

УДК 616.36-008.441.3-091-092.9

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТЫ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

**Брюхин Г.В., Абдильдин Р.К.**

*ФГБОУ ВПО «Челябинский государственный университет»,  
Челябинск, e-mail: ruslan.abdildin@mail.ru*

Целью настоящего исследования явился анализ морфофункциональных особенностей плаценты крыс с экспериментальным токсическим поражением печени. Исследование проведено на белых лабораторных беспородных крысах-самках с токсическим поражением печени, вызванным подкожным введением гепатотропного яда – четыреххлористого углерода. Оценивался удельный объем следующих морфологических структур плаценты крысы: гигантских клеток, спонгиозотрофобластических клеток и материнских синусоидов базального отдела, а также синцитиотрофобласта, материнских лакун и плодных капилляров лабиринтного отдела. У подопытных животных выявлено достоверное увеличение удельного объема базального отдела, уменьшение удельного объема лабиринта плаценты и удельного объема трехслойного трофобласта, а также нарушение гемодинамики. Наблюдаемые изменения могут свидетельствовать о том, что хроническая патология печени самок крыс обуславливает формирование плацентарной недостаточности, являющейся одной из основных причин развития физиологической незрелости плода.

**Ключевые слова:** эксперимент, крыса, патология печени, плацента, морфология, плацентарная недостаточность

## MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF RATS PLACENTA WITH EXPERIMENTAL TOXIC LIVER INJURY

**Bryukhin G.V., Abdildin R.K.**

*Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, e-mail: ruslan.abdildin@mail.ru*

Objective of this research is to analysis morphofunctional features of placenta of rat with experimental toxic injury of liver. The research was carried out on white laboratory outbred rats with toxic liver involvement induced by subcutaneous introduction of hepatotropic poison – carbon tetrachloride. Specific volume of following morphological structures of rat placenta were estimated: giant cells, spongiotrophoblast cells and maternal sinusoids of basal zone, as well as syncytiotrophoblast, maternal lacunas and fetal capillaries of labyrinthine zone. We observed significant increase of specific volume of basal zone, decrease of specific volume of placental labyrinth and specific volume of trilaminar trophoblast, as well as disorder of haemodynamics. Observable changes may evidence that chronic pathology of rat's liver determines shaping of placental insufficiency that is one of basic cause of physiological fetus immaturity.

**Keywords:** experiment, rat, liver pathology, placenta, morphology, placental insufficiency

Несмотря на высокие адаптационные возможности системы «мать – плацента – плод», плацентарная недостаточность не утрачивает ведущего положения в развитии внутриутробной патологии. В настоящее время частота фетоплацентарной дисфункции достигает 60–70% [4, 1]. Среди многочисленных факторов, приводящих к формированию плацентарной недостаточности и, как следствие, задержке внутриутробного развития плода, важное место занимают экстрагенитальные заболевания матери [4; 11]. В структуре экстрагенитальной патологии женщины особое место в силу своей распространенности занимают хронические поражения гепатобилиарной системы [10], рост которых отмечается повсеместно. Ранее нами было установлено, что экспериментальное хроническое поражение печени у самок крыс обуславливает рождение физиологически незрелого потомства с нарушением структурно-функционального становления систем жизнеобеспечения,

в том числе иммунной, макрофагальной, нервной, эндокринной, пищеварительной и репродуктивной систем [8, 9]. В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования явился анализ морфофункциональных особенностей плаценты крыс с экспериментальным токсическим поражением гепатобилиарной системы.

### Материал и методы исследования

Исследование проведено на самках белых беспородных лабораторных крыс. Хроническое поражение гепатобилиарной системы создавали путем подкожного введения 0,1 мл 40% масляного раствора гепатотропного яда – четыреххлористого углерода 2 раза в неделю в течение 2 месяцев [7]. Хроническое токсическое поражение гепатобилиарной системы экспериментальных животных верифицировали с помощью морфологических методов исследования (расширение синусоидных капилляров и пространства Диссе, дисконкомплексация гепатоцитов, жировая дистрофия гепатоцитов, умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы печени и портальных трактов). На 5 сутки после последнего введения самок

подсаживали к самцам. Экспериментальные животные были поделены на 2 группы:

1) интактные самки (контрольная группа: 10 животных, от которых получено 10 плацент);

2) самки с токсической патологией печени (подопытная группа: 10 животных, от которых получено 10 плацент).

