

УДК 611.013.85

Александрович Н. В., Золотухина И. А.

ТРОФОБЛАСТ ВОРСИН ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА НЕОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

*Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А. И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация*

Аннотация. Целью работы является характеристика трофобласта ворсин плаценты в течение первого триместра неосложненной беременности.

Методика исследования основана на гистологическом, морфометрическом, статистическом и электронно-микроскопическом методах. Объект исследования — 40 хорионов после медицинских абортов здоровых женщин, желавших прервать беременность. С давних времен в гистофизиологии внезародышевых органов наибольший интерес представляет трофобласт — эволюционное новообразование плацентарных [1].

Основные результаты работы показали структурно-функциональные преобразования трофобласта, увеличение его площади за счет увеличения объема цитоплазмы, количества ядер синцития, появления и усложнения микроворсинок и инвагинаций плазмолеммы, большое количество митохондрий, пиноцитозных пузырьков, везикул, что указывает на активную вовлеченность в процессы синтеза и обмена веществ. Морфогенез плаценты происходит, главным образом, за счет сложных клеточных взаимодействий между ворсинами плаценты и тканями матери.

Ключевые слова: трофобласт, цитотрофобласт, синцитиотрофобласт, плацента.

Aleksandrovich N. V., Zolotukhina I. A.

TROPHOBLAST VILLUS OF HUMAN PLACENTA DURING THE FIRST TRIMESTER OF UNCOMPLICATED PREGNANCY

*The A. I. Evdokimov Moscow State University of Dental Medicine, Moscow,
Russian Federation*

Abstract. The aim of the work is to characterize the trophoblast of placental villous tissue during the first trimester of uncomplicated pregnancy.

The research methodology is based on histological, morphometric, statistical and electron microscopic methods. The object of the study was 40 chorions after medical abortions of healthy women who wanted to terminate their pregnancy. Since ancient times, the greatest interest in the histophysiology of extraembryonic organs has been the trophoblast, an evolutionary neoplasm of placental organs [1].

The main results of the work showed structural and functional transformations of the trophoblast, an increase in its area due to an increase in the volume of the cytoplasm, the number of syncytium nuclei, the appearance and complexity of microvilli and in-

vaginations of the plasmalemma, a large number of mitochondria, pinocytotic vesicles, vesicles, which indicates an active involvement in the processes of synthesis and metabolism substances. Placental morphogenesis occurs mainly through complex cellular interactions between placental villi and maternal tissues.

Keywords: trophoblast, cytotrophoblast, syncytiotrophoblast, placenta.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие и выполнение многообразных функций плаценты тесно сопряжены с морфологической дифференцировкой трофобласта на ворсинный и вневорсинный. Инвазирующий вневорсинный трофобласт (цитотрофобласт) дифференцируется на четыре типа клеток: 1) интерстициальный цитотрофобласт, который внедряется и распространяется в пределах соединительной ткани маточно-плацентарной области и достигает артерий и вен со стороны их адвентиции, его максимальная активность регистрируется в первом триместре беременности; 2) внутрисосудистый цитотрофобласт, способный мигрировать в стенки и просвет сосудов матки; 3) внутрижелезистый, мигрирующий по просвету желез матки; 4) и многоядерные гигантские клетки [2, 3].

Усложнение строения трофобласта свободных ворсин обеспечивает его преобразование в двуслойный, нижний слой — цитотрофобласт (ЦТ), который обеспечивает самообновление, является пролиферативным компартментом трофобласта, а верхний слой, синцитиотрофобласт (СТ) — омывается материнской кровью, обеспечивает взаимосвязь между зародышем/плодом и матерью [4, 5]. Трофобласт осуществляет перенос газов, питательных веществ, продуктов метаболизма, гормонов, перестройку кровеносных сосудов и желез матки, обеспечивает иммунологическую толерантность, вырабатывает гормоны, факторы роста и цитокины [6, 7].

