

ЗМІНИ В СИСТЕМІ «ПЛАЦЕНТА-ПЛІД» ПРИ ПАСИВНОМУ ТЮТЮНОПАЛІННІ ТА ОБМЕЖЕНОМУ ХАРЧУВАННІ ВАГІТНИХ*

Сергієнко Л. Ю., Соколова С. С., Геворкян А. Р., Бондаренко Т. В., Черевко Г. М., Толмачова Л. М., Перець О. В., Волохов І. В.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
admin@ipep.com.ua*

Плацента — тимчасовий орган, сформований за рахунок децидуальної частини ендометрію та преформованого хоріона зародка, виконує комплекс надзвичайно важливих для життя та розвитку плода функцій, а саме — трофічну, захисну, ендокринну та функцію виділення. Порушення в формуванні, структурі та функціонуванні плаценти, що негативно впливають на плід, складають суть поняття «фетоплацентарна недостатність» (ФПН). Доведено, що ФПН не тільки обумовлює біля 30 % випадків пренатальної смертності плодів, а й призводить до численних змін в організмі дитини, які проявляються як у перші роки життя, так і в періоди, відставлені у часі. Такі наслідки ФПН, як затримка внутрішньоутробного розвитку (гіпотрофія) плода та його гіпокісія, клінічно діагностуються на останньому

етапі вагітності або при його народженні і добре відомі акушерам-гінекологам.

Разом з тим, як показують дослідження останніх років, існують «приховані» форми плацентарної недостатності (ПН), що полягають у зниженні здатності плаценти захищати плід від надлишкового надходження в його організм шкідливих біологічно активних речовин екзогенного походження, або продуктів порушення гормонально-метаболических процесів в організмі матері на ранніх етапах гестації. Доведено, що ПН, котра розвивається при стресі вагітних, у більшості випадків призводить до зниження ваги плода при народженні та індукує у таких дітей маніфестацію на різних етапах післянатального життя низки метаболічних та нейроендокринних патологій [1–7].

На сьогодні показано, що одним з най-

*Робота є фрагментом планової науково дослідної роботи лабораторії патогістології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Вивчення наслідків впливу негативних змін умов внутрішньоутробного розвитку плода на морфо-функціональні характеристики щитоподібної залози (експериментальне дослідження)» (№ держреєстрації 0115U001035).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що надруковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 5.12.2016.

більш руйнівних чинників по відношенню до функціональної ролі плаценти є тютюнопаління матері під час вагітності. При вживанні тютюну до плода проникає близько 18% нікотину від загальної кількості, що надходить під час паління в організм вагітної, оскільки нікотин достатньо легко долає плацентарний бар'єр [8]. Надходячи з кровоносного русла матері, нікотин впливає як безпосередньо на структуру плаценти, так і, досягаючи тканин плода, модифікує генну експресію та перепрограмує розвиток його тканин [9].

При цьому вплив нікотину на структуру та функції плаценти полягає в активації нікотинових рецепторів ацетилхоліну [10], що справляє судинозвужувальну дію та зменшує подачу артеріальної крові, ослаблюючи доставку кисню та поживних речовин до плода і тим самим може призводити до затримки його зростання [11–14]. Тютюнопаління також асоціюється з підвищенням концентрації окису вуглецю в материнській крові, який теж зменшує доставку кисню до плода та негативно впливає на зниження активності метаболічних процесів в його тканинах. Спостереження за вагітними жінками, котрі вживали тютюн, показали, що паління інгібує кровообіг в матковій частині

плаценти, і це теж має негативні наслідки для плода [11], оскільки може бути причиною передчасного відшарування плаценти.

Порушення розвитку плода може бути також результатом безпосереднього токсичного впливу нікотину, або інших компонентів диму, на метаболізм плода та його тканини і функціональні системи [15]. Разом з тим, загальний обсяг наукової інформації відносно наслідків впливу тютюнопаління вагітними на морфофункційний стан органів ендокринної системи їх нащадків на етапах післянатального онтогенезу до теперішнього часу лишається обмеженим.

