

General asymmetry value $rX = 4335.047$
 Interval $X1 = 46$ Asymmetry $rX1 = 0.1739$
 Interval $X2 = 11399$ Asymmetry $rX2 = 0.3774$
 Interval $X3 = 2372$ Asymmetry $rX3 = 0.2142$
 Interval $X4 = 747$ Asymmetry $rX4 = 0.2015$
 Interval $X5 = 43$ Asymmetry $rX5 = 0.2442$
 Interval $X6 = 15$ Asymmetry $rX6 = 0.2333$
 Interval $X7 = 430$ Asymmetry $rX7 = 0.0349$
 Interval $X8 = 8$ Asymmetry $rX8 = 0.2500$
 General V value = $2.06E+0018$

Сравнительный анализ параметров аттракторов у пациентов с избыточным весом и больных сахарным диабетом 2 типа, характеризующих динамику фазового пространства, выявил существенную модификацию параметров аттракторов абстрактного пространства, в котором координатами служат компоненты состояния ВСП в зависимости от градации нарушений углеводного обмена (табл. 3–4). General V value – общий объем параллелепипеда, ограничивающий аттрактор параллелепипеда у пациентов с избыточным весом – $7,46E+0018$, что больше General V value – $2,06E+0018$, чем у больных СД 2 типа. General asymmetry value rX у больных СД 2 типа – $4335,047$, что существенно выше показателя General asymmetry value rX пациентов с избыточным весом – $2273,086$. Снижение общего объема параллелепипеда, внутри которого находится аттрактор ВСОЧ, сопровождается увеличением общего показателя асимметрии у больных СД 2 типа, в сравнении с показателями пациентов с избыточным весом. Это следует рассматривать, как характеристику неблагоприятной тенденции поведения ВСОЧ с нарушением углеводного обмена в анализируемом аттракторе (ВСП), так как, чем больше расстояния между геометрическим и среднестатистическим стохастическим центрами в фазовом m -мерном пространстве, тем ярче выражена мера хаотичности в динамике поведения ВСОЧ.

Такое количественное различие может характеризовать тяжесть протекания обменных нарушений при ранжировании исследуемой нозологии в зависимости от степени нарушений углеводного обмена (ожирение и СД 2 типа). Система кровообращения может рассматриваться как чувствительный индикатор адаптационных реакций целостного организма, а варибельность сердечного ритма хорошо отражает степень напряжения регуляторных систем, обусловленную возникающей в ответ на любое стрессорное воздействие активацией системы гипофиз-надпочечники и реакцией симпатoadреналовой системы. В рамках разработанных подходов, оперируя понятиями фазовых пространств и аттракторов, параметров порядка, а в перспективе и идентификацией областей джokers и кластеров устойчивости, мы получаем принципиально новые методы исследований, используемых при оценке закономерностей динамики поведения системы (ВСОЧ) с заданными условиями существования (ранжировании по степени дисметаболических адаптивных реакций).

Теория адаптации в настоящее время является одним из фундаментальных направлений современной биологии и физиологии. Теория Г. Селье об общем адаптационном синдроме описывает фазовый характер адаптационных реакций и обосновывает ведущую роль истощения регуляторных систем при острых и хронических стрессорных воздействиях в развитии патологических состояний и заболеваний. Система кровообращения может рассматриваться как чувствительный индикатор адаптационных реакций организма, а ВСП хорошо отражает степень напряжения регуляторных систем, обусловленную возникающей в ответ на любое стрессорное воздействие активацией системы «гипофиз – надпочечники» и реакцией симпатoadреналовой системы [3].

Выводы. У больных с нарушением углеводного обмена выявлено доминирование низкочастотных характеристик показателей мощности спектра ВСП, что указывает на снижение саногенного потенциала адаптационных резервов и стрессовой устойчивости организма, более выраженное у больных СД 2 типа в сравнении с показателями больных с ожирением [3,4]. В балансе вегетативной нервной системы выявлено относительное преобладание симпатических влияний, выраженность которых превалирует у больных СД 2 типа в сравнении с показателями больных с ожирением. Вегетативный дисбаланс в виде активации симпатического звена рассматриваются как неспецифический компонент адаптационной реакции целостного организма в условиях метаболического стресса. Нейродинамический механизм соматовегетативного регулирования на организменном уровне у пациентов обеих групп характеризующийся преобладанием влияния симпа-

тической вегетативной нервной системы (СИМ) и пониженными показателями парасимпатической нервной системы (ПАП), сопровождается уменьшением общего объема параллелепипеда – General V value и увеличением общего показателя асимметрии – General asymmetry value rX у больных СД 2 типа, в сравнении с показателями больных с ожирением. Такое количественное различие может характеризовать тяжесть протекания заболевания при ранжировании исследуемой нозологии в зависимости от степени нарушений углеводного обмена (ожирение и СД 2 типа).

Литература

1. Еськов В.М. и др. Программа идентификации параметров аттракторов поведения вектора состояния биосистем в m -мерном пространстве. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2006613212. РОСПАТЕНТ. – М., 2006.
2. Нестеров С.В. Экология человека. – 2005. – Т. 1. – С. 82–87.
3. Синергетика и интегративная медицина (Теория и практика восстановительной медицины. Т. V): Монография / Хадарцев А.А. и др. – Тула: ООО РИФ «ИНФРА» – М., 2006. – 264 с.
4. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине: Монография. – Ч. VI. Системный анализ и синтез в изучении явлений синергизма при управлении гомеостазом организма в условиях саногенеза и патогенеза / Под ред. В.М. Еськова. А.А. Хадарцева. – Самара: ООО «Офорт» (гриф РАН), 2005. – 153 с.

