

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Романова Анна Арифовна

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
СОСУДИСТОГО РУСЛА ПЛАЦЕНТ ЖИТЕЛЬНИЦ КРАЙНЕГО СЕВЕРА  
ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ И ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ  
БЕРЕМЕННОСТИ**

14.03.02 – патологическая анатомия

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук,  
профессор Н.Р. Шабунина-Басок

Екатеринбург – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФОРМИРОВАНИИ АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ В ОРГАНИЗМЕ БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРНЫХ ШИРОТ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	18
1.1. Современная демографическая ситуация в регионе ЯНАО: статистика и факторы, воздействующие на репродуктивный потенциал населения.....	18
1.2. Формирование адаптивных реакций организма в условиях северных широт и особенности их проявления у коренного населения и мигрантов.....	20
1.3. Состояние репродуктивного здоровья и механизмы адаптации репродуктивной функции женщин в условиях Крайнего Севера.....	26
1.4 Морфофункциональная характеристика фетоплацентарной недостаточности, морфологические проявления в условиях Крайнего Севера.....	31
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1. Методология отбора материала для исследования и формирования групп.....	43
2.2. Алгоритм проведения собственных исследований.....	46
2.3. Методы исследования.....	47
2.3.1 Морфологические методы.....	47
2.3.1.1 Количественная оценка результатов морфологического исследования.....	50
2.3.2 Клинико-лабораторные методы.....	51
2.3.3 Математические методы обработки полученных данных.....	52

Глава 3. ОСОБЕННОСТИ СТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ, ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ, ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У ЖЕНЩИН В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА.....	54
3.1. Состояние акушерско-гинекологического анамнеза, течения настоящей беременности и перинатальные исходы у женщин с физиологической беременностью в условиях Крайнего Севера...	54
3.2. Состояние акушерско-гинекологического анамнеза, течения настоящей беременности и перинатальные исходы у женщин с ХФПН в условиях Крайнего Севера.....	57
Глава 4. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСУДИСТЫХ РЕАКЦИЙ ПЛОДОВОГО РУСЛА ПЛАЦЕНТ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН КРАЙНЕГО СЕВЕРА .....	66
4.1. Обзорная макроскопическая и микроскопическая характеристика плацент при физиологической беременности женщин средних широт (группа контроля).....	66
4.2. Обзорная макроскопическая и микроскопическая характеристика плацент при физиологической беременности женщин Крайнего Севера .....	68
4.3. Стереморфометрическая характеристика плодового русла плаценты при физиологической беременности у женщин Крайнего Севера .....	74
4.4. Иммуногистохимические особенности цитотрофобласта и сосудов ворсин плаценты при физиологической беременности у женщин Крайнего Севера .....	76
Глава 5. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСУДИСТЫХ РЕАКЦИЙ ПЛОДОВОГО РУСЛА ПЛАЦЕНТ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ	

ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ У ЖЕНЩИН КРАЙНЕГО СЕВЕРА.....	84
5.1. Обзорная макроскопическая и микроскопическая характеристика плацент при беременности, осложненной ХПН, женщин Крайнего Севера.....	85
5.2. Стерморфометрическая характеристика плодового русла плаценты при беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью у женщин Крайнего Севера....	95
5.3. Иммуногистохимические особенности цитотрофобласта и сосудов ворсин плаценты при беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью у женщин Крайнего Севера .....	98
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	107
ВЫВОДЫ.....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119

**Перечень условных сокращений**

<b>ВЧГ</b>	– синдром внутрочерепной гипертензии
<b>ДСДМ</b>	– дискоординация сократительной деятельности матки
<b>ИГХ</b>	– иммуногистохимический метод
<b>ИР</b>	– индекс резистентности
<b>КПР</b>	– компенсаторно-приспособительные реакции
<b>КС</b>	– Крайний Север
<b>МВП</b>	– межворсинчатое пространство
<b>МППК</b>	– маточно-плацентарно-плодовый кровоток
<b>ПДВ</b>	– промежуточные дифференцированные ворсины
<b>ПИОВ</b>	– преждевременное излитие околоплодных вод
<b>ППК</b>	– плацентарно-плодовый коэффициент
<b>ППЦНС</b>	– перинатальное поражение ЦНС
<b>Со</b>	– сосуды
<b>Стр</b>	– строма
<b>Со/Стр</b>	– сосудисто-стромальный коэффициент
<b>СКМ</b>	– синцитиокапиллярные мембраны
<b>ТВ</b>	– терминальные ворсины
<b>УЗИ</b>	– ультразвуковое исследование
<b>Фм</b>	– фибриноид материнский
<b>ФПК</b>	– фетоплацентарный комплекс
<b>ХПН</b>	– хроническая плацентарная недостаточность
<b>ХФПН</b>	– хроническая фетоплацентарная недостаточность
<b>ЦМВ</b>	– цитомегаловирус
<b>CD34</b>	– маркер эндотелиальных и стволовых клеток

<b>Ki-67</b>	– маркер клеточной пролиферации
<b>p53</b>	– маркер апоптоза
<b>SCo</b>	– площадь всех сосудов
<b>Spдв</b>	– площадь промежуточных дифференцированных ворсин
<b>SCопдв</b>	– площадь сосудов промежуточных дифференцированных ворсин
<b>Стрпдв</b>	– площадь стромы промежуточных дифференцированных ворсин
<b>Свт</b>	– площадь ворсин терминальных
<b>SCовт</b>	– площадь сосудов ворсин терминальных
<b>Стрвт</b>	– площадь стромы ворсин терминальных
<b>SMBП</b>	– площадь межворсинчатого пространства
<b>SФм</b>	– площадь фибриноида материнского
<b>TORCH</b>	– комплекс, объединяющий ряд инфекций (токсоплазма, краснуха, цитомегаловирус, герпес)

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Сегодня более половины территории РФ находится в природных зонах Арктики и Крайнего Севера (КС) и районах, приравненных к ним. На данной территории постоянно проживают 11 млн. человек, или 7,4 % населения страны, в том числе представители около 30 коренных малочисленных народов [136]. Активное освоение нефтегазовых месторождений северных широт, начавшееся в восьмидесятые годы прошлого столетия и продолжающееся в настоящее время, привело к значительным изменениям в демографической ситуации. Реализация социально-медицинских программ Правительства РФ в сфере охраны здоровья матери и ребенка обеспечила улучшение демографических показателей народонаселения страны. В акушерстве это было достигнуто за счет создания широкой сети перинатальных центров для беременных групп высокого риска, внедрения вспомогательных репродуктивных технологий и эффективных методов интенсивной терапии и реанимации детей с экстремально низкой массой тела.

Из 13 арктических регионов РФ лучшие показатели индексов устойчивого развития, рассчитанные по демографическим показателям, демонстрируют Ямало - Ненецкий АО- (59-63) и Ханты-Мансийский АО (61-66) [136].

Так, в Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО) за последние 60 лет общая численность населения увеличилась в 22 раза и достигла 0,5 миллиона человек. При этом у представителей коренных народов (ненцев) прирост был незначителен – с 13.000 до 25.000. По итогам 2015 года показатель рождаемости в ЯНАО составил 16,5‰ - на 24,1 % выше, чем в РФ (13,5‰) и на 10,7% выше, чем в Уральском федеральном округе (УрФО) в целом(14‰). Одновременно с этим преобладание в данном регионе населения трудоспособного возраста обеспечило низкий коэффициент смертности (5,4% против 14,6% по РФ в целом) [1,2,3,4,5].

По совокупности климатических характеристик, с учетом общебиологического действия природных факторов (холод, колебания

температуры и атмосферного давления, низкая или высокая влажность, жесткий ветровой режим, лабильность магнитных полей, резкая фотопериодичность), Крайний Север относится к зоне дискомфортных климатических условий проживания человека, что выставляет высокие требования к адаптационным возможностям индивидуума [22,25,43].

Известно, что в качестве интегрального критерия здоровья населения рассматриваются адаптационные возможности организма, которые отражают степень его динамического равновесия с внешней средой, определяют степень риска развития заболеваний, а следовательно и уровень здоровья [96]. Решающее значение в механизме адаптации имеют индивидуальная устойчивость и резерв приспособительной возможности организма. Чем выше морфофункциональный потенциал, тем ниже «цена» адаптации, и тем эффективнее организм адаптирован к среде обитания, сохраняя здоровье и работоспособность [84].

Доказано, что неблагоприятные климатические факторы оказывают различное влияние на коренное и пришлое население северных территорий, что отмечается как у здоровых людей, так и при перенесении ими однотипных заболеваний [9,12]. Для пришлого контингента указанные факторы рассматриваются как экстремальные и повреждающие. В результате их воздействия на человека в процессе адаптации происходит мобилизация и перераспределение энергетических ресурсов организма, ломка старого и становление нового динамического стереотипа, формирование патологических изменений органов и систем. В то же время, для коренных народностей Севера климато - географические факторы не являются экстремальными, поскольку они к ним генетически адаптированы. Это позволяет рассматривать указанную часть населения КС как северный экотип человеческой расы или биологически сформированный адаптивный морфотип [11,75]. Последний момент является общим и для коренного населения Крайнего Севера, проживающего в сопоставимых по условиям внешних климато-географических воздействий в других странах и территориях: США (Аляска), Канада, Гренландия. Научные исследования прикладного характера по изучению адаптации позволили

установить схожесть механизмов функционирования основных систем жизнеобеспечения и закрепления их в гено-фенотипических характеристиках, которые в специальной литературе обозначены как циркулярная этно-биосферная общность [63,133,162]. Из жителей РФ к ней принадлежат и ненцы - коренное население ЯНАО.

Категория пришлого населения Севера – мигранты, проживающие, главным образом, в городах и поселках городского типа, характеризующаяся неоднородностью по ряду признаков. Исследователями предложены разные принципы для классификации типов пришлого населения, но в медицине определяющим моментом становится длительность их проживания на Севере [7,46,139]. Указанный фактор становится отправной точкой в оценке комплексного воздействия экологических условий Крайнего Севера на организм женщины.

Современный демографический этап характеризуется формированием новой категории мигранток, так называемых уроженок Крайнего Севера. К ним относят женщин, родившихся в семьях мигрантов и постоянно проживающих в указанных условиях в первом-третьем поколениях. Эти женщины включены в процесс воспроизводства населения на Севере, так как все фазы репродуктивного периода, включая рождение детей, у них осуществляются непосредственно на северных территориях. Немногочисленные данные литературы, посвященной исследованию здоровья этой группы населения, констатируют, что вектор адаптивных перестроек у них носит конвергентный характер, проявляющийся во взаимном сближении морфофизиологических показателей. Они могут рассматриваться как региональная норма реакции организма на комплексное воздействие эко-социальных факторов окружающей среды [74,127]. Говоря точнее, они занимают промежуточное положение между коренными северянами и недавно прибывшими мигрантами.

Эволюционное развитие организма женщины в условиях Крайнего Севера предполагает возможность адаптивной перестройки ее репродуктивной системы. Согласно одной из современных экологических концепций репродуктологии,

количественные параметры репродуктивной системы в известной мере могут служить оценочными критериями экологического неблагополучия региона и биологической опасности окружающей среды. Морфологами в качестве тест-объекта, отражающего воздействия в формате комплекса структурных изменений повреждающего характера и компенсаторно-приспособительных реакций, используется плацента. Этот орган во время беременности является временным компонентом общей сердечно-сосудистой системы матери и плода (4 круг кровообращения). В экстремальных условиях Крайнего Севера, по мнению многих физиологов именно сосудистой системе принадлежит ведущая роль в реализации компенсаторно-приспособительных реакций [7,24].

### **Степень разработанности темы исследования**

Наиболее ранние известные нам морфометрические исследования состояния фетоплацентарного комплекса у женщин-мигранток в условиях Заполярья были проведены Н.И.Цирельниковым в 1979 году [143], показавшим нарастание признаков ХФПН по мере увеличения продолжительности жизни в условиях КС к моменту гестации. В 1987 году А.П.Милованов с соавт. на значительном объеме исследованного материала представил комплексные данные морфометрических показателей плацент женщин коренных народностей Крайнего Севера при неосложненной доношенной беременности и выявил признаки адаптивной перестройки компонентов ворсинчатого дерева за счет структур сосудистого русла [78]. В последующие годы морфометрические исследования плацент женщин указанного выше контингента носили фрагментарный характер, где плацента изучалась в контексте патологии беременности [65,152]. Важно отметить, что во всех перечисленных выше исследованиях по разным причинам иммуногистохимические методы (ИГХ) исследования сосудистого русла плацент не применялись, тогда как развитие плаценты в ходе гестации характеризуется уникально быстрыми темпами роста, в регуляции которого принимают участие многочисленные факторы роста, их рецепторы, онкогены и др. [101].

В течение последнего десятилетия и в настоящее время при динамически изменяющихся климато-экологических условиях КС и социально-демографических показателях практически отсутствуют данные о морфометрических параметрах плацент в норме и патологии. Остаются малоизученными показатели сосудистого русла плацент в условиях бивалентного воздействия: климатических факторов Севера и гестации с формированием осложнений - плацентарной дисфункции и плацентарной недостаточности (ПН).

Из сказанного выше следует, что выбранное нами направление морфологического определения особенностей проявлений сосудистых реакций плаценты при физиологической и осложненной гестации на основе методов стереоморфометрии и ИГХ с экстраполяцией на течение беременности, родов и раннего неонатального периода новорожденных от матерей КС может рассматриваться как актуальное.

### **Цель исследования**

Установить морфофункциональное состояние плодового сосудистого русла плаценты при физиологическом течении беременности и при хронической плацентарной недостаточности у жительниц Крайнего Севера.

### **Задачи исследования**

1. Оценить влияние репродуктивного и соматического здоровья женщин с различными сроками проживания на Крайнем Севере на течение изучаемой беременности.
2. Определить морфометрические показатели площади плодовых сосудов плаценты при физиологической беременности и беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью у женщин с различными сроками проживания на Крайнем Севере.
3. Определить морфометрические показатели плотности плодовых сосудов плаценты и пролиферативной активности цитотрофобласта ворсин при

физиологической беременности и беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью у женщин с различными сроками проживания на Крайнем Севере.

4. Выявить особенности адаптационных изменений сосудов плаценты у женщин Крайнего Севера при физиологической беременности и беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью.

### **Научная новизна исследования**

- получены стереоморфометрические параметры объемно-долевых соотношений сосудистого русла плацент жительниц Крайнего Севера, которые сегодня могут рассматриваться в качестве важнейшего критерия морфофункционального состояния органа в норме и при патологии;
- установлена зависимость развития хронической плацентарной недостаточности с низкими показателями объемов сосудистого русла от временного фактора нахождения женщины в экстремальных климато-географических условиях Крайнего Севера до наступления гестации;
- установлены различия в локализации сосудистых реакций в структурах ворсинчатого дерева: терминальные ворсины, промежуточные дифференцированные ворсины при физиологической беременности и беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью у женщин Крайнего Севера;
- определена клинко-морфологическая параллель между интенсивностью проявлений сосудистых реакций плацент и частотой осложнений течения беременности, родов и раннего неонатального периода женщин с хронической плацентарной недостаточностью, в зависимости от сроков проживания женщины на Крайнем Севере;
- впервые на основании комплексного морфологического исследования плацент в норме и патологии получены данные о сближении морфометрических

показателей строения сосудистого русла плацент у женщин коренного населения и уроженок Крайнего Севера.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Проведенный анализ морфологических изменений в плаценте на разных уровнях ее структурной организации и их сопоставление с клинико-лабораторными показателями фетоплацентарного комплекса позволил выделить типовые морфологические признаки состояния сосудистого русла у женщин с разными сроками проживания в условиях Крайнего Севера.

У женщин-мигранток установленные особенности сосудистых реакций ворсинчатого дерева могут рассматриваться в качестве факторов риска для патологического развития беременности, что, в свою очередь, может служить важным ориентиром для акушеров-гинекологов в осуществлении предгравидарной подготовки, ведения беременности, определения и коррекции возникающих осложнений.

### **Методология исследования**

Теоретической базой настоящего исследования являются основные положения теории системогенеза, разработанные П.К.Анохиным [18]. Методология изучения заключалась в системном подходе и комплексном анализе системы «мать-плацента-плод», что позволило определить дополнительные характеристики плаценты, отражающие специализированные черты именно целой системы.

Был проведен критический анализ научных трудов отечественных и зарубежных авторов в области физиологии, патоморфологии, акушерства и гинекологии, педиатрии, эпидемиологии, экологии, которые были посвящены проблемам адаптации и функционирования организма человека в неблагоприятных климато-географических условиях. На основании анализа была

сформулирована цель работы – изучение морфофункционального состояния сосудистого русла плацент жительниц Крайнего Севера при физиологическом и патологическом течении беременности.

В исследовательской работе использованы морфологические методы (гистологические, стереморфометрические, иммуногистохимические), клинико-лабораторные и методы статического анализа.

Основной объект исследования - плаценты, полученные после срочных самопроизвольных родов от жительниц Крайнего Севера, которые были распределены на группы в зависимости от сроков проживания женщины в неблагоприятных климато - географических условиях до наступления гестации. Предмет исследования - сосудистое русло плаценты в норме и при хронической плацентарной недостаточности (ХПН).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Оптимальный уровень адаптивных реакций плаценты у соматически здоровых женщин, длительно проживающих в условиях Крайнего Севера (коренные и уроженки), осуществляется на уровне гистогематических структур ворсинчатого дерева за счет высокой митотической активности цитотрофобласта ворсин, пролонгированного до конца гестации, ангиогенеза, сопровождающегося гипертрофизацией стромы терминальных и промежуточных дифференцированных ворсин с формированием полноценных синцитиокапиллярных мембран, что в целом и обеспечивает физиологическое течение беременности.
2. Сосудистые реакции в плацентах у женщин Крайнего Севера при беременности, осложненной ХПН развиваются на фоне замедления созревания ворсинчатого дерева и характеризуются недостаточной васкуляризацией ворсин всех типов, центральным расположением сосудов в строме, со сниженным образованием синцитиокапиллярных мембран.

