

Новые подходы в оценке клинко-патоморфологических аспектов акушерской патологии в структуре мать—плацента—плод с применением атомно-силового исследования

© Т.В. ПАВЛОВА¹, В.А. ПЕТРУХИН², А.Н. КАПЛИН³, Е.С. МАЛЮТИНА¹, А.В. СЕЛИВАНОВА⁴, Л.О. ЗЕМЛЯНСКАЯ⁵

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия;

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

⁴Городская больница №2, Белгород, Россия;

⁵ООО «Клиника доктора Фомина», Белгород, Россия

Цель исследования. Изучение структурных особенностей тканей плаценты и матки, а также эритроцитов системы мать—плацента—плод при течении беременности на фоне патологии щитовидной железы различного генеза, сахарного диабета 1-го типа и гестационного сахарного диабета, преэклампсии умеренной и тяжелой степени.

Материал и методы. В работе использован клинический материал обследования 117 беременных, среди которых 65 пациенток с патологией щитовидной железы, 27 беременных с сахарным диабетом различного генеза, 15 беременных с преэклампсией и 10 практически здоровых женщин с физиологическим течением беременности — контрольная группа. Всем беременным проведены ультразвуковое исследование на аппарате «Aloka-5500», определение уровней трийодтиронина, общего и свободного тироксина, тиреоидного гормона и антител к тиреоглобулину, глюкозы, в том числе с нагрузкой. Кроме того, выполнены морфометрический анализ тканей в приборе «Ntegra-Aura» и анализ атомно-силовых изображений с применением стандартного программного обеспечения NOVA («НТ-МДТ») и ImageAnalysis («НТ-МДТ»).

Результаты. В ходе изучения сосудов плаценты и миометрия выявлены различные нарушения кровообращения: краевое стояние эритроцитов, стаз, агглютинация эритроцитов, их гемолиз, а также нарушение соединений между эндотелиоцитами, нарушения микрорельефа эндотелия сосудов. Установлено, что площадь и глубина расположения сосудов как стволовых, так и терминальных ворсин достоверно снижались при диффузном токсическом зобе, гипотиреозе и сахарном диабете 1-го типа. Выявлено статистически значимое снижение содержания нормальных эритроцитов у обследованных беременных с эндокринопатиями и преэклампсией как сосудах ворсин, так и в межворсинчатом пространстве и достоверное увеличение деформированных и предгемолитических форм эритроцитов.

Заключение. В результате исследования установлено, что при заболеваниях щитовидной железы, сахарном диабете и преэклампсии в системе мать—плацента—плод наблюдаются множественные структурные изменения тканей ворсинчатого дерева плаценты и миометрия, а также изменения анатомо-функционального состояния эритроцитов, вероятно, в комплексе способствующие развитию и дальнейшему прогрессированию гипоксии плода. Для установления клинической значимости выявленных структурных изменений в системе мать—плацента—плод необходимы дальнейшие научные исследования.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет 1-го типа, гестационный сахарный диабет, структурные особенности тканей плаценты и матки, эритроцитов системы мать—плацента—плод, атомно-силовое исследование.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Павлова Т.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2360-2875>

Петрухин В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9920-2643>

Каплин А.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-5968-7132>

Малютина Е.С. — <https://orcid.org/0000-0002-7065-7548>

Селиванова А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8685-0118>

Землянская Л.О. — <https://orcid.org/0000-0002-7146-6567>

Автор, ответственный за переписку: Каплин А.Н. — e-mail: drkaplin@rambler.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Павлова Т.В., Петрухин В.А., Каплин А.Н., Малютина Е.С., Селиванова А.В., Землянская Л.О. Новые подходы в оценке клинко-патоморфологических аспектов акушерской патологии в структуре мать—плацента—плод с применением атомно-силового исследования. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(1):16–21. <https://doi.org/10.17116/rosakush20212101116>

New approaches in assessing the clinical and pathomorphological aspects of obstetric pathology in the structure of the mother-placenta-fetus using atomic force microscopy

© T.V. PAVLOVA¹, V.A. PETRUKHIN², A.N. KAPLIN³, E.S. MALYUTINA¹, A.V. SELIVANOVA⁴, L.O. ZEMLYANSKAYA⁵

¹Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;

²Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia;

³Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia;

⁴2-nd City Hospital, Belgorod, Russia;

⁵Clinic of Dr. Fomin, LLC, Belgorod, Russia

Research study. The purpose is to study the structural features of the tissues (placenta, umbilical cord and uterus) and the characteristics of erythrocytes in mother-placenta-fetus system during pregnancy with thyroid gland pathology of various genesis, diabetes type 1 and gestational diabetes mellitus (GDM), moderate and severe pre-eclampsia degrees.

Materials and methods. The material for examination was 117 pregnant women, among whom 65 women with thyroid gland pathology, 27 women with diabetes mellitus of various genesis, 15 women with pre-eclampsia and 10 women of the control group. All women were examined with ultrasound test (Alokka-5500 machine), evaluated the levels of triiodothyronine and total thyroxine, free thyroxine, thyroid hormone and the level of thyroglobulin antibodies, glucose, including performed glucose tolerance test. In addition, we performed morphometric analysis of the tissues in the Ntegra-Aura machine and atomic force microscopy using the standard software NOVA (NT-MDT) and ImageAnalysis (NT-MDT).

Results. The study of placenta and myometrium vessels revealed various circulatory problems: edge standing of red blood cells, stasis, sludge, hemolysis, endotheliocyte disconnections, and impairment of endothelial microrelief. During the study of terminal branches, we found that the villi surface and the vessel area were reduced in the sequence: GDM, euthyroid mother with thyroid pathology, hypothyroidism, diffuse toxic goiter, pre-eclampsia, and diabetes. Test revealed a significant increase deformation of red blood cells.

Conclusion. As a result, we noted that the pathology of thyroid gland, diabetes type 1 and pre-eclampsia deformed the structure of the mother-placenta-fetus system provoked multiple microstructural changes in tissues up with combination the anatomical and functional changes of red blood cells leading to further progression of fetal hypoxia.