При проведении эксперимента были соблюдены «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных». Первый день беременности устанавливали по наличию сперматозоидов во влагалищном мазке. Забор плацент осуществляли на 21-й день беременности, за день до предполагаемых родов. Производили измерение массы плацент и плодов, а также длины тела и хвоста плодов. Плаценты подвергали фиксации в 10%-ном нейтральном формалине. Серийные гистологические срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Используя 100-точечную сетку [3], в плаценте определяли удельные объемы следующих структурных компонентов: базальной (промежуточной) зоны, лабиринтного отдела, гигантских клеток промежуточной зоны, материнских сосудов промежуточной зоны, гликогеновых клеток промежуточной зоны, синцитиотрофобласта промежуточной зоны, материнских сосудов и плодовых капилляров лабиринта, а также трофобластических балок лабиринтного отдела [12, 13, 14]. При обработке полученных результатов использовались методы вариационной статистики: определение среднего арифметического и его стандартной ошибки. Значимость различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни.

### Результаты исследования и их обсуждение

Основными структурными компонентами гемохориальной плаценты крыс являются базальная зона и лабиринтный отдел [12]. Установлено, что в плацентах подопытных животных удельный объем базального отдела значительно превышает аналогичный показатель в контроле –  $42,08 \pm 3,10$  и  $25,65 \pm 1,77$  ( $p < 0,05$ ) соответственно. В то же время выявлено достоверное уменьшение удельного объема лабиринта. Если в контрольной группе данный показатель составил  $74,35 \pm 1,77$ , то в подопытной группе удельный объем лабиринта оказался равным  $57,92 \pm 4,22$ . Полученные результаты могут свидетельствовать о развитии дисфункции фетоплацентарного комплекса, обусловленной снижением удельного объема лабиринтного отдела – места непосредственного контакта материнского и плодного кровотоков [14].

Базальная зона плаценты грызунов представлена гигантскими клетками трофобласта, спонгиотрофобластическими клетками, являющимися главными, гликогеновыми клетками и расположенными между ними лакунами, содержащими материнскую кровь [12]. Прежде всего, обращает на себя внимание увеличение удельного объема клеток спонгиотрофобласта базаль-

ного отдела – с  $20,15 \pm 1,76$  в контроле до  $25,3 \pm 3,22$  ( $P < 0,05$ ) у подопытных крыс. Интересно отметить, что при этом наблюдалось обширное увеличение удельного объема островков гликогеновых клеток (с  $0,78 \pm 0,12$  до  $12,03 \pm 1,60$ ,  $P < 0,05$ ). Однако большинство из гликогеновых клеток подверглись кистозной дегенерации, что может говорить о нарушении гликогенсинтезирующей функции плаценты.

Одними из главных эндокринных клеток в плаценте грызунов являются вторичные гигантские клетки трофобласта, лежащие на границе базальной зоны и децидуальной оболочки [13]. Установлено, что патология гепатобилиарной системы матери приводит к снижению удельного объема гигантских клеток. Так, в контрольной группе данный показатель составил  $1,9 \pm 0,09$ , в то время как в группе с токсическим поражением печени –  $1,47 \pm 0,30$  ( $P < 0,05$ ), что может свидетельствовать о нарушении эндокринной функции плаценты.

Известно, что нарушение плацентарной гемодинамики составляет основу для формирования патологии фетоплацентарного комплекса [2]. Нами обнаружено уменьшение удельного объема материнских синусоидов базальной зоны (с  $2,75 \pm 0,49$  до  $1,94 \pm 0,27$ ,  $P < 0,05$ ). Наряду с данными изменениями отмечено избыточное отложение фибриноида. В подопытной группе удельный объем данных отложений значительно превышает аналогичный показатель в контроле ( $1,34 \pm 0,19$  и  $0,08 \pm 0,03$  при  $P < 0,05$  соответственно). Эти изменения, по нашему мнению, могут способствовать недостаточному кровенаполнению плаценты.

Основными морфологическими компонентами лабиринтного отдела плаценты грызунов являются материнские лакуны, плодные капилляры и разделяющий их трехслойный трофобласт [12, 14]. Прежде всего, обращает на себя внимание снижение удельного объема трехслойного трофобласта, составляющего основу гемато-плацентарного барьера у грызунов. Если в контроле среднее значение этого показателя достигало  $21,74 \pm 1,92$ , то у подопытных животных оно составило  $16,31 \pm 1,50$ . Кроме того, выявлено снижение удельного объема плодовых капилляров и материнских лакун. Так, удельный объем фетальных капилляров снизился с  $21,64 \pm 0,6$  до  $19,05 \pm 1,13$  при  $P < 0,05$ , а материнских сосудов – с  $28,79 \pm 1,72$  до  $20,67 \pm 1,19$  при  $P < 0,05$ . В материнских лакунах наблюдались явления стаза и агрегации эритроцитов, плодные капилляры запустевшие. Полученные данные могут свидетельствовать

о нарушении функционирования фетоплацентарного комплекса, что не может не сказаться на состоянии потомства.