Данные изменения сочетаются с нарушениями материнской гемодинамики в межворсинчатом пространстве.

3. В плацентах жительниц Крайнего Севера с хронической плацентарной недостаточностью наиболее удовлетворительные показатели сосудистого русла ворсин определены у коренных жительниц и уроженок данного региона. При этом плаценты уроженок характеризует наличие более совершенных сосудистых реакций ворсинчатого дерева по сравнению с группой мигранток, что приближает их к генетически адаптированному контингенту – кореным жительницам Крайнего Севера.

### **Степень достоверности результатов исследования**

В работе были использованы органный, тканевой и клеточный уровни исследования структурной организации плаценты с применением морфологических методов: гистологических, стереоморфометрических, иммуногистохимических с приложением комплекса клинических и инструментальных методов, позволяющих эффективно решать поставленные задачи. Объективность полученных результатов исследования подкреплена обширной выборкой исследуемого материала плацент ( $n=537$ ). Полученные данные были проверены применением программ Microsoft Excel XP и Statistica 7,0. Достоверность полученных данных подтверждена с помощью непараметрического критерия Kruskal-Wallis test. Для анализа линейной связи вычисляли коэффициент корреляции Спирмена. Достоверными считались различия при  $p<0,05$ .

### **Апробация работы**

Положения и материалы диссертации были доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Инновационные технологии в охране здоровья матери и ребенка», посвященной 135-летию ФБГУ «НИИ ОММ»

(Екатеринбург, 5-6 декабря 2012г.), где в рамках конкурса молодых ученых доклад был удостоен Диплома II степени; Всероссийской конференции с международным участием «Современные подходы в клинико-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека» (Санкт-Петербург, 2013г); семинаре с международным участием «Арктическая медицина, биология, экология» (Надым, 2013г.); Всероссийской научной конференции с международным участием «Экологические аспекты морфогенеза» (Воронеж, 2015г.); на заседаниях кафедры патологической анатомии и судебной медицины УГМУ МЗ РФ (2013, 2014, 2015, 2016гг.) и в рамках итоговой Государственной аттестации по завершению аспирантуры по специальности «Патологическая анатомия» (Екатеринбург, УГМУ июнь 2016г.), V Съезде Российского общества патологоанатомов (Челябинск, 2017г.).

### **Личный вклад автора**

Автором проработаны и обобщены современные данные литературных источников по данной теме. Проанализированы 5113 обменных карт беременных, историй родов, историй развития новорожденных, женщин - жительниц КС. В полном объеме проведены морфологические исследования всех плацент (макроскопические, гистологические, стереоморфометрические и иммуногистохимические) со статистическим обчетом данных и обобщением результатов исследований. В ходе работы автором были освоены метод стереоморфометрии и микрофотосъемки на современном цифровом оборудовании. Самостоятельно автором выполнено 90% работы над диссертацией.

**Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.**

### **Структура и объем диссертации**

Материал изложен на 118 страницах машинописного текста, иллюстрирован 36 рисунками, 9 таблицами, 2 схемами. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методик, трех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы. Библиография включает 237 источников (152 отечественных и 85 зарубежных публикаций).

### **Публикации и внедрение**

По теме диссертации опубликовано 19 работ, в том числе 4 статьи – в журналах, включенных в утвержденный ВАКом Перечень периодических изданий. Результаты исследования были внедрены в практическую работу патологоанатомического отделения ГБУЗ ЯНАО «Надымская ЦРБ». Полученные материалы исследования используются на кафедре патологической анатомии и судебной медицины УГМУ МЗ РФ при чтении лекций по дисциплине «Клиническая патологическая анатомия» и на циклах повышения квалификации для врачей-патологоанатомов Уральского федерального округа.

## **Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФОРМИРОВАНИИ АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ В ОРГАНИЗМЕ БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ СЕВЕРНЫХ ШИРОТ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

### **1.1 Современная демографическая ситуация в регионе ЯНАО: статистика и факторы, воздействующие на репродуктивный потенциал населения**

В современных границах России территории Крайнего Севера и приравненных к нему местностей составляют 64% общей площади (12 млн. кв.км.) с населением 11 млн. человек. Особенности метео-климатических характеристик делают северный регион зоной дискомфортных условий проживания человека, вызывая необходимость «встраивания» его в экосистему со множеством природных экстремальных факторов [24,46].

Человек всегда отличался способностью менять свою среду обитания и экологические условия в зависимости от собственных потребностей или запросов социума. КС в сравнении с другими регионами страны (СССР, а затем – России) испытал наиболее значительные изменения в социально-производственной сфере, что повлекло за собой глобальные демографические сдвиги.

ЯНАО является одной из территорий КС, в демографическом плане наиболее зависимых от происходящих социально-производственных процессов. В начале XX века в большинстве приполярных регионов страны численно преобладало коренное (аборигенное) население. В границах ЯНАО по переписи 1939г. общее количество ненцев составляло 13454 человека. В последующий период, начиная с середины тридцатых годов, отмечалось многократное увеличение численности населения округа за счет выходцев из других областей. Сначала это было результатом политической депортации населения в северные регионы, позже, в 70-90-х – следствием интенсивной нефтегазодобычи. К концу XX столетия население ЯНАО утроилось, составив 494844 человека. Однако в

этом увеличении доля прироста коренного населения была незначительна - 29694 человека. Наиболее интенсивно росло население городов, расположенных в зоне непосредственной разработки газовых месторождений – Надым, Новый Уренгой, Ноябрьск. Это позволяет отнести ЯНАО к наиболее урбанизированным регионам России [27,31,93]. К 2016г. численность населения ЯНАО составила 534104 человека.

На протяжении последнего десятилетия демографическая обстановка в ЯНАО формировалась под влиянием двух тенденций: продолжающимся положительным сальдо миграции и увеличением населения за счет естественного прироста - рождаемости [1]. Коэффициент рождаемости в 2016 году составил 15,4 на 1000 населения. По итогам 2016 года показатель рождаемости по ЯНАО (15,4‰) был выше, чем по РФ (12,9‰) и УрФО (14,2‰) на 19,4% и 8,5% соответственно [2,5].

Приведенные демографические показатели обусловлены такими факторами как преобладание молодого работоспособного населения с высокой занятостью в производстве, паритетное гендерное соотношение, где женщины составляют 50,4% (269,1 тыс. человек), из них фертильного возраста – 51,8%; низкий коэффициент смертности (5,2% против 12,9% по РФ в целом). Сказанное выше позволяет характеризовать ЯНАО как территорию КС с высоким репродуктивным потенциалом. В свою очередь, миграционные процессы в сочетании с новыми видами трудовой деятельности привели к формированию крайне неоднородного по ряду признаков населению ЯНАО. Это – и коренное население – ненцы, охотники и оленеводы, по-прежнему ведущие кочевой образ жизни в тундре; европейцы – уроженцы и мигранты, занятые в нефтегазовой отрасли и в инфраструктуре городов; временные работники вахтового труда [46].

Применительно к теме нашего исследования наиболее обоснованной выглядит научная методика подразделения населения КС на группы, разработанная отечественным морфологом А.П.Авцыным в 1985 году при изучении географической патологии [7]. Было предложено дифференцировать население Севера на две основные группы: коренное и приезжее, прибывшее на

Север из других регионов страны. На первый взгляд, в основу деления положен простой признак – место рождения. Однако, при характеристике групп в качестве основополагающего принципа – характер адаптации. У коренных жителей — это эволюционно сложившаяся, полноценная адаптация организма к экстремальным условиям Севера и экологически детерминированные гомеостатические реакции. У приезжих (в зависимости от временного отрезка начала жизни в условиях Крайнего Севера) – та или иная типовая стадия адаптации, отражающая определенный этап в ломке и формировании нового динамического стереотипа [8,9]. В группу приезжих были включены и уроженцы Севера – лица, родившиеся в семьях приезжего населения.

Сегодня в медицинской литературе, посвященной вопросам экологического воздействия климата на организм человека, для обозначения приезжего населения чаще используют термин "мигранты", заимствованный из демографических исследований. К мигрантам 1 поколения относят лиц, приехавших на исследуемую территорию из других регионов. Мигрантами 2 и 3 поколений – уроженцами - называются лица, родившиеся на указанной территории в семьях мигрантов 1 поколения. Для нас особый интерес представляют женщины–уроженки, которые включены в процесс воспроизводства населения, т.к. все фазы их репродуктивного периода и, прежде всего, беременность и роды, осуществляются непосредственно на данной территории. Указанная категория сформировалась в условиях северных широт в относительно близкий к сегодняшнему времени период (приблизительно в последние 25-30 лет). Поэтому данные, отражающие их репродуктивное здоровье, представлены в исследованиях крайне скудно.

## **1.2. Формирование адаптивных реакций организма в условиях северных широт и особенности их проявления у коренного населения и мигрантов**

Фундаментальным свойством живой материи является ее способность встраиваться в чужую для нее экологическую систему, т.е. адаптироваться к ней. Понятие «адаптация» является одним из ключевых в биологии и медицине, занимая переходное положение между состояниями здоровья и патологии [7,42,57,195]. Термин «адаптация» означает совокупность физиологических реакций, обеспечивающих приспособление строения и функций организма или его органа к изменению окружающей среды [24]. Адаптация, обеспечивая постоянство внутренней среды организма, осуществляет нормальную жизнедеятельность и трудовую активность человека в новых условиях существования, его способность к воспроизведению здорового потомства [10,110]. Здоровье человека формируется в результате сложного взаимодействия наследственно-конституциональных особенностей организма с природой и обществом, при этом имеет место географическая и этническая вариабельность нормы и патологии [11,142]. В случаях, когда ресурсы адаптации организма выходят за пределы его функционально-морфологических возможностей, развивается синдром дизадаптации, который по отношению к отдельному организму рассматривается как проявление географической патологии [145]. В ходе эволюции и естественного отбора под воздействием окружающей среды у коренного населения северных широт развились, а затем и генетически закрепились биологически целесообразные структурно-функциональные признаки приспособительного характера. Такой комплекс, включающий как конституциональные особенности, так и специфические метаболические реакции, направленные на поддержание гомеостаза, в экстремальных условиях КС получил название антропологический «арктический адаптивный тип» [16,24].

Из всех неблагоприятных климатогеографических факторов Севера наиболее экстремальным по воздействию на человека считается холод, а вызываемая им ответная реакция со стороны организма определяется как «холодовой стресс». В силу приоритетного холодового воздействия наиболее выраженные морфо-конституциональные особенности арктического типа

связаны с двумя разнонаправленными процессами – уменьшением теплоотдачи и увеличением теплопродукции. Приспособительные признаки, обеспечивающие снижение теплоотдачи, проявляются со стороны костно-мышечной системы и выражаются в изменении пропорций тела – наличием крупного цилиндрического торса с короткими конечностями и массивной мускулатурой, преобладанием плотных, обезвоженных тканей при высокой степени ороговения эпидермиса кожи, способностью к перераспределению кровотока между поверхностными и глубокими кровеносными сосудами. На холоде кожные сосуды периодически расширяются, и усиленный кровоток согревает кожные покровы, предохраняя их от обморожения. Увеличение теплопродукции происходит за счет интенсивных энергетических процессов и липидного обмена. Основной обмен может быть повышен на 13-30% в сравнении со стандартными нормами у жителей умеренного пояса. На клеточном уровне дополнительные резервы адаптации к холоду генетически закреплены в системе транспорта кислорода и субстратов окисления к митохондриям. Активация синтеза нуклеиновых кислот ведет к накоплению миоглобина в мышцах, увеличению количества дыхательных ферментов [7,16,63].

На уровне важнейших систем жизнеобеспечения – дыхательной и сердечно-сосудистой – приспособительные реакции реализуются в виде внутриутробного формирования «северного легкого», снижение проходимости мелких бронхов и большая проходимость крупных бронхов, и наличия «северной легочной гипертензии». Последняя обеспечивается эмфизематозно расширенными респираторным отделами в сочетании с хорошо развитыми подслизистыми сосудистыми сплетениями бронхов, посредством которых сбрасывается кровь из бронхиальных артерий большого круга кровообращения. Все вышперечисленное свидетельствует о том, что малый круг кровообращения в условиях КС испытывает значительное напряжение, сопровождающееся увеличением толщины миокарда правого желудочка, увеличение полости правого желудочка, и увеличение массы левого желудочка, за счет которых происходит хроническая перегрузка правых отделов сердца [40,99].

Дополнительное количество кислорода в зимнее время также достигается умеренным эритроцитозом и увеличением общего количества гемоглобина за счет укорочения срока жизни эритроцитов и «омоложения» клеточного ряда [23].

Транспорт и утилизация кислорода у коренных жителей КС усилены и в связи с богатой васкуляризацией головного мозга, миокарда, печени, скелетной мускулатуры, бурой жировой ткани и желез внутренней секреции. Периферическое сосудистое сопротивление не увеличено. Необходимый кровоток тканей обеспечивается в режимах относительной брадикардии и невысокого артериального давления. В пределах физиологической нормы и даже ниже стандартных величин оставались показатели пульса, минутного объема крови, амплитуда зубцов и интервалов ЭКГ. Гипотонический тип гемодинамики сохраняется даже у аборигенов пожилого возраста [133, 182].

Впервые фазность в формировании ответной реакции организма на раздражители была продемонстрирована работами канадского ученого Г.Селье по теории стресса [109]. А.П. Авцын, изучая приспособительные процессы у мигрантов в условиях КС, на основании определения в динамике функциональных показателей четырех основных систем организма, дал характеристику трех фаз адаптивного процесса. Важно отметить, что продолжительность каждой фазы у конкретного индивидуума может «укладываться» в разные промежутки времени от начала пребывания на Севере:

1. Стадия адаптивного напряжения (первые 3-6 мес. пребывания на КС). Характеризуется увеличением основного обмена, но без достижения адекватного температурного гомеостаза, доминируют вазоспастические реакции. Развивается "циркумполярный гипоксический синдром", сопровождающийся усилением перекисного окисления липидов. Наблюдаются скрытая или явная дыхательная недостаточность, увеличение минутного объема дыхания, снижение жизненной емкости легких, гипертрофия правого желудочка сердца, повышение систолического давления в легочной артерии. Развивается тканевая и дыхательная гипоксия с метаболическим ацидозом [7,57,120,191];

2. Стадия стабилизации (с 6-8 мес. до 2-3 лет). Характеризуется переходом от чрезмерного напряжения систем жизнеобеспечения к более экономичному режиму работы, функциональные показатели сохраняют вариабельность;

3. Стадия адаптированности (от 3-4 до 10-15 лет). Формируются новые границы гомеостаза. Стабилизируются основные показатели систем жизнеобеспечения на оптимальном уровне, достигая адаптационного плато. Ослабевают признаки дыхательной недостаточности с сохранением напряженности в функционировании дыхательного аппарата [42].

Использование функциональных резервов организма мигранта часто ограничивает диапазон его КПП, что характеризуется окислительным стрессом, недостаточностью детоксикационных процессов и функций барьерных органов, развитием «северного» типа метаболизма, «северной» тканевой гипоксией, иммунной недостаточностью, гиперкоагуляцией крови, полиэндокринными расстройствами, регенераторно-пластической недостаточностью, нарушением репродуктивной функции [57,60,75,121]. Со стороны ЦНС развивается функциональная диссимметрия межполушарных взаимоотношений головного мозга, присоединением синдрома психоэмоционального напряжения [38,97,140].

Наиболее часто встречающееся у мигрантов нарушение сердечно-сосудистой системы в формате вегето-сосудистой дистонии, рассматривается как проявление диадаптации, к которой применимо название – «северная» кардиоангиопатия [7]. Отмечена ранняя манифестация артериальной гипертонии с развитием ранней хронизации. «Северный» вариант гипертонической болезни у мигрантов приобретает характер быстротечного, более злокачественного течения. Характеризуется утренним и вечерним подъемом артериального давления, преобладающих по амплитуде, и у 83,3% лиц не происходит ночного снижения показателей артериального давления [105]. Морфофункционально характеризуется ранним дефицитом структурных резервов сосудистой стенки, снижением резервного объема левого желудочка (гиподинамия левых отделов сердца), гипертонией, как в большом, так и в малом кругах кровообращения. Каскад ангиопролиферативных реакций приводит к ремоделированию

сосудистого русла с развитием гипертрофии сосудистой стенки [7,48]. Так же исследователями в группе мигрантов отмечена смена типа энергетического обмена с углеводного на липидный, раннее развитие дислипидемии, повышение уровня сахара и жирных кислот в крови, что способствует раннее истощение КПП сердечно-сосудистой системы. Данный каскад изменений ведет к развитию сосудистых катастроф головного мозга и миокарда в более раннем возрастном диапазоне, чем в условиях средних широт [21,30,87].

В настоящее время мало изученной в плане морфофункциональных перестроек организма остаётся популяция уроженцев. В наблюдениях на бытовом уровне подчеркивается их хорошая холодовая устойчивость и работоспособность. Учитывая, что уровень работоспособности в экстремальных условиях среды рассматривается специалистами как один из важных интегральных показателей адаптации, то есть основания полагать, что данного типа населения адаптация в условиях КС находится на высоком уровне [7]. Данные показатели адаптации могут быть объяснены процессами адаптации в онтогенетическом периоде развития системы, когда воздействие стрессирующего фактора ведет к генетической трансформации системы, с последующими морфофункциональными изменениями системы, направленные на подбор оптимальных вариантов развития и функционирования [39].