Keywords: pregnancy, preeclampsia, thyroid gland disease, diabetes mellitus type 1, gestational diabetes mellitus, tissue features of placenta and uterus, erythrocytes of the mother-placenta-fetus system, atomic force microscopy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Pavlova T.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2360-2875>

Petrukhin V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9920-2643>

Kaplin A.N. — <https://orcid.org/0000-0001-5968-7132>

Malyutina E.S. — <https://orcid.org/0000-0002-7065-7548>

Selivanova A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8685-0118>

Zemlyanskaya L.O. — <https://orcid.org/0000-0002-7146-6567>

Corresponding author: Kaplin A.N. — e-mail: drkaplin@rambler.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Pavlova TV, Petrukhin VA, Kaplin AN, Malyutina ES, Selivanova AV, Zemlyanskaya LO. New approaches in assessing the clinical and pathomorphological aspects of obstetric pathology in the structure of the mother-placenta-fetus using atomic force microscopy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2021;21(1):16–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush202101116>

Введение

Среди множества причин, вызывающих осложнения беременности, особое внимание уделяется эндокринопатиям матери, в частности, заболеваниям щитовидной железы (ЩЖ) и сахарному диабету (СД) в связи с тем, что беременность является фактором дополнительной стимуляции ЩЖ и поджелудочной железы [1–7]. В большей степени способствуют развитию осложнений беременности и часто встречающиеся виды акушерской патологии: гестационный СД и преэклампсия [8–13]. Нами впервые показано, что исследование системы мать—плацента—плод при эндокринопатиях и акушерской патологии с помощью атомно-силовой микроскопии позволяет изучать рельеф поверхности измененных клеток и клеточные мембраны на наноскопическом уровне, выявлять структурные особенности тканей, в частности, ворсин хориона плодовой части плаценты и миометрия, а также структуру рельефа эритроцитов, часто изменяющихся при данных заболеваниях, что приводит к нарушению тканевого дыхания [14–20].

В связи с этим целью данного исследования явилось изучение структурных особенностей тканей плаценты, пуповины и матки, а также эритроцитов системы мать—плацента—плод при беременности на фоне патологии ЩЖ различного генеза, СД 1-го типа и гестационного сахарного диабета (ГСД), преэклампсии умеренной и тяжелой степени.

Материал и методы

Обследование, лечение и родоразрешение 117 беременных проводилось на базе Белгородской областной

клинической больницы Святителя Иоасафа (Белгород) и Московского областного НИИ акушерства и гинекологии (Москва). Морфологические и биохимические исследования выполнялись на кафедре патологии медицинского института Белгородского государственного национально-исследовательского университета (НИУ БелГУ), а также в Научно-образовательном и инновационном центре «Наноструктурные материалы и технологии» НИУ БелГУ.

Обследуемые пациентки были включены в следующие группы:

1-я группа — 25 беременных с эутиреоидным состоянием при наличии патологии ЩЖ— гипертрофии ЩЖ I—II степени, смешанного зоба;

2-я — 20 беременных с гипотиреозом — послеоперационным гипотиреозом, аутоиммунным тиреоидитом, врожденным гипотиреозом;

3-я — 20 беременных с диффузным токсическим зобом (ДТЗ);

4-я — 12 беременных с СД 1-го типа;

5-я — 15 беременных с ГСД;

6-я — 15 беременных с преэклампсией: 5 — с преэклампсией тяжелой степени, 10 — с умеренной преэклампсией. Группу сравнения (7-ю) составили 10 произвольно отобранных беременных без эндокринопатий и диагностированной соматической и акушерской патологии.

Проводили изучение акушерского анамнеза, сопутствующей экстрагенитальной патологии, течения беременности и родов. Наряду с общепринятыми в акушерской практике клиническими и лабораторными методами обследования был включен ряд специальных методов.

Так, были проведены исследование ЩЖ с помощью ультразвукового метода на аппарате «Алока-5500», а также дополнительные лабораторные исследования (определение трийодтиронина, общего и свободного тироксина, тиреоидного гормона и антител к тиреоглобулину). Выполнено определение уровня глюкозы в плазме крови, в том числе с нагрузкой. Осуществлено также общепринятое клиническое обследование новорожденных.

Проводили забор биопроб тканей плаценты (ворсинчатого хориона), пуповины и стенки матки из области поперечного разреза ее нижнего сегмента во время кесарева сечения для атомно-силовой и световой микроскопии. После анализа окрашенных гематоксилином и эозином срезов выбирали необходимые блоки, которые просматривали, фотографировали, изучали с помощью морфометрического анализа в приборе «Ntegra-Aura». Помимо этого система позволяет просмотр необработанного материала непосредственно после забора или зафиксированного в нейтральном формалине, но без парафиновых блоков. Работу выполняли в контактных режимах прерывистого, а также постоянного профиля с применением Si- или SiN-кантиллеров, с использованием низкого вакуума атмосферы. Анализ и исполнение атомно-силовых изображений делали с применением стандартного программного обеспечения NOVA («НТ-МДТ») и ImageAnalysis («НТ-МДТ»).

Помимо этого было проведено исследование эритроцитов. Осуществляли забор образцов крови, а затем приготовление образцов из суспензии эритроцитов, предварительно отмытых от плазмы. После этого образцы размещали на обезжиренном предметном стекле для иммуногистохимического анализа и располагали во влажной камере «Ntegra-Aura» для проведения сканирования. Использование способа позволяет сократить время исследования и получать сканы клеток с высоким разрешением, сохраняя их жизнеспособность, нативные размеры и форму [20].

Статистическая обработка материала заключалась в расчете интенсивных и экстенсивных показателей средних величин, определении достоверности различия относительных и средних величин между каждой отдельно взятой изучаемой и контрольной группами с использованием *t*-критерия Стьюдента. Поправка на множественную проверку гипотез не проводилась, так как отсутствовали необходимость построения семейства статистических выводов и сравнения между представленными группами.