Ще менше дослідженим зостається питання — як віддзеркалюється на ендокринному статусі дитини в післянатальному житті одночасна дія тютюнопаління майбутньої матері та свідоме зниження нею калоражу споживаної їжі з метою збереження стрункої статури, що так характерно для сучасного соціуму [16].

Тому метою нашого дослідження було вивчення стану фетоплацентарного комплексу та гістологічної структури плацент у плодів щурів за умов моделювання комбінованого впливу пасивного тютюнопаління та зниженого харчування впродовж вагітності їх матерів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були плоди та плаценти, отримані від контрольних (інтактних) самиць щурів популяції Вистар та самиць, які були піддані дії пасивного тютюнопаління на тлі зниженого калоражу харчування. Всіх щурів до початку експерименту утримували в стандартних умовах віварію на питному режимі *ad libitum* зі збереженням харчової цінності добового раціону. Рандомним методом самиці були розподілені на 2 групи: 1-а (контрольна) — це тварини, вагітність яких проходила в звичайних умовах, при цьому ураховувалися рекомендації щодо раціону для вагітних щурів [17]; 2-у групу складала вагітні самиці, котрі були піддані дії пасивного тютюнопаління на тлі зниженого калоражу харчування. Методичні прийоми по формуван-

ню груп тварин для дослідження, умови запліднення самиць, методи фіксації початку вагітності, методика відтворення моделі пасивного паління у щурів та підходи до зниження калоражу їх харчування під час вагітності описані нами раніше [18, 19]. На 20-у добу вагітності самиць виводили з експерименту методом швидкої декапітації. Підраховували кількість та визначали масу тіла щурят у приплоді з урахуванням статеві приналежності. Отримані плаценти теж зважували, вимірювали розмір, вираховували «плодово-плацентарний коефіцієнт» [20]. Із зафіксованих у 5% розчині нейтрального формаліну плацент виготовляли парафінові блоки; гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном-еозином та досліджували за допомогою мікроскопа «PrimoStar» (Zeiss,

Німеччина). Мікрофотозйомку виконано за допомогою фотокамери Canon G 10.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою пакету програм Excel 2003 та Statistica 6.0. Нормальність розподілу змінних визначали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Для порівняння показників, які характеризуються відмінним від нормального розподілу, застосовували критерій U Манна-Уїтні. Отри-

мані результати представлено в таблиці як \bar{X} — середнє арифметичне, $S_{\bar{X}}$ — стандартне відхилення, Me — медіана, Min — мінімальне значення показника у вибірці, Max — максимальне значення показника у вибірці. Перевірку статистичної гіпотези проводили на рівні значущості $p < 0,05$.

Результати гістологічних досліджень плацент подано в описовому вигляді.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначення розмірів та маси плацент показало (табл. 1), що у нащадків піддослідних самок показники маси плацент у плодів чоловічої статі були достовірно ниж-

чі (на 22,7%), ніж у інтактних тварин ($p < 0,01$), хоча розмір (діаметр) плацент при цьому не змінювався (див. табл. 1).

Крім того, у 40% тварин з цієї групи

Таблиця 1

Показники фето-плацентарного комплексу у нащадків матерів, котрі впродовж вагітності зазнали впливу тютюнопаління та зниженого харчування

Показник	Статистичний показник	Група нащадків, $n = 25$		p
		Інтактні	Піддослідні	
Самці				
Маса плаценти, мг	\bar{X}	660,4	510,2	< 0,01 ¹⁾
	Me	700,0	504,0	
	Min–Max	550–780	404–644	
	$S_{\bar{X}}$	14,4	15,3	
Розмір плаценти, мм	\bar{X}	13,2	12,7	
	Me	12,0	13,0	
	Min–Max	10–17	10–16	
	$S_{\bar{X}}$	0,6	0,3	
Плодово-плацентарний коефіцієнт	\bar{X}	0,222	0,111	< 0,01 ¹⁾
	Me	0,218	0,113	
	Min–Max	0,192–0,273	0,063–0,132	
	$S_{\bar{X}}$	0,005	0,003	
Самиці				
Маса плаценти, мг	\bar{X}	633,8	518,2	< 0,01 ¹⁾
	Me	645,0	493,0	
	Min–Max	480–770	400–840	
	$S_{\bar{X}}$	17,70	23,54	
Розмір плаценти, мм	\bar{X}	14,6	13,0	< 0,05 ¹⁾
	Me	15,0	13,0	
	Min–Max	10–18	10–18	
	$S_{\bar{X}}$	0,52	0,47	
Плодово-плацентарний коефіцієнт	\bar{X}	0,246	0,118	< 0,01 ¹⁾
	Me	0,254	0,12	
	Min–Max	0,155–0,299	0,77–0,199	
	$S_{\bar{X}}$	0,008	0,005	