Изучение и сравнительная оценка среднестатистических морфофизиологических показателей систем жизнеобеспечения уроженцев и коренных жителей показали наличие у них конвергентного типа адаптивных перестроек, закрепленного на уровне гено-фенотипических механизмов и формирование региональной «нормы» реакции [6,74,91,141]. Однако, до сих пор спорным остается само определение нормы для жителей КС, так как одновременное существования населения с различными адаптивными морфотипами не позволяет выработать универсальный стандарт [35,75,86,127,128].

### **1.3. Состояние репродуктивного здоровья и механизмы адаптации репродуктивной функции женщин в условиях Крайнего Севера**

В странах со сложными климато-географическими условиями социально-демографические проблемы носят особенно актуальный характер. Здесь среди научных исследований в области акушерства и перинатологии приоритетным становится изучение вопросов экологической репродуктологии. Ее основные принципы были сформулированы отечественными исследователями исходя из базового положения о том, что репродуктивная система женщины высокочувствительна к воздействию неблагоприятных факторов среды любого происхождения [14,15,89,144]. В формировании экологически зависимой патологии репродуктивной системы преобладают общие патологические нарушения, развивающиеся на всех уровнях структурной организации – генетическом, молекулярном, клеточном, тканевом, органном, системном [47,65,66]. Клинические и функциональные нарушения имеют значительное сходство с последствиями воздействий разнообразных природных и антропогенных факторов и носят неспецифический характер. Возникающие расстройства у женщин выражаются в высокой частоте нарушений менструально-овариального цикла, рост показателей бесплодия, эндометриозов, осложнение течения беременности, родов. Стресс-обусловленные дизадаптивные расстройства, включая окислительный стресс, повышение уровня кортизола и дисбаланс тиреоидных гормонов, нарушения северного типа метаболизма являются патогенетическими факторами риска нарушений репродуктивной функции женщин на Севере [111,115].

Экологически зависимые изменения в репродуктивной сфере женщины развиваются трехфазно. Исход беременности и родов, «судьба» плода и новорожденного зависят от того, в какой фазе адаптации к агрессии окружающей среды наступила беременность и протекала большая часть развития плода:

1-я фаза – острой дизадаптации (продолжительностью около 3 лет проживания в зоне экстремальных воздействий). Характеризуется

возникновением острых нарушений репродуктивной функции, проявляющихся недостаточностью половых гормонов и их дисбалансом. Во время беременности – невынашиванием, угрозой преждевременных родов, высокой частотой преэклампсии;

2-я фаза – хронической субкомпенсации (от 3 до 10 лет). Сопровождается улучшением показателей репродуктивного здоровья в результате формирования более высокого уровня адаптации организма женщины к новым условиям;

3-я фаза – декомпенсации (более 10 лет). Сопровождается истощением адаптационных возможностей репродуктивной системы; во время беременности и родов – множественными осложнениями.

В ряде исследований применительно к женскому населению КС констатируется, что репродуктивный гомеостаз в этих условиях находится в состоянии чрезмерного напряжения, что приводит, в свою очередь, к преждевременному истощению его функций и увеличению уровня акушерской патологии [71,130,131,137].

Долговременные адаптивные реакции репродуктивной системы в условиях КС, сформированные на уровне генотипа у представительниц коренных народов, связаны, прежде всего, с воздействием фотопериодичности. Световой режим и репродуктивные функции находятся в прямой коррелятивной взаимосвязи. Гормональный профиль претерпевает наибольшие трансформации в период смены «градиента» светового фактора[62]. Мелатонин – гормон фотопериодичности, вырабатываемый эпифизом в темное время суток, играет ключевую роль в регуляции содержания половых гормонов, эструса, полового созревания, синхронизации овуляции и стероидогенеза в гонадах. Его воздействие угнетает секрецию гонадолиберина гипоталамусом и гонадотропных гормонов передней долей гипофиза. В условиях полярной ночи его рассматривают как адаптоген, обеспечивающий на тканевом уровне защиту гормонпродуцирующих структур яичников от повышенной концентрации гонадотропинов. С его воздействием связывают и характерные механизмы сезонных биоритмов в репродуктивной сфере у женщин коренных национальностей [17,36,41].

Исследователями установлено, что для аборигенок Севера характерно запаздывание становления гормональной регуляции репродуктивной системы. Так, физиологической «нормой» является позднее установление менархе у девочек: эвенок – 13,2 года, довганок – 13,8 лет. Это касается и более позднего формирования у них двухфазного менструального цикла. Для этого контингента также характерно формирование своеобразного адаптивного варианта функционирования антиоксидантного статуса системы крови по сравнению с девочками-европеоидами [9,64].

У женщин малочисленных народов, проживающие в республике Якутия, чей статус может быть сопоставлен с коренными жительницами ЯНАО, были установлены региональные особенности габаритного и компонентного состава тела, положительно влияющие на течение беременности [35]. Исследования репродуктивного здоровья у женщин коренной национальности северных районов Красноярского края, ведущих кочевой образ жизни, выявили, что частота самопроизвольных выкидышей, медицинских аборт, эктопической беременности, экстрагенитальной патологии здесь ниже, чем в группах коренных «оседлых» женщин и мигранток [51]. В популяции хантов, сохраняющих традиционный образ жизни (оленеводы, охотники), частота спонтанного аборта и бесплодия не превышает 1,0%. Коэффициент рождаемости у коренных народностей ХМАО по данным 2016 года составил 23,4%. По высоте показателей он сопоставим с уровнем рождаемости у аборигенов Канады (в 1,5 раза выше показателей не-аборигенов этой страны), что находят объяснение в раннем репродуктивном дебюте: первые и повторные роды осуществляются в группе юных и молодых – до 18 лет [8,153].

При высоком коэффициенте рождаемости у женщин коренных национальностей во время беременности они подвержены ряду заболеваний. Превалирующей нозологией, отягощающей течение беременности, является гипохромная микроцитарная анемия (41,9%) железodefицитного типа [119]. Ее возникновение обусловлено многофакторным компонентом. Традиционно-этнические особенности: многорождение, длительная лактация, совмещение

лактации с последующей беременностью, одновременное вскармливание более одного ребенка. По данным ряда авторов сочетание анемии и многорождения имеет кумулятивный негативный эффект на развитие плода, нарушается сосудистая адаптация при беременности, приводящая к плацентарной несостоятельности [106]. Социально-экономическими факторами – низкие доходы на одного члена семьи, уход от традиционного типа питания и его невысокая энергетическая ценность. Экологические факторы – избыточное поступление марганца в организм, который нарушает процесс всасывания железа в кровяное русло и конкурирует с медью в процессах кроветворения. Второй по частоте регистрации были болезни мочеполовой системы 22,6%. В 9,6% регистрировались отеки, протеинурия и гипертензия, обусловленные течением настоящей беременности [3,13].

В исследованиях зарубежных специалистов по сходной проблематике на материале анализов репродуктивного здоровья эскимосок, метисов и северных индейцев, проживающих в северных регионах мира: (Канада: Северный Квебек, Аляска, Гренландия), приводятся сведения о его негативной качественной стороне. Акцент делается на этиологических факторах социального происхождения [154,155,173]. В качестве основных причин риска беременности и родов у аборигенок названы употребление алкоголя, курение, распространение урогенитальных инфекций, низкий образовательный и экономический уровень, малодоступность преродового патронажа и узкоспециализированной неонатальной помощи [178,186,197]. Определен высокий риск младенческой смертности от врожденных аномалий, синдрома внезапной смерти и инфекционной патологии новорожденных. [198-200,202,210,224,232].

У женщин – мигранток, проживших в условиях КС непродолжительный период, одновременно отмечалось снижение уровня и соматического и репродуктивного здоровья. С началом беременности в северных условиях они испытывают необходимость бивалентной адаптации – и к неблагоприятным климатическим факторам, и, собственно, к гестации. В качестве своего рода

«платы за адаптацию» развивается недостаточность репродуктивного гомеостаза центрального типа [104,134,135].

Отмечена четкая связь увеличения числа осложнений беременности и родов в зависимости от возраста женщин на момент переезда на Север. Наиболее неблагоприятным сроком для переезда определен период полового созревания, с регистрацией наибольшей частоты позднего менархе, нарушение менструально-овариального цикла, установление нормального двухфазного овариально-менструального цикла только в 18-19 лет. В последующем, с увеличением длительности северного стажа растет доля вариантов 21-23 и 30-35 дневных менструальных циклов с резким снижением доли «оптимальных» 28 дневных циклов [114,126].

Комплексная оценка физиологических показателей мигранток субарктического региона свидетельствует о том, что даже физиологическая беременность протекает на фоне длительного напряжения механизмов адаптации, возрастает потребность ресурсного обеспечения энергодефицитного состояния, наблюдаются преимущественно однотипные «северные» метаболические реакции [147].

Показательны результаты наблюдений среди мигранток по такому осложнению беременности, как невынашивание, частота которого здесь выше, чем в Европейской части РФ и в среднем по России ( $12,5 \pm 0,5$ ). В зависимости от фазы адаптации к условиям КС наблюдаются следующие изменения. Самый высокий показатель регистрировался в 1 фазе (острая дизадаптация). Преждевременные роды и выкидыши наблюдаются у них чаще в 1,5-2 раза, чем у местных жительниц [69]. Во 2 фазе (хронической субкомпенсации) встречаются нарушения механизмов клеточного звена иммунитета с последующими патологическими изменениями функции гемостаза и биофизического профиля матери и плода [71]. В 3 фазе регистрируется высокий процент угрозы прерывания беременности, развития внутриутробной гипоксии плода, аномалии родовой деятельности [146].

Наличие особенностей состояния репродуктивного здоровья у разного контингента женщин КС, к тому же находящихся в разных социально-бытовых условиях к моменту гестации требует проведение дифференцированного подхода к осуществлению предгравидарной подготовки.

#### **1.4 Морфофункциональная характеристика фетоплацентарной недостаточности, морфологические проявления в условиях Крайнего Севера**

Современные исследования в области перинатальной медицины уделяют плаценте ведущую роль в пролонгации наступившей беременности и развитии жизнеспособного плода. Многофункциональная деятельность плаценты реализуется, в первую очередь, посредством формирования КПР сосудистого характера [37,159,181,185,194]. При физиологическом течении беременности КПР реализуется в пределах нормы компенсации. При патологически развивающейся беременности для них характерно первоначальное напряжение с последующим истощением.

Для характеристики морфофункциональных изменений в фетоплацентарном комплексе (ФПК) в условиях патологии как среди клиницистов-акушеров, так и патологоанатомов широко используется понятие плацентарной недостаточности (ПН). ПН определяется как острый или хронический клинко-морфологический симптомокомплекс, возникший как результат сочетанной реакции плода и плаценты на различные нарушения состояния материнского организма [80].

Плацентарная недостаточность (ПН) – клинический синдром, который обусловлен морфологическими и функциональными изменениям в плаценте, в результате которых нарушаются все ее функции: транспортная, трофическая, антитоксическая, эндокринная и метаболическая. Проблема дисфункции плаценты находится в фокусе внимания специалистов и подвергается всестороннему изучению на протяжении нескольких десятилетий. Известно, что ПН осложняет каждый третий случай акушерской и экстрагенитальной патологии

и является основной причиной нарушений состояния плода во время беременности. В частности, с ПН связаны внутриутробная гипоксия, синдром задержки роста плода, интранатальные повреждения плода и перинатальные осложнения [29,52]

На современном этапе ПН рассматривают как клинический синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в плаценте и нарушениями компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих функциональную полноценность органа [45,98].

В настоящее время отсутствует единая классификация клинкоморфологических форм ПН. Принимались попытки разграничивать ее по этиологическому принципу с выделением эндогенных и экзогенных иницирующих факторов, исходя из времени возникновения и длительности течения – первичная и вторичная ПН по степени выраженности компенсации: компенсированная, субкомпенсированная и декомпенсированная [37,58,102,137].

Значительным этапом в совершенствовании методологического подхода по углублению содержательного аспекта классификации стали работы А.П.Милованова с соавторами (1999г.). Ими были введены понятия ранней эмбриоплацентарной недостаточности и ПН во II и III триместрах с уточнением отдельных форм исходя из действий ведущих нарушений в системе кровообращения [77].

По мнению части авторов, наличие жизнеспособного и здорового плода свидетельствует о вполне благоприятных условиях внутриутробного развития, что исключает клинически значимую структурно-функциональную недостаточность плаценты. В этих случаях уместно использовать понятие плацентарной дисфункции [37].

Сидорова И.С. с соавт. (2005г.) предложили с позиций акушеров-гинекологов классифицировать хроническую ФПН исходя из состояния КПР плаценты. На начальном этапе повреждения ФПК и формирования фето-плацентарной недостаточности в плаценте КПР усиливаются и возникают новые. Это обеспечивает на определенный период функциональную активность ФПК.

Первоначальные нарушения развития плода могут быть слабо выражены, поскольку неповрежденные участки плаценты компенсируют начавшуюся патологию. Указанный вариант, при котором нормальные росто-весовые показатели и оценка по шкале Апгар, но есть осложнения течения беременности и родов, характеризует компенсированную форму ФПН. Субкомпенсированная форма ФПН устанавливается при предельном напряжении КПП, которые практически уже исчерпаны, что не позволяет адекватно развиваться беременности и плоду, и ведет к задержке внутриутробного развития. Декомпенсированная ФПН отмечена необратимыми морфофункциональными нарушениями в ФПК, что ведет к выраженной ЗВУР плода и его внутриутробной гибели [112].

Ряд приведенных классификаций используют в качестве диагностических критериев не только клинико-морфологические показатели, но и данные УЗИ-диагностики. На сегодня инструментальный метод, по своей информативности наиболее приближенный к морфологическим исследованиям, является ультразвуковая диагностика (УЗИ). Использование данного метода в антенатальный период позволяет дать объективную оценку состоянию ФПК на основании определения соответствия параметров фетометрии гестационному сроку, локализации и структуры плаценты, количества околоплодных вод и др. Большое значение при УЗИ с целью верификации ПН придается оценке степени зрелости плаценты. Важнейшими эхографическими критериями преждевременного созревания плаценты в III триместре становится обнаружение 2-й степени зрелости (до 32 нед.) и 3-й степени (до 36 нед.). Морфологическими маркерами ХПН являются патологическая незрелость ворсин и маловодие. Даже при наличии признаков относительного маловодия отмечается увеличение частоты ЗВУР [85,160,205].

Характер маточно-плацентарного кровообращения устанавливается посредством проведения доплерометрии с последующим вычислением ряда информативных индексов [50,113,156,157,163,204]. Важным преимуществом доплерометрии перед другими методами является возможность прогнозирования

осложнений в III триместре на основании оценки кривых скоростей кровотока в маточных артериях [188]. Для развившейся ПН характерен высокорезистентный кровоток с нарушением кривых скоростей в динамике [26,76]. В условиях Крайнего Севера формированию признаков хронической плацентарной недостаточности и развитию ЗРП у женщин с акушерскими осложнениями и экстрагенитальными предшествуют нарушения гемодинамики в системе мать-плацента-плод к III триместру беременности после завершения второй волны инвазии цитотрофобласта. Прогностически неблагоприятным является доплерометрически верифицированное снижение маточноплацентарного кровотока до 28 недель беременности [107].

Функциональные проявления ПН в значительной степени зависят не столько от тяжести альтерации структур плаценты под действием стресс-факторов, сколько от характера и степени выраженности КПП [161]. Из компенсаторно-приспособительных процессов, реализуемых на отдельных уровнях структурной организации человека как биологического объекта, в целом лежат следующие четыре реакции: изменение количества активно функционирующих структур из числа имеющихся в норме; интенсификация обновления структур; усиление новообразований (гиперплазия) структур; адаптивная перестройка ферментных систем и «путей» метаболизма [108].

Для нормальной плацентации характерно внедрение цитотрофобласта в стенку матки. В результате такой инвазии клетки цитотрофобласта отмечаются как среди гладкомышечных клеток, так и среди эндотелиоцитов спиральных артерий матки, что запускает процессы ремоделирования ветвей маточных артерий в специфические маточно-плацентарные сосуды [151].

Адаптивная перестройка «путей» метаболизма начинается с первых недель беременности при внедрении бластоцисты в эндометрий матки, которое сопровождается трансформацией спиральных артерий. В результате пропитывания белками плазмы стенок сосудов они уплотняются и утрачивают способность изменять свой просвет под действием вазоконстрикторов, что способствует низкому сопротивлению крови в системе маточно-плацентарных

артерий с резким увеличением кровоснабжения растущего плода [149,170,189,219,221,228]. Ремоделированные спиральные артерии формируют соустья с межворсинчатым пространством плаценты, а расширенные радиарные артерии обеспечивают последовательное увеличение потока материнской крови к плацентарному барьеру [83]. Процесс цитотрофобластической инвазии, регулируемый широким спектром цитокинов, включающим факторы роста и протоангиогенные факторы, является ведущим механизмом, обеспечивающим взаимоотношения между эмбрионом-плодом и организмом матери на уровне маточно-плацентарной области [168,208,211-214,220,232,236]. Именно нарушение инвазии трофобласта приводит к недостаточной перестройке спиральных артерий, приводящей к меньшему поступлению материнской крови в плаценту и соответственно формированию маточно-плацентарной гипоксии [28]. Нарушения этого механизма становятся одним из первых пусковых моментов в развитии ПН, что сопровождается редукцией плацентарного кровотока, задержкой ангиогенеза и нарушением дифференцировки структур плаценты [54,61,81,82,100,124].

Приспособительные реакции непосредственно в плаценте развиваются по трем основным направлениям – сосудистому, гормональному и иммунологическому. При этом исследователи обращают внимание на сходство морфологического субстрата КПП в плаценте, как в норме, так и при патологическом течении беременности. Отличия выявляются лишь в степени их выраженности и распространенности [34,53,92,169].