THE ESTIMATION OF CHAOTIC DYNAMICS OF PARAMETERS OF THE VECTOR IN THE CONDITION OF THE ORGANISM IN THE PERSONS WITH INFRINGEMENTS OF THE CARBOHYDRATE EXCHANGE

V.A. ADAY'KIN, V.M. ES'KOV, I.Y. DOBRININA, E.A. DROZDOVICH, V.V. POLUKHIN

Summary

The system analysis and synthesis has revealed domination of sympathetic nervous system in patients diabetes 2 types and adiposity. The new method of research of parameters attractor in phase space is presented.

Key words: system synthesis, diabetes mellitus, adiposity.

УДК 618.36–084:615.32

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ГУМИНОВЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.

Р.А. КУЗНЕЦОВ, Л.П. ПЕРЕТЯТКО*

Гуминовые соединения интенсифицируют обменные процессы в плаценте, предупреждают реологические нарушения маточно-плацентарного кровотока. Итогом позитивного действия гуминовых веществ является нормализация внутриутробного развития плода.

Синдром плацентарной недостаточности (ПН) на протяжении последнего десятилетия не утратил своей ведущей роли как в формировании перинатальной патологии, так и в качестве основной причины ante- и постнатальной смерти. В настоящее время по данным разных авторов частота ПН составляет от 30 до 77% и не имеет тенденции к снижению [1,2]. В последние годы одним из перспективных направлений является разработка новых методов коррекции и профилактики ПН с использованием в качестве лекарственных препаратов биологически активных веществ, полученных из природных субстратов [3,4]. К таким веществам, в частности, относятся гуминовые соединения, экстрагируемые из различных природных источников: торфа, каменного угля, лечебных грязей. В литературных источниках приводятся многочисленные экспериментальные данные о разнообразной и позитивной направленности действия гуминовых веществ. В частности, выявлены антибактериальные и противовирусные свойства гуминовых соединений [5], антиоксидантная активность [6],

* 153731, г. Иваново, ул. Победы, 20, ФГУ «ИВНИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова Росмедтехнологий» тел. (4932)337055

комплексобразовательная способность по отношению к таким солям тяжелых металлов как медь, кадмий, свинец [7], иммуномодулирующие свойства [8,9] и способность стимулировать регенераторные процессы [10]. На данном этапе исследования остаются неизученными аспекты влияния природных гуминовых веществ на нарушенный маточно-плацентарный кровоток и физическое развитие потомства при ПН. С учетом актуальности темы и практической необходимости разработки новых, относящихся к наноматериалам природного происхождения лекарственных препаратов для профилактики и коррекции акушерской и перинатальной патологии проведено настоящее исследование.

Цель работы – выявить механизмы влияния гуминовых соединений, экстрагированных из торфа, на нарушенное в эксперименте маточно-плацентарное кровообращение (МПК).

Материал и методы исследования. В эксперименте использованы 30 лабораторных беременных крыс линии Вистар, 264 плода и их последы, полученных от самок, а также сегменты маточных рогов, содержащие плацентарное ложе каждого из последов. Животные были разделены на три группы. Контрольную группу (1-я группа) составили 10 беременных крыс, которым на 15 день беременности выполняли лапаротомию с последующим послойным ушиванием передней брюшной стенки. На 21 день беременности, за день до предполагаемых родов, проводили эктаназию животных с помощью этиминал-натрия в дозе 60 мг/кг, затем осуществляли аутопсию самок и плодов. От самок контрольной группы получено 85 плодов и последов. На самках 2-й группы (10) создавали модель недостаточности маточного и плацентарного кровообращения по методу Н.Л. Гармашевой и Н.Н. Константиновой (1978) [11]. На 15 день беременности у крыс лигировали 1/3 пучка преплацентарных артерий у каждого плодместилища обоих рогов матки. Лигатуру накладывали атравматичной иглой с монофиламентной полипропиленовой нитью. Нарушение маточно-плацентарного кровообращения у животных проводили под этиминал-натриевым наркозом в дозе 40 мг/кг. От крыс 2-й группы в ходе аутопсии на 21-й день беременности было получено 84 плода и последы, вошедших в группу с экспериментально нарушенным МПК. Самкам 3-й группы (10), получавших *per os* гуминовые соединения, с водой в стандартных поилках, в дозе 10 мг/кг массы тела в течение всей беременности, экспериментально создавали модель недостаточности МПК по вышеописанной методике. От крыс 3-й группы получено 95 плодов и последов, которые составили основную группу с профилактикой и коррекцией гуминовыми соединениями ПН, обусловленной нарушениями МПК (3 группа). Основу принимаемого крысами препарата составляет комплекс водорастворимых солей торфяных гумусовых кислот. Природные гуминовые вещества получены путем водного экстрагирования из торфа Верхневолжского региона. Экстракция гумусовых соединений из экологически чистого торфа велась в щелочной среде. По размерам своих частиц и физико-химическим свойствам гуминовые вещества относятся к наноматериалам.