Примітка. ¹⁾ — статистично значущі відмінності від даних інтактної групи ($p < 0,05$).

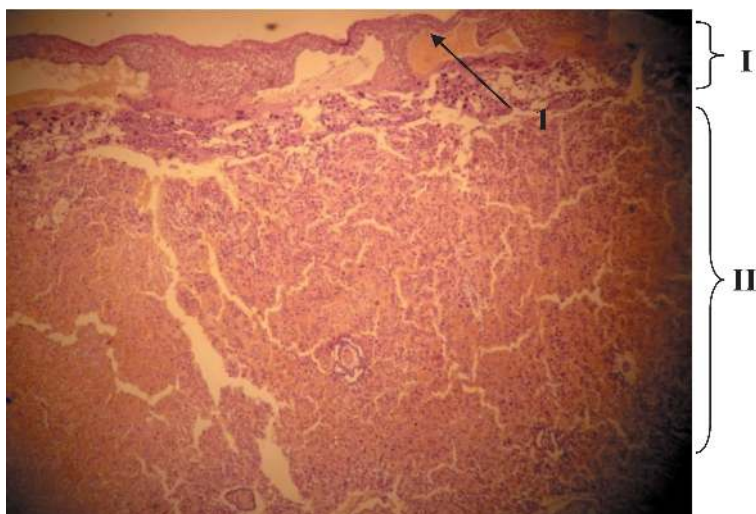


Рис. 1. Плацента нащадка самиці, підданої дії пасивного тютюнопаління та зниженого харчування. Фарбування гематоксилін-еозином, зб. $\times 100$.

I — материнська частина плаценти; II — плодова частина плаценти; 1 — лакуни, заповнені материнською кров'ю.

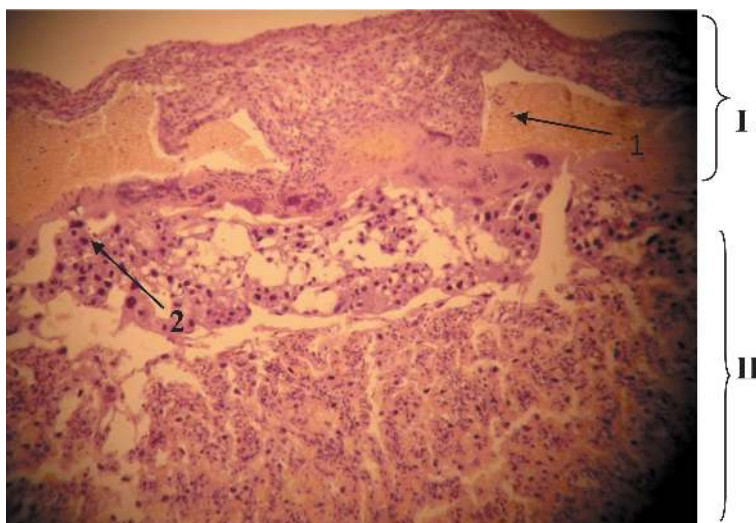


Рис. 2. Плацента нащадка самиці, підданої дії пасивного тютюнопаління та зниженого харчування. Фарбування гематоксилін-еозином, зб. $\times 250$.