Одним из важнейших проявлений сосудистых КПП плаценты на уровне ворсинчатого дерева является васкуляризация ворсин. Его морфологическим субстратом становится плодовое русло терминальных ворсин (ТВ) как главный компонент плацентарного барьера. Реализация КПП на этом уровне становится приоритетной. В условиях даже минимального повреждающего воздействия в ТВ плацент развиваются КПП четырех типов, различной степени выраженности. К проявлениям реакций 1 типа относят увеличение объемной доли трофобласта и капиллярного русла. Эффективность данного процесса зависит от способности раскрытия резервных капилляров с гипervasкуляризацией концевых ворсин по

типу ангиоматоза. Реакция 2 типа проявляется в увеличении плотности ЦТФ ядер в синцитиальных почках. Реакция 3 типа – гиперкапилляризация ТВ и истончение плацентарного барьера за счет образования СКМ. К 4 типу относят уменьшение объемной плотности соединительной ткани ТВ и увеличение площади синцитиальных почек [104].

При сочетании указанных реакций на конец физиологически протекающей беременности приходится увеличение числа синцитио-капиллярных мембран (СКМ) с 20-30% до 40-60% всех ТВ. Это сопровождается истончением эпителиального покрова ворсин в области СКМ и образованием в ТВ синцитиальных почек.

Недоразвитие ТВ в связи с незрелостью плаценты ограничивает пределы КПР в III триместре беременности. При нарастающей функциональной нагрузке к компенсаторным изменениям терминальных ворсин присоединяется образование новых ворсин с появлением незрелых (мезенхимальных) форм, что создает картину диффузной гиперплазии терминальных ворсин с очагами диссоциированного созревания ворсин. При максимально выраженных гиперпластических изменениях ворсинчатого дерева в формировании зачатков ворсин начинают принимать участие не только промежуточные дифференцированные ворсины (ПДВ), но и ствольные ворсины, на поверхности которых появляются множественные синцитиальные выросты [37].

Реакциями компенсации недостаточности материнско-плодовой гемодинамики становятся расширение МВП, сопровождающееся ускорением в нем кровотока. Однако этот процесс возможен лишь при условии снижения конвергенции и конгломерации ворсин при отсутствии в МВП клеточных островков [54].

Нарушения в становлении и развитии КПР могут быть обусловлены поломками в реализации двух основных механизмов развития сосудов – васкулогенеза (образование и развитие кровеносных сосудов *de novo* из мезодермальных клеток-предшественников) и ангиогенеза (создание новых сосудов из уже существующих сосудистых структур) [122-

124,138,165,174,206,217,218]. Сочетаясь, два эти процесса не только формируют сосудистое русло плаценты, но и, динамически изменяясь в процессе развития беременности, обеспечивают циклический ангиогенез [32,33,73,118,158,166,216]. Их действия регламентируются проангиогенными и антиангиогенными сосудистыми факторами [167,179,192,196,207,223,227]. Известно около 20 факторов, стимулирующих рост сосудов (белки семейства сосудисто-эндотелиальных факторов, такие как фактор роста плаценты (PIGF или ФРП), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF или СЭФР), bFGF (фактор роста фибробластов) и их рецепторов (pСЭФР -1, -2 и -3). Установлено также около 30 факторов-ингибиторов [44,103,171,172,193,203,209,229,237].

Функциональное действие одного из ведущих факторов роста VEGF в начале беременности способствует ремоделированию спиральных артерий, осуществляя контроль всех стадий ангиогенеза. Данный фактор участвует в формировании первичных эндотелиальных трубок и увеличивает продолжительность эндотелиоцитов [101]. При пролонгации беременности обеспечивает увеличение объема трофобласта и кровеносных сосудов, что приводит к позитивному увеличению площади обменной поверхности плодовой части плаценты. При токсическом или гипоксическом воздействии VEGF ингибирует апоптоз эндотелиальных клеток, способствуя их выживанию. В то же время, уменьшение содержания VEGF приводит к нарушению формирования сосудистого русла в плаценте, следствием чего является гипоксия и инициализация развития ПН [70,180,184,187,201,222].

Реакция антиангиогенных факторов является неотъемлемой частью нормального ангиогенеза. В результате «молекулярного диалога» возникающего в процессе васкуляризации, продукция ингибиторов служит сдерживающим фактором для избыточной инвазии клеток трофобласта, а также препятствием для дальнейшего развития сосудистого русла и формирования васкуляризованных участков тканей, подвергшихся патологическим изменениям [90,95,177,215,226,233].

Таким образом, для нормального развития и функционирования плаценты важно равновесие между различными механизмами ангиогенеза, а так же баланс между процессами ангиогенеза и апоптоза, которые поддерживаются соотношениями проангиогенных и антиангиогенных факторов, секретируемых как самими эндотелиальными клетками, так и клетками микроокружения [116].

Дисбаланс между проангиогенными и антиангиогенными факторами наиболее характерен для инициализации ПН [175,183,230,234]. Отмечено, что с утяжелением ПН увеличением степени СЗРП плода этот дисбаланс усугубляется в сторону нарастания антиангиогенных факторов роста и уменьшения проангиогенных [67].

Таким образом, на сегодня применительно к ворсинчатому дереву основные ИГХ-исследования направлены на уточнение процесса ангиогенеза посредством определения эндотелиального и плацентарного факторов роста, а также их рецепторов [56]. Однако, выявление взаимосвязи индексов пролиферации и степени васкуляризации, определяемых при анализе экспрессии маркеров Ki-67 и CD34, представляется одним из перспективных направлений изучения морфофункционального состояния ворсинчатого дерева.

Наиболее ранние из опубликованных данных по морфологическому изучению ФПК у женщин-мигранток КС были получены Н.И. Цирельниковым (1979). Им были определены и сопоставлены органомерические и гистохимические показатели плацент. Автором были определены признаки нарастания количества и площади капилляров хориальных ворсин в группах женщин в период проживания до 2 лет и свыше 6 лет. Данные изменения расценены как активизация метаболических процессов между организмом матери и фетоплацентарной системой. Было установлено нарастание ППК за счет уменьшения весовых показателей плодов. По мере увеличения продолжительности проживания в условиях КС (более 6 лет) автором определен эффект «слипания» ТВ, ведущее к образованию обширных конгломератов, нарастание величины плазменно-ядерного отношения и гипертрофия

цитоплазматического компонента синцитиотрофобласта, что свидетельствует о хронической гипоксии плода [143].

А.П. Миловановым с соавт. (1987г.) морфометрическим методом были исследованы плаценты женщин коренных народностей Крайнего Севера при неосложненной доношенной беременности. Органометрические показатели констатировали увеличение массы плаценты ( $470,8 \pm 32$ г), площади материнской поверхности ( $235,4 \pm 21$ см<sup>2</sup>), а также ППК ( $0,15 \pm 0,03$ ). Удельный процент макроскопических очагов поражений плаценты был значительно ниже, чем в группе женщин средней полосы ( $2,7 \pm 0,4$ ). Увеличение объема компонентов ворсинчатого дерева осуществлено за счет сосудистого русла (на 164,0%), при небольшой тенденции увеличения стромы ворсин, что расценено, как своеобразная компенсаторная реакция. Увеличение ППК обеспечивалось в основном за счет прироста органомерических показателей плаценты при условии минимизации массы новорожденных [78]. Идентичные данные по увеличению ППК за счет уменьшения веса новорожденных в последующем получены исследователем Сухановым С.Г. (1993г) при исследовании фето-плацентарного комплекса женщин в условиях Европейского Севера, рассматривая указанную особенность, как следствие проявления адаптивной перестройки плацент у коренных жительниц Крайнего Севера [125].

Конкиева Н.А. (1999г.) исследовав плаценты женщин – северянок при нормально и патологически протекающей беременности, определила региональные особенности плаценты: масса и объем плацент женщин-северянок при нормальном течении беременности превышает среднеширотную норму. Отмечено уменьшение общего количества ворсин на 1,8 сравнению с региональной нормой и в 1,41 по сравнению со среднеширотными показателями. Так же определено снижение общего диаметра ворсин с преобладанием мелких структур. При неосложненном течении беременности общее количество ворсин с сосудами в 2,31 раза ниже среднеширотных данных, а при ПН снижение достигает в 3,13 раза. Так же отмечается снижение количества ворсин с синцитиальными почками, и образование синцитиокапиллярных мембран.

Реакция сосудов ТВ при неосложненной беременности сначала носит компенсаторный характер в виде увеличения их числа и площади, перемещения капилляров к периферии ворсин [65].

Характеризуя макро- и микроанатомию плаценты при физиологической 40-недельной беременности у приезжих женщин и женщин - уроженок 2-3 поколений в условиях г. Магадана, Шуберт Е.А. (2004г.) определила, что в зависимости от «северного стажа» происходит уменьшение массы плаценты. Наименьшие показатели определены в группе уроженок ( $426,9 \pm 2,3$ ). Разброс величин ППК отмечен в пределах 0,13-0,18. При микроскопическом исследовании отмечено увеличение синцитиальных узлов, чем в контрольной группе плацент средней полосы, увеличение васкуляризации ворсин с развитием внутриворсинчатой и параваскулярной сосудистой сети, с формированием артерио-веноулярных анастомозов. Параллельно данным изменением определялись участки с недифференцированными ворсинами, с центрально расположенными сосудами. Данные признаки автор оценила как компенсаторно-приспособительную реакцию плаценты на действие экстремальных факторов Севера. Во всех группах женщин - северянок при патологической беременности, осложненной развитием ПН, автором были отмечены признаки выраженной морфофункциональной гетерогенности плаценты: увеличение ППК 0,19-0,20 за счет гипотрофии плода, большое количество красных и белых инфарктов плаценты. При микроскопическом исследовании отмечено преобладание ворсин со спавшимися сосудами, кровоизлияния в МВП, некротические изменения синцитиотрофобласта, выраженное обызвествление, наличие обширных атрофических участков, что свидетельствует о нарушении плацентарного кровообращения [152].

Таким образом, на современном этапе перед исследователями встает проблема систематизации определения особенностей формирования и проявлений сосудистых реакций плаценты, вопросы адаптации сосудистого русла ворсин, характер ремоделирования фетальных сосудов плацент в условиях гипоксии [101] с последующей экстраполяцией на течение беременности, родов и раннего

неонатального периода новорожденных в норме, так и при патологическом течении беременности.

## Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для изучения послужил комплекс показателей функциональной системы «мать-плацента-новорожденный», рассматриваемые в разрезе результата воздействия экстремальных природных факторов КС. Выбор плаценты в качестве приоритетного объекта для исследования обусловлен ее особой чувствительностью к повреждающим воздействиям неблагоприятных средовых факторов и выраженностью в ней сосудистых реакций [20,66].

Перспективное когортное исследование было проведено в период 2011-2015 гг в рамках прохождения обучения в аспирантуре, по направлению подготовки 30.06.01 "Фундаментальная медицина" на базе кафедры патологической анатомии судебной медицины ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ, г. Екатеринбург. На первом уровне исследование выполнялось на базе патологоанатомического отделения ГБУЗ ЯНАО «Надымская ЦРБ», г. Надым, Ямало-Ненецкий АО (главный врач Калиберда Н.И.).\* Углубленный морфологический анализ плацент с использованием методов стереоморфометрии осуществлялся в на базе кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ, г. Екатеринбург, заведующий кафедры – д.м.н., профессор Гринберг Л.М.

\* ГБУЗ ЯНАО «Надымская ЦРБ» – центральная многопрофильная больница 2 уровня с фондом 440 коек круглосуточного пребывания. В 2015 году численность прикрепленного населения г. Надыма и Надымского района, расположенного на площади 99792,4 км<sup>2</sup> составила 64172 человека. В структуру ГБУЗ ЯНАО «Надымская ЦРБ» входит централизованное патологоанатомическое отделение, производящее морфологическое исследование секционного, операционного и биопсийного материала в количестве 4200 случаев в год, из числа которого 800 случаев исследования плацент, доставляемых из родильного отделения больницы.

## **2.1. Методология отбора материала для исследования и формирования групп**

На предварительном этапе материалом для исследования послужил скрининговый морфологический анализ 5113 плацент, полученных от женщин, проживающих в условиях КС. Были определены критерии отбора материала.

Критерии включения:

- женщины – жительницы КС со сроком проживания от 12 месяцев до наступления гестации;
- доношенная беременность в сроке гестации 37-40 недель, завершившаяся живорождением;
- клинко-морфологически верифицированная ХПН;
- роды через естественные родовые пути;
- наличие данных клинко-инструментальных методов наблюдения и обследования беременных и их новорожденных;

Критерии исключения:

- соматическая патология в стадии декомпенсации;
- возраст роженицы менее 16 лет и старше 40 лет;
- многоплодная беременность;
- беременность в результате вспомогательных репродуктивных технологий;
- острая ПН;
- хроническая ПН (декомпенсированная форма);
- наличие отягощающих факторов: курение, наркомания, алкоголизм.

После распространения критериев включения и исключения на весь первоначальный массив плацент из общего числа были отобраны 537 плацент (10,5%). Далее основным принципом деления отобранного материала на группы стала длительность проживания женщины в условиях КС.

I группа – плаценты от женщин –мигранток. К данной категории отнесены женщины «пришлого» населения, мигрировавшие в регион из других, «не

северных» территорий, и проживающие на КС от 12 и более месяцев до наступления гестации (318 наблюдений);

II группа – плаценты от женщин, не относящихся к категории коренных жительниц, но родившихся в семьях мигрантов, и проживающих постоянно в условиях полярного климата. Группа обозначена уроженки (110 наблюдений);

III группа– плаценты от женщин коренных малочисленных народов Севера (коренные жительницы), родившихся, и постоянно проживающих в условиях полярного климата (109 наблюдений).

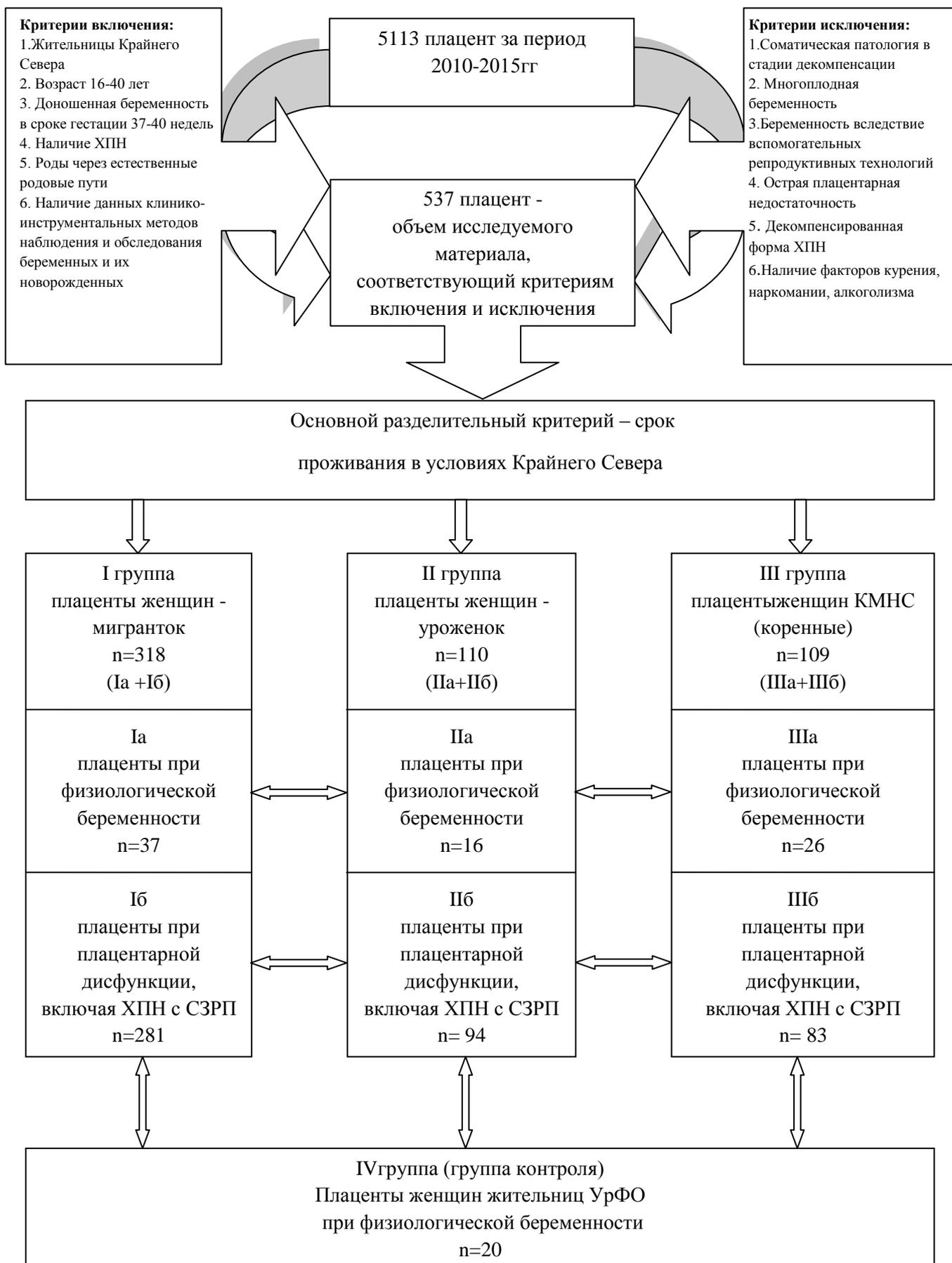
К IV группе исследования – группе контроля были отнесены плаценты от женщин - жительниц Уральского региона (г. Екатеринбург) с физиологической беременностью, проживавшие в средних широтах, и, таким образом, не испытывавшие неблагоприятных влияний КС (20 наблюдений) [148].

В дальнейшем в каждой из первых трех групп плаценты были распределены по признаку соответствия:

- морфо-клинической норме (физиологическая доношенная беременность с рождением здорового ребенка;
- плацентарной дисфункции, включая хроническую плацентарную недостаточность (ХПН) и новорожденных с СЗРП.