Во всех группах осуществляли органомерию последы с измерением массы, объема и площади материнской поверхности плаценты и длины пуповины. Для изучения плацент и плацентарного ложа маточных рогов на тканевом и клеточном уровнях материал забирали в 10%-ый нейтральный формалин и фиксатор Карнуа, заливали в парафиновые блоки, с которых готовили срезы толщиной 4-5 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Используются дополнительные элективные гистохимические методы окрашивания для выявления ДНК, РНК и гликогена. Гистостереометрию осуществляли с использованием автоматизированной программы «ВидеоТест-Мастер Морфология 4.0». Из морфометрических параметров определяли: удельный объем структур плаценты и плацентарного ложа, площадь материнских лакун и плодовых капилляров лабиринтного отдела плаценты, площадь и количество артерий и артериол в базальном отделе и плацентарном ложе, средние гистохимические коэффициенты качественных реакций. Функциональная характеристика структур базального отдела плаценты и плацентарного ложа осуществлялась путем определения сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и фактора Виллебранда (vWF) иммуногистохимическим методом. Реакцию проводили на парафиновых срезах после предварительной демаскировки антигена. В качестве первичных антител использовались мышиные моноклональные антитела класса IgG_{2a} к сосудисто-эндотелиальному фактору роста в рабочем разведении 1:50 и

кроличьи поликлональные антитела класса IgG к фактору Виллебранда в разведении 1:100 («Abscam», Великобритания). Визуализацию комплексов антиген-антитело проводили стрептавидин-биотиновым пероксидазным методом.

Таблица 1

Органометрические параметры последов и соматометрические параметры плодов крыс

Параметры	1 группа (n=85)	2 группа (n=84)	3 группа (n=95)
Масса плаценты, мг	530,23±10,587	476,53±10,966***	510,87±10,21^^
Объем плаценты, см ³	0,79±0,019	0,72±0,015**	0,82±0,02^^^
Площадь материнской поверхности, мм ²	160,77±4,515	148,07±2,680*	144,95±3,24**
Масса плодов, г	3,79±0,074	3,08±0,129***	3,96±0,085^^^
Длина тела плодов, мм	42,87±0,290	39,43±0,802***	44,8±0,6** ^^

Достоверность различий между группами 1-2 и 1-3: * - p<0,05 ** - p<0,01 *** - p<0,001; достоверность различий между группами 2-3: ^ - p<0,05; ^^ - p<0,01; ^^ - p<0,001

Результаты иммуногистохимической реакции определяли в 10 полях зрения микроскопа при увеличении ×400. Оценивали интенсивность окраски позитивных клеток в баллах от 0 до 3 и вычисляли процент позитивных клеток (от 0 до 100%). Затем подсчитывали индекс экспрессии факторов путем сложения показателей интенсивности окраски в баллах, умноженных на процент позитивных клеток и деленных на 100. Извлеченные при родоразрешении плоды для исключения пороков развития оценивали визуально и делали их соматометрию. Цифровой материал обработан статистически. Вычисляли средние арифметические значения, их ошибки. Достоверность различий между вариационными рядами с нормальным типом распределения оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Для малых выборок использовали непараметрический критерий Вилкоксона – Манна – Уитни.

Результаты. Плаценты при нарушении МПК в опыте имеют губчатую консистенцию, в 72 (85%) случаях – овальную форму. Конфигурация органа в 13 (15%) случаях неправильная – многоугольная. Материнская поверхность органов темно-красная с мелкоточечными белесоватыми очажками. В отличие от нее плодовая поверхность цианотична, в 34 (40%) случаях – с плотным белесоватым ободком по периферии. Органометрические показатели плацент 2-й группы достоверно снижены по сравнению с контролем (табл. 1). При гистологическом исследовании сосудов базальной части плацент в материнских артериях преимущественно краевых отделов, выявлен как пристеночный, так и обтурирующий тромбоз. Особая локализация тромбов, по нашему мнению, связана с лигированием латеральной части пучка в эксперименте. Периваскулярно вокруг тромбированных сосудов расположены клеточные инфильтраты, состоящие из полиморфноядерных лейкоцитов и лимфоцитов. Площадь материнских сосудов плаценты достоверно снижена по сравнению с контрольной группой (p<0,001) как в центральном, так и краевом отделе базальной части плаценты (табл.2). Количество артерий на единицу площади среза в центре органа (5,5±0,25 мм⁻²) и на периферии (4,8±0,22 мм⁻²), по отношению к контролю, отражает недостоверную тенденцию к снижению обозначенного показателя в условиях экспериментального нарушения МПК. Удельный объем материнских артерий в центральном (7,06±0,091%) и краевом (6,70±0,090%) отделах базальной части плаценты достоверно уменьшается (p<0,001 и p<0,01) по сравнению с контролем. В зоне нарушенного кровотока базофильные клетки с пикнотичными ядрами и коагулированной цитоплазмой. Гликогенные клетки, расположенные группами в периваскулярных зонах, чаще с вакуолизированной цитоплазмой, реже в состоянии некробиоза и некроза с кариорексисом и лизисом ядер. Цитоплазма клеток дает отрицательную PAS-реакцию. Удельные объемы базофильных клеток в центральном (14,48±0,061%) и краевом

(13,08±0,986%) отделах плаценты, гликогеновых клеток в центральной зоне (1,29±0,078%) базального отдела уменьшаются по сравнению с контрольной группой (p<0,001). Интерцеллюлярно в базальном отделе плацент с экспериментально нарушенным МПК значительно увеличены отложения фибриноида. Расширена зона фибриноидного некроза, прилегающая к децидуальной ткани.

