

Стан ембріо- та фетогенезу в умовах експериментальної серотонінової плацентарної дисфункції у самиць щурів на тлі артеріальної гіпертензії

Е.Л. Торянік, Т. С. Сахарова

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

У роботі надані результати вивчення стану ембріо- та фетогенезу в умовах експериментальної серотонінової плацентарної дисфункції у самиць щурів на тлі артеріальної гіпертензії. Встановлено, що артеріальна гіпертензія у SHR самиць щурів ускладнює перебіг вагітності, що проявляється запальною реакцією у просвіті маткових залоз, повнокровністю судин, частковим заповненням судин лабіринту плаценти і матки агрегованими еритроцитами. Серотонінова плацентарна дисфункція у вагітних SHR самиць щурів зумовлює облітерацію судин матки і плаценти сполучнотканинними клітинами і робить їх афункціональними. Вагітність у SHR самиць щурів, ускладнена плацентарною дисфункцією, збільшує постімплантаційні втрати та впливає на життєздатність плодів.

Ключові слова: ембріогенез, фетогенез, серотонінова плацентарна дисфункція, артеріальна гіпертензія.

Одним з основних ускладнень плацентарної дисфункції (ПД) є порушення оптимальних умов для ембріогенезу та фетогенезу, що може призводити до мимовільних абортів, виникнення вроджених вад розвитку плода, внутрішньоутробної гіпоксії, затримки внутрішньоутробного розвитку (гіпотрофії) плода, зокрема, сповільнення процесів осифікації деяких кісток черепа й таза [1, 6]. Останнє може бути причиною пізнього закриття тім'ячка, родової травми таза новонародженої дитини тощо [14, 15]. Серйозним ускладненням ПД

є також незрілість легеневої тканини плода, оскільки, як відомо, саме диференціювання легеневого епітелію має велике значення для нормальних фізіологічних процесів становлення дихання в постнатальний період [6, 12, 13].

Спираючись на те, що серед різноманітних чинників, сприяючих виникненню вторинної ПД, головне місце посідає порушення матково-плацентарного кровообігу [14–16], нами була обрана модель ПД, яку викликали введенням серотоніну гідрохлориду, що справляє потужну вазоконстрикторну та проагрегантну дію, впливає на скорочувальну активність гладеньких м'язів, зокрема матки. Спазм судин та гіперкоагуляція призводять до порушення матково-плацентарно-плодового кровообігу та до розвитку морфофункціональних змін у тканинах матки та плаценти [2, 9–11].

Метою даної роботи було дослідження процесів ембріогенезу та фетогенезу у вагітних самиць щурів на моделі серотонінової ПД на тлі артеріальної гіпертензії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експерименти поставлені на 30 вагітних самицях щурів. Перша група – 10 вагітних білих нелінійних самиць щурів із фізіологічним перебігом вагітності (біологічний контроль), друга група – вагітні SHR самиці щурів (контрольна патологія), третя група – вагітні SHR самиці щурів, яким підшкірно вводили серотоніну гідрохлорид – СТх («Alfa Aesar GmbH & CoG», Німеччина) у дозі 2,5 мг/кг з

Показники ембріо- та фетогенезу в умовах гострої серотонінової плацентарної дисфункції на тлі артеріальної гіпертензії (x ± Sx, n=10)

Показники	Самиці щурів з фізіологічним перебігом вагітності (біологічний контроль)	Вагітні SHR самиці щурів (контрольна група)	Вагітні SHR самиці щурів із серотоніновою плацентарною дисфункцією
Кількість (на одну самку)			
- живих плодів, %	100	70,5	20
- постімплантаційні втрати	0,75±0,03	1,5±0,02*	2,25±0,03**/**
Маса плодів, г	2,76±0,02	2,71±0,02	2,01±0,01**/**
Краніокаудальний розмір плодів, см	3,23±0,02	3,21±0,01	1,71±0,01**/**
Маса плаценти, г	0,56±0,01	0,40±0,02*	0,38±0,01*
Кількість випадків з виявленими патологічними змінами, %	0	32,7	78,6
Ширина децидуальної оболонки, мм	0,27±0,01	0,16±0,01*	0,15±0,01*
Ширина проміжного шару, мм	0,48±0,03	0,51±0,01	0,65±0,02**/**
Ширина лабіринтного шару, мм	2,44±0,02	2,05±0,01*	2,03±0,01*

Примітки: * – p<0,05 щодо групи біологічного контролю; ** – p<0,05 щодо контрольної групи.

