

Особенности морфогенеза кровеносных сосудов плода при плацентарной недостаточности беременных

А.Н. Гансбургский, А.В. Яльцев

ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет»

The morphogenesis of fetal blood vessels in placental insufficiency in pregnant women

A.N. Gansburgsky, A.V. Yaltsev

Yaroslavl State Medical University

Изучен морфогенез дополнительных гладкомышечных структур артерий внутренних органов плода и плаценты при ее гипоплазии с целью выявления особенностей их строения, локализации и значения для кровообращения. Гистологическими, гистохимическими и морфометрическими методами исследованы фрагменты желудочков сердца, легких, печени, почек, мозга, плаценты и пупочного канатика 34 плодов, погибших от хронической плацентарной недостаточности при беременности 28–29 нед. Группа сравнения – 10 наблюдений того же срока с соответствием массы плаценты и плода продолжительности гестации. Показано, что в артериальном бассейне плода и плаценты при гипоплазии детского места в условиях уменьшения терминальных ворсин и просвета их капилляров стимулируется развитие комплекса гладкомышечных структур внутренней оболочки сосудов. Регуляторные приспособительные элементы, участвующие в изменении просвета артерий, разделяются на полиповидные подушки, сфинктеры и интимальную мускулатуру, способствуют рациональному распределению потоков крови в органах и плаценте, снижая трофическое и кислородное голодание плода.

Ключевые слова: плацента, плод, плацентарная недостаточность, адаптационные структуры артерий.

The morphogenesis of additional smooth muscle structures of the visceral arteries of the fetus and placenta in its hypoplasia was examined to identify the features of their structure, localization, and values for circulation. Histological, histochemical, and morphometric studies were used to investigate the fragments of ventricles, lung, liver, kidney, brain, placenta, and umbilical cord from 34 fetuses that had died from chronic placental insufficiency at 28–29 weeks' gestation. A comparison group included 10 cases in the same period, fetal and placental masses, and gestational age. The development of a set of smooth muscle structures of the inner coat of vessels is shown to be stimulated in the arterial bed of the fetus and placenta in placental hypoplasia in circumstances where the terminal villi and lumen of their capillaries are reduced. The regulatory adaptive elements involved in arterial luminal changes are divided into polypoid cushions, sphincters, and intimal muscles; they promote the rational distribution of blood streams in the organs and placenta, by reducing trophic and oxygen deprivation in the fetus.

Key words: placenta, fetus, placental insufficiency, adaptive structures of arteries.

Проблемы фето- и органогенеза представляют значительный интерес для перинатологии и акушерства, так как именно морфологическое созревание плода определяет жизнеспособность новорожденного ребенка [1]. Плацента – провизорный орган человека, главной особенностью которого является снабжение кислородом, питательными и биологически активными веществами, обеспечивающими нормальные условия фетогенеза [1, 2]. У беременных женщин гипоплазия детского места является врожденным пороком, приводящим к гемодинамической плацентарной недостаточности [3, 4], что негативно отражается на внутриутробном формировании плода и его сосудистой системы [5, 6]. В морфологических лабораториях Ярославского государственного меди-

цинского университета (ЯГМУ) успешно разрабатываются в эксперименте и на секционном материале вопросы структурной адаптации артериального русла в условиях нарушения кровообращения [7–9]. В то же время в доступной литературе отсутствуют сведения о компенсаторно-приспособительных изменениях артерий внутренних органов и плаценты в условиях хронической плацентарной недостаточности¹.

Цель исследования – анализ строения, локализации и значения приспособительных изменений внутриорганных сосудов плода и плаценты при ее гипоплазии.

Материал и методы

Проведено исследование плодов, погибших антенатально при сроке беременности 28–29 нед вследствие хронической плацентарной недостаточности при гипоплазии плаценты. Масса 34 плодов колебалась от 850 до 900 г, детского места – от 180 до 210 г. Возраст беременных женщин 26–32 года, из них у 12 (37%) отмечалась умеренная гипотермия, повышение

¹ Проведен поиск по электронным ресурсам Российской национальной библиотеки (<http://elibrary.ru>) и PubMed NCBI (<http://www.ncbi.nlm.gov/pabmed>) за период с 1990 по 2014 г.