Таблица 2

Средняя площадь сосудов плодотого и материнского кровотока в различных отделах плаценты и плацентарном ложе

Сосуды		1 группа (n=85)	2 группа (n=84)	3 группа (n=95)
Плодовые капилляры лабиринта, мкм ²	Центр	90,14±3,396	70,87±2,01***	101,68±3,4* ^^
	Край	110,7±4,85	87,8±2,359***	100,2±2,68^^
Материнские синусы лабиринта, мкм ²	Центр	859,7±45,56	11379±38,8***	1274±23*** ^^
	Край	1839,19±82,18	1153±42,2***	1622±56,48* ^^
Материнские артерии базального отдела, мкм ²	Центр	5745,7±216,5	4470±222,6***	5764±232,39^^
	Край	7594,9±452,3	47586±209***	6130,5±298** ^^
Артерии плацентарного ложа, мкм ²		20803±2240	14473±1390*	39036±4600*** ^^

Достоверность различий между группами 1-2 и 1-3: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001; достоверность различий между группами 2-3: ^ - p<0,05; ^^ - p<0,01; ^^ - p<0,001

Субхориальные зоны лабиринтной части краевых отделов плаценты в состоянии ишемии, проявляющейся анемизацией, снижением средней площади материнских лакун и плодовых капилляров (табл. 2). Материнские синусы центральных отделов дилатированы, полнокровны с явлениями стаза и сладжирования эритроцитов в них. Площадь плодовых капилляров в центральном отделе достоверно уменьшена (табл. 2). В отдельных капиллярах наблюдается стаз эритроцитов. В зоне ишемии плацентарной ткани ядра трофобластических клеток, разделяющих материнский и плодовый кровотоки, с явлениями кариорексиса и вакуолизации. Цитолемма трофобласта первого слоя образует единичные вытянутые микроворсинки.

Из органелл в цитоплазме встречаются расширенные цистерны шероховатой эндоплазматической сети с зонами дегрануляции, единичные пиноцитозные везикулы и митохондрии с локальной деструкцией мембран и очаговым просветлением матрикса. Для клеток второго и третьего слоев трофобласта характерны ядра неправильной формы с многочисленными ивагинатами кариолеммы и маргинацией хроматина. Из органелл в цитоплазме клеток преобладают митохондрии с очаговой деструкцией крист, расширенная сеть гладкого и шероховатого эндоплазматического ретикулаума. Результатом перестройки 3-слойного трофобласта на субклеточном уровне, вызванных нарушением МПК в эксперименте, является достоверное утолщение плацентарного барьера по сравнению с группой контроля (p<0,001). Толщина плацентарного барьера в центральной части органа составляет 3,86±0,049 мкм, а на периферии – 3,65±0,039 мкм.

Вышеперечисленные структурные изменения, сформировавшиеся в условиях нарушенного МПК у крыс, приводят к достоверному (p<0,001) уменьшению удельного объема функционирующих материнских лакун как в центральных отделах плаценты (24,63±0,151%), так и на периферии (27,99±0,275%). Удельный объем плодовых капилляров также уменьшается как в центре до 12,69±0,076%, так и в краевых отделах органа – 16,58±0,138% (p<0,001). Напротив, в базальной и лабиринтной частях плаценты за счет повышенного образования удельная доля фибриноида достоверно (p<0,001) увеличивается в центральных и краевых отделах, она составляет 12,87±0,124% и 10,35±0,161%, соответственно. Удельный объем таких патологических процессов, как тромбоз материнских артерий, периваскулярное воспаление, сладжирование эритроцитов в материнских синусах и плодовых капиллярах лабиринта, дистрофические и некротические изменения клеток базальной части плаценты равен 5,37±0,099% в центре органа и 5,53±0,296% на периферии. Средний гистохимический коэффициент качественной реакции, на-

правленной на выявление ДНК, в трофобластических клетках плацент при нарушенном МПК уменьшается по сравнению с контрольной группой и составляет 2,69±0,009 у.е. (p<0,001). Подобный коэффициент РНК в клетках трофобласта снижен по сравнению с контролем и равен 3,19±0,016 у.е. (p<0,001).

Цитоплазма амниотического эпителия внеплацентарных оболочек с множественными вакуолями и крупными, оптически плотными гранулами, являющимися результатом коагуляции цитозоля. Отдельные эпителиальные клетки не содержат ядер. Встречаются участки десквамации эпителия. В цитоплазме эпителия обнаружены единичные мелкозернистые амилазочувствительные пурпурные гранулы, выявляемые с помощью PAS-реакции. Средний гистохимический коэффициент ДНК в амниотическом эпителии составляет 2,65±0,012 у.е., что достоверно ниже показателя контрольной группы (p<0,001). Гистохимический коэффициент рибонуклеиновой кислоты также снижен по сравнению с контролем и равняется 3,15±0,016 у.е. (p<0,01).

