immunohistochemical differences in the ratio of structural components in the terminal placental villi, including decreased diameter of the villi, increased degree of capillarization, reduced proportion of the connective tissue, increased type I, II, III, and VI collagen content in the connective tissue extracellular matrix and the decreased type IV collagen content in basement membranes in gestosis-complicated pregnancy. These changes were more expressed in the combination of gestosis and type I diabetes mellitus. It was found that the compensatory processes in gestosis are predominantly provided by syncytiotrophoblast, while in type I diabetes mellitus they were due to the increased capillarization of the terminal villi.

Key words: *placenta, terminal villi, immunohistochemistry, gestosis, diabetes mellitus.*

Department of Histology, Embryology and Cytology and Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University.