© А.Н. Гансбургский, А.В. Яльцев, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:45–49

Адрес для корреспонденции: Гансбургский Андрей Николаевич – д.м.н., проф. кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Ярославского государственного медицинского университета

Яльцев Андрей Владимирович – д.м.н., проф. кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины и медицинского права того же учреждения

150000 Ярославль, ул. Революционная, д. 5

артериального давления, что возможно оказало влияние на формирование плаценты. Группу сравнения составили 10 наблюдений антенатальной смерти того же срока гестации при соответствии массы плаценты (290–320 г) и плода (1200–1300 г) продолжительности беременности.

Материал получен из родильных домов г. Ярославля, патоморфологическое исследование выполнено в Клинической больнице им. Н.В. Соловьева. Возраст плодов отнесен в соответствии с классификацией А.П. Милованова и С.В. Савельева [1] к поздне-фетальному периоду раннего развития человека. Исследование получило одобрение этического комитета ЯГМУ (протокол №4 от 24 сентября 2014 г.).

Для гистологического анализа иссекали фрагменты правого и левого желудочка сердца, различных отделов легких, печени, почек, мозга, плодной и материнской части плаценты (в парацентральных и краевых областях), а также пупочного канатика. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, жидкости Карнуа, заключали в парафин. Серийные срезы 4–5 мкм окрашивали гематоксилином с эозином по Массону, Харту, импрегнировали серебром по Гомори. Содержание гликогена в гладких миоцитах артерий выявляли ШИК-реакцией (контроль с амилазой) и оценивали на цитофотометре МИФ-К (МГУ) при длине волны 518 нм. Винтовым окуляр-микрометром МОВ-1-15х измеряли диаметр внутриорганных артерий, терминальных ворсин и их синусоидов. Адаптационные структуры артерий дифференцировали согласно известной классификации И.К. Есиповой (1971) [10]. О значимости различий судили по величине *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Показано, что недоразвитая плацента отличается рядом структурных особенностей. Средняя масса в группе сравнения (норма) – 305 ± 5 г, ее терминальные ворсины имеют диаметр $42,0 \pm 1,4$ мкм, а их синусоидные капилляры – $16,4 \pm 0,3$ мкм. В условиях гипоплазии детского места (масса 95 ± 4 г; $p < 0,01$) размер терминальных ворсин снижается в 1,4 раза ($31,0 \pm 0,9$ мкм; $p < 0,01$), а просвет синусоидов уменьшается в 1,6 раза ($10,2 \pm 0,2$ мкм; $p < 0,01$). При этом обращают на себя внимание выраженные преобразования внутриоргана артериального русла плода и плаценты, которые развиваются во внутренней оболочке сосудов и связаны с реакцией гладких миоцитов.

Пучки гладкомышечных клеток, продольно и косо ориентированных в tunica intima (интимальная мускулатура), встречаются в артериях диаметром 400–1000 мкм в области их поворотов или ветвлений (рис.1). Наибольшая их протяженность отмечена в сосудах плаценты и пупочного канатика. Сосуды с такими морфологическими особенностями принято обозначать замыкающими, а слой миоцитов в интима – функциональным [10]. Замыкающие артерии,

выявленные в ходе исследования, имеют различное строение. В ряде случаев функциональный слой тонкий, в других он заходит в среднюю оболочку. Артерии также отличаются по ориентации миоцитов в стенке. В одних ветвях слой косопродольной гладкой мускулатуры охватывает поперечное сечение, в других – развит неравномерно в виде одного или нескольких валиков. Цитоплазма гладких миоцитов отличается высоким содержанием гликогена. Важной особенностью таких артерий является развитый ретикулярный и эластический каркас функционального слоя. Сосуды с косопродольной мускулатурой в интима при ее сокращении укорачиваются и скручиваются, мышечные пучки в виде подушек выбухают в просвет, снижая или перекрывая циркуляцию крови [10], и поэтому способны регулировать кровоток в плацентарном и внутриорганном сосудистом бассейне.