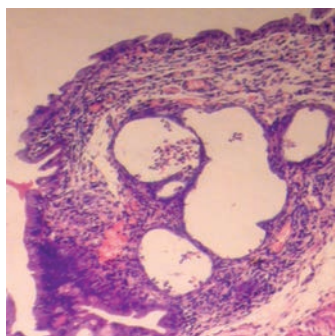


Рис. 1. Матка (decidua parietalis) вагітної SHR самиці щура на тлі введення СГх, 20-та доба гестації. Забарвлення гематоксиліном та еозином, х200

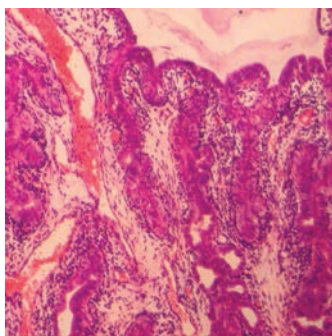


Рис. 2. Матка (decidua parietalis) вагітної SHR самиці щура на тлі введення СГх, 20-та доба гестації. Забарвлення гематоксиліном та еозином, х200

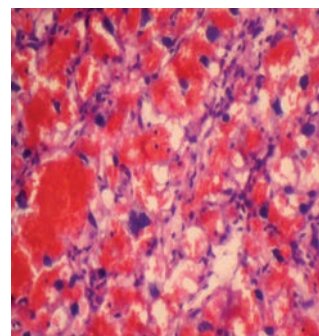


Рис. 3. Плацента (лабіринт) вагітної SHR самиці щура на тлі введення СГх, 20-та доба гестації. Забарвлення гематоксиліном та еозином, х200

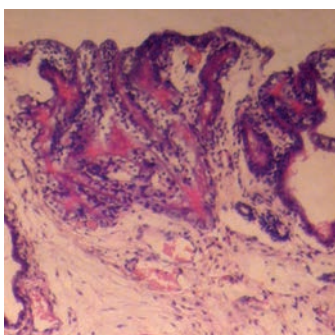


Рис. 4. Матка (decidua parietalis) вагітної SHR самиці щура, 20-та доба гестації. Забарвлення гематоксиліном та еозином, х200

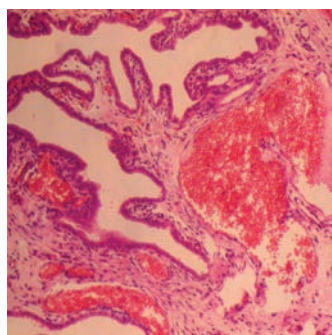


Рис. 5. Матка (decidua parietalis) вагітної SHR самиці щура, 20-та доба гестації. Забарвлення гематоксиліном та еозином, х200

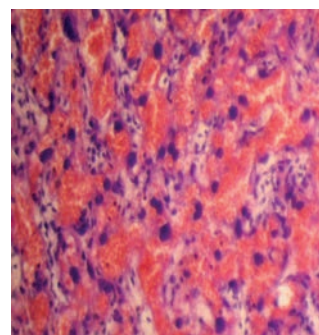


Рис. 6. Плацента (лабіринт) вагітної SHR самиці щура, 20-та доба гестації. Забарвлення гематоксиліном та еозином, х200

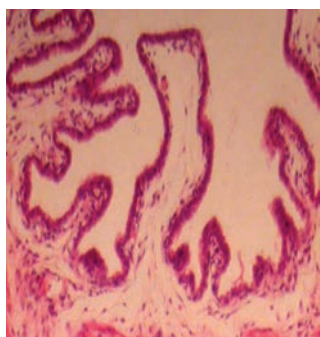


Рис. 7. Матка (decidua parietalis) вагітної самиці щура з фізіологічним перебігом вагітності, 20-та доба гестації. Забарвлення гематоксиліном та еозином, х200