Среди артерий плацентарного ложа матки крыс 2-й группы преобладают сосуды с незавершенной гестационной перестройкой, их удельный объем составляет 7,0±0,30%, что превышает контрольные значения (p<0,001). При незавершенной гестационной трансформации в артериальной стенке, несмотря на ее истончение, содержатся гладкомышечные и коллагеновые волокна. Просвет таких артерий узкий, в ряде случаев щелевидный. Удельный объем артерий с завершенной гестационной перестройкой в 2,5 раза меньше по сравнению с контрольной группой и равняется 6,5±0,35% (p<0,001). Соотношение сосудов с завершенной и частичной гестационной трансформацией при экспериментально нарушенном МПК составляет 1:1. Следствием незавершенной гестационной перестройки преплацентарных артерий, кровоснабжающих плацентарное ложе, является уменьшение их средней площади сечения (табл. 2). Число сосудов плацентарного ложа на единицу площади составляет 5,0±0,31 мкм² и не отличается от контрольного значения. В конечном итоге удельный объем артерий плацентарного ложа по сравнению с контролем достоверно снижается до 13,5±0,41% (p<0,001), преимущественно за счет уменьшения площади сосудов. Плацентарное ложе матки с очагами некроза децидуальных и гладкомышечных клеток с перифокальным отеком межтучного вещества и реактивным воспалением. Тем не менее, удельный объем децидуальных клеток (61,1±1,0%) по сравнению с группой контроля не изменяется. Воспалительные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и полиморфноядерных лейкоцитов, локализуются чаще вокруг артерий с незавершенной гестационной перестройкой. Удельный объем таких патологий, как воспаление, некроз и отек децидуальной ткани, составляет 11,4±0,68%.

Таблица 3

Индекс экспрессии фактора Виллебранда (vWF) и сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF)

Отделы плаценты	Фактор	1 группа (n=85)	2 группа (n=84)	3 группа (n=95)
Базальный отдел плаценты, у.е.	vWF	2,56±0,01	2,64±0,01***	2,59±0,01^^
	VEGF	2,5±0,01	2,4±0,01***	2,63±0,01*** ^^
Плацентарное ложе, у.е.	vWF	2,36±0,01	2,39±0,013	2,38±0,01
	VEGF	2,54±0,01	2,38±0,01***	2,79±0,01*** ^^

Достоверность различий между группами 1-2 и 1-3: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001; достоверность различий между группами 2-3: ^ - p<0,05; ^^ - p<0,01; ^^ - p<0,001

Иммуногистохимически выявлена очаговая периваскулярная экспрессия VEGF в базофильных клетках базальной части плацент. Количество положительно окрашенных клеток в базальном отделе составило 55-60%. Индекс экспрессии VEGF достоверно уменьшен по сравнению с контролем (табл. 3). Положительная реакция с антителами к сосудисто-эндотелиальному фактору роста обнаружена в цитоплазме трехслойного трофобласта и эндотелиоцитах плодовых капилляров лабиринтного отдела. Индекс экспрессии фактора в лабиринтном отделе плацент не имеет достоверных отличий от группы контроля. В плацентарном ложе матки VEGF выявляется лишь в 30-40% децидуальных и таком же количестве гладкомышечных клеток, чаще в периваскулярных зонах. Среди эндотелиоцитов артерий, вен и сосудов микроциркуляторного русла количество VEGF-положительных

клеток составляет 90%. Экспрессия этого фактора в плацентарном ложе матки снижен по сравнению с контролем (табл. 3).

Индекс экспрессии фактора Виллебранда, обнаруженного в эндотелии материнских сосудов, периваскулярных базофильных клетках, а также в трофобласте и эндотелии плодовых капилляров, достоверно возрастает как в базальной, так и лабиринтной частях плацент (табл. 3). В эндотелиоцитах материнских артерий и сосудов микроциркуляторного русла плацентарного ложа матки обнаружена тенденция к увеличению индекса экспрессии фактора Виллебранда по сравнению с контролем.

Формирующийся в эксперименте тромбоз артерий базального отдела и последующая ишемия краевых отделов лабиринта в сочетании с увеличением удельной доли фибриноида, некробиозом и некрозом клеток базального и лабиринтного отделов являются морфологическим субстратом ПН. Адаптивные процессы в виде гиперемии материнских синусоидов в центральных отделах плацент несостоятельны и неэффективны вследствие наслаивающихся стазов. Развитию нарушений кровообращения в плаценте способствует незавершенная гестационная перестройка артерий плацентарного ложа, приводящая к сужению просвета сосудов. Расстройства кровообращения сопровождаются снижением уровня обменных процессов как в самой плаценте, так и во внеплацентарных оболочках, об этом свидетельствуют уменьшение количества гликогена, ДНК и РНК в амниотическом эпителии и трофобластических клетках плаценты. Итоги эксперимента говорят о том, что к одним из патогенетических факторов, принимающих участие в развитии ПН, относится рост экспрессии фактора Виллебранда, что указывает на гиперкоагуляцию крови в маточно-плацентарном кровотоке. Уменьшение экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста говорит о нарушениях ангиогенеза в плацентах и плацентарном ложе при ПН в эксперименте. Развитие плодов крыс при ПН идет с достоверным снижением соматометрических параметров (масса и длина тела) по сравнению с неосложненным течением беременности (табл. 1).