Мышечно-эластические сфинктеры в стенке артерий плаценты и внутренних органов выявляются в сосудах диаметром до 400–600 мкм и располагаются

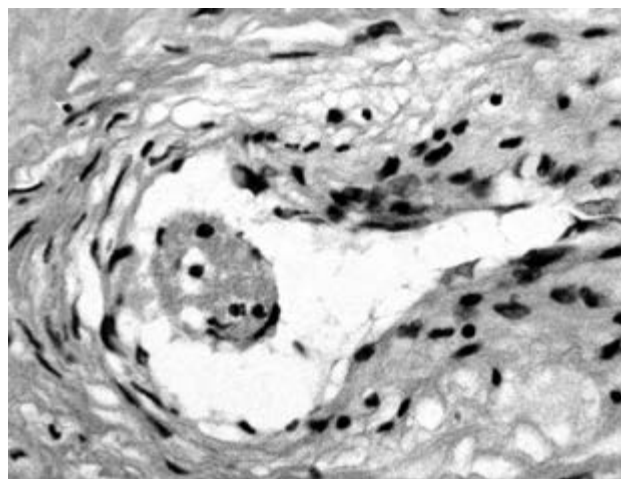


Рис. 1. Интимальная мускулатура в стенке отходящей артерии; плодная оболочка.

Здесь и на рис. 2–4: Окраска гематоксилином с эозином. $\times 400$.

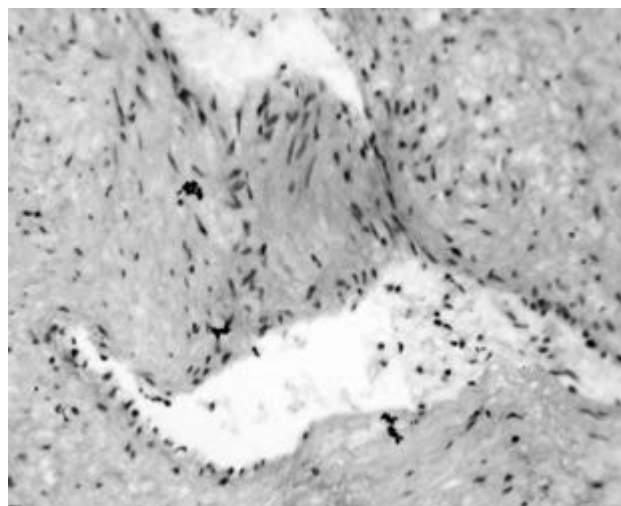


Рис. 2. Мышечно-эластический сфинктер в виде одного клапана ветви легочной артерии.