I — материнська частина плаценти; II — плодова частина плаценти; 1 — лакуни заповнені материнською кров'ю (ознаки гемостазу); 2 — гігантські мезенхімальні клітини.

плаценти були білястими, що вказує на ангіоспазм та можливу нестачу у постачанні кисню і поживних речовин до плодів. Одночасно відмічено зменшення маси плацент на 23% та їх розміру на 13% у самиць-нащадків піддослідних матерів ($p < 0,05$) (див. табл. 1).

Використавши показники маси тіла нащадків обох статей у інтактних та піддослідних самиць ми розраховували плодово-плацентарний коефіцієнт для вказаних груп тварин (див. табл. 1).

Отримані дані переконливо свідчать про те, що показники плодово-плацентарного коефіцієнту в нащадків обох статей із піддослідної групи значно (майже в 2 рази) нижчі, ніж у інтактних.

Рис. 1 та рис. 2 відображають мікроструктуру материнської плаценти та прилеглих ділянок плодової частини органа у нащадків матерів, підданих впливу під час гестації тютюнопаління та зниженого харчування.

Порівнюючи ці рисунки з рис. 3 та

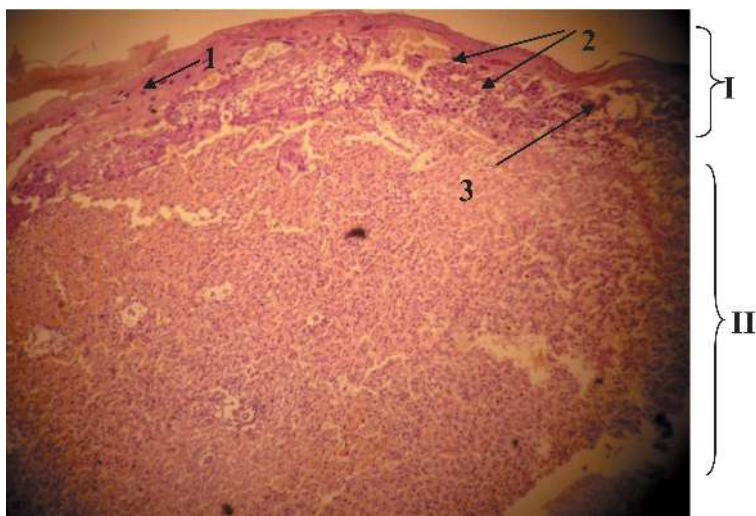


Рис. 3. Плацента нащадка інтактної самиці. Фарбування гематоксилін- еозином, зб. $\times 100$.
 I — материнська частина плаценти; II — плодова частина плаценти; 1 — базальна пластинка; 2 — сполучнотканинні септи; 3 — якорні ворсинки хоріона.

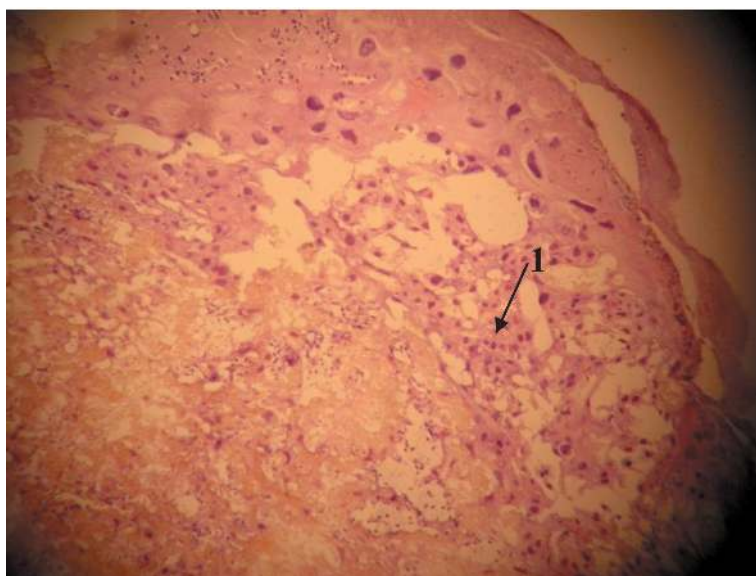


Рис. 4. Плацента нащадка інтактної матері. Якорні ворсинки хоріона матері. Фарбування гематоксилін-еозином, зб. $\times 100$.
 1 — якорні ворсинки хоріона.