Последы от крыс, которым проводилась профилактика и коррекция расстройств МПК природными гуминовыми соединениями, округлой (57) и овальной (38) формы, губчатой консистенции, темно-красного цвета. На плодовой поверхности в 28 случаях (29%) четко выделяется белесоватый ободок шириной 1-2 мм. Масса плацент 3-й группы возрастает по сравнению со 2-й группой за счет увеличения объема (табл. 1). Площадь материнской поверхности плаценты как и во 2-й группе, достоверно меньше контрольных значений (табл. 1). Масса плодов 3-й группы выше по сравнению с группой с ПН, а длина тела превышает аналогичный показатель группы контроля (табл. 1).

Материнские артерии базальной части плацент 3-й группы дилатированы и полнокровны. Средняя площадь материнских сосудов базальной зоны в центральных отделах плаценты превышает подобный показатель 2-й группы (табл. 2), достигая контрольных значений. На периферии органа средняя площадь сосудов меньше, чем в контрольной группе, но достоверно превышает аналогичный показатель при ПН (табл. 2). Единичные артерии краевых отделов базальной части плацент с пристеночными тромбами, фибриноидным некрозом стенок сосудов. Периваскулярно выявляются очаговые лейкоцитарные инфильтраты. Часть артерий выстлана уплощенным эндотелием. Количество материнских сосудов базальной части на единицу площади среза как в центре ($7,3 \pm 0,30 \text{ мм}^{-2}$), так и на периферии ($6,9 \pm 0,31 \text{ мм}^{-2}$) органа достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах ($p < 0,001$). Результатом указанных перестроек является улучшение васкуляризации базальной зоны плацент по сравнению с группами контроля и экспериментальной ПН, о чем говорит рост удельного объема материнских сосудов до $11,65 \pm 0,133\%$ в центральных отделах и до $8,9 \pm 0,197\%$ на периферии ($p < 0,001$). За счет дилатации и гиперплазии материнских артерий в базальной части плацент уменьшается удельная доля базофильных клеток как в центральных ($12,53 \pm 0,146\%$), так и в краевых ($13,75 \pm 0,137\%$) отделах органа ($p < 0,001$). Цитоплазма периваскулярно расположенных базофильных клеток умеренно вакуолизирована. Удельный объем гликогеновых клеток базальной части плацент достоверно увеличивается по сравнению с аналогичными показателями 1-й и 2-й групп и равняется $2,93 \pm 0,128\%$ и $2,99 \pm 0,125\%$, соответственно в центре и на периферии органа ($p < 0,001$). Цитоплазма клеток при осуществлении PAS-реакции окрашивается в слабые лиловые тона. На границе с децидуальной тканью фибриноид образует сплошную полосу. Удельный объем фибриноида по

сравнению с контролем достоверно увеличивается ($p < 0,001$) в центральных и краевых отделах плаценты. Он равен $4,12 \pm 0,072\%$ и $5,02 \pm 0,209\%$, соответственно. По отношению к группе с некоррегированным нарушенным МПК количество фибриноида уменьшается в 3 раза в центре и в 2 раза на периферии органа ($p < 0,001$). Наряду с фибриноидным некрозом удельная доля патологических процессов, представленных дистрофическими изменениями клеток, пристеночными тромбами, очагами периваскулярного воспаления, стазами крови в краевых отделах лабиринта, также уменьшается по сравнению со 2-й группой и составляет $2,67 \pm 0,133\%$ в центре и $2,29 \pm 0,171\%$ на периферии плацент ($p < 0,001$).

Лабиринтная часть краевых отделов плацент 3-й группы характеризуется достоверным уменьшением средней площади материнских лакун по сравнению с контролем (табл. 2). Недостовверную тенденцию к уменьшению имеет и площадь плодовых капилляров в краевых отделах. Удельные объемы лакун ($31,77 \pm 0,179\%$) и капилляров ($17,64 \pm 0,295\%$) на периферии органа достоверно снижены по отношению к аналогичным контрольным показателям ($p < 0,001$ и $p < 0,05$). В последах крыс, принимавших гуминовые соединения, по сравнению с параметрами в плацентах с экспериментально нарушенным МПК, средняя площадь материнских синусов и плодовых капилляров, а также их удельные объемы в краевых отделах лабиринта плацент достоверно возрастают. Нарушения кровообращения в сосудах периферических отделов лабиринта плацент 3-й группы проявляются очаговыми стазами эритроцитов. Средняя площадь материнских артерий центральных отделов лабиринтной части плацент достоверно превышает подобные показатели 1-й и 2-й групп (табл. 2). Изменения плодовых капилляров центра лабиринта отличаются от предыдущих групп их дилатацией (табл. 2). Сосуды центрального отдела лабиринтной части полнокровны, без признаков реологических нарушений. Уд. объем материнских синусов ($31,19 \pm 0,299\%$) в центре плаценты увеличен по сравнению с показателем 1-й и 2-й групп ($p < 0,001$). Удельный объем плодовых капилляров ($31,19 \pm 0,299\%$) центральных зон лабиринта в 3-й группе уменьшается по сравнению с контролем и растет по отношению к группе с экспериментально созданной плацентарной недостаточностью ($p < 0,001$).