Результаты и обсуждение

При изучении пуповины основное внимание нами было уделено кровеносной системе. В 1–6-й группах наблюдалось преимущественно краевое стояние эритроцитов у эндотелия. В 2–4-й и 6-й группах в просвете сосудов чаще, чем в других группах, определялись стаз, агглютинация и гемолиз эритроцитов. Внутри сосудов был выявлен фибрин (в большей степени при СД 1-го типа), который располагался в виде как отдельных нитей, так и пластов. Кроме того, было зафиксировано преимущественно в венозном отделе наличие тромбов, и данный вариант нарушения кровообращения особенно был характерен для ДТЗ, преэклампсии и СД 1-го типа. Помимо этого выявлен диapedез эритроцитов через сосудистую стенку, что было в большей степени характерно для групп с гипотиреозом, ГСД, СД 1-го типа и ДТЗ.

Эндотелиальные клетки артерий пуповины плотно соединены между собой при помощи сложных стыков

(рис. 1 на цв. вклейке). Они посредством тонких отростков, пронизывающих базальную мембрану, соединялись с подлежащими лейомиоцитами, формируя единую эндотелиомускулярную систему. Эндотелиальные клетки артерий и вен имели больший разброс в размерах при ДТЗ и СД 1-го типа — от 0,2 до 0,8 мкм. В этих же группах чаще, чем в других, наблюдалось нарушение строения стыков между ними. Кроме того, выявлены некротизированные фрагменты эндотелия, а также нарушение микрорельефа эндотелия. Складки на его поверхности увеличивались в размере и за счет этого близко располагались друг от друга. Здесь же наблюдались выросты плазмолеммы клеток (см. рис. 1а на цв. вклейке).

В ворсинчатом хорионе наблюдались следующие изменения: в стволовых ворсинах стенки крупных сосудов нередко были утолщены и склерозированы, а просвет сужен (в части сосудов выявлены стаз и агглютинация эритроцитов), что также наиболее характерно для 3, 4 и 6-й групп. Тромбы в просвете сосудов наблюдались в 11% случаев при ГСД, в 13% — при эутиреоидном состоянии, в 16% — при гипотиреозе, в 17% — при СД 1-го типа, в 18% — при ДТЗ, и в 20% — при преэклампсии без эндокринопатии или на ее фоне (выше при СД 1-го типа).

При изучении стволовых и терминальных ворсин было выявлено изменение рельефа внутри сосудов ворсин, их площади и глубины (табл. 1).

Стволовые ворсины имели максимальный перепад рельефа внутри сосудов ворсин плаценты при СД 1-го типа, ДТЗ и гипотиреозе, при преэклампсии, ГСД и эутиреозе перепад рельефа статистически значимо не отличался от такового в группе сравнения. В терминальных ворсинах перепад рельефа значительно отличался лишь в группах патологий ЩЖ. Площадь сосудов как стволовых, так и терминальных ворсин достоверно уменьшалась при ДТЗ, гипотиреозе и СД 1-го типа. При оценке глубины капилляров показатели, в первую очередь, отображали их извилистость. Глубина расположения сосудов значительно уменьшалась в группах ДТЗ, гипотиреоза и СД 1-го типа в терминальных, что свидетельствует о значительной извилистости изучаемых структур. Эндотелиоциты в части фрагментов ткани были атрофированы. В отдельных участках край был полностью сглажен. Четко проявлялись цитоплазматические мостики, связывающие эритроциты и эндотелий. По всей поверхности последнего были выявлены мелкие пористые углубления. В отдельных участках эндотелия определялись фокусы некроза. Именно здесь чаще всего формировались тромбы. По периферии стволовых ворсин выявлены участки со скоплением мелких, в большинстве своем полнокровных сосудов, что носило компенсаторный характер.

Особое внимание нами было уделено изучению строения эритроцитов как внутри сосудов ворсинчатого хориона (ворсинчатого дерева), так и находившихся в межворсинчатом пространстве (МВП). Было показано, что содержание нормальных эритроцитов (нормоцитов) снижалось до $76 \pm 1,5\%$ при эутиреозе, до $67 \pm 1,9\%$ — при гипотиреозе и до $65 \pm 1,3\%$ — при ДТЗ, $70 \pm 4,5\%$ — при ГСД, $60 \pm 3,8\%$ — при СД 1-го типа, $63 \pm 3,3\%$ — при преэклампсии. Содержание нормальных эритроцитов в сосудах ворсинчатого хориона у беременных группы сравнения составляло $85 \pm 1,6\%$ ($p < 0,05$).

При сочетании эндокринопатии у матери (особенно при СД 1-го типа и ДТЗ) с преэклампсией число нормальных эритроцитов не превышало $53 \pm 2,3\%$. Среди эритроцитов превалировали микроциты (клетки диаметром менее

Таблица 1. Показатели рельефа внутри сосудов ворсин, их площадь и глубина у женщин с различными видами акушерской патологии и эндокринопатий, мкм**Table 1. Rates of inside vessels relief of villi, their area and depth in women with various types of obstetric and endocrine system pathology, μm**

| Группа обследованных пациенток | Виды ворсин | | | | | |
|----------------------------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|
| | перепад рельефа внутри ворсины | стволовые | | перепад рельефа внутри ворсины | терминальные | |
| | | площадь сосудов | глубина сосудов | | площадь сосудов | глубина сосудов |
| Эутиреоз | 15,5±4,5 | 35,6±3,7* | 39,8±4,6 | 4,8±1,3* | 4,3±0,4* | 3,8±0,9 |
| Гипотиреоз | 8,6±0,5* | 12,6±1,9* | 7,9±2,3* | 2,6±0,7* | 1,2±0,4* | 1,4±0,1* |
| ДТЗ | 7,5±0,4* | 10,3±1,6* | 6,8±1,2* | 2,3±0,6* | 1,1±0,3* | 1,2±0,2* |
| ГСД | 10,3±6,5* | 23,5±2,1* | 32,1±2,5* | 3,2±1,1 | 3,9±0,4 | 3,2±0,7* |
| СД 1-го типа | 7,1±1,5* | 16,3±2,1* | 7,1±1,4* | 3,0±0,5 | 1,3±0,2* | 2,0±0,2* |
| Преэклампсия умеренно выраженная | 11,2±4,5* | 33,1±3,5* | 35,2±3,6* | 3,4±1,3 | 4,2±0,7 | 4,0±0,5* |
| Преэклампсия тяжелая | 16,5±3,5* | 37,2±3,5* | 32,1±1,5* | 3,0±1,1 | 4,8±0,6* | 3,1±0,4* |
| Группа сравнения | 14,3±6,5 | 28,5±2,4 | 36,1±3,4 | 3,2±1,6 | 3,9±0,7 | 4,1±0,8 |

Примечание. Здесь и в табл. 2 * — различие показателей по сравнению с таковыми в группе сравнения достоверно ($p < 0,05$).