Выявленные морфофункциональные изменения фетоплацентарного комплекса у самок крыс с экспериментальным токсическим поражением печени тесно согласуются с результатами, полученными нами при анализе ряда биологических показателей их потомства. Так, средняя масса плодов, полученных от контрольной группы, составила  $3,31 \pm 0,19$  г, в то время как в подопытной группе этот показатель снизился до  $2,77 \pm 0,11$  г ( $P < 0,05$ ). Кроме того, установлено уменьшение длины тела плодов с  $3,43 \pm 0,13$  см в контроле до  $3,03 \pm 0,15$  см ( $P < 0,05$ ) в подопытной группе, а также уменьшение длины хвоста плодов – с  $1,41 \pm 0,05$  до  $1,06 \pm 0,09$  см ( $P < 0,05$ ). При этом масса плацент экспериментальных животных, наоборот, подверглась увеличению ( $0,61 \pm 0,03$  г в контрольной группе и  $0,67 \pm 0,09$  г в подопытной группе соответственно).

Результаты исследования позволяют утверждать, что введение гепатотропного яда отрицательно сказывается на морфофункциональном состоянии плаценты, вызывая структурные перестройки и, как следствие, развитие дисфункции фетоплацентарного комплекса. Данные изменения способны привести к нарушению компенсаторно-приспособительных механизмов, которое проявляется в синдроме задержки развития плода.

### Заключение

Непосредственный обмен между материнским и плодовым кровотоками в плаценте грызунов осуществляется в лабиринтном отделе. Снижение удельного объема лабиринта отмечается при различных патологических состояниях материнского организма. Так, установлено, что эндотоксикоз вызывает уменьшение размеров лабиринта, в том числе снижение удельного объема материнских лакун и плодовых капилляров, и, соответственно, увеличение удельного объема базальной зоны [5], что приводит к нарушению кровенаполнения плацентарного диска, а следовательно, к гипоксии плода. Аналогичные изменения структуры плаценты наблюдаются при введении сульфата кадмия [6], что может быть обусловлено его токсическим действием.

Полученные данные свидетельствуют о том, что хроническое поражение печени матери, вызванное введением четыреххлористого углерода, приводит к морфологическим перестройкам в плаценте. Эти изменения составляют основу

для формирования плацентарной недостаточности, одним из следствий которой является формирование синдрома задержки развития плода [11]. При этом изменение массометрических показателей плодов связано и с нарушением эндокринной функции плаценты [4], выражающимся в уменьшении количества клеток трофобласта.

### Список литературы

1. Абельская И.С., Можейко Л.Ф., Тихоненко И.В. Ультразвуковые прогностические признаки развития плацентарной недостаточности // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 5. – С. 230–233.
2. Авакян Т.Г. Плацента беременных крыс при вторичной плацентарной недостаточности, вызванной экспериментальным краш-синдромом // Белорусский медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 14–15.
3. Автандилов Г.Г., Яблчанский Н.И., Губенко В.Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса. – М.: Медицина, 1981. – 192 с.
4. Быстрицкая Т.С. Плацентарная недостаточность / Т.С. Быстрицкая, В.П. Луценко, Д.С. Лысяк, В.П. Колосов. – Благовещенск, 2010. – 136 с.
5. Попп Е.А. Экспериментальное исследование последствий острой эндогенной интоксикации во время беременности и коррекции с помощью природных энтеросорбентов / Е.А. Попп, Г.В. Правоторов, Ю.И. Склянов, Н.В. Саломейна // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 2. – URL: [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=981](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=981)
6. Саломейна Н.В., Машак С.В. Структурные основы материнско-плодовых отношений при химическом воздействии в эмбриогенезе // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 1. – URL: <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/abauthors.php?id=580>.
7. Саркисов Д.С., Ремизов П.И. Воспроизведение болезней человека в эксперименте. – М.: Медицина, 1960. – 790 с.
8. Сизоненко М.Л., Брюхин Г.В., Ласьков Д.С. Морфологическая характеристика сперматогенеза у потомства самок крыс с алкогольной интоксикацией // Морфология. – 2013. – Т. 143, № 1. – С. 59–62.
9. Соляникова Д.Р., Брюхин Г.В. Характеристика парафолликулярных клеток щитовидной железы потомства самок крыс с хроническим экспериментальным поражением печени в различные сроки постнатального онтогенеза // Морфология. – 2013. – Т. 2. – С. 47–50.
10. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – 3-е изд. – М.: Триада, 2005. – 816 с.
11. Якимова А.В. Морфологические изменения в плаценте во втором триместре у беременных женщин с туберкулезом легких / А.В. Якимова, Л.А. Черданцева, А.П. Надеев, В.А. Шкурупий. Бюллетень СО РАМН. – 2008. – № 4. – С. 98–102.
12. Furukawa S. Toxicological Pathology in the Rat Placenta / S. Furukawa, S. Hayashi, K. Usuda, M. Abe, S. Hagio, I. Ogawa. Journal of toxicological pathology. – 2011. – № 24. – P. 95–111.
13. Soares M.J. Rat placentation: An experimental model for investigating the hemochorial maternal-fetal interface / M.J. Soares, D. Chakraborty, M.A. Karim Rumi, T. Konno, S.J. Renaud. Placenta. – 2012. – № 33. – P. 233–243.
14. Takata K., Fujikura K., Shin B.-C. Ultrastructure of the rodent labyrinth: a site of barrier and transport. Journal of reproduction and development. – 1997. – Vol. 43. – № 1. – P. 13–24.