рис. 4 (материнська та плідні частини плаценти нащадків інтактних самиць), можна відмітити розширення материнської частини плацент у піддослідних тварин за рахунок потовщення базальної пластинки та збільшення об'єму та площі лакун з материнською кров'ю в ділянках під базальною пластинкою.

Дуже характерним є те, що лакуни переповнені кров'ю, тобто в них спостерігається

явище гемостазу (див. рис. 1 та рис. 2). На межі із плодною частиною серед рідкої сітки преформованих клітин ендометрію знаходяться поодинокі децидуальні клітини та велика кількість гігантських клітин цитотрофобласту (див. рис. 2 та рис. 5).

В багатьох місцях материнської частини плаценти клітини *decidua basalis* гинуть, втрачаючи ядра і клітинні мембрани, перетворюючись на гомогенну масу — амілоїд

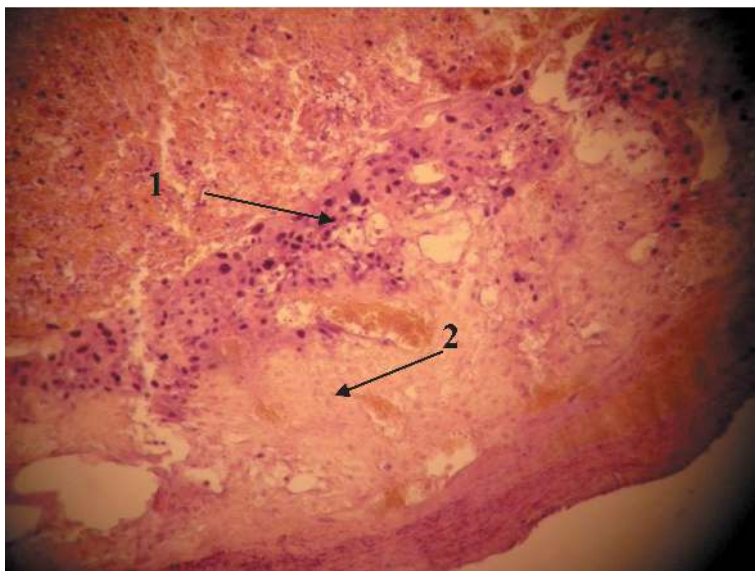


Рис. 5. Плацента нащадка самиці, підданої дії пасивного тютюнопаління та зниженого харчування. Фарбування гематоксилін-еозином, зб. $\times 250$.

1 — гігантські мезенхімальні клітини; 2 — амлоїд в материнській частині плаценти.

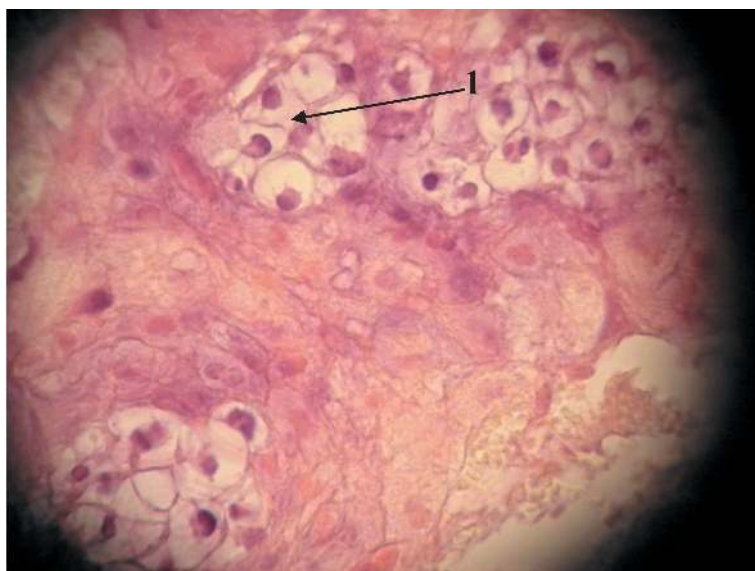


Рис. 6. Плацента нащадка самиці, підданої дії пасивного тютюнопаління та зниженого харчування. Фарбування гематоксилін-еозином, зб. $\times 400$.