7,0 мкм) диаметром $5,5 \pm 0,5$ нм, толщиной $1,95 \pm 0,4$ нм. Содержание эхиноцитов (предгемолитические формы эритроцитов) было невелико. Эритроцитов в ворсинах было несколько меньше, чем в МВП. Часто они имели форму неправильного овала. Наблюдались клетки вытянутой формы, что может свидетельствовать как о нарушении эластичности мембран, так и о затруднении прохождения через микроциркуляторное русло в связи с изменением его строения. Отдельные клетки крови были соединены между собой, а также с эндотелиоцитами цитоплазматическими мостиками и нитями фибрина (в наибольшей степени при СД 1-го типа и преэклампсии), что способствовало стазу, агглютинации эритроцитов и тромбозу. Данные нарушения в виде гемолиза эритроцитов наиболее хорошо были выражены при осложнении течения беременности преэклампсией.

При эндокринной и акушерской патологии появлялись такие виды дегенеративных клеток, как акантоциты, клетки в виде «спущенного мяча», что особенно хорошо видно при использовании зондовой микроскопии при нарушении цвета клеток, связанного с изменением их диаметра; появлялись так называемые пузырьчатые клетки и даже шистоциты, представляющие собой осколки разрушенных клеток. Все эти виды измененных эритроцитов не подлежат восстановлению. Они относятся к группе необратимо деформированных или предгемолитических. Возрастало количество клеток с гемолизом. Но особенно четко эти патологические формы клеток просматривались при осложнении беременности, особенно при преэклампсии. Поверхность клеток была неровной. Происходило нарушение строения плазматических мембран клеток. Изменялась архитектура плазматических отростков на поверхности эритроцитов, что особенно было заметно при ДТЗ и СД 1-го типа. Глубина впадины дискоцитов, подсчитанная с помощью изучения профиля клетки, имела следующие размеры: эутиреоз — $0,29 \pm 0,04$ мкм, гипотиреоз — $0,30 \pm 0,03$ мкм, ДТЗ — $0,25 \pm 0,04$ мкм, СД 1-го типа — $0,28 \pm 0,05$ мкм, ГСД — $0,20 \pm 0,02$ мкм, преэклампсия умеренная — $0,15 \pm 0,02$ мкм, преэклампсия тяжелая — $0,10 \pm 0,01$ мкм, (группа сравнения — $0,38 \pm 0,05$ мкм).

В сосудах миометрия при патологии ЩЖ у беременной нами обнаружены следующие особенности. Так, у пациенток с эутиреозом конфигурация сосудов практически не отличалась от таковой в группе сравнения, но при гипотиреозе, ДТЗ, СД 1-го типа и преэклампсии было обнаружено изменение их формы (рис. 2 на цв. вклейке). Эндотелиоциты во всех группах при патологии ЩЖ у беременной были более плоскими и тонкими, чем у пациенток группы сравнения, что происходило преимущественно за счет увеличения площади кровеносных сосудов. Складчатость эндотелиоцитов в большей степени была изменена в группах с гипотиреозом, ДТЗ, СД 1-го типа и преэклампсией. В полости сосудов обнаружены те же, что и в плаценте, варианты нарушения кровообращения. Форма и строение эритроцитов также в значительной мере были изменены. Помимо этого констатирован их диapedез. Выявленные преимущественно в венозном отделе тромбы, а также фибрин в виде отдельных нитей и пластов в большей степени были характерны для СД 1-го типа, ДТЗ и преэклампсии. Эритроциты чаще были в виде сферы. Следует отметить их выраженный стаз, агглютинацию и тромбоз. В случаях, осложненных преэклампсией, полнокровие было наиболее выражено.

При изучении эритроцитов было показано, что содержание нормоцитов в группе сравнения было в пределах $84,30 \pm 1,41\%$ от общего числа дискоцитов. При всех видах эндокринной и акушерской патологии их количество значительно уменьшалось и достоверно возрастало количество обратимо измененных, предгемолитических и дегенеративных форм (рис. 3, 4 на цв. вклейке). Менялось также и соотношение эритроцитов разных размеров. Наиболее выраженные достоверные изменения размеров эритроцитов выявлены (табл. 2) при СД 1-го типа ($18,10 \pm 1,50\%$ микроцитов и $14,20 \pm 2,14\%$ макроцитов) и ДТЗ ($19,20 \pm 1,50$ и $15,10 \pm 2,51\%$ соответственно), причем при данных эндокринных заболеваниях наблюдалось наибольшее увеличение количества макроцитов по сравнению с таковым в контрольной группе (группе сравнения). Заметный рост процентного содержания макроцитов по сравнению с этим показателем у практически здоровых бере-

Таблица 2. Соотношение размеров эритроцитов в сосудах миометрия при различных видах акушерской и эндокринной патологии, %**Table 2.** The ratio of the erythrocyte size in the vessels of myometrium in women with various types of obstetric and endocrine system pathology, %

| Группа обследованных пациенток | Микроциты | Нормоциты | Макроциты |
|----------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Эутиреоз | 20,40±3,43* | 75,00±1,94* | 5,60±2,04* |
| Гипотиреоз | 22,60±1,49* | 78,50±1,9* | 7,40±0,14* |
| ДТЗ | 19,20±1,50* | 65,70±2,31* | 15,10±2,51* |
| ГСД | 18,20±1,41* | 75,50±1,25* | 6,30±0,14* |
| СД 1-го типа | 18,10±1,50* | 67,70±2,31* | 14,20±2,14* |
| Преэклампсия умеренно выраженная | 18,20±1,41* | 75,50±1,25* | 6,30±0,14* |
| Преэклампсия тяжелая | 12,20±1,50* | 72,50±2,31* | 15,30±1,15* |
| Группа сравнения | 14,30±1,52 | 84,30±1,41 | 1,40±0,14 |

менных (группа сравнения) наблюдался также при тяжелой преэклампсии (табл. 2).