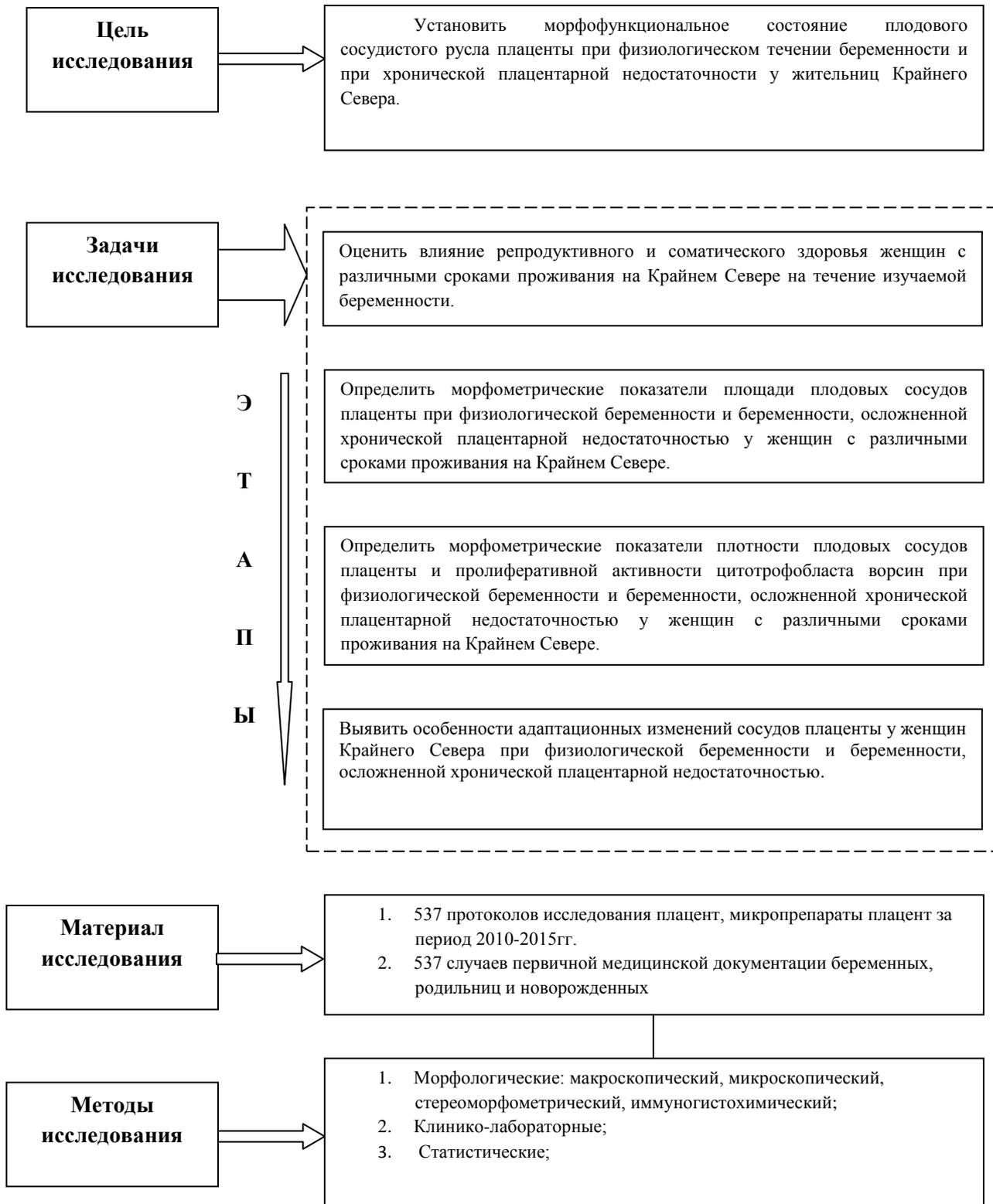
При диагностике характера ХПН была использована классификация, учитывающая клинико-морфологические и функциональные показатели системы «мать-плацента-плод» в динамике гестации [37].

### Формирование исходной выборки исследуемых плацент и групп



## 2.2 Алгоритм проведения собственных исследований

Схема 2.2.1.



### 2.3. Методы исследования

Решение поставленных в работе задач осуществлялось с помощью комплекса методов, направленных на определение морфофункционального состояния плаценты и включающих морфологические, клинико-лабораторные и методы статистической обработки полученных данных.

#### 2.3.1 Морфологические методы

В качестве морфологических методов изучения плаценты как важнейшего звена функциональной системы «мать-плацента-плод», использовались органомерические, обзорные гистологические, стереоморфометрические, иммуногистохимические исследования. Плацента и её компоненты исследовались на основании структурной организации (таблица 2.3.1.1).

Таблица 2.3.1.1

Морфологические методы исследования плаценты  
на разных уровнях структурной организации

Уровень структурной организации	Методы исследования
Органый	Органомерия и макроскопическое описание плаценты по Инструкции «Патологоанатомическое исследование плацент новорожденных», утвержденной III Съездом Рос. общества детских патологов [132].
Тканевой	1. Микроскопический метод. 2. Стереоморфометрический метод по стандартной методике А.П. Милованова с соавт. 1986г., [77] с добавлением 6 показателей, характеризующих сосудистое русло.
Клеточный	3. Иммуногистохимический метод морфометрического подсчета количественных значений экспрессии Ki-67 и CD34 в структурах ворсин.

Исследование плацент производили в течение первых суток после родов в нефиксированном состоянии. На органном уровне регистрировались следующие показатели: масса плаценты без пуповины и плодных оболочек; размеры плацентарного диска в трех измерениях (минимальный диаметр, максимальный диаметр и толщина на разрезе); вид плаценты со стороны оболочек и на разрезе (консистенция, цвет, очаговая патология); пуповина (локализация прикрепления к плаценте, длина, диаметр, количество сосудов).

Для гистологического исследования из плацентарной ткани иссекались объекты размером 1,0x0,7 см из краевой, парацентральной и центральной зон, по 2 участка из каждой зоны, с включением плодной и материнской поверхности [150]. Материал фиксировали в 10% растворе забуференного нейтрального формалина не менее 24 часов и подвергали стандартной гистологической проводке в автоматическом процессоре карусельного типа STP120 Microm (Германия) с использованием методики проводки «изопропиловый спирт – минеральное масло» с последующей заливкой в парафиновые блоки. Приготовление серийных срезов толщиной 3-5 мкм проводили на ротационном полуавтоматическом микротоме HM 325 Microm (Германия).

Далее материал использовался для гистологического обзорного микроскопического и стереоморфометрического исследования с применением методик окрашивания: гематоксилин-эозином, по Массону с анилиновым синим. Исследования по гистологическим методикам выполнялись в соответствии со стандартными протоколами, рекомендованными в руководствах по гистологической технике и гистохимии [68,72,94,129].

Микропрепараты исследовали под микроскопом Axio ScopeA1 с фотокамерой AxioCam ERc 5s, оснащенным лицензированным программным обеспечением AxioVision Rel. 4.8.2 (производство Karl Zeiss, Германия) и на микроскопе Leica DM 2500 с фотокамерой Leica DFC 290 (производство Leica, Германия) при увеличении x20, x40, x100 с иммерсионным маслом.

В ходе морфологического исследования плаценты на тканевом уровне определялись и оценивались:

- соответствие изучаемых структур плаценты сроку гестации;
  - состояние ангиоархитектоники ворсин;
  - наличие или отсутствие признаков нарушения гемодинамики в МВП и сосудах ворсин;
  - выраженность сосудистых реакций и степени васкуляризации ворсин;
  - формирование зон афункционального сближения и псевдоинфарктов;
- наличие или отсутствие децидуальной артериопатии.

На основании анализа выявленных макроскопических и микроскопических изменений делались заключения о соответствии структуры органа строению плаценты в норме либо наличия признаков хронической плацентарной недостаточности.

Следующим этапом исследования стало изучение морфофункциональных особенностей сосудистого русла плацент с помощью ИГХ-метода. Окраска осуществлялась с использованием панели моноклональных антител: Ki-67 (clone MBI-1), CD34 (clone QBend -10), представляющей собой комплекс антител, направленных на оценку взаимосвязи процессов пролиферации и васкуляризации. Полученные срезы после микротомирования помещали на предметное стекло, покрытое поли-L-лизиновым адгезивом и экспонировали при комнатной температуре вертикально 10 часов. Затем перед депарафинированием экспонировали 30 минут в термостате при температуре 60<sup>0</sup>С. Депарафинирование и ИГХ - исследование проводились по стандартному протоколу в автоматическом режиме в иммуногистостейнере Bond-Max («Leica»). Был выполнен этап демаскировки с использованием восстанавливающего цитратного буфера (рН 6,0) согласно рекомендациями фирм-производителей первичных антител и протокола к системе Histofine. ИГХ-исследование проводили с постановкой положительного и отрицательного контролей с целью исключения ложно-позитивных и ложно-негативных результатов.

Срезы докрашивали гематоксилином, затем препараты исследовали с помощью световой микроскопии.

### 2.3.1.1 Количественная оценка результатов морфологического исследования

Количественные данные морфологического исследования были получены при применении стандартного метода стереоморфометрии плаценты, предложенного Миловановым А.П. с соавт (1986 г) [77]. В зависимости от количества плацент в каждой группе, методом «слепой» выборки были взяты от 9 до 23 случаев. Фотосъемку производили на увеличении  $\times 200$  (окуляр 10х, объектив 20 х), при закрытой апертурной диафрагме и поднятом конденсоре, в режиме Photo, с максимальной чувствительностью камеры, время экспозиции 799,9 ms, размер изображения 2560x1920 Pixel, графический формат изображения ZVI, площадь снимка 240314,11 мкм<sup>2</sup>. Фотосъемка проводилась по 5 полей зрения для каждого микропрепарата. Удельную площадь компонентов (%) вычисляли по отношению площади изучаемой структуры (в мкм<sup>2</sup>) к стандартной площади среза (в мкм<sup>2</sup>), умножая на 100%. Согласно поставленным целям исследования нами были определены 5 стандартных показателей удельной площади следующих структур плаценты: межворсинчатое пространство (МВП), фибриноид материнский (Фм), строма ворсин (Стр), сосуды ворсин (Со), сосудисто- стромальный коэффициент (Со/Стр).

С целью объективизации исследования с акцентом на изучение сосудистого компонента плацент нами была расширена данная методика за счет введения 6 удельных дополнительных показателей, позволяющих оценить состояние сосудистого русла: площадь ворсин терминальных (Sвт), площадь сосудов ворсин терминальных (SCовт) и стромы ворсин терминальных (SСтрвт), площадь промежуточных дифференцированных ворсин (Spдв), площадь сосудов промежуточных дифференцированных ворсин (SCопдв), площадь стромы промежуточных дифференцированных ворсин (SСтрпдв).

Количественную оценку результатов ИГХ реакции Ki-67 проводили путем вычисления процента Ki-67 - позитивных клеток цитотрофобласта терминальных и промежуточных дифференцированных ворсин (положительную реакцию

определяли при умеренной и интенсивной реакции на ядерный антиген Ki-67 на 100 клеток трофобласта). Индекс пролиферативной активности клеток оценивали в 30 полях зрения при увеличении окуляра x20, затем высчитывали среднее значение для каждой группы.

Для оценки васкуляризации терминальных ворсин производили определение иммуновизуализации маркера CD34 – молекулы адгезии в эндотелии капилляров ворсин в форме определения удельной плотности сосудов, т.е. количества капилляров с экспрессией маркера CD34 в терминальных и промежуточных дифференцированных ворсинах на единицу площади (площадь поля зрения 3,80 кв. см, увеличение окуляра x40), определяли среднее значение для каждой группы [49].

### **2.3.2 Клинико-лабораторные методы**

В исследуемых группах плацент при составлении клинико-морфологического «портрета» системы «мать-плацента-плод» принимались во внимание клинические параметры рожениц и новорожденных, лабораторные методы исследования. Клинический анализ состояния новорожденных проводили с учетом особенностей репродуктивного и соматического анамнеза течения беременности. Данные показатели были получены из обменных карт беременных, историй родов, историй развития новорожденных.

Клинические методы исследования рожениц включали длительность проживания в условиях КС, возраст, количество предшествующих беременностей и родов, случаи медикаментозного прерывания и невынашивания предшествующих беременностей. Обязательной регистрации подвергались случаи с ХФПН, нозологии экстрагенитальной патологии и патологии состояний, ассоциированных с течением данной беременности: гипертензия, отеки, протеинурия, гестационный сахарный диабет.

Из патологии течения родов регистрировали: острую плацентарную недостаточность (ОПН), преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ),

дистоцию шейки матки, дискоординацию сократительной деятельности матки (ДСДМ). Из ранних осложнений течения послеродового периода регистрировали гипотоническое маточное кровотечение, субинволюцию матки.

Лабораторные показатели оценивались в виде результатов иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) – исследования крови матерей на определение маркеров инфекций TORCH-комплекса и хронической урогенитальной инфекции (ХУГИ).

Состояние новорожденных оценивалось по реанимационной шкале Апгар, росто-весовые показатели: масса и длина тела, окружность головы, груди. Принимались во внимание проявления дизадаптации новорожденных при рождении, кардиореспираторной депрессии, синдром угнетения, признаки интранатальной асфиксии, конъюгационной желтухи (гипербилирубинемии), неврологические нарушения в виде синдрома внутричерепной гипертензии (ВЧГ), синдром угнетения, гипотония, гипорефлексия, гипертонус конечностей, кривошея. Признаки ЗВУР с морфофункциональной незрелостью и гипотрофии, как отражение развития ХПН.

### **2.3.3 Математические методы обработки полученных данных**

Статистическая обработка цифрового материала проводилась с помощью стандартных программ Microsoft Excel XP и Statistica 7,0. Расчет производился с использованием медианы и средних значений, ошибки доли. Достоверность разницы полученных морфометрических показателей между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Kruskal-Wallis test. Для попарного сравнения между двумя вариационными рядами использовали непараметрический критерий Mann-Whitney test. Оценка корреляции между группами произведена с помощью коэффициента Спирмена. Полученные нами результаты представлены в работе в виде таблиц в структуре излагаемого материала (таблица 2.3.3.1).

## Общее количество проведенных исследований

Методики исследования	Объект исследования	Численность исследований
Микроскопический метод	плацента	537
Стереоморфометрический метод	плацента	107
Иммуногистохимический метод	плацента	18
Клинический анализ обменных карт беременных	«мать»	537
Клинический анализ историй родов	«мать»	537
Клинический анализ историй новорожденных	«новорожденный»	537

### **Глава 3. ОСОБЕННОСТИ СТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ, ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ, ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У ЖЕНЩИН В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА**

В основу данной главы взяты показатели репродуктивного анамнеза, течения настоящей беременности, перинатальные исходы, состояние новорожденных раннего неонатального периода при «физиологической» беременности и осложненной развитием ХФПН в условиях Крайнего Севера на современном этапе.

Для представления «современного» репродуктивного портрета женщины в условиях Крайнего Севера необходимо учесть анамнестические, соматические и функциональные факторы, влияющие на полноценность функционирования репродуктивной системы. Экстраполяция влияния данных факторов на течение беременности и перинатальные исходы у различных групп населения может быть различна, как в норме, так и при развитии ХФПН.

#### **3.1. Состояние акушерско-гинекологического анамнеза, течения настоящей беременности и перинатальные исходы у женщин с физиологической беременностью в условиях Крайнего Севера**

Согласно представленному анамнезу, средний возраст женщин в сравниваемых группах при неосложненной беременности составил  $25,2 \pm 4,4$  –  $30,3 \pm 3,8$  лет,  $p_{1-3}=0,003$ ,  $p_{1-2}=0,000$ . В группе мигранток отмечено существенное преобладание повторнобеременных – 86,5%,  $p_{1-2}=0,045$ . Группы коренных жительниц и уроженок сближены по возрасту, и нами получены схожие показатели равного соотношения в этих группах первобеременных и повторнобеременных. Частота 3 родов отмечена в группе мигранток, а предстоящие 4 роды зарегистрированы в группе женщин коренного населения – ненок,  $p > 0,05$  (Рисунок 1).

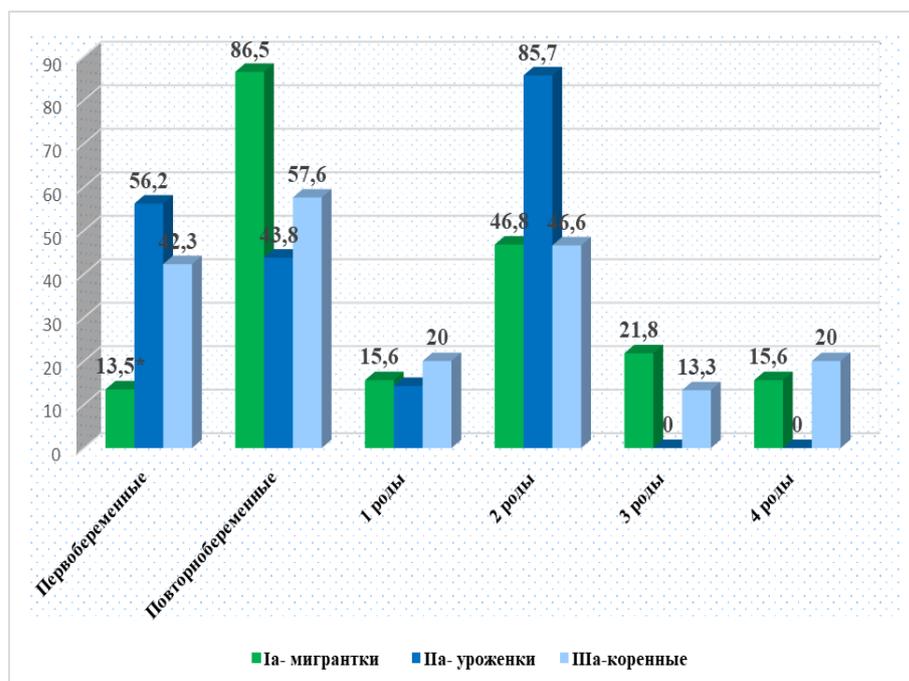


Рисунок 1. Распределение по показателям репродуктивного анамнеза в группах женщин с физиологической беременностью

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза при физиологической беременности констатировал, что частота медицинского аборта в анамнезе чаще регистрируется в группах мигранток – 35,9%, что объясняется территориальной доступностью данного метода (городское население). Низкие показатели медицинского прерывания беременности и высокий показатель неразвивающейся маточной беременности чаще определены в группе коренных – 23,3%, проживающих в сельских и тундровых районах с малодоступной стационарной медицинской помощью. Так же в данной группе зарегистрирован самый низкий показатель инфицированности инфекциями TORCH-комплекса, напротив высокий в группе мигранток – 62,2%,  $p_{1-3}=0,013$  (Рисунок 2).