Клеточная мембрана совместно с цитоплазмой первого слоя трофобласта, расположенного в центральных отделах плаценты, образуют множественные микроворсинки, обращенные в просвет материнских лакун. Цитоплазма клеток трофобласта первого и второго слоев содержит большое количество митохондрий, среди которых встречаются крупные органеллы с просветленным матриксом и очаговой деструкцией крист. Цитоплазма трофобласта третьего слоя содержит развитую сеть шероховатого эндоплазматического ретикулума и множество средних по размерам митохондрий с тубулярными кристами. Толщина плацентарного барьера на периферии лабиринтной части, как и во 2-й группе, увеличивается по сравнению с контролем и составляет $3,68 \pm 0,048 \text{ мкм}$ ($p < 0,001$). Плацентарный барьер центральных отделов лабиринта истончается и достигает значений контрольной группы, составляя $3,26 \pm 0,048 \text{ мкм}$. Удельный объем гликогеновых клеток, расположенных островками среди структур лабиринта, достоверно увеличивается в краевых отделах плаценты по сравнению с 1-й и 2-й группами и составляет $1,83 \pm 0,103\%$ ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). Средний гистохимический коэффициент ДНК, выявляемый методом Фельгена – Россенбека в ядрах трофобластических клеток плаценты, достоверно увеличивается по сравнению со 2-й группой до $3,02 \pm 0,016 \text{ у.е}$ и достигает показателей контроля ($p < 0,001$). Достоверно не отличающийся от контроля средний гистохимический коэффициент РНК, выявляемой реакцией Бреше в клетках трофобласта, повышен по сравнению со 2-й группой и равняется $3,15 \pm 0,017 \text{ у.е}$. ($p < 0,01$).

Внеплацентарные оболочки плацент крыс 3-й группы выстланы кубическим эпителием со светлой цитоплазмой и умеренно базофильными ядрами, расположенными базально. В амниотическом эпителии встречаются группы клеток с множественными мелкими оптически плотными базофильными гранулами в апикальной части цитоплазмы, а также средними и крупными PAS-положительными амлазочувствительными гранулами. Ядра эпителиоцитов содержат мелкие и средние гранулы ДНК, распределенные равномерно по нуклеоплазме. Средний гистохимический коэффициент ДНК в амниотическом эпителии составил $2,87 \pm 0,017 \text{ у.е.}$, что достоверно превышает показатель 2-й группы

($p < 0,001$) и не отличается от контроля. Гистохимический коэффициент рибонуклеиновой кислоты амниотическом эпителии увеличен по сравнению со 2-й группой ($p < 0,05$) и равняется $3,20 \pm 0,011$ у.е. Апикальный край амниотического эпителия образует разнообразие по размерам микроворсинки. Среди органелл в цитоплазме клеток преобладают округлые митохондрии, хорошо развитая сеть эндоплазматического ретикулума и различные по размерам пиноцитозные везикулы в умеренном количестве.

Среди сосудов плацентарного ложа матки преобладают артерии с признаками завершённой гестационной трансформации. Удельный объём таких артерий составляет $20,1 \pm 1,22\%$, что превышает значения контрольной и 2-й групп ($p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно). Стенка сосудов полностью замещена фибриноидом и содержит клетки внутрисосудистого цитотрофобласта. Удельный объём артерий с незавершённой гестационной перестройкой составляет $4,3 \pm 0,35\%$ и соответствует контролю. Соотношение сосудов плацентарного ложа с полной и частичной гестационной трансформацией составляет 5:1. Средняя площадь преплацентарных артерий увеличивается и превышает таковую как в контроле, так и в группе с экспериментальным нарушением МПК (табл. 2). На периферии плацентарного ложа встречаются мелкокалиберные артерии и артериолы, участвующие в формировании коллатерального кровообращения. По сравнению с 1-й и 2-й группой возрастает количество артерий плацентарного ложа на единицу площади среза, составляющее $6,6 \pm 0,29 \text{ мм}^{-2}$ ($p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно). За счёт относительного увеличения объёма кровеносных сосудов достоверно уменьшается по сравнению с 1-й и 2-й группами ($p < 0,001$) удельный объём децидуальных клеток ($50,4 \pm 1,86\%$). В децидуальной оболочке вокруг тонкостенных с незавершённой трансформацией сосудов обнаружены очаги полиморфноклеточной воспалительной инфильтрации, удельный объём которых равен $4,1 \pm 0,29\%$. Плацентарное ложе матки по сравнению с таковым в группе с расстройством МПК отличается снижением удельной доли патологических процессов ($6,9 \pm 0,46\%$) за счёт уменьшения некрозов децидуальных клеток и отека межклеточного вещества ($p < 0,001$).

Положительная иммуногистохимическая реакция с антителами к VEGF наблюдается в 90-95% базофильных клеток базальной части плацент. Наибольшая интенсивность позитивного окрашивания прослеживается в периваскулярных зонах. Экспрессия VEGF в базальном отделе плаценты достоверно увеличивается по сравнению с группами контроля и плацентарной недостаточности (табл. 3). Индекс экспрессии изучаемого фактора в цитоплазме трофобласта лабиринтного отдела плаценты достоверно не отличается от контроля, но превышает подобный показатель 2-й группы (табл. 3). В плацентарном ложе выявляется в децидуальных клетках и эндотелиоцитах преплацентарных артерий и вен. Число позитивно окрашенных клеток составляет 90-95%. Иммуногистохимическая реакция наиболее выражена в периферических отделах плацентарного ложа, вокруг артериол. Индекс экспрессии VEGF в плацентарном ложе матки достоверно увеличен по сравнению с 1-й и 2-й группами (табл. 3).