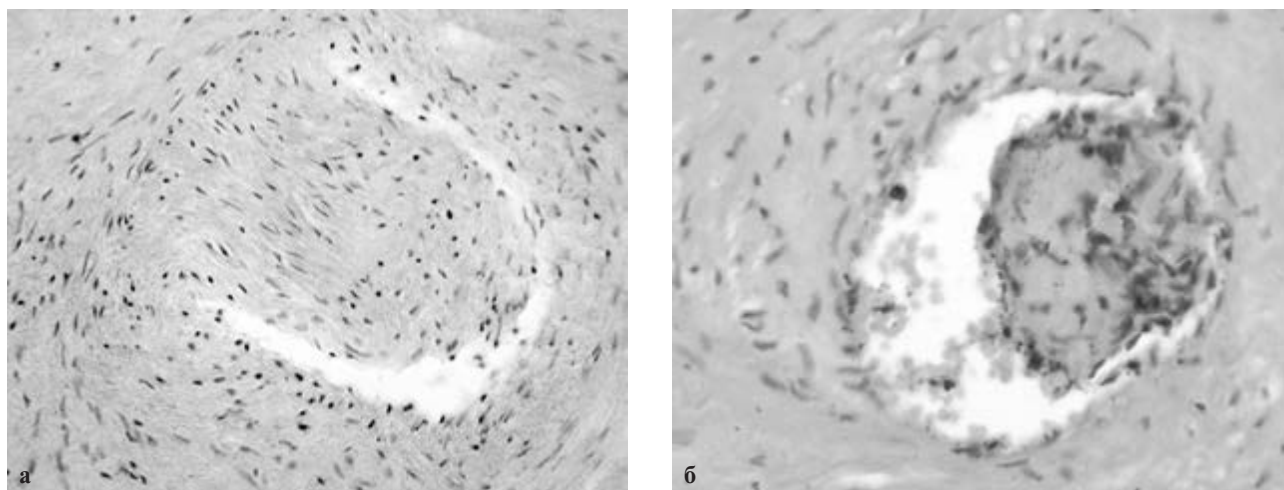


Рис. 3. Полиповидные подушки внутриорганных артерий печени (а) плода и стволовой ворсины плаценты (б): на толстой (а) и (б) тонкой ножке.

в устьях боковых ветвей (рис. 2). Изучение серийных гистологических срезов позволило выявить два варианта их строения. Один вид сфинктеров в поперечном сечении отходящей ветви образует замкнутое кольцо, а в продольном — два валика, расположенных под углом. В ряде случаев валики отличаются широким основанием и незначительно выступают в просвет, в других — основание и высота одинаковы и они напоминают клапаны. Другой вид сфинктеров на поперечном срезе формирует полукольцо, в продольном — представлен валиком или клапаном. В случае, когда угол отхождения артериальной ветви от магистрального сосуда большой, устье ограничено двумя валиками. При уменьшении угла ветвления один из них уменьшается или полностью исчезает. Показано, что в области сфинктеров внутренняя эластическая мембрана расщепляется и покрывает валики боковой ветви изнутри и снаружи. Основу жома составляют гладкомышечные клетки, направленные циркулярно и спирально по отношению к устью. Миоциты выделяются высоким содержанием гликогена, окружены сетью эластических и ретикулярных фибрилл. Сокращение мускулатуры сфинктеров инициирует сужение отходящей артерии и снижение притока крови.

Полиповидные подушки tunica intima обнаружены в артериях более 1000 мкм диаметром. Детали их строения проанализированы на серийных гистологических срезах. При поперечном сечении сосуда через центр подушки можно дифференцировать тело овальной или круглой формы и ножку переменной конфигурации и размеров, соединяющую весь комплекс со стенкой артерии (рис. 3). Поверхность подушек покрыта эндотелием, расположенным на эластической мембране. Внутренняя часть состоит из идущих в разных направлениях пучков гладких миоцитов, погруженных в каркас эластических и ретикулярных волокон. Лейомиоциты подушек отличаются от мускулатуры средней оболочки арте-

рии высоким содержанием гликогена. Функциональный потенциал полиповидных подушек реализуется при констрикции миоцитов, вызывающих перемещение комплекса в просвет артерии (см. рис. 3, а) и, как следствие, снижение или прекращение движения крови. В случае расслабления мускулатуры подушки, подобно венозным клапанам, отодвигаются потоком крови в сторону и ему не препятствуют.

Выполненные наблюдения свидетельствуют, что в артериях детского места, а также сердца, головного мозга, легких, печени и почек плода, развивающегося в условиях плацентарной недостаточности, к 28–29 нед гестации формируется комплекс дополнительных образований, представленных пучками гладких мышц, как правило, локализующихся во внутренней оболочке сосуда. Они встречаются и в группе сравнения, но значительно реже. Так, полиповидные подушки дифференцируются в 3,8 раза чаще. Это свидетельствует о целесообразности морфогенеза добавочных мышечных структур артериального русла в ходе внутриутробного развития человека и их важной роли в обеспечении функций сердечно-сосудистой системы. Показано, что распространенность и степень выраженности мышечных образований в артериальном бассейне определяются не только параметрами гемодинамики, но и морфологическими особенностями органа и архитектоникой его сосудистого русла. Установлено значительное развитие дополнительных мышечных структур в артериях постоянно сокращающегося сердца (рис. 4) и в плаценте.