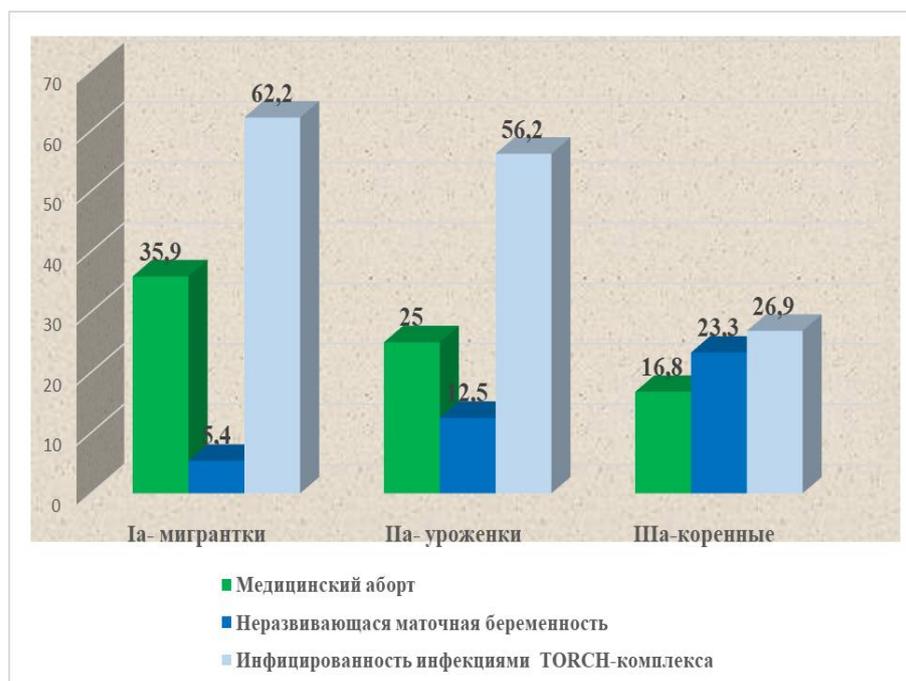


Рисунок 2. Отягощающие факторы акушерско-гинекологического анамнеза у женщин с физиологической беременностью

При амбулаторном и стационарном наблюдении всего периода гестации у женщин обследуемых групп не зарегистрированы нозологические единицы экстрагенитальной патологии и осложнения течения беременности, что позволяет рассматривать течение данного гестационного процесса как физиологическую беременность.

Все беременности завершились срочными самопроизвольными родами, с рождением ребенка с клиническим диагнозом «новорожденный», с оценкой по шкале Апгар 9-10 баллов.

При сличении весовых показателей новорожденных отмечается увеличение массы новорожденного в группе мигранток на 6,1% чем в группе ненок и на 8,8% группы уроженок,  $p_{1-3}=0,038$ . Получены достоверные различия по длине тела, при котором новорожденные группы мигранток на 1,1см длиннее, чем дети коренных жительниц,  $p_{1-3}=0,005$  (таблица 3.1.1).

Сравнительная характеристика антропометрических показателей и состояния новорожденных у женщин с «физиологической» беременностью ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	группа Ia мигрантки n=37	группа IIa уроженки n=16	группа IIIa коренные n=26	p - уровень значимости различий
Вес новорожденного, гр	4025,84±344,3	3670,2±377,1	3779±349,4	$p_{1-3}=0,038$
Окружность головы, см	35,4±1,16	34,8±1,3	35,1±1,4	$p > 0,05$
Длина тела, см	54,9±3,7	54,9±1,84	53,8±1,83	$p_{1-3}=0,005$
Окружность груди, см	35,77±1,86	34,06±1,29	34,6±1,6	$p_{1-2}=0,049$

**Примечание:**

1. *p*-уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий *Kruskal-Wallis test*), где *p1* - группа Ia - мигрантки, *p2* - группа IIa - уроженки, *p3* - группа IIIa - коренные;

### 3.2. Состояние акушерско-гинекологического анамнеза, течения настоящей беременности и перинатальные исходы у женщин с ХФПН в условиях Крайнего Севера

Средний возраст рожениц во всех исследуемых группах составил от 24,1±4,6 до 28,3±4,8 лет,  $p_{1-2}=0,040$ ,  $p_{1-3}=0,000$ ,  $p_{2-3}=0,000$ .

Первобеременные преобладали в группе уроженок (41,4%),  $p_{2-3}=0,002$ , а повторнобеременные в группах мигранток и коренных жительниц (72,9% и 69,9%),  $p_{1-2}=0,000$ ,  $p_{1-3}=0,003$ . В последней группе отмечен самый высокий процент 3 и 4 родов в анамнезе - 17,2%,  $p > 0,05$  (Рисунок 3).

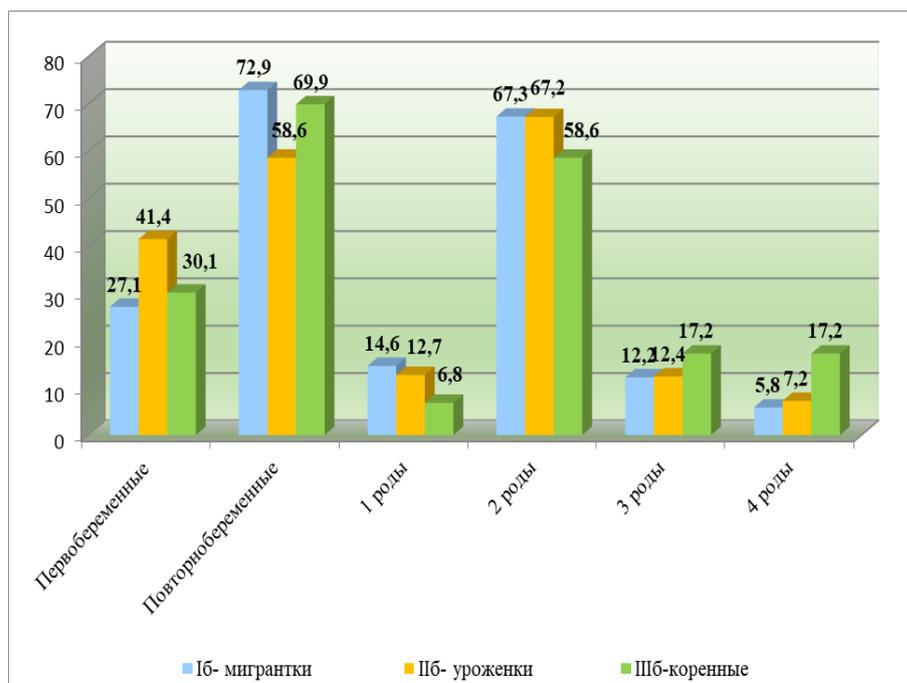


Рисунок 3. Распределение по показателям репродуктивного анамнеза в группах женщин с ХФПН

Высокая частота регистрации медицинского аборта отмечена в группах мигранток (31,7% и 26,6%),  $p_{1-2}=0,017$ ,  $p_{1-3}=0,000$ . По показателю неразвивающейся маточной беременности в анамнезе все беременные были тождественны,  $p>0,05$ .

При обследовании на инфекции TORCH-комплекса наиболее высокий показатель инфицированности определен в группе мигранток (40,2%),  $p_{1-2}=0,000$ ,  $p_{1-3}=0,000$ . В данной группе так же чаще регистрируются случаи ХУГИ (33,4%): подострое и хроническое течение хламидийной, микоплазменной инфекции, рецидивирующего генитального герпеса,  $p_{1-2}=0,023$ ,  $p_{1-3}=0,000$ . Из воспалительных заболеваний женских половых органов во всех группах превалировал показатель рецидивирующего кольпита (кандидозной, специфической этиологии), что чаще зарегистрировалось в группе коренных жительниц - 50,6%,  $p_{1-3}=0,000$  (Рисунок 4).

Анемия, обусловленная течением настоящей беременности, как наиболее часто регистрируемое осложнение, отмечено во всех группах, но определено превалирование в группах мигранток и коренных жительниц (30,6% и 31,3%),  $p_{1-2}=0,001$ ,  $p_{2-3}=0,005$  (Рисунок 5).

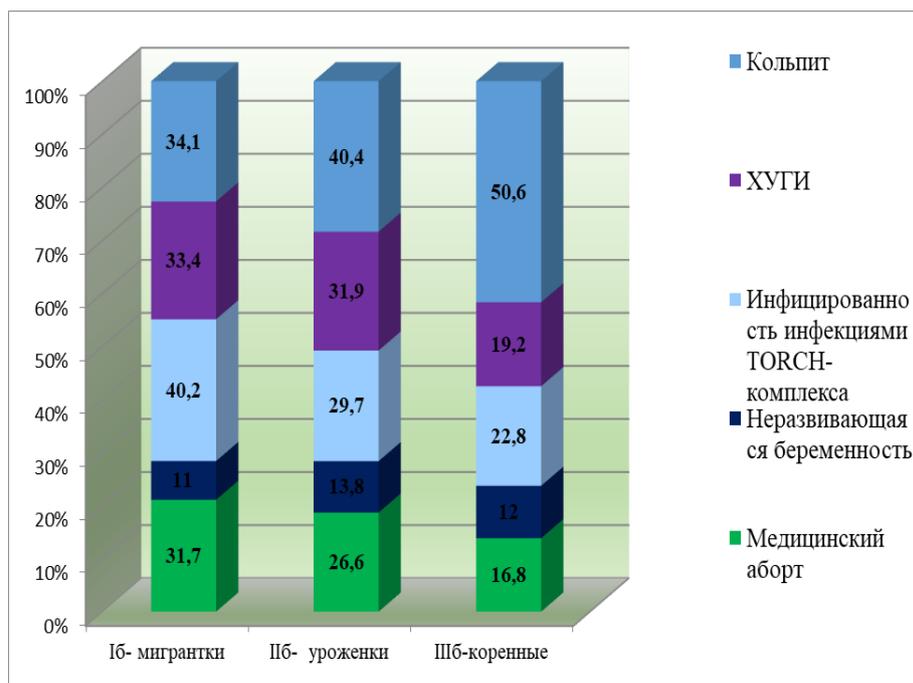


Рисунок 4. Отягощающие факторы акушерско-гинекологического анамнеза в группах женщин с ХФПН

В группе мигранток течение настоящей беременности чаще осложнялось развитием отеков – 11,1%, ( $p > 0,05$ ), гестационного сахарного диабета (ГСД) – 13,2%, ( $p_{1-3} = 0,037$ ), тромбоцитопении – 8,5%,  $p > 0,05$  (Рисунок 5).

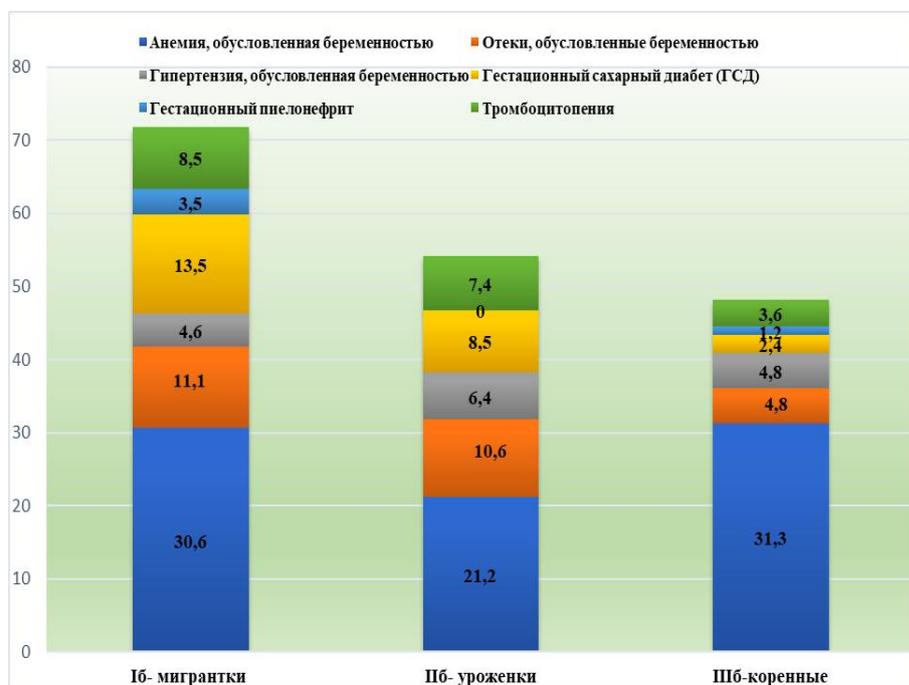


Рисунок 5. Структура заболеваний, отягощающих течение настоящей беременности в группах женщин с ХФПН

Нозологические единицы экстрагенитальной патологии в неблагоприятных климатических факторах Севера вносят весомый отягощающий характер на течение процесса гестации, способствуя развитию ХФПН. На протяжении гестации отмечается увеличение восприимчивости организма женщины к вирусным инфекциям, провоцирующие угрозу прерывания, поражение плаценты с развитием вторичной ХПН, гематогенный перенос инфекта к плоду. Во всех группах, треть беременных перенесли ОРВИ, с частотой от 1 до 3 раз,  $p > 0,05$ . Наиболее восприимчивыми к заболеваниям ОРВИ были беременные коренной национальности - 31,3%,  $p > 0,05$  (Рисунок 6).

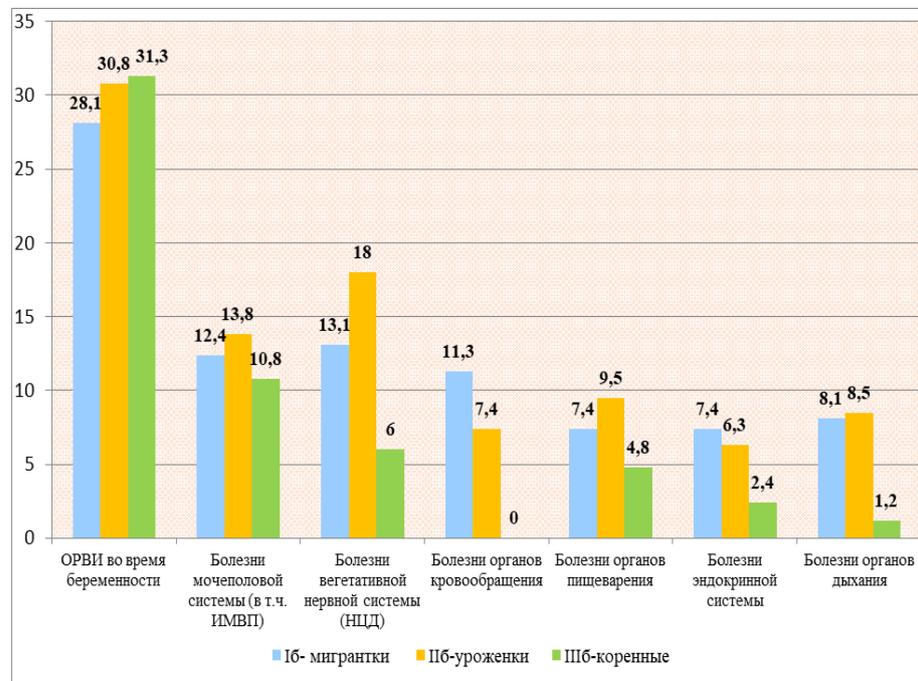


Рисунок 6. Структура экстрагенитальной патологии в группах женщин с ХФПН

Из «маркерных» заболеваний, характерных для пришлого населения в группе мигранток отмечена частота заболеваний органов кровообращения и эндокринной системы – 11,3% и 8,5%,  $p > 0,05$ . У уроженок в структуре заболеваний определены болезни органов мочеполовой системы (13,8%), органов пищеварения (9,5%), органов дыхания (8,5%),  $p > 0,05$ . Самый низкий процент регистрации экстрагенитальной патологии определен в группе коренных

жительниц, за исключением частоты заболеваемости ОРВИ, что в данной группе была самой высокой,  $p < 0,05$ .

Рассматривая клинико-морфологические признаки ХФПН, естественно было оценить осложнения течения настоящей беременности и родов, характеризующих наличие нарушений функциональных связей в системе «мать-плацента-плод». Течение настоящей беременности в группе мигранток характеризовалось высокой частотой угрозы прерывания беременности на протяжении 1 и 2 триместров – 26,3% ( $p_{1-3}=0,000$ ,  $p_{1-2}=0,005$ ) и 13,1%,  $p > 0,05$ . Анамнестические данные констатируют, что угроза прерывания беременности развивалась на фоне обострения течения ХУГИ (госпитализация в стационар при остаточных явлениях ОРЗ, лабиального герпеса и генитального герпеса). Так же у женщин данной группы чаще регистрируется послеродовое маточное кровотечение, потребовавшее проведение интенсивной терапии – 3,2%,  $p > 0,05$  (Рисунок 7).