Поверхность клеток в сосудах миометрия во всех группах с патологией чаще была неравномерной, за исключением клеток с гемолизом. Происходило нарушение строения плазматических мембран клеток. Изменялась архитектура плазматических отростков на поверхности эритроцитов, что было особенно заметно при ДТЗ и СД 1-го типа. При изучении поверхности эритроцитов было показано, что глубина впадины дискоцитов достоверно не отличалась от таковой в сосудах матки. На поверхности клеток при эндокринной и акушерской патологии регулярно обнаруживались округлые выступы шириной $0,28 \pm 0,08$ мкм. Их организация была однотипной как в углублении, так и на вершине тора. Здесь же формировались более крупные выступы. В центральных участках отмечены также гребни, расположенные параллельно. На поверхности клеток наблюдались поры, образующие четкий однотипный рисунок размером $0,61 \pm 0,15$ мкм с рельефными выступами внутри, который значительно менялся при различных видах акушерской патологии (см. рис. 4 на цв. вклейке).

Заключение

В ходе изучения сосудов пуповины плаценты и миометрия выявлены различные нарушения системы кровообращения: краевое стояние эритроцитов, стаз, агглютинация,

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Павлова Т.В., Петрухин В.А.

Сбор и обработка материала — Каплин А.Н., Малутина Е.С., Селиванова А.В., Землянская Л.О.

Статистическая обработка — Каплин А.Н.

Написание текста — Павлова Т.В., Каплин А.Н., Малутина Е.С.

Редактирование — Павлова Т.В., Петрухин В.А.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

гемолиз эритроцитов, а также изменения микроструктуры сосудов — нарушение соединений между эндотелиоцитами, нарушения микрорельефа клеток эндотелия. Кроме того, при исследовании ворсинчатого хориона и миометрия были выявлены утолщение и склерозирование стенок сосудов со значительным сужением их просвета, тромбы в просвете сосудов. При изучении стволовых и терминальных ворсин было показано изменение рельефа внутри сосудов ворсин, их площади и глубины.

При изучении эритроцитов внутри сосудов ворсин хориона и межворсинчатых пространств во всех обследуемых группах выявлено снижение количества нормальных эритроцитов и увеличение их деформированных и предгемолитических форм. В эритроцитах миометрия наблюдались схожие изменения при всех видах эндокринной и акушерской патологии со значительным уменьшением количества нормоцитов по сравнению с этими показателями в группе сравнения.

Таким образом, данные, выявленные при исследовании тканей плаценты и миометрия у женщин с патологией ЩЖ, СД 1-го типа, ГСД и преэклампсией с помощью атомно-силовой микроскопии, свидетельствуют о множественных изменениях на микроскопическом уровне, являющихся наиболее вероятной причиной осложнений беременности, и прежде всего гипоксии плода. Для установления клинической значимости выявленных структурных изменений в системе мать—плацента—плод необходимы дальнейшие научные исследования.

Participation of authors:

Concept of the study — Pavlova T.V., Petrukhin V.A.

Collecting and processing of data — Kaplin A.N., Malutina E.S., Selivanova A.V., Zemlyanskaya L.O.

Statistical processing of the data — Kaplin A.N.

Text writing — Pavlova T.V., Kaplin A.N., Malutina E.S.

Editing — Pavlova T.V., Petrukhin V.A.

Authors declare lack of the conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Древалъ А.В. Репродуктивная эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.

Dreval' AV. *Reproductive endocrinology*. M.: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.).

К статье *Т.В. Павловой и соавт.* «Новые подходы в оценке клинко-патоморфологических аспектов акушерской патологии в структуре мать—плацента—плод с применением атомно-силового исследования»

To the article by *T.V. Pavlova et al.* «New approaches in assessing the clinical and pathomorphological aspects of obstetric pathology in the structure of the mother-placenta-fetus using atomic force microscopy»

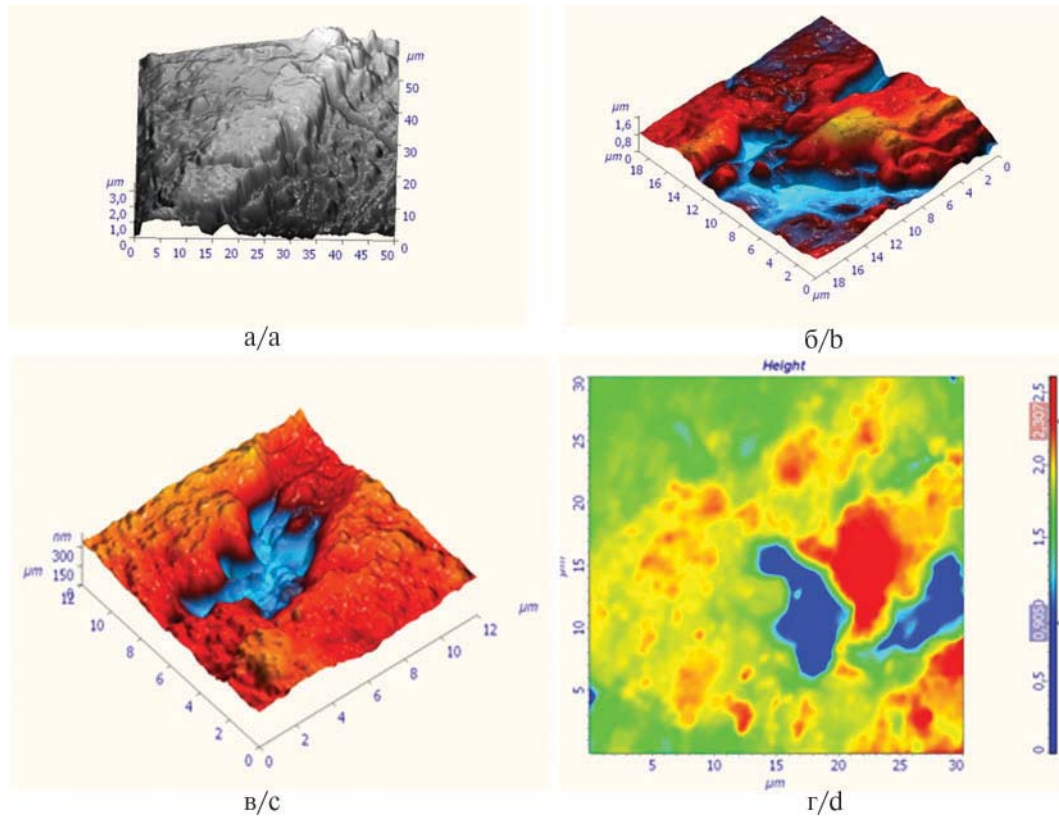


Рис. 1. Фрагменты пуповины при узловом зобе (а) и фрагменты плаценты при смешанном зобе у матери в эутиреоидном состоянии (б), при ДТЗ (в), при преэклампсии средней степени тяжести (г).