1 — скупчення децидуальних клітин.

(див. рис. 5). В деяких місцях серед таких безструктурних полів спостерігається скупчення децидуальних клітин з ознаками каріопікнозу та каріорексісу (рис. 6).

Останнє може свідчити про зниження гормонпродукуючої функції материнської частини плацент у нащадків піддослідних самиць.

В плодовій частині плацент нащадків

піддослідної групи самиць спостерігається збільшення кількості, розгалуженості та товщини прошарків сполучної тканини між часточками плацент. Плодова частина ніби розподіляється на велику кількість середніх та дрібних часточок, між якими знаходиться сполучна тканина, де проходять кровоносні судини (рис. 7).

Особливістю будови розгалужень хорі-

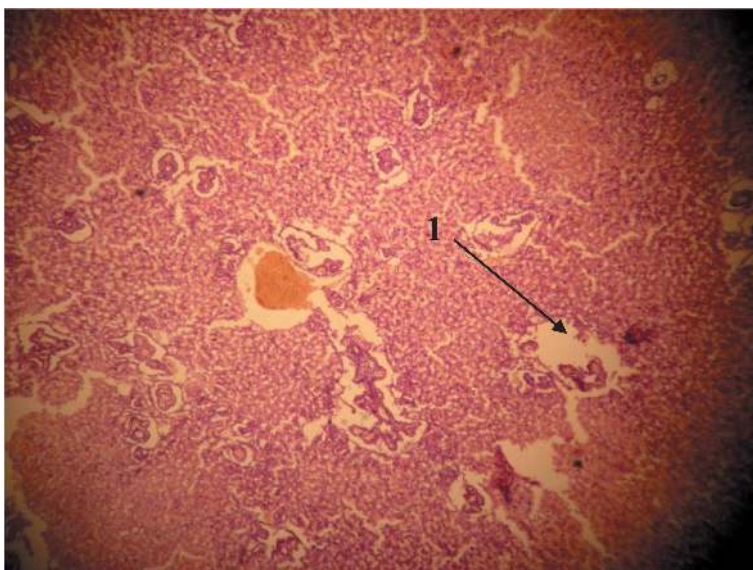


Рис. 7. Плацента нащадка самиці, підданої дії пасивного тютюнопаління та зниженого харчування. Фарбування гематоксилін-еозином, зб. $\times 100$.

1 — поперечний розтин крупної хоріальної ворсинки.

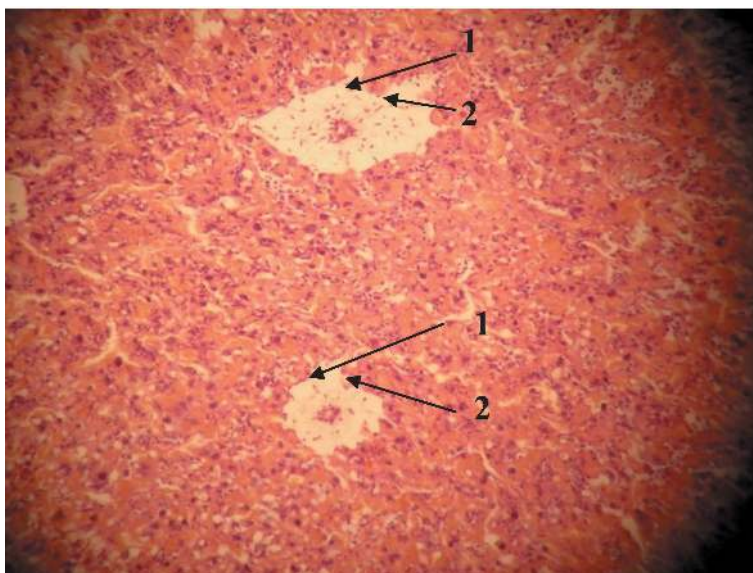


Рис. 8. Плацента нащадка самиці, підданої дії пасивного тютюнопаління та зниженого харчування. Фарбування гематоксилін-еозином, зб. $\times 250$.