Несмотря на то что несколько десятилетий назад трофобласт хориона был определен как собирательное понятие [8], до настоящего времени общепринятым считается относить трофобласт ворсин плаценты человека к эпителиальной ткани [9]. Известны некоторые структурные и функциональные характеристики, по которым трофобласт не может быть отнесен ни к одному из известных типов эпителиальной ткани. Например, миграция клеток цитотрофобласта (ЦТ) якорных ворсин сквозь синцитиотрофобласт (СТ) и формирование вневорсинного ЦТ; высокая протеолитическая активность; способность к слиянию малодифференцированных клеток с образованием многоядерных структур [2, 10–12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование 40 хорионов человека от 4 до 9 недель внутриутробного развития после медикаментозных и инструментальных аборт у женщин, пожелавших прервать беременность. Учитывали гинекологический анамнез женщин и результаты предварительного УЗИ с определением длины эмбриона — копчико-теменного размера (в миллиметрах). Материал фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине. Срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином Майера — эозином. Препараты исследовали и фотодокументировали под световым микроскопом Leica DM 2500 с увеличением 200 и использованием системы Leica Application Suite и цифровой фотокамеры высокого разрешения. Для морфометрической оценки площади трофобласта отбирали поперечные сре-

зы новых генераций ворсин, то есть небольших, округлой или овальной формы, и в программе Adobe Photoshop CS3 Extended измеряли внешнюю апикальную и базальную поверхности трофобласта. По их разнице определяли площадь трофобласта. Полученные данные были проверены на нормальность распределения при помощи критерия Колмогорова — Смирнова в программе Statistica 6.0 из расчета около 100 ворсин на каждый гестационный срок. Количественные показатели площади ворсин, площади стромы и площади трофобласта были обработаны параметрическими методами вариационной статистики, сравнение групп проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при пороговом уровне значимости $p \leq 0,05$. Для электронно-микроскопического исследования отобрали 5 случаев, материал обрабатывали по стандартной для электронной микроскопии схеме. Срезы просматривали в электронном микроскопе «Jem-100B».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На гистологических препаратах 4–5-й недели после оплодотворения наблюдали дифференцирующийся по двум направлениям хорион: в сторону гладкого хориона и ворсинчатого. Ворсинчатый хорион представлен третичными ворсинками, в которых помимо трофобласта и развивающейся соединительнотканной основы встречаются редкие капилляры. Прослеживали преимущественный рост этих ворсин в длину, в дальнейшем они станут зонами роста новых боковых ветвей. Суммарная площадь поперечного сечения ворсин небольшая, а трофобласт представлен цитотрофобластом (ЦТ) и синцитиотрофобластом (СТ), его площадь составляет $4863,2 \pm 248$ мкм² (табл. 1). Цитоплазма трофобласта оксифильная. Ядра ЦТ расположены близко друг к другу и окрашиваются базофильно, они гораздо крупнее, чем ядра СТ. При изучении с помощью электронной микроскопии ЦТ определяется как непрерывный слой кубических клеток, соединенных друг с другом с помощью десмосом и плотных контактов, базальная плазматическая мембрана которых соединена с базальной пластинкой.

Таблица 1

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОРСИН ХОРИОНА В ТЕЧЕНИЕ I ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ. $M \pm m$ (мкм²)

| Показатель | 4-я неделя n = 98 | 5-я неделя n = 90 | 6-я неделя n = 100 | 7-я неделя n = 73 | 8-я неделя n = 65 | 9-я неделя n = 96 |
|--------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Средняя площадь ворсин | 15504,6 ± 909,0 | 17411,6 ± 1305,5 | 19705,5 ± 1844,9 | 17828,3 ± 2464 | 32729,8 ± 3458,4 | 30273,2 ± 2705,0 |
| | p > 0,05 | | p > 0,05 | | p > 0,05 | |
| | | p > 0,05 | | p < 0,05 | | |
| Средняя площадь стромы | 10641,6 ± 688,7 | 12667,3 ± 1074,3 | 14918,7 ± 1551 | 13368,2 ± 1964,1 | 25756,7 ± 2926,0 | 23902,49 ± 2325,7 |
| | p > 0,05 | | p < 0,05 | | p > 0,05 | |
| | | p > 0,05 | | p < 0,05 | | |
| Средняя площадь эпителия | 4863,2 ± 248,9 | 4744,3 ± 282,8 | 4786,7 ± 324,6 | 4460,0 ± 528,3 | 6973,1 ± 607,0 | 6370,7 ± 433,0 |
| | p > 0,05 | | p > 0,05 | | p < 0,05 | |
| | | p > 0,05 | | p < 0,05 | | |