Клетки эндотелия сосуда пуповины рыхло соединены между собой. Альтернативные изменения отдельных клеток (а); преобладание промежуточных ворсин (б), просвет сосуда сужен за счет склероза (в, г); атомно-силовая микроскопия. а, б, в — трехмерное изображение, г — двухмерное.

Fig. 1. Fragments of the umbilical cord with nodular goiter (а) and fragments of placenta with mixed goiter in the euthyroid mother (б), with toxic diffuse goiter (в), with moderate preeclampsia (д).

The endothelium cell of the umbilical cord vessel are loosely attached. Alternative changes in individual cells (а); the majority of intermediate villi (б), the vessel lumen of is narrowed due to sclerosis (в, г). Atomic force microscopy: а, б, в — three-dimensional image, д — two-dimensional image.



К статье *Т.В. Павловой и соавт.* «Новые подходы в оценке клинико-патоморфологических аспектов акушерской патологии в структуре мать—плацента—плод с применением атомно-силового исследования» (продолжение)

To the article by *T.V. Pavlova et al.* «New approaches in assessing the clinical and pathomorphological aspects of obstetric pathology in the structure of the mother-placenta-fetus using atomic force microscopy»

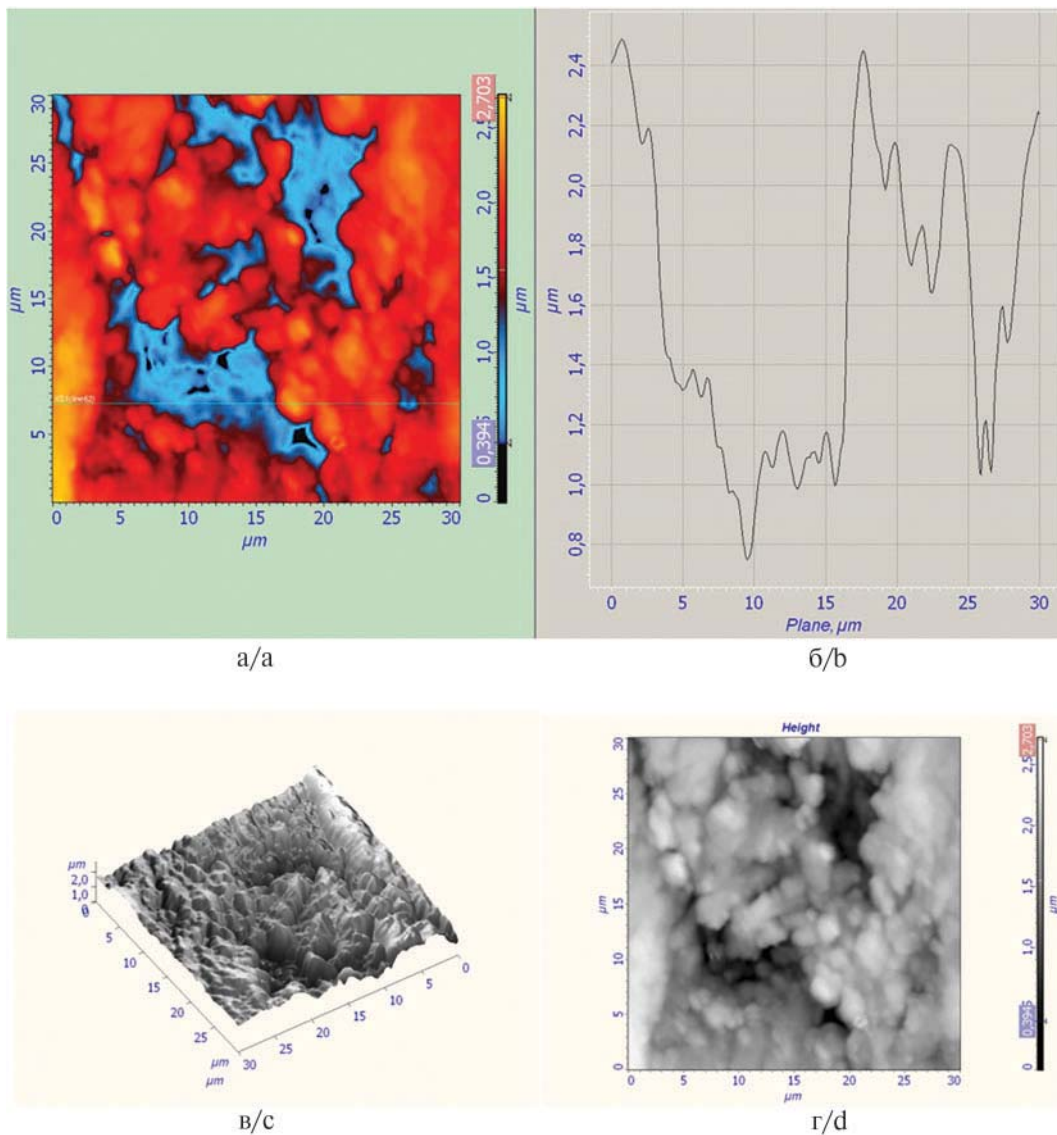


Рис. 2. Фрагмент миометрия пациентки с ДТЗ. Образование тромба в спиральной артерии матки.

а — тромб, закупоривающий 70% сосуда; в, г — варианты. Атомно-силовая микроскопия: в — трехмерное изображение; а, г — двухмерное; б — графическое.