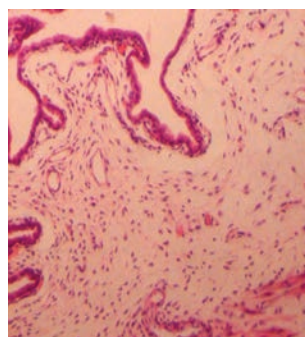


Рис. 8. Матка (decidua parietalis) вагітної самиці щура з фізіологічним перебігом вагітності, 20-та доба гестації. Забарвлення гематоксиліном та еозином, х200

13-го по 17-й день вагітності. Маса щурів становила 200–220 г. Самиць з встановленим естральним циклом у фазі еструсу підсаджували до самців (у співвідношенні 3:1). Дату фіксованої вагітності встановлювали після дослідження вагінальних мазків. Перший день вагітності визначали за наявністю сперматозоїдів у мазках самиць щурів [3]. Дослідження стану ембріо- та фетогенезу проводили методом декапітації під ефірним наркозом на 20-й день вагітності. Після лапаротомії з рогів матки вилучали

плоди, проводили фетометрію. Біометричні параметри плодів пізнього антенатального періоду (20-й день внутрішньоутробного розвитку) визначали за показниками їх маси, краніокаудального розміру (ККР), морфометричними показниками, станом кровоносних судин матки (плацентарна та позаплацентарна ділянки), а також судин плаценти [7, 8]. Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакета статистичного аналізу електронних таблиць Excel [4] та за допомогою програми

«Statgraphics Plus V 3.0». Розраховували середні значення показників (x) та статистичну похибку (Sx). Вірогідність різниць між середніми визначали за критерієм Стьюдента [5]. Отримані результати оцінювали на рівні значущості не менш 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати показали, що у вагітних SHR самиць щурів після п'ятикратного підшкірного введення СГх з 13-го по 17-й день вагітності, на 20-й день від дня реєстрації вагітності в тканинах стінки маткового рогу виявляються значні зміни. Так, у 80% тварин макроскопічно визначалась відсутність розподілу стінки маткового рогу на плацентарні площадки й позаплацентарні ділянки; відзначалась 100% загибель плодів та виразна їх резорбція (таблиця). У 20% самиць цієї групи спостерігали загибель і резорбцію різного ступеня 80% плодів у приплоді. У середньому рівень постімплантаційних утрат (на одну самицю) в умовах серотонінової ПД понад у 3 рази перевищував рівень показника в щурів із фізіологічним перебігом вагітності. Маса плодів і плаценти знижувались відповідно на 25% та 32%, майже вдвічі зменшувався розмір плодів ($p < 0,05$ відносно біологічного контролю).

На тлі серотонінової ПД у самиць щурів II і III групи відбувалися відповідні мікроскопічні зміни: в децидуальній парієтальній пластинці матки спостерігали фібриноід на поверхні та в просвіті маткових залоз, виразну запальну реакцію, повнокровність судин, кистоподібні порожнини з залишками клітинного детриту у стромі (рис. 1), більшість кровоносних судин були екстазовані, повнокровні на тлі виразної запальної реакції (рис. 2). У лабіринті плаценти – наявний тромбоз материнських судин, облітерація плодових судин (рис. 3).

У II групі самиць щурів, яким не вводили СГх, спостерігали значне поліпшення показників. Так, у 90% самиць виживаність плодів у приплоді становила понад 70%, і тільки в одній тварині виявлена повна резорбція плодів. У середньому кількість життєздатних плодів на одну самицю в 1,5 разу перевищувала рівень показника тварин із серотоніновою ПД. Маса і розмір плодів були практично нормальні ($p > 0,05$ відносно біологічного контролю). Слід зауважити, що при цьому маса плаценти в тварин даної групи практично не відрізнялась від показників тварин із серотоніновою ПД. Мікроскопічно в децидуальній оболонці матки були виразні фібриноїдні маси в просвіті маткових залоз, крововиливи, розширення та повнокровність судин (рис. 4), ущільненість власної пластинки (рис. 5). У лабіринті плаценти зустрічається облітерований просвіт спустошених плодових судин, материнські судини частково заповнені агрегованими еритроцитами (рис. 6). Проте у самиць із серотоніновою ПД ці зміни виражені значно більше та характеризують порушення материнського і плодового кровотоку. В умовах серотонінової ПД на тлі артеріальної гіпертензії материнські судини розширені, заповнені агрегованими еритроцитами, часто тромбовані. Капіляри плода практично не вміщують крові, їх стінка потовщена. Але вони не просто спустошені, їх просвіт, так би мовити, облітерований проліферуючими сполучнотканинними клітинами, що робить такі судини не здатними до функціонування.