Особенности структурной организации данной ткани позволяют отнести ее к эпителиальной. Однако базальный полюс клеток имеет куполообразный вид, что не является характерным признаком эпителия. В цитоплазме содержатся включения гликогена, электронно-плотные гранулы и много митохондрий. Наблюдаемые фигуры митоза в слое ЦТ подтверждают его пролиферативную способность [6]. Апикальная поверхность клеток ЦТ контактирует со своим производным — сплошной многоядерной цитоплазматической массой, не разделенной на отдельные клетки (симпласт). В ядрах СТ преобладает эухроматин, гетерохроматин локализован на периферии. На апикальной поверхности СТ видны мелкие выпячивания — микроворсинки. Микроворсинки увеличивают площадь поверхности, контактирующей с материнскими тканями. Содержание органелл в цитоплазме СТ выше, чем в ЦТ. Цитоплазма СТ содержит большое количество секреторных гранул, пиноцитозных пузырьков, лизосом, везикул. Пиноцитозные пузырьки и везикулы сконцентрированы в кортикальной части цитоплазмы, в непосредственной близости к основанию микроворсинок. На ранних этапах развития плаценты, во время имплантации зародыша СТ путем экзоцитоза ферментов разрушает эндометрий матки [11], что является не типичным свойством эпителиальной ткани.

На 6–7-й неделях после оплодотворения происходит рост плаценты за счет увеличения числа боковых генераций ворсин. Площадь трофобласта и стромы ворсин увеличивается (*табл. 1*). Трофобласт сохраняет двуслойный характер, электронно-микроскопическая картина его цитоплазмы аналогична предыдущему периоду, однако в базальном полюсе клеток появились единичные, широкие и короткие инвагинации плазмолеммы, а микроворсинки на апикальной поверхности усложнили форму, она стала булавовидной.

На 8-й неделе ворсины плаценты растут в длину, количество боковых генераций значительно увеличивается, они дифференцируются на опорные, промежуточные и терминальные. Площадь ворсин значительно увеличивается (*табл. 1*). Трофобласт утолщается, это происходит благодаря увеличению объема цитоплазмы СТ, появлению неровного контура на его апикальной и базальной поверхностях, скоплению в нем большого числа ядер, а также за счет смещения округлых ядер ЦТ в сторону базальной поверхности (*табл. 1*). По сравнению с предыдущей неделей ультраструктурная организация трофобласта не изменилась, за исключением того, что интердигитации базальной плазмолеммы ЦТ внедряются в цитоплазму разветвленными петлями и имеют различную ориентацию. Микроворсинки апикальной поверхности СТ усложняются в строении, принимая вид кустистых образований.

К концу первой трети беременности, на 9-й неделе ворсинчатое дерево плаценты представлено котилодонами, которые состоят из опорных, промежуточных и терминальных ворсин. Средняя площадь ворсин и трофобласта остались прежними (*табл. 1*). Трофобласт терминальных ворсин сохраняет свои ультраструктурные особенности и двуслойное строение. ЦТ на протяжении первого триместра не изменяется за исключением усложнения инвагинаций плазмолеммы базальной части, они углубляются и принимают вид разветвленного лабиринта. В ядрах ЦТ видны фигуры митоза. Микроворсинки СТ имеют изогнутую структуру и располагаются в виде «частокола», у их основания обнаруживаются

многочисленные пиноцитозные пузырьки. В цитоплазме СТ большое число везикул и электронно-плотных гранул.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение первого триместра неосложненной беременности, с 4-й по 7-ю неделю после оплодотворения среднее значение площади трофобласта не изменяется, а на 8–9-й неделях увеличивается, от 4460,0 мкм ($\pm 528,3$) на 7-й неделе до 6370,7 ($\pm 433,0$) на 9-й неделе. Увеличение площади трофобласта позволяет предположить, что в данном гестационном сроке это обеспечивает высокую секреторную активность. Появление микроворсинок, интердигитаций и усложнение их морфологии свидетельствует об увеличении площади поверхности трофобласта, контактирующей с окружающей средой, что демонстрирует возрастающую интенсивность обменных процессов. В течение всего исследуемого периода трофобласт состоит из цитотрофобласта и синцитиотрофобласта, цитотрофобласт сохраняет пролиферативный потенциал, а синцитиотрофобласт выполняет коммуникативную роль между организмом матери и эмбрионом, обладает уникальной клеточной биологией и является терминально-дифференцированным компонентом покрова ворсин. Морфогенез плаценты происходит, главным образом, за счет сложных клеточных взаимодействий между ворсинами плаценты и тканями матери [10, 11, 13]. Проведенное исследование позволяет заключить, что трофобласт обладает признаками эпителиальной ткани, также имеет ряд свойств, которые не позволяют его характеризовать как покровный эпителий, а именно — протеолитическую активность, объединение клеток в симпласт, инвазивную способность. В результате наличия противоречивых признаков трофобласта его следует отнести к особому виду ткани хориона/плаценты..