Fig. 2. Fragment of the uterine myometrium of a woman with toxic diffuse goiter. The blood clot formation in the uterine spiral artery.

а — thrombus clogging of 70% of the vessel area; в, г — options.

Atomic force microscopy: в — three-dimensional image image; а, г — two-dimensional image; б — graphic image.



К статье *Т.В. Павловой и соавт.* «Новые подходы в оценке клиничко-патоморфологических аспектов акушерской патологии в структуре мать—плацента—плод с применением атомно-силового исследования» (окончание)

To the article by *T.V. Pavlova et al.* «New approaches in assessing the clinical and pathomorphological aspects of obstetric pathology in the structure of the mother-placenta-fetus using atomic force microscopy»

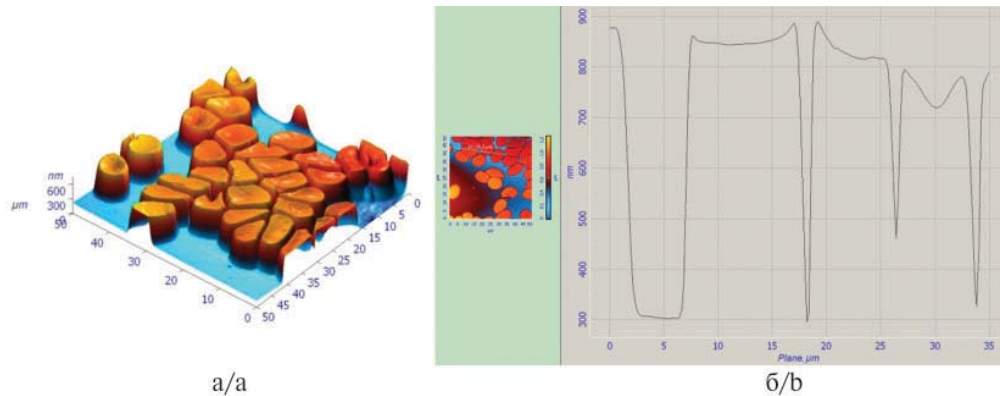


Рис. 3. Эритроциты у беременных с тяжелой формой преэклампсии (а, б).

Агглютинация эритроцитов. Кривизна и глубина центрального углубления изменена. Атомно-силовая микроскопия: а — трехмерное изображение, б — графическое изображение.

Fig. 3. Red blood cells in pregnant women (a, b) with severe preeclampsia.

Agglutination of red blood cells. The curvature and depth of the central dimple are changed. Atomic force microscopy: a — three-dimensional image, b — graphic image.

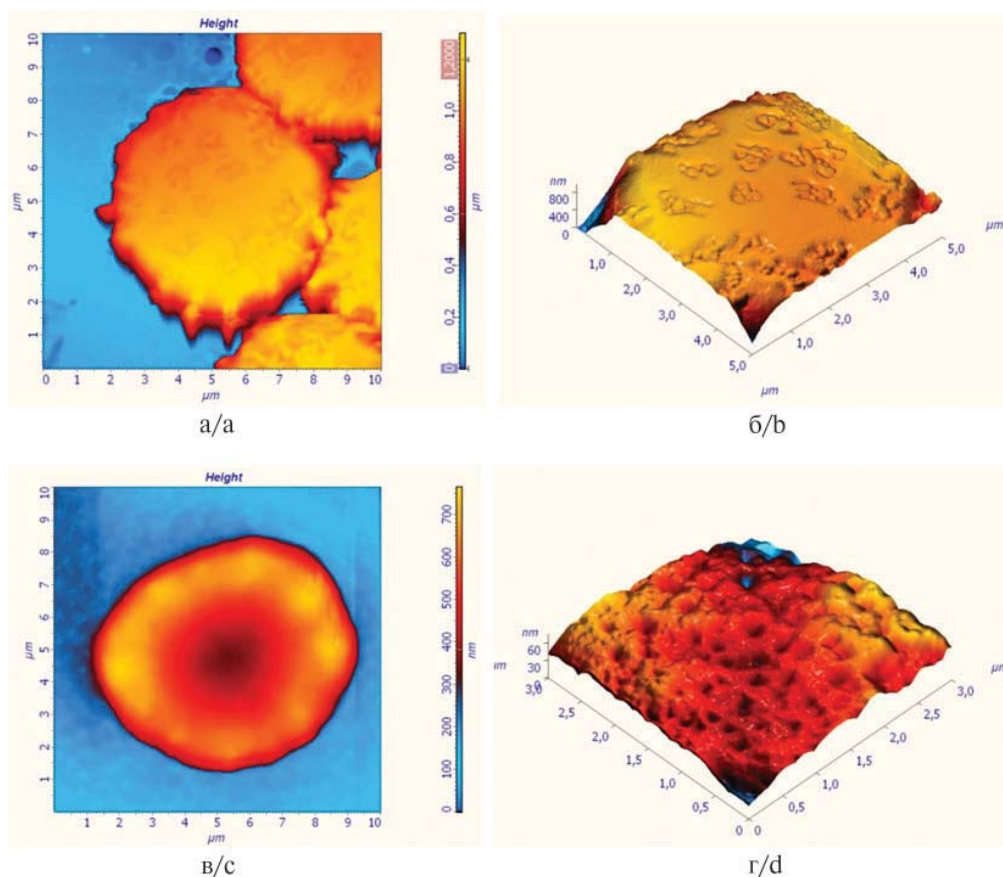


Рис. 4. Эритроциты у условно здоровой беременной (а, б) и у беременной с тяжелой формой преэклампсии (в, г). б — фрагмент рис. 4, а: клетки с множественными выростами, поры на поверхности четко контурированы; г — фрагмент рис. 4, в: дискоциты в форме неправильного овала, кривизна и глубина центрального углубления изменены, строение пор на поверхности эритроцитов нарушено. Атомно-силовая микроскопия: а, в — трехмерное изображение.