Периваскулярно в базофильных клетках базального отдела плацент выявлена слабая положительная реакция с антителами к фактору Виллебранда. Цитоплазма трофобласта и эндотелия плодовых капилляров лабиринтной части содержит vWF. Индекс экспрессии фактора Виллебранда достоверно уменьшен по сравнению со 2-й группой как в базальной, так и лабиринтной частях плаценты, в эндотелии артерий и капилляров плацентарного ложа матки, достоверно не отличается от 1-й и 2-й групп (табл. 3).

Применение гуминовых соединений, относящихся к наноматериалам природного происхождения, с первого дня беременности для профилактики и коррекции экспериментально созданной на 15 день ПН стимулирует ряд адаптивных реакций в последах крыс. К последним относятся дилатация и гиперемия артерий плацентарного ложа и базальной части плаценты, а также материнских лакун и плодовых капилляров преимущественно центральных отделов лабиринта. Кроме того, увеличивается количество материнских артерий как в плацентарном ложе, так и плацентарной ткани, что связано, по нашему мнению, с активацией ангиогенеза под влиянием гуминовых веществ, о чем свидетельствует повышение уровня экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста. Гуминовые вещества стимулируют инвазию трофобласта и завершение гестационной перестройки артерий плацентарного ложа за счёт опосредованного воздействия VEGF [12]. Конечным результатом активации ангиогенеза в сочетании

со стимуляцией адаптивных процессов в сосудистом русле является повышение васкуляризации плаценты и плацентарного ложа с увеличением удельного объёма сосудов. Улучшение кровоснабжения тканей последа идет с уменьшением повреждаемости его структур со снижением удельного объёма патологических процессов как в органе, так и в плацентарном ложе, а также интенсификацией обменных процессов в последе, о чем говорит увеличение среднего гистохимического коэффициента ДНК и РНК в трофобластических клетках и амниотическом эпителии. Гуминовые вещества предупреждают и корригируют такие нарушения МПК, как тромбозы материнских артерий, ишемию и некроз тканей краевых отделов лабиринта, с другой – нормализуют реологические свойства крови, что подтверждается спадом экспрессии фактора Виллебранда в плацентарной ткани. Эти механизмы (стимуляция ангиогенеза, адаптивных реакций, гестационной перестройки сосудистого русла матки наряду с интенсификацией обменных процессов) предупреждают реологические сбои в маточном и плацентарном кровотоке, развитие ПН, что ведет к формированию доношенных здоровых плодов без задержки внутриутробного развития и гипотрофии в эксперименте.

Литература

1. Афанасьева Н.В. и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.– 2004.– № 2.– С. 7–13.
2. Савельева Г.М. и др. Плацентарная недостаточность.– М.: Медицина.– 1991.
3. Игнатко И.В. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.– 2003.– №1.– С. 40–44.
4. Павлович С.В. Значение n-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике плацентарной недостаточности у беременных высокого риска: Автореф. дис...канд. мед. наук.– М., 1997.
5. Klocking R. et al. // Antivir Chem Chemother.– 2002.– Vol. 13, № 4.– P. 241-249.
6. Piotrowska D. et al. // Acta Pol. Pharm.– 2000.– № 57.– P. 127-129.
7. Lind Y. et al. // Pharmacol Toxicol.– 1999.– № 6.– P. 267.
8. Inglot A.D. et al. // Arch. Immunol. Ther. Exp.– 1999.– Vol. 47, № 4.– P. 237-244.
9. Сарыева О. Морфология тимуса, селезенки, надпочечников и особенности физического развития крыс под влиянием гуминовых соединений: Автореф. дис...к. м. н.– М., 2006.
10. Жулякова Т.П. и др. // Мат-лы II междунар. конф. Гуминовые вещества в биосфере.– М., 2004.– С. 182–185.
11. Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н. Введение в перинатальную медицину.– М.: Медицина.– 1978.
12. Lash G.E. et al. // Placenta.– 2003.– Vol. 24, № 5.– P. 549.

THE BASIC MECHANISMS OF PREVENTION AND CORRECTION OF PLACENTAL INSUFFICIENCY OF HUMIC SUBSTANCES IN EXPERIMENT

R.A. KUZNETSOV, L.P. PERETYATKO

Summary

The complex morphological research was carried out to observe mechanisms of prevention and correction of placental insufficiency by peat humic compounds. In result, the basic mechanisms of action of humic substances are revealed: a stimulation of adaptable processes of a vascular bed, activation of an angiogenesis in placentas placental bed. Humic compounds metabolisms in placentas, prevent uteroplacental blood circulation disorders. A result of positive action of humic substances is the normalization of intrauterine fetus development.

Key words: humic substances, placental insufficiency.



Кузнецов Роман Александрович, врач-патологоанатом, аспирант-заочник. Автор 10 статей.



Перетятко Любовь Петровна, доктор мед. наук, профессор, зав. лабораторией патоморфологии и электронной микроскопии НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова. Автор 2 монографий, 225 научных статей, 10 методик, 15 пособий для врачей и 8 патентов на изобретение.