1 — кровоносні судини в центрі хоріальних ворсинок; 2 — сполучна тканина у складі хоріальної ворсинки.

альних ворсинок є те, що судини, які в них проходять, оточені дуже тонким шаром життєздатної мезенхімальної тканини (див. рис. 7). В багатьох місцях доволі крупні хоріальні ворсинки виглядають на поперечному зрізі як неправильної форми утворення з щільної сполучної тканини та судиною вузького діаметру в центрі (рис. 8).

Безумовно, все відмічене є ознаками

склерозування плідної частини плацент у нащадків піддослідних самиць та вказує на зниження їх трофічної та кисневозабезпечуючої функції по відношенню до плодів.

Таким чином, нами отримані переконливі дані відносно того, що плацента — тимчасовий орган, утворення та функціонування якого забезпечує належні умови внутрішньоутробного розвитку плодів у всіх ви-

дів ссавців, виразно структурно, а значить, і функціонально змінюється під впливом навколишнього середовища та способу життя вагітної. Тютюнопаління та зниження рівня енергетичного забезпечення під час гестації відноситься до чинників негативного впливу на цей орган. Зміни в плаценті, індуковані потраплянням в організм

вагітної нікотину (навіть при пасивному тютюнопалінні) разом з порушенням харчування відповідають за приховані та видимі вади в розвитку плода, знижують потенціал його життєздатності та створюють патогенетичне підґрунтя для розвитку численних захворювань в післянатальному житті.

ВИСНОВКИ

1. Пасивне тютюнопаління на тлі зниженого харчування під час гестаційного періоду справляє виразний негативний вплив на фетоплацентарну систему, що проявляється у зниженні маси плаценти та падінні фетоплацентарного коефіцієнту.
2. Тютюнопаління та недостатнє харчування вагітних призводить до негатив-

них змін у гістоструктурі як материнської, так і плодової частин плаценти: в материнській частині формуються ознаки зниження ендокринної функції органа та можливого передчасного відшарування; стан плодової частини вказує на напруження захисної функції та погіршення забезпечення трофіки та газообміну плода.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Kajantie E. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1083:11-27.doi.org/10.1196/annals.1367.026
2. Saenger P, et al. *Endocrinol Rev* 2007; 28(2): 219-251.doi.org/10.1210/er.2006-0039
3. Ward IL. *Psychoneuroendocrinology* 1984; 9:3-11.[doi.org/10.1016/0306-4530\(84\)90016-7](https://doi.org/10.1016/0306-4530(84)90016-7)
4. Janjuta SM, Dashkevych VS, Tarahovs'kyj ML. *Pediatrica, Akusherstvo i Ginekologija* 1997; 5:5-68.
5. Reznikov AG, Pishak VP, Nosenko ND, et al. Perinatal'nyj stress i nejroendokrinnaja patologija. *Chernovcy*, 2004: 318 p.
6. Brunton PJ. *Soc Reprod Fertil* 2013; 146:175-189.doi.org/10.1530/REP-13-0258
7. Sergijenko LJ. Social'no-emocijnyj stres materiv na rannih etapah vagitnosti jak prychna endokrynopatij ta porushen' u gormonal'no zaleznyh systemah nashhadkiv (eksperymental'ne doslidzhenja), *Harkiv*, 2013: 42 p.
8. Sastry BV, Chance MB, Hemontolor ME, Goddijn-Wessel TA. *Pharmacology* 1998; 57:104-116.doi.org/10.1159/000028231
9. Suter M. *Epigenetics* 2011; 6:1284-1294.doi.org/10.4161/epi.6.11.17819
10. Lips KS. *Placenta* 2005; 26:735-746.doi.org/10.1016/j.placenta.2004.10.009
11. Andersen KV, Hermann N. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63:707-709.doi.org/10.3109/00016348409155504
12. Lindblad A, Marsal K, Andersson KE. *Obstet Gynecol* 1988; 72:371-382.
13. Castro LC. *Obstet Gynecol* 1993; 81:551-555.
14. Salafia C, Shiverick K. *Placenta* 1999; 20:273-279.doi.org/10.1053/plac.1998.0378
15. Lambers DS, Clark KE. *Semin Perinatol* 1996; 20:115-126.[doi.org/10.1016/S0146-0005\(96\)80079-6](https://doi.org/10.1016/S0146-0005(96)80079-6)
16. Wojtyła A, Gozdziwska M, Paprzycki P, Bilinski P. *Ann Agric Environ Med* 2012; 19(1):117-128.
17. Zapadnjuk IP, Zapadnjuk VI, Zaharija EI. *Laboratornye zhivotnye, Kyi'v*, 1974: 304 p.
18. Sokolova SS. *Probl Endokryn Patologii'* 2015; 1:113-119.
19. Sergijenko LJ. *Probl Endokryn Patologii'* 2015; 2:110-118.
20. Trahtenberg IM, Sova RE, Sheftel' OV, et al. *Osnovy normy v toksikologii, Moskva*, 1991: 208 p.