У групі самиць щурів з фізіологічним перебігом вагітності стан плодів і їх життєздатність, зокрема постімплантаційні втрати, були у 2 рази менше, ніж у групі з контрольною патологією. У плаценті щурів чітко виявлялась материнська частина з децидуальною тканиною і фетальною (плодова), представлена трофоспонгіумом та лабіринтом синціалльної структури. Основна маса плаценти припадала

на розрихлену тканину лабіринтної зони. У лабіринті плаценти вагітних щурів з фізіологічним перебігом вагітності спостерігали велику кількість фетальних судин, подекуди відокремлених від материнських лакун (судин) лише тонкими прошарками трофобластичного синціалія і вкрапленнями крупних клітин трофобласта. У порожнинах фетальних судин візуалізуються ядерні еритроцити, гарно проглядаються епітеліальні клітини, що вистилають просвіт судин. Кровонаповнення материнських і плодових судин було добре. Стан епітелію та власної пластинки слизової оболонки – нормальний (рис. 7). Позаплацентарні ділянки маткового рогу, поверхня слизової оболонки і просвіти маткових залоз чисті. Стінки судин, перивазальна тканина не змінені (рис. 8). У плацентарному ложі губчаста тканина мала звичайний вигляд, достатньо повнокровна. Під плацентарним ложем міометрій не містив ознак патології.

ВИСНОВКИ

1. Артеріальна гіпертензія у SHR самиць щурів ускладнює перебіг вагітності, що проявляється запальною реакцією у просвіті маткових залоз, повнокровністю судин, частковим заповненням судин лабіринту плаценти і матки агрегованими еритроцитами.

2. Серотонінова ПД у вагітних SHR самиць щурів викликає облітерацію судин матки і плаценти сполучнотканинними клітинами і робить їх афункціональними.

3. Вагітність у SHR самиць щурів, ускладнена ПД, збільшує постімплантаційні втрати та впливає на життєздатність плодів.

Состояние эмбрио- и фетогенеза при экспериментальной серотониновой плацентарной дисфункции у самок крыс на фоне артериальной гипертензии Э.Л. Торьяник, Т. С. Сахарова

В работе представлены результаты изучения состояния эмбрио- и фетогенеза при экспериментальной серотониновой плацентарной дисфункции у самок крыс на фоне артериальной гипертензии. Установлено, что артериальная гипертензия у SHR самок крыс осложняет течение беременности, что проявляется воспалительной реакцией в просвете маточных желез, полнокровностью сосудов, частичной заполненностью сосудов лабиринта плаценты и матки агрегированными эритроцитами. Серотониновая плацентарная дисфункция у беременных SHR самок крыс вызывает облитерацию сосудов матки и плаценты соединительнотканью клетками и делает их нефункциональными. Беременность у SHR самок крыс, осложненная плацентарной дисфункцией, увеличивает постимплантационные потери и влияет на жизнеспособность плодов.

Ключевые слова: эмбриогенез, фетогенез, серотониновая плацентарная дисфункция, артериальная гипертензия.

Status of embryo- and fetogenesis by serotonin placental dysfunction in female rats on a background of hypertension E.L. Torjanik, T.S. Saharova

The paper presents the results of the study status of embryo- and fetogenesis by serotonin placental dysfunction in female rats on a background of hypertension. Found that hypertension in SHR female rats during pregnancy complicated by what appears an inflammatory reaction in the lumen of uterine glands, fuller vessel, partially filled with vessels of the labyrinth placenta and uterus aggregated erythrocytes. Placental serotonin dysfunction in pregnant SHR female rats causes obliteration of the uterine vessels and connective tissue cells of the placenta, and makes them not functional. Pregnancy in SHR female rats, complicated by placental dysfunction, increased postimplantation loss and affects the viability of fetuses.