Значение добавочных мышечных образований различного строения в артериальном русле обсуждается авторитетными отечественными морфологами [10–13]. Подчеркивается, что любая форма адаптации никогда не осуществляется на чисто функциональной основе, а всегда должна иметь под собой соответствующую материальную базу [14]. Гладкомышечные структуры в tunica intima принято относить к адап-

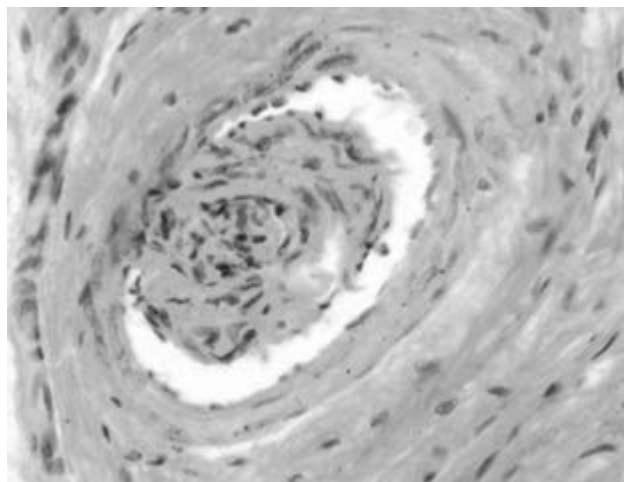


Рис. 4. Полиповидная подушка артерии левого желудочка сердца плода.

тивным вследствие их способности быстро корректировать кровоток в нормальных и патологических условиях [10, 15]. Регуляторные приспособительные элементы, участвующие в изменении просвета артерий, разделяются на три типа: полиповидные подушки, сфинктеры, интимальная мускулатура [10]. На их активное влияние указывают результаты проведенных гистохимических исследований, согласно которым в мышечных клетках интимы обнаруживается высокая концентрация гликогена. Цитофотометрическое исследование показало увеличение на 38% количества гликогена в миоцитах внутренней оболочки, в том числе и сфинктерах ($p < 0,05$ по отношению к лейомиоцитам меди). Продemonстрирована [7] высокая активность дыхательных ферментов и фосфатаз, свидетельствующая об интенсивности окислительных процессов в мышечной ткани, а также отражающая концентрацию фосфатных соединений, связанных с энергией мышечного сокращения [16].

Вопрос о происхождении добавочных гладкомышечных структур в первую очередь связан с гемодинамическими условиями, морфогенетическая роль которых убедительно продемонстрирована [10, 12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Внутритробное развитие человека. Руководство для врачей. Под ред. А.П. Милованова, С.В. Савельева. М: МДВ 2006; 382. (Prenatal human development. A guide for physicians. Eds A.P. Milovanov, S.V. Savelyev. Moscow: MDV 2006; 382.)
2. Serikov V., Hounshell C., Larkin S. et al. Human Term Placenta as a Source of Hematopoietic Cells. *Exp Biol Med* 2009; 234: 7: 813–823.
3. Филиппов О.С. Плацентарная недостаточность. М: МЕДпресс-информ 2009; 160. (Filipov O. S. Placental insufficiency. Moscow: Medpress-inform 2009; 160.)
4. Cocqueberri M., Bernodt S., Stgond N. Comparative expression of hCG β -genes in human trophoblast from early and late first-trimester placentas. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303: 8: 950–958.
5. Кулида Л.В., Перетятко Л.П. Патоморфологические особенности плацентарной недостаточности при иммунодефицитных состояниях у новорожденных с экстремально низкой массой тела. *Вопр гин акуш и перинатол* 2011; 10: 1: 51–55. (Kulida L. V., Peretyatko L. P. Pathomorphological features of placental insufficiency in immunodeficiency States in newborns with extremely low birth weight. *Vopr gin akush i perinatol* 2011; 10: 1: 51–55.)
6. Baerger R.N. Manual of pathology of the human placenta. New York: Springer 2011; 400.
7. Шорманов С.В., Яльцев А.В., Шорманов И.С. и др. Полиповидные подушки артериального русла и их роль в регулировании регионального кровообращения. *Морфология* 2007; 131: 1: 44–49. (Shormanov S. V., Jaltsev A. V., Shormanov I. S. et al. Polypoid pillows arterial and their role