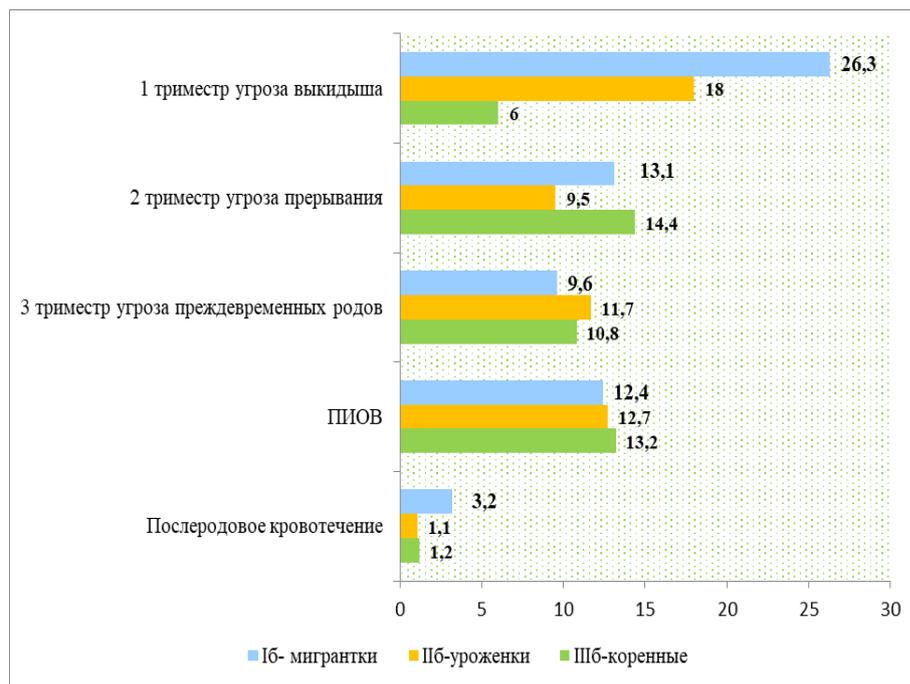


Рисунок 7. Структура осложнений течения настоящей беременности и родов у женщин с ХФПН

Группа уроженок по основным показателям осложнений течения беременности и родов занимает промежуточное положение, кроме угрозы преждевременных родов – 11,7%.

Угроза прерывания беременности во 2 триместре отмечена в группе ненок – 14,4%,  $p > 0,05$ . Согласно данным клинического анамнеза, большинство случаев угрозы прерывания беременности отмечены после эпизодов ОРВИ.

Следующим этапом нашего исследования был анализ сводных данных состояния здоровья новорожденных в ранний неонатальный период от матерей с ХФПН, сравнительная характеристика представлена в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1

Сравнительная характеристика антропометрических показателей и состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах у матерей с ХФПН ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	группа Iб мигрантки n=281	группа IIб уроженки n=94	группа IIIб коренные n=83	р - уровень значимости различий
Вес новорожденного, гр	3457 $\pm$ 291,3	3594 $\pm$ 356,5	3361 $\pm$ 380,0	$p_{1-2}=0,011$ $p_{1-3}=0,006$
Окружность головы, см	34,6 $\pm$ 1,02	34,8 $\pm$ 1,26	34,2 $\pm$ 1,1	$p_{1-3}=0,006$ $p_{2-3}=0,005$
Длина тела, см	53,2 $\pm$ 1,2	53,4 $\pm$ 2,47	52,4 $\pm$ 2,3	$p_{2-3}=0,008$
Окружность груди, см	33,2 $\pm$ 1,8	33,7 $\pm$ 1,76	33,1 $\pm$ 1,6	$p_{1-2}=0,035$
Апгар 1 минута	8,4 $\pm$ 1,2	8,67 $\pm$ 1,22	8,5 $\pm$ 1,3	$p > 0,05$
Апгар 5 минута	9,4 $\pm$ 0,71	9,2 $\pm$ 1,85	9,5 $\pm$ 0,7	$p > 0,05$

**Примечание:**

1. Общее количество наблюдений не соответствует 100% вследствие выявления нескольких патологических признаков у одной и той же женщины.
2.  $p$ -уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Kruskal-Wallis test), где  $p1$  - группа Iб-мигрантки,  $p2$  - группа IIб - уроженки,  $p3$  - группа IIIб - коренные;

Новорожденные группы коренных жительниц характеризовались более низкими весовыми параметрами: на 6,4% ниже, чем в группе уроженок, и на 2,7% чем в группе мигранток,  $p_{1-3}=0,006$ ,  $p_{2-3}=0,011$ . Средние показатели оценки по шкале Апгар новорожденных всех групп на 1-й и 5-й минутах составили 8-9 баллов.

Клиническая характеристика оценки состояния новорожденных на 1-3 сутки жизни от матерей с ХФПН представлена на рисунке 8.

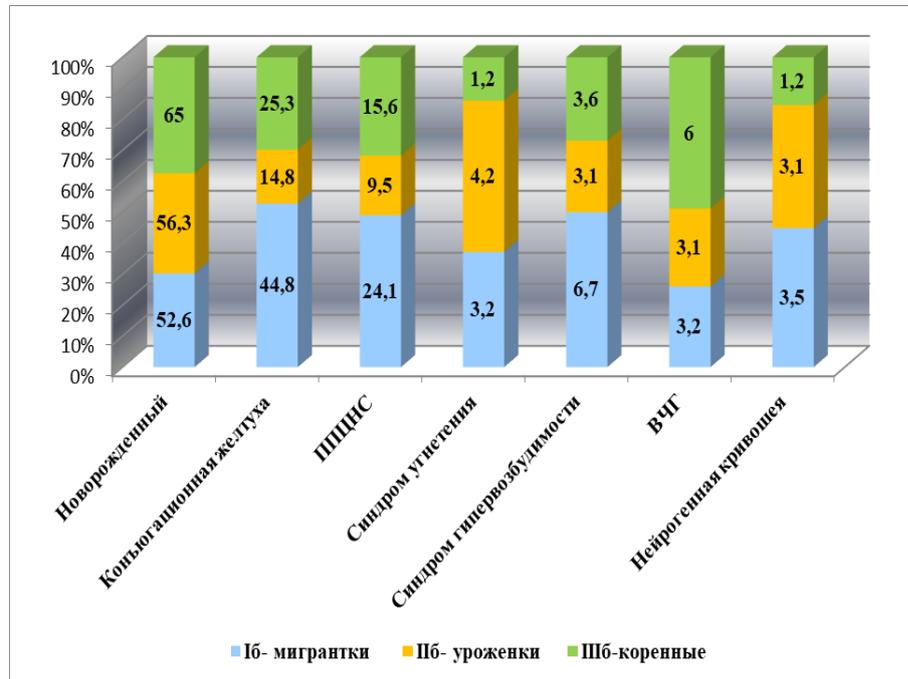


Рисунок 8. Клиническая характеристика оценки состояния новорожденных на 1-3 сутки жизни от матерей с ХФПН

У детей группы мигранток поколения клинический диагноз «новорожденный» регистрировался реже, в 52,6%,  $p_{1-3}=0,000$ ,  $p_{1-2}=0,011$ .

Состояние новорожденных данной группы было отягощено развитием конъюгационной желтухи, как проявление дезадаптации раннего неонатального периода – 44,8% ( $p_{1-2}=0,011$ ,  $p_{1-3}=0,000$ ). ППЦНС отмечено у 24,1% детей, состояние отягощалось проявлениями синдрома гипервозбудимости (6,7%),  $p>0,05$ .

По показателю «новорожденный» дети группы уроженок занимали промежуточное положение – 56,3%,  $p_{1-2}=0,011$ . Так же у детей этой группы отмечен самый низкий процент конъюгационной желтухи – 14,8%, ( $p_{1-2}=0,011$ ) и ППЦНС -9,5%,  $p_{1-2}=0,007$ ,  $p_{2-3}=0,000$ .

У новорожденных детей коренных жительниц при рождении клинический показатель «новорожденный» определен чаще, чем в остальных группах – 65,5%,

$p_{1-3}=0,000$ . В данной группе детей получены промежуточные показатели частоты развития конъюгационной желтухи – 25,3% ( $p_{1-2}=0,011$ ) и ППЦНС – 15,6%,  $p_{1-2}=0,007$ . Неврологические нарушения у новорожденных данной группы характеризовались превалированием синдрома ВЧГ (6,0%),  $p>0,05$ , (рис.8).

Резюмируя полученные данные сравнительной оценки репродуктивной функции, течения беременности и родов, перинатальных исходов у женщин в условиях Крайнего Севера на современном этапе, отмечены следующие особенности:

1. Сравнительная оценка анамнестических показателей при «физиологической» беременности определяет практически равное соотношение показателей первобеременных и повторнобеременных в группах уроженок и коренных жительниц, причем группа ненок при физиологической беременности характеризуется частотой 3 и 4 родов.

2. Группа мигранток характеризуется отягощающими факторами, потенцирующими развитие ХФПН: высокий процент предшествующих медицинских аборт, наличие маркеров инфекций TORCH- комплекса, хроническое течение ХУГИ и высокая частота развития гестационного сахарного диабета. Из патологии течения беременности и родов: превалирование угрозы прерывания беременности в 1 триместре, ПИОВ. Клинический диагноз «новорожденный» по сравнению с другими группами детям устанавливался реже. Из патологии раннего неонатального периода это преобладание конъюгационной желтухи и ППЦНС.

3. Группа уроженок по паритету родов характеризуется равным соотношением первобеременных и повторнобеременных. По показателям носительства маркеров TORCH – комплекса и ХУГИ беременные данной группы занимают промежуточное положение между сравниваемыми группами с ХФПН. Из экстрагенитальной патологии чаще регистрируются заболевания мочеполовой системы (хронические пиелонефриты) и болезни вегетативной нервной системы в виде НЦД. Течение настоящей беременности осложнялось развитием отеков и гипертензией, обусловленной течением беременности. Новорожденные

характеризовались самым низким процентом развития патологии раннего неонатального периода. Из осложнений чаще регистрировали синдром угнетения ЦНС.

4. В группе коренных жительниц, как при «физиологической» беременности, так и при беременности осложненной развитием ХФПН репродуктивный анамнез характеризуется превалированием повторнобеременных с наличием 3 и 4 родов, и низким числом медицинских аборт, что позволяет предположить, что у женщин данной группы нет внутрисемейного планирования деторождения, отмечается тенденция формирования многодетных семей. Отмечены самые низкие показатели инфицированности инфекциями группы TORCH-комплекса и заболеваемость ХУГИ. Течение беременности характеризуется высокой частотой регистрации кольпитов (в т.ч. специфической этиологии), анемии, и заболеваемостью ОРВИ на протяжении всего периода гестации. У детей в данной группе определен самый высокий показатель диагноза «новорожденный». Из патологии раннего неонатального периода преобладание синдрома ВЧГ. Новорожденные характеризуются сниженными росто-весовыми показателями как при «физиологической» беременности, так и при беременности, осложненной ХФПН.

Следующим этапом нашего исследования было изучение морфофункционального состояния плацент при неосложненной беременности, и беременности, протекавшей с клинко-морфологическим синдромом ХФПН.

Сопоставляя полученные клинические данные родильниц с клинической верификацией ХФПН, удовлетворительные показатели соматического состояния их детей при рождении, отсутствие макропатологии плаценты более чем в 5% объема и соответствие ее структур сроку гестации мы смогли расценить данное состояние плаценты как плацентарная дисфункция – 277 случаев. В остальном массиве плацент – 181 случай, определена ХПН, которой соответствовали клинические и морфологические критерии данного синдрома.

## **Глава 4. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСУДИСТЫХ РЕАКЦИЙ ПЛОДОВОГО РУСЛА ПЛАЦЕНТ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН КРАЙНЕГО СЕВЕРА**

В данной главе представлены результаты собственных морфологических исследований плацент женщин КС при физиологической беременности. В связи с тем, что указанные результаты будут даны в сравнении с аналогичными показателями средних широт, нам представляется принципиально важным предварительно охарактеризовать плаценты группы контроля.

### **4.1. Обзорная макроскопическая и микроскопическая характеристика плацент при физиологической беременности женщин средних широт (группа контроля)**

Органометрия и макроскопическое изучение плацент выявило следующие показатели в изучаемой группе. Средний вес плаценты без плодных оболочек и пуповины составил  $453,0 \pm 20,0$  гр., размер плацентарного диска  $18,2 \times 18,0 \times 1,88$  см. ППК был равен  $0,13 \pm 0,1$ . Прикрепление пуповины отмечалось в следующих вариантах: центральное – 16, парацентральное – 3, краевое – 1.

Гистологическое исследование плацент контрольной группы свидетельствовало о наличии умеренных проявлений физиологической инволюции, что типично для доношенной беременности. Адекватно развиты были КПР, проявлявшиеся в процессе развития плода и физиологического течения родов. Устья спиральных артерий базальной пластинки были умеренно расширены, что соответствовало полной гестационной трансформации. Явления коллагенизации и фиброза стромы стволовых ворсин не распространялись на общую массу терминальных ворсин, а имели мелкоочаговый характер. Для плацент клинически здоровых женщин УрФО также не были характерны мукоидное набухание и отек дистальных ворсин. Эпителий ворсин – однорядный, истончен, особенно в зонах формирования СКМ, воспалительные изменения не определены (Рисунок 9).

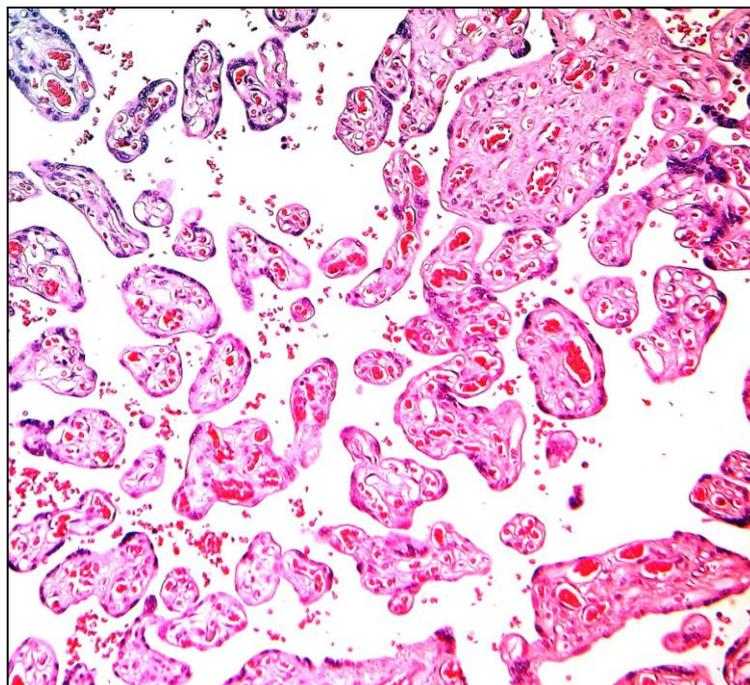


Рисунок 9. Плацента жительниц УрФО при доношенной физиологической беременности. x100. Окраска гематоксилином и эозином

Патологические изменения сосудистой плодовой сети (васкулопатия) в контрольной группе, как правило, отсутствовали. Изменения в виде фиброза и склероза стенок сосудов были в пределах физиологической инволюции плаценты. Такие процессы как очаговая гиперемия, гипervasкуляризация, формирование СКМ демонстрировали адекватность приспособительных реакций, возникающих в конце беременности и в процессе физиологических родов. Параллельно, отмечались ограниченные, очаговые расстройства гемодинамики в материнском русле - гемостаз, тромбоз МВП, занимавшие не более 5% площади плаценты. Локализация псевдоинфарктов преимущественно отмечена в периферических зонах плаценты, они имели небольшие размеры, и что в сочетании с наличием признаков зрелости ворсинчатого дерева расценивается как физиологическое явление при доношенной беременности у клинически здоровых родильниц.

#### 4.2. Обзорная макроскопическая и микроскопическая характеристика плацент при физиологической беременности женщин Крайнего Севера

Сравнение полученных весовых и макроморфометрических показателей в изучаемых группах плацент женщин Крайнего Севера при физиологической беременности существенных различий не выявило. Средний вес плаценты без плодных оболочек и пуповины составил  $486,6 \pm 46,5$  гр., размер плацентарного диска  $19,0 \times 18,0 \times 2,0$  см., ППК был равен  $0,13 \pm 0,14$ . Полученные органометрические показатели по группам были внесены в таблицу 4.2.1.

Центральное прикрепление пуповины отмечено в преобладающем числе исследуемых плацент и в трети случаев зарегистрировано парацентральное прикрепление. Хориальная пластинка в большинстве плацент носила рассыпной тип распределения сосудов, с признаками их умеренного кровенаполнения. На продольных разрезах плацентарного диска плацентарная ткань была равномерно красного цвета, с умеренно выраженным кровенаполнением.