Key words: embryogenesis, fetogenesis, serotonin placental dysfunction, hypertension.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В. В. Клиническая перинатология / В. В. Абрамченко, Н.П. Шабалов. – Петрозаводск: Интеллект, 2004. – 424 с.
2. Вплив серотоніну на стан фетоплацентарного комплексу у щурів / І.Г. Бутенко, Т.В. Деева, Л.М. Коптева та ін. // Клінічна та експериментальна патологія. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 20–24.
3. Доклінічне вивчення лікарських засобів, призначених для лікування плацентарної дисфункції: Метод. рекомендації / Л.В. Яковлева, Г.В. Зайченко, А.Т. Ципкун та ін.. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2009. – 59 с.
4. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.
5. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М.: Медицина, 2000. – 352 с.
6. Сидельников В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 2. – С. 62–65.
7. Сидельников В.М. Профилактика и лечение угрожающих преждевременных родов // Журнал акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 43–47.
8. Современные подходы к прогнозированию преждевременных родов / О.В. Макаров, И.В. Бахарева, П.А. Кузнецов и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 6. – С. 10–15.
9. Экспериментальное моделирование плацентарной недостаточности у крыс: морфологические аспекты / А.В. Зайченко, Т.В. Деева, Ю.Б. Ларьяновская и др. // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2008. – № 2. – С. 32–36.
10. Inhibition of human platelet aggregation by nitric oxide donor drugs: relative contribution of GMP-independent mechanisms / N. Sogo, K.S. Magid, C.A. Shaw et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2000. – Vol. 279, № 2. – P. 412–419.
11. Inhibition of 5-hydroxytryptamine receptor prevents occlusive thrombosis formation on neointima of the rabbit femoral artery / K. Nishira, A. Yamashita, N. Tanaka et al. // J. Thromb. Haemost. – 2006. – Vol. 4, № 1. – P. 247–255.
12. Jansson T. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches / N. Jansson, T.L. Powell // Clin. Sci. (London). – 2007. – Vol. 113, № 1. – P. 1–13.
13. Molecular mechanism involved in human platelet aggregation by synergistic interior of platelet-activating factor and 5-hydroxytryptamine / B.H. Shah, H. Rasheed, I.H. Rahman et al. // Exp. Mol. Med. 2001. – Vol. 33, № 4. – P. 226–233.
14. Pathophysiology of hypertension in response to placental ischemia during pregnancy: A central role for endothelin? / B.D. La Marca, B.T. Alexander, J.S. Gilbert et al. // Gender. Medicine. – 2008. – Vol. 3, № 1. – P. 133–138.
15. Placental insufficiency leads to developmental hypertension and mesenteric artery dysfunction in two generations of Sprague-Dawley rat offspring / C.M. Anderson, F. Lopez, A. Zimmer et al. // Biol. Reproduction. – 2006. – Vol. 74, № 3. – P. 538–544.
16. Risks for low intellectual performance related to being born small for gestational age are modified by gestational age / N. Bergvall, A. Liadou, S. Johnasson et al. // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118, № 1. – P. 433–434.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ПРИЕМ РЫБЬЕГО ЖИРА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ЗАЩИЩАЕТ БУДУЩЕГО РЕБЕНКА ОТ ЭКЗЕМЫ

Приём капсул с рыбьим жиром во время беременности способен помочь женщинам с экземой в семейном анамнезе предотвратить передачу этой болезни потомкам, сообщает "Компьюлента" со ссылкой на исследование австралийских ученых, опубликованное в British Medical Journal.

Учёные из Института исследований детского здоровья в Северной Аделаиде (Южная Австралия) обследовали 700 беременных женщин. Резуль-

таты показали, что у детей тех участниц, которые принимали рыбий жир, риск заболеть экземой был снижен на треть в сравнении с отпрысками пивших плацебо.

По мнению авторов работы, жирные кислоты, входящие в состав рыбьего жира, могут проникать в клеточные мембраны в организме эмбриона, где ослабляют воспаление, приводящее к аллергии и экземе. Это открытие, как отмечают эксперты,

имеет большое значение, поскольку у страдающих экземой детей в школьном возрасте часто развиваются астма и респираторные аллергии.

Чтобы узнать, насколько долговременный эффект имеет приём матерями рыбьего жира, исследователи намерены наблюдать за детьми испытуемых до достижения ими шестилетнего возраста.

<http://www.gazeta.ru>