В области делителей потока происходит выраженное механическое воздействие крови на сосудистую стенку [17, 18]. Напомним известную в гидродинамике формулу [19]: $P = \pi \rho d^2 / 2 \cdot \sin \alpha / 2$, где P — сила воздействия крови на стенку артерии в месте деления, ρ — внутрисосудистое давление, $\pi = 3,14$; d — диаметр артерии; α — угол ответвления. Если в одном варианте угол $\alpha_1 = 2^\circ$, а в другом $\alpha_2 = 45^\circ$, получаем: $P_1 = 0,025d^2\rho$; $P_2 = 0,580d^2\rho$. Таким образом, сила воздействия потока на сосудистую стенку (гемодинамический стресс) при увеличении угла ветвления возрастает в 23 раза. Вазкулярные миоциты стенки артерий отвечают реорганизацией цитоскелета и миграцией [20]. Развитие интимальной мускулатуры и мышечно-эластических сфинктеров является следствием проникновения гладких миоцитов из средней сосудистой оболочки во внутреннюю через фенестры в эластической мембране [21]. Обсуждается роль в миграции миоцитов эндотелина и тромбоцитарного фактора роста [21, 22].

Проведенное исследование показало, что в артериальном бассейне плода и плаценты при гипоплазии детского места с уменьшением терминальных ворсин и просвета их капилляров стимулируется развитие комплекса дополнительных гладкомышечных структур во внутренней оболочке сосудов. Внутритробная дифференцировка внутриорганных кровеносных сосудов обеспечивает нормальный органогенез [23, 24], создает условия для оптимального распределения потоков крови на территории недоразвитой плаценты, максимально снижая трофическое и кислородное голодание плода.

Изложение материала авторы считают возможным заключить высказыванием академика Д.С. Саркисова о том, «что результаты чисто теоретических изысканий... далеких от повседневной деятельности врача... могут оказаться связанными незримыми нитями с такими самыми насущными вопросами практической медицины, как профилактика и ранняя диагностика болезней, служа опорными пунктами для наиболее эффективного ее решения» [14].