Таблица 4.2.1

Сравнительная макроскопическая характеристика плацент при физиологической беременности у женщин Крайнего Севера ( $M \pm \sigma$ )

Макроморфометрический параметр	группа Ia мигрантки n=37		группа IIa уроженки n=16		группа IIIa коренные n=26		группа IV (контроль) n=20		р - уровень значимости различий
Вес плаценты, гр	$511,8 \pm 79,7$		$463,7 \pm 67,6$		$513,2 \pm 67,6$		$453,0 \pm 20,1$		$p > 0,05$
ППК	$0,13 \pm 0,01$		$0,13 \pm 0,01$		$0,13 \pm 0,01$		$0,13 \pm 0,01$		$p > 0,05$
Максимальный диаметр, см	$20,0 \pm 2,05$		$19,8 \pm 2,3$		$19,08 \pm 2,0$		$18,2 \pm 1,6$		$p > 0,05$
Минимальный диаметр, см	$18,7 \pm 2,23$		$18,22 \pm 1,7$		$18,35 \pm 1,8$		$18,0 \pm 1,1$		$p > 0,05$
Толщина плаценты, см	$1,98 \pm 0,5$		$2,2 \pm 0,47$		$2,4 \pm 0,5$		$1,88 \pm 0,3$		$p_{1-3} = 0,003$
Прикрепление пуповины:	abc	%	abc	%	abc	%	abc	%	

центральное	22	60,0	12	75,0	17	65,3	16	80,0	p>0,05
парацентральное	12	33,3	4	25,0	9	34,6	3	15,0	p>0,05
краевое	3	6,6	-	-	-	-	1	5,0	p>0,05

**Примечание:**

1. Общее количество наблюдений не соответствует 100% вследствие выявления нескольких патологических признаков у одной и той же женщины.

2. Уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Kruskal-Wallis test), где **p1** - группа Ia, мигрантки, **p2** - группа IIa - уроженки, **p3** - группа IIIa - коренные; **p4** - IV группа (контрольная), жительницы при неосложненных родах/норма для Уральского региона.

Органометрические исследования позволили установить, что для плацент IIIa группы характерно увеличение толщины на 8,3 % по сравнению с IIa, и на 17,5% по сравнению с Ia группами. Данный факт свидетельствует о проявлении гиперплазии основных структур плацент коренных женщин.

При гистологическом исследовании плацент всех групп отмечено соответствие строения их структур сроку гестации в 37-40 недель, при этом морфологические признаки ХПН отсутствовали. Выявленные очаговые изменения в виде склероза и фиброза сосудистой стенки с сужением просвета в стволовых и опорных ворсинах были нами отнесены к проявлениям инволютивных изменений, характерных для физиологической беременности.

В группе Ia при физиологической беременности соответствие строения плацент сроку гестации определено в 72,9%. В 13,0% в суббазальных зонах плацентарного диска отмечены увеличение количества ворсин и признаки их конвергенции. Так же в данной группе в 78,3% отмечены признаки сохранности сосудистого русла, а у 21,7% просвет артерий стволовых и опорных ворсин был с наличием изменений в виде склероза и фиброза сосудистой стенки в парацентральных и краевых зонах, и данные признаки расценивались как проявления инволютивных изменений.

В 21,6% плацент васкуляризация ворсин была снижена. Сосуды распределялись неравномерно и в части полей зрения сохраняли узкий просвет, с тенденцией к централизации. В 64,8% плацент васкуляризация была выражена, сосуды многочисленные, просвет был расширен с признаками эритростаза (Рисунок 10).

В группе IIa соответствие строения плацент сроку гестации отмечено в 75,0% исследуемых плацент. В 18,7% зарегистрированы афункциональные зоны сближения ворсин. Реологические нарушения в МВП в виде распространенных мелкоочаговых и очаговых локализованных кровоизлияний отмечены в 31,2% плацент. В 84,0% плацент данной группы ангиоархитектоника стволовых и опорных ворсин была сохранена.

Обзорная микроскопическая оценка терминальных ветвей ворсинчатого дерева констатировала небольшое количество сосудов в 31,2%, плацент. В 43,7% случаев при обзорном гистологическом исследовании отмечены проявления достаточной васкуляризации с равномерным распределением сосудов, как в промежуточных дифференцированных, так и в терминальных ворсинах. По поверхности ворсины выстланы истонченным синцитиотрофобластом, определены признаки формирования полноценных СКМ (Рисунок 11).

В 25,1% плацентах в ПДВ и ТВ содержание сосудов было равномерно выраженным и последние занимали практически всю площадь ворсины.

Микроскопическая картина строения плацент IIIa группы соответствовала сроку гестации и характеризовалась преобладанием ТВ и только в 17,1% случаев отмечалось диссоциированное развитие ворсин. Отложение межворсинчатого фибриноида с конгломерацией запустевших ворсин отмечено в 3,8% исследуемых плацент, преимущественно в краевых зонах плацентарного диска. В 23,0% исследуемых плацент отмечено увеличение количества ТВ центральных и парацентральных зон с формированием участков афункционального сближения. В 80,1% сосудистое русло стволовых и опорных ворсин плацент в данной группе женщин было не изменено, характеризовалось сохранным состоянием просвета артериального русла и отсутствием признаков облитерационной васкулопатии, и компенсаторной дилатации вены (Рисунок 12).

Сниженная васкуляризация плодового русла определена в 11,6% плацент, достаточная - в 68,5%, избыточная - в 19,2%.

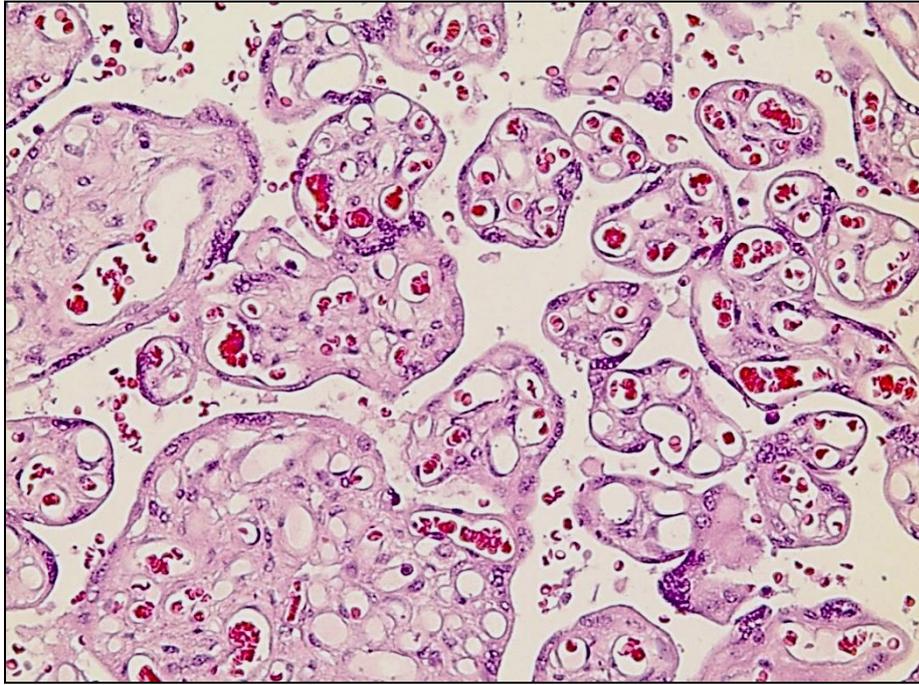


Рисунок 10. Истонченный синцитиотрофобласт ТВ плацент мигранток КС при физиологической беременности. x200. Окраска гематоксилином и эозином.

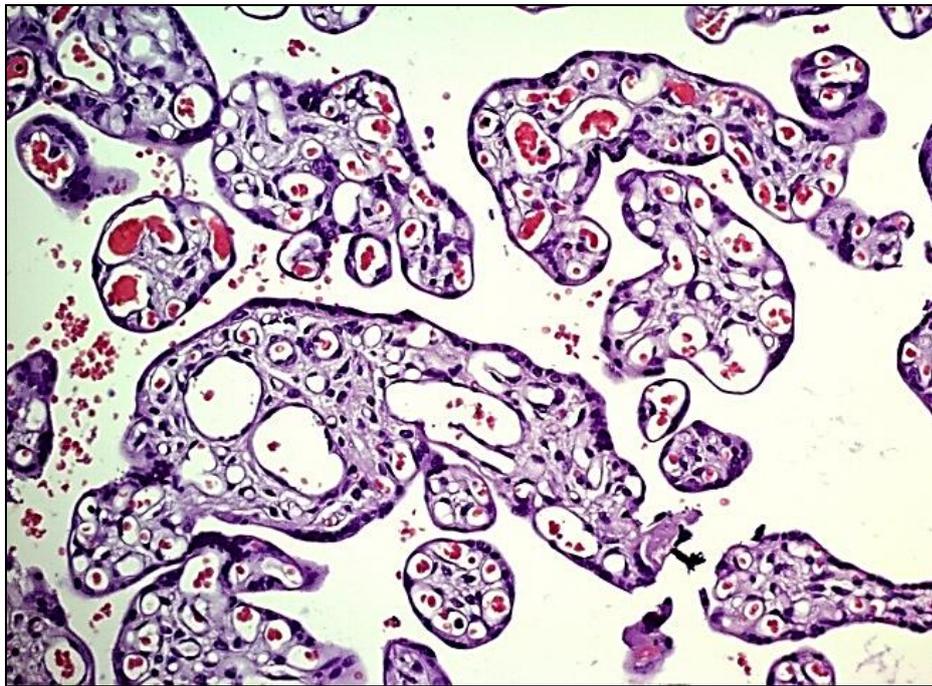


Рисунок 11. Многочисленные СКМ в ТВ и ПДВ плацент уроженок при физиологической беременности. x200. Окраска гематоксилином и эозином.

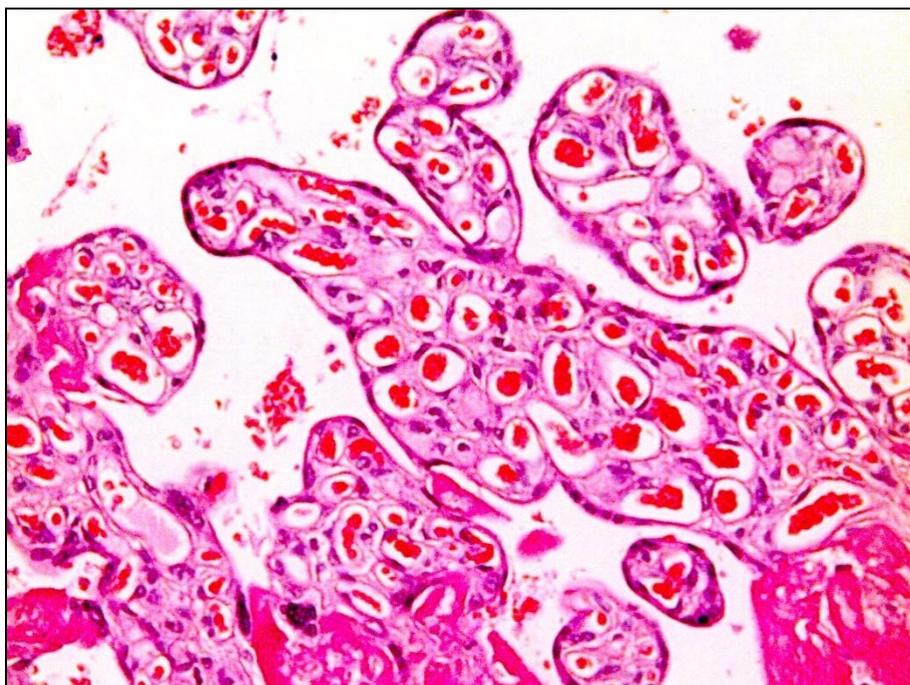


Рисунок 12. Резко выраженное капиллярное русло ПДВ и ТВ в плацентах коренных жительниц КС при физиологической беременности. х200. Окраска гематоксилином и эозином.

Эпителий ворсин в преобладающем числе полей зрения был однорядным, истонченным в участках формирования СКМ. На поверхности части ТВ прослеживались сформированные синцитиальные узелки. За счет признаков гиперплазии сосудистого русла ворсин, строма ворсин была выражена скудно, имела мелкосетчатый вид.

Стволовые и опорные ворсины ворсинчатого дерева плацент были без признаков облитерационных изменений стенки (Рисунок 13).

При обзорном гистологическом исследовании во всех группах васкуляризация ворсинчатого дерева была достаточной и с преобладанием данного признака в Ша группе (68,5%), тогда как признаки избыточной васкуляризации чаще определены в группе Па (25,1%),  $p_{1-2} \leq 0,004$  (Рисунок 14).

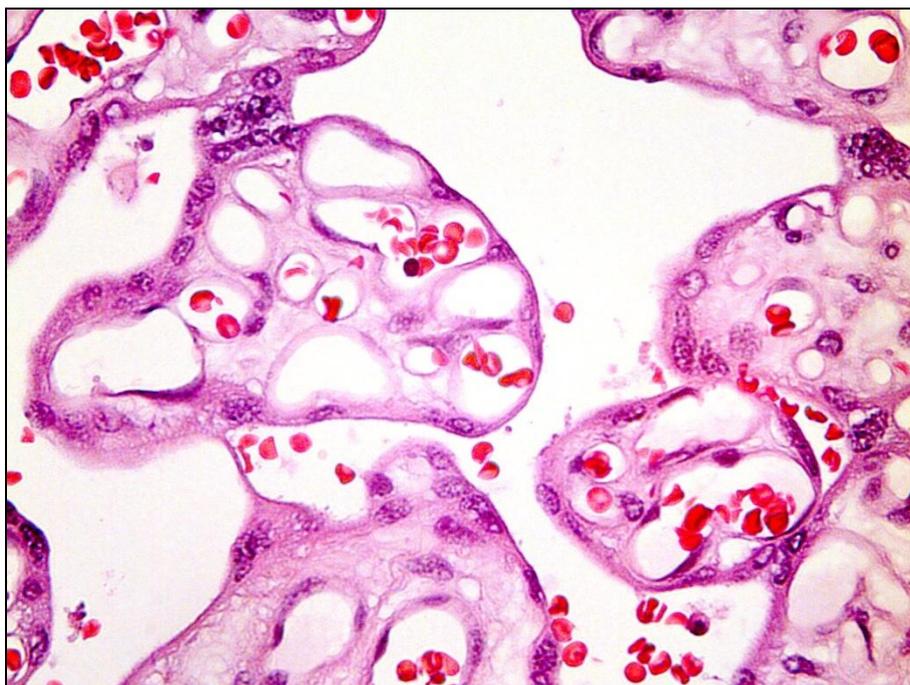


Рисунок 13. Многочисленные СКМ и редукция стромы ТВ в плацентах коренных жительниц КС при доношенной физиологической беременности. x400. Окраска гематоксилином и эозином.



Рисунок 14. Выраженность сосудистых реакций ворсин, плацент жительниц Крайнего Севера с физиологической беременностью ( $M \pm \sigma$ )

1. для оценки степени выраженности признаков васкуляризации использован полуколичественный метод: (+) – низкая выраженность признака, (++) – умеренная выраженность признака, (+++) – высокая выраженность признака;

### 4.3. Стереоморфометрическая характеристика плодового сосудистого русла плаценты при физиологической беременности у женщин Крайнего Севера

Для объективизации гистологических обзорных данных по плацентам при физиологической беременности приводим результаты показателей, полученные методом стереоморфометрии. В таблицу 4.3.1 внесены сводные данные по трем исследованным группам плацент жительниц Крайнего Севера и группе контроля с показателями стереоморфометрии плацент при физиологической беременности – норма для Уральского региона.

Таблица 4.3.1

Сравнительные стереоморфометрические показатели плацент при физиологической беременности у женщин Крайнего Севера и средних широт ( $M \pm \sigma$ )

Гистостереометрические компоненты плаценты, (в %)	группа Ia мигрантки n=17	группа Pa уроженки n=9	группа Ша коренные n=17	группа IV (контроль) n=20	р - уровень значимости различий
МВП	32,0±8,3	25,4±6,6	28,5±7,5	27,5±0,57	p>0,05
Фм	1,63±0,5	1,3±0,5	1,72±0,8	2,39±0,2	p <sub>2-4</sub> =0,000 p <sub>3-4</sub> =0,006
Стр	38,3±1,9	36,1±1,7	34,6±3,2	23,69±0,30	p>0,05
Со	16,6±3,0	18,7±3,4	19,5±4,6	10,08±0,31	p <sub>1-4</sub> =0,000 p <sub>2-4</sub> =0,000 p <sub>3-4</sub> =0,001
Со/Стр	0,48±0,1	0,47±0,1	0,5±0,1	0,42±0,03	p>0,05
Свт	25,7±5,1	28,6±5,4	30,9±6,7	26,8±3,2	p <sub>1-3</sub> =0,048
SCовт	59,09±7,9	59,2±8,2	62,1±6,12	60,9±5,6	p <sub>1-3</sub> =0,033
ССтрвт	40,9±7,08	40,8±7,8	37,9±6,7	38,6±5,1	p>0,05
СПДв	25,4±7,3	29,3±7,0	28,3±4,6	25,2±4,1	p>0,05
SCопдв	42,8±7,9	40,7±8,2	37,9±6,9	39,1±6,3	p <sub>1-4</sub> =0,000 p <sub>2-4</sub> =0,056 p <sub>3-4</sub> =0,002

SСтрпдв	57,2±8,1	59,3±7,6	62,1±6,61	60,9±3,2	p>0,05
---------	----------	----------	-----------	----------	--------

**Примечание:**

1. Условные обозначения: межворсинчатое пространство (МВП), фибриноид материнский (Фм), строма ворсин (Стр), сосуды ворсин (Со), сосудисто-стромальный коэффициент (Со/Стр); площадь ворсин терминальных – Sвт; площадь сосудов ворсин терминальных – SСовт; площадь стромы ворсин терминальных – SСтрвт; площадь промежуточных дифференцированных ворсин - Sндв, площадь сосудов промежуточных дифференцированных ворсин – SСондв, площадь стромы промежуточных дифференцированных ворсин – SСтрндв;
2. p-уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Kruskal-Wallis test), где p1 – группа Ia, мигрантки, p2 – группа IIa – уроженки, p3 – группа IIIa – коренные; p4 – группа жительниц при неосложненных родах/норма для Уральского региона

При тождественных показателях объема МВП в «северных» группах, определены низкие показатели Фм (1,63±0,5, 1,3±0,5, 1,72±0,8