Fig. 4. Red blood cells in a practically healthy pregnant woman (a, b) and in a woman with severe preeclampsia (c, d). b — a fragment of Fig. a. Cells with multiple sprouts. Pores on the surface are clearly contoured. d — a fragment of Fig. c. Discocytes form is an irregular oval. The curvature and depth of the central dimple are changed. The pore structure on the surface of red blood cells is broken. Atomic force microscopy. a, b is a three-dimensional image.

2. Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра. *Терапевтический архив*. 2014;86:10:109-115.
Burumkulova FF, Petruhin VA. Gestational diabetes mellitus: yesterday, today, tomorrow. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86:10:109-115. (In Russ.).
3. Капустин Р.В., Оноприйчук А.Р., Аржанова О.Н. Патофизиология плаценты и плода при сахарном диабете. Журнал акушерства и женских болезней. 2018;67:6:79-92.
Kapustin RV, Onopriichuk AR, Arzhanova ON. Pathophysiology of the placenta and fetus in diabetes mellitus. *Zurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2018;67:6:79-92. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/JOWD67679-92>
4. Pavlova T, Prashchayeu K, Ilnitski A, Pozdnyakova N. Erythrocytes as target cells in case of diabetes mellitus in elderly. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. 2013;17(suppl 1):776.
5. Filipek A, Jurewicz E. Preeclampsia — a disease of pregnant women *Postepy Biochem*. 2018;29:64:4:232-229.
https://doi.org/10.18388/pb.2018_146
6. Meiramova A, Ainabekova B, Sadybekova G, Akhmetova Z, Iman-gazinova S, Omralina Y. Peculiarities of the course of gestation and pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2018;14:2:213-218.
<https://doi.org/10.4183/aeb.2018.213>
7. Makarov OG, Likhachov VK, Taranovska OO, Dobrovolska LM, Vashchenko VL. Role of uterine blood flow disturbances in the development of late gestosis. *Wiad Lek*. 2018;71:9:1719-1721.
8. Павлова Т.В., Петрухин В.А., Марковская В.А. Новое в изучении гематологических особенностей маточно-плацентарного кровотока при патологии щитовидной железы во время беременности. *Гинекология*. 2014;16:4:76-80.
Pavlova TV, Petrukhin VA, Markovskaya VA. New in the study of the hematological features of uteroplacental blood flow in thyroid pathology during pregnancy. *Gynekologiya*. 2014;16:4:76-80. (In Russ.).
9. Петрухин В.А., Логутова Л.С., Шидловская Н.В., Павлова Т.В., Малютина Е.С., Бурумкулова Ф.Ф. Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса у беременных с диффузным токсическим зобом. Альманах клинической медицины. 2015;37:70-78.
Petrukhin VA, Logutova LS, Shidlovskaya NV, Pavlova TV, Malyutina ES, Burumkulova FF. Clinical and morphological characteristics of the fetoplacental complex in pregnant women with diffuse toxic goiter. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2015;37:70-78. (In Russ.).
<https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-37-70-78>
10. Pavlova T, Petruhin V., Syrtseva I., Selivanova A., Markovskaya V., Kolesnikov D., Goncharov I, Nesterov A. Morphofunctional aspects of blood at preeclampsia. *Virchows Archiv*. 2015;467(suppl 1):140-143.
11. Pavlova T, Malutina E, Petrukhin V, Kolesnikov D, Goncharov I, Bashuk I, Markovskaya V. New morphofunctional methods of research of blood stream at diffuse toxic goiter on background of pregnancy. *Virchows Archiv*. 2015;467(suppl 1):143-144.
12. Pavlova T, Selivanova A, Syrtseva I, Petrukhin V. Innovative approaches for study of placenta at preeclampsia. *Virchows Archiv*. 2015;467(suppl 1):234.
13. David S Cooper, Peter Laurberg. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes. Endocrinol*. 2013;1:3:238-249.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70086-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70086-X)
14. Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, de Groot CJ. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum Dev*. 2016;102:47-50.
<https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.09.007>
15. Pavlova TV, Pil'kevich NB, Zemlyanskaya LO, Zhernakov EV, Kaplin AN. Innovative approaches to diabetes mellitus study during pregnancy. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;5:Issue 6:6138-6142.
16. Pavlova TV, Petruhin VA, Syrtseva IS, Selivanova AV, Markovskaya VA. Modern approaches to the study of erythrocytes of preeclampsia in the mother-placenta-fetus. *Journal of Pharmacy Research*. 2017;11:Issue 12:1575-1578.
17. Новиков Ю.А., Озерин Ю.В., Плотников Ю.И., Раков А.В., Тодуа П.А. Нанометрология линейных измерений в атомно-силовой микроскопии. Труды ИОФАН. 2006;62:121-143.
Novikov YuA, Ozerin YuV, Plotnikov YuI, Rakov AV, Todua PA. Nanometrology of linear measurements in atomic force microscopy. *Trudy IOFAN*. 2006;62:121-143. (In Russ.).
18. Pavlova TV, Malyutina ES, Selivanova AV, Petrukhin VA, Kaplin AN, Zemlyanskaya LO. New approaches in assessing the clinical and pathomorphological aspects of obstetric pathology in the structure of the mother-placenta-fetus using atomic force research. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020;11:Issue 6:21-25.
19. Янкина С.В., Шатрова Н.В., Берстнева С.В., Павлов Д.Н. Особенности течения и исходы беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2018;26:1:96-105.
Yankina SV, Shatrova NV, Berstneva SV, Pavlov DN. Pregnancy course and outcome peculiarities in women with gestational diabetes mellitus. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P. Pavlova*. 2018;26:1:96-105. (In Russ.).
<https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ201826196-105>
20. Ярков С.П., Шиленко И.В., Валиев Х.Х., Карнет Ю.Н., Снегирева Н.С., Яновский Ю.Г. Изучение поверхностной структуры иммунохроматографических мембран методом атомно-силовой микроскопии. Альманах клинической медицины. 2008;17:2:377-380.
Yarkov SP, Shilenko IV, Valiev KhKh, Karnet YuN, Snegireva NS, Yanovskii YuG. The study of the surface structure of immunochromatographic membranes by atomic force microscopy. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2008;17:2:377-380. (In Russ.).

Поступила 17.06.2020

Received 17.06.2020

Принята к печати 28.08.2020

Accepted 28.08.2020