- in the regulation of regional blood flow. *Morfologiya* 2007; 131: 1: 44–49.)
8. Гансбургский А.Н., Яльцев А.В. Полиплоидия гладких миоцитов венечных артерий сердца. *Бюл эксперим биол и мед* 2004; 138: 11: 589–591. (Gansburgsky A. N., Jaltseu A. V. Polyploidy smooth myocytes of coronary arteries. *Byul ehksperim biol i med* 2004; 138: 11: 589–591.)
 9. Гансбургский А.Н., Яльцев А.В. Структурно-функциональный анализ артерий церебрального бассейна в разные периоды гипертензии. *Бюл эксперим биол и мед* 2012; 153: 3: 375–377. (Gansburgsky A. N., Jaltseu A. V. Structural-functional analysis of cerebral arteries pools in different periods of hypertension. *Byul ehksperim biol i med* 2012; 153: 3: 375–377.)
 10. Есипова И.К., Кауфман О.Я., Крючкова Г.С. и др. Очерки по гемодинамической перестройке сосудистой стенки. М: Медицина 1971; 310. (Esipova I. K., Kaufman O. J., Kryuchkova G.S. at al. Essays on hemodynamic reconstruction of the vascular wall. Moscow: Medicine 1971; 310.)
 11. Саркисов Д.С., Аруин Л.И., Туманов В.П. Приспособительные и компенсаторные процессы. Общая патология человека. Под ред. А.И. Струкова, В.В. Серова, Д.С. Саркисова. М: Медицина 1982; 443–546. (Sarkisov D. S., Aruin L. I., Tumanov V. P. Adaptive and compensatory processes. General pathology of man. Eds A.I. Strukov, V.V. Serov, D.S. Sarkisov. Moscow: Medicine 1982; 443–546.)
 12. Куприянов В.В. Спиралевидное расположение мышечных элементов в стенке кровеносных сосудов и его значение для гемодинамики. *Архив анат гистол и эмбриол* 1983; 85: 9: 46–54. (Kupriyanov V.V. Spiral arrangement of the muscular elements in the wall of blood vessels and its value for hemodynamics. *Arkhir anat gistol i ehmbriol* 1983; 85: 9: 46–54.)
 13. Куприянов В.В., Ананин В.Ф. Биомеханика спирального расположения мышечных элементов сосудов и механизм ее регуляции при гемодинамике. *Архив анат гистол и эмбриол* 1988; 95: 12: 27–35. (Kupriyanov V.V., Ananin V.F. Biomechanics of the spiral arrangement of the muscular elements of the vessels and the mechanism of its regulation in hemodynamics. *Arkhir anat gistol i ehmbriol* 1988; 95: 12: 27–35.)
 14. Саркисов Д.С. Клинический аспект современных представлений о структурных основах адаптации и компенсации нарушенных функций. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. Под ред. Д.С. Саркисова. М: Медицина 1987; 57–83. (Sarkisov D.S. Clinical aspects of modern ideas about the structural basis of adaptation and compensation of disturbed functions. Structural basis of adaptation and compensation of disturbed functions. Ed. D. S. Sarkisov. Moscow: Medicine 1987; 57–83.)
 15. Гансбургский А.Н., Яльцев А.В. Адаптационные структуры стенки артерий церебрального бассейна при гипоплазии плаценты. *Морфология* 2013; 144: 5: 71–72. (Gansburgsky A. N., Jaltseu A. V. Adaptation of the structure of the walls of arteries cerebral pool with hypoplasia of the placenta. *Morfologiya* 2013; 144: 5: 71–72.)
 16. Киладзе А.Б., Джемухадзе Н.К. Квалиметрия в гистохимии ферментов. Вологда: Инфра-Инженерия 2013; 128. (Kiladze A. B., Dzhemuhadze N. K. Qualimetry in the histochemistry of enzymes. Vologda: Infra- Inzheneriya 2013; 128.)
 17. Гансбургский А.Н. Строение артерий и особенности гемодинамики в области устьев отходящих сосудов. *Морфология* 1995; 108: 1: 82–91. (Gansburgsky A. N. The structure of arteries and features hemodynamics in the area of the mouths of outgoing vessels. *Morfologiya* 1995; 108: 1: 82–91.)
 18. Фомин А.М. Особенности углов отклонения и распределения артериальных ветвей в сердце человека. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2004; 10: 3: 50–53. (Fomin A. M. features of the angles of deviation and distribution of arterial branches in the human heart. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* 2004; 10: 3: 50–53.)
 19. Сологачев В.И. Гидравлика (механика жидкости и газа). Омск: СибАДИ 2010; 64. (Salagaev V. I. Hydraulics (fluid and gas mechanics). Omsk: SibADI 2010; 64.)
 20. Hodebeck M., Scherer C., Wagner A.H. et al. TonEBP/NFAT5 regulates ACTBL2 expression in biomechanically activated vascular smooth muscle cells. *Front Physiol* 2014; Dec 3: 5: 467–468.
 21. Jimenes M., Doret D., Choussat A. et al. Immunohistological and ultrastructural analysis of the intimal thickening in coerection of human aorta. *Cardiovasc Res* 2000; 41: 3: 737–745.
 22. Шехонин Б.В., Тарарак Э.М., Грязнов О.Г. и др. Фенотипы гладкомышечных клеток при болезни Такаясу. *Архив патологии* 2003; 65: 2: 31–35. (Chekhonin B. V., Tarrak E. M., Gryaznov O.G. at al. Phenotypes of smooth muscle cells during Takayasu's disease. *Arkhir patologii* 2003; 65: 2: 31–35.)
 23. Бобрик И.И., Шевченко Е.А., Черкасов В.Г. Развитие кровеносных и лимфатических сосудов. Киев: Здоровья 1991; 208. (Bobrik I. I., Shevchenko E. A., Cherkasov V.G. The Development of blood and lymphatic vessels. Kiev: Zdorov'ya 1991; 208.)
 24. Sariola H. The development of the vascular system. Eds R.N. Feinberg, G.K. Sherer, R. Auerbach. New York: Basel et al. 1991; 69–80.

Поступила 13.01.15