ЗМІНИ В СИСТЕМІ «ПЛАЦЕНТА-ПЛІД» ПРИ ПАСИВНОМУ ТЮТЮНОПАЛІННІ ТА ОБМЕЖЕНОМУ ХАРЧУВАННІ ВАГІТНИХ

Сергієнко Л. Ю., Соколова С. С., Геворкян А. Р., Бондаренко Т. В., Черевко Г. М.,
Толмачова Л. М., Перець О. В., Волохов І. В.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
admin@iper.com.ua*

На моделі пасивного тютюнопаління та зниження калоражу харчування вагітних самиць щурів доведена наявність негативних змін в фетоплацентарному комплексі цих тварин, що полягає у зменшенні маси плацент, зниженні фетоплацентарного коефіцієнту, появі гестаційних ознак падіння всіх плацентарних функцій та формуванні умов передчасного відшарування органа.

К л ю ч о в і с л о в а: тютюнопаління, вагітність, зміни в фетоплацентарному комплексі.

ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ «ПЛАЦЕНТА-ПЛОД» ПРИ ПАССИВНОМ ТАБАКОКУРЕНИИ И ОГРАНИЧЕННОМ ПИТАНИИ БЕРЕМЕННЫХ

Сергиенко Л. Ю., Соколова С. С., Геворкян А. Р., Бондаренко Т. В., Черевко А. Н.,
Толмачова Л. Н., Перець Е. В., Волохов И. В.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков
admin@iper.com.ua*

На модели пассивного табакокурения и снижения калоража питания беременных самок крыс доказано наличие негативных изменений в фетоплацентарном комплексе этих животных, что проявляется в изменении плацент, снижении фетоплацентарного коэффициента, проявлении гистологических признаков падения всех плацентарных функций и формирования условий для преждевременного отслоения органа.

К л ю ч е в ы е с л о в а: курение, беременность, изменения в фетоплацентарном комплексе.

CHANGES IN THE SYSTEM «PLACENTA-FETUS» DURING PASSIVE SMOKING AND FOOD LIMITATION PREGNANT

L. Yu. Sergienko, S. S. Sokolova, A. R. Gevorkyan, T. V. Bondarenko, A. N. Cherevko,
L. N. Tolmachova, E. V. Perez, I. V. Volohov

*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv
admin@iper.com.ua*

On the model of passive smoking and to reduce energy intake nutrition of pregnant female rats proved the existence of adverse changes in the fetoplacental complex of these animals, as manifested in the change of placenta, fetoplacental reduction coefficient, the manifestation of histological signs of fall all the placental function and the formation of conditions for premature detachment body.

К e y w o r d s: smoking, pregnancy, changes in the fetoplacental complex.