## References

1. Abel'skaya I.S., Mozheyko L.F., Tikhonenko I.V. Ultrasonic prognostic signs of development of placental insufficiency. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa*, 2012, no. 5, pp. 230–233.
2. Avakyan T.G. Placenta of pregnant rats at the secondary placental insufficiency caused by an experimental crush syndrome. *Belorusskiy meditsinskiy zhurnal*, 2005, no. 1, pp. 14–15.
3. Avtandilov G.G., Yabluchanskiy N.I., Gubenko V.G. *Sistemnaya stereometriya v izuchenii patologicheskogo protsessa*. Moscow, Meditsina, 1981. 192 p.
4. Bystritskaya T.S., Lutsenko V.P., Lysyak D.S., Kolesov V.P. *Platsentarnaya nedostatochnost'*. Blagoveshchensk, 2010. 136 p.
5. Popp E.A., Pravotorov G.V., Sklyanov Yu.I., Salomeina N.V. Experimental investigation of consequence of acute endogenous intoxication during pregnancy and correction by means of natural enterosorbents. *Medicine and education in Siberia*, 2013, no. 2, available at: [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=981](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=981).
6. Salomeina N.V., Mashak S.V. Structural bases of the maternal-fetal relations at chemical influence in an embryogenesis. *Medicine and education in Siberia*, 2012, no. 1, available at: <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/abauthors.php?id=580>.
7. Sarkisov D.S., Remizov P.I. *Vosproizvedenie bolezney cheloveka v eksperimente*. Moscow, Meditsina, 1960. 790 p.
8. Sizonenko M.L., Bryukhin G.V., Las'kov D.S. The morphological characteristic of a spermatogenesis at posterity of females of rats with alcoholic intoxication. *Morfologiya*, 2013, Vol. 143, no. 1, pp. 59–62.
9. Solyannikova D.R., Bryukhin G.V. The characteristic of parafollicular cells of a thyroid gland of posterity of females of rats with chronic experimental damage of a liver in various terms of post-natal ontogenesis. *Morfologiya*, 2013, Vol. 143, no. 2, pp. 47–50.
10. Shekhtman M.M. *Rukovodstvo po ekstragenital'noy patologii u beremennykh*. Moscow, Izdatel'stvo Triada-X, 2005. 816 p.
11. Yakimova A.V., Cherdantseva L.A., Nadeev A.P., Shkurupiy V.A. Morphological changes in the placenta in the second trimester in pregnant women with tuberculosis. *Byulleten' SO RAMN*, 2008, no. 4, pp. 98–102.
12. Furukawa S., Hayashi S., Usuda K., Abe M., Hagio S., Ogawa I. Toxicological Pathology in the Rat Placenta. *Journal of toxicological pathology*, 2011, no. 24, pp. 95–111.
13. Soares M.J., Chakraborty D., Karim Rumi M.A., Konno T., Renaud S.J. Rat placentation: an experimental model for investigating the hemochorial maternal-fetal interface. *Placenta*, 2012, no. 33, pp. 233–243.
14. Takata K., Fujikura K., Shin B-C. Ultrastructure of the rodent labyrinth: a site of barrier and transport. *Journal of reproduction and development*, 1997, Vol. 43, no. 1, pp. 13–24.

## Рецензенты:

Телешева И.Б., д.м.н., профессор кафедры анатомии человека, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ», г. Челябинск;

Осиков М.В., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ», г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 18.03.2015.