ЛИТЕРАТУРА

1. Кнорре А. Г. Эмбриональный гистогенез. Л.: Медицина, 1971. 432 с.
2. Милованов А. П. Цитотрофобластическая инвазия важнейший механизм плацентации и прогрессии беременности // Архив патологии. 2019. Т. 81. № 4. С. 5–10.
3. Moser G., Windsperger K., Pollheimer J., et al. Human trophoblast invasion: new and unexpected routes and functions. *Histochem. Cell. Biol.* 2018; 150(4):361–370.
4. Maltepe E., Fisher S. J. Placenta: the forgotten organ. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2015; 31:523–552.
5. Shaha S., Patel K., Riddell M. Cell polarity signaling in the regulation of syncytiotrophoblast homeostasis and inflammatory response. *Placenta.* 2023; 141:26–34.
6. Evain-Brion D., Guibourdenche J., Tsatsaris V., Fournier T. Human trophoblast differentiation. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2009; 193(5):1017–1025.
7. Fowden A. L., Forhead A. J., Sferruzzi-Perri A. N., et al. Review: Endocrine regulation of placental phenotype. *Placenta.* 2015; 36:S50–9.
8. Субботин М. Я., Донских Н. В., Брусиловский А. И., Новиков В. Д. Плацента человека (морфология, генез, функции) // Гистофизиология и гистология внезародышевых органов млекопитающих и человека. Новосибирск: Изд-во Новосибирск. мед. ин-та, 1971. С. 3–61.

9. Huppertz B., Gauster M. Trophoblast fusion. Adv. Exp. Med. Biol, 2011; 713:81–95.
10. Haram K., Mortensena J. H., Myking O., et al. Early development of the human placenta and pregnancy complications. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020; 33(20):3538–3545. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1578745>
11. Knöfler M., Haider S., Saleh L., Pollheimer J., et al. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. Cellular and molecular life sciences. 2019; 76:3479–3496.
12. McNally L., Zhou Y., Robinson J. F., Fisher S. J. Up-regulated cytotrophoblast DOCK4 contributes to over-invasion in placenta accreta spectrum. Biological sciences, R. Michael Roberts, University of Missouri, Columbia. 2020; 117(27):15852–15861.
13. Burton G. J., Fowden A. L. The placenta: a multifaceted, transient organ. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci, 2015; 370(1663):20140066.

УДК 616-091

Алексеева И. И., Соловьева Т. С., Зайчиков Д. А., Владимирова О. О., Венгерович Н. Г.

ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАЦИИ СПИННОГО МОЗГА КРЫС НА ФОНЕ ОТРАВЛЕНИЯ ГАМК-ЛИТИКОМ

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация. Целью работы является морфологическая оценка репарации вещества ткани спинного мозга крыс после отравления модельным ГАМК-литиком в эксперименте протяженностью 60 суток с учетом разных временных интервалов.

Методика работы заключается в проведении экспериментального исследования на половозрелых крысах, всего 8 групп, включая группу контроля, путем внутрижелудочного введения модельного ГАМК-литика. Животных выводили из опыта через 1, 3, 7, 14, 28, 45 и 60 суток после воздействия. Для микроскопического анализа отбирали образцы тканей спинного мозга на уровне грудного отдела.

Основные результаты работы показали, что воздействие родентицида (из группы ГАМК-литиков) оказало существенное влияние на состояние спинного мозга крыс с определенной динамикой изменений в зависимости от временного интервала и выявило качественные и количественные морфологические изменения, фазно протекающие в режиме автоколебаний со снижением, нормализацией и возобновлением активного реагирования нейронов и глиального компонента серого вещества и ациклическим прогрессированием изменений миелинового каркаса белого вещества, активацией процессов его де- и ремиелинизации к 60-м суткам эксперимента.

Ключевые слова: спинной мозг крыс, эксперимент, отравление ГАМК-литиком, морфология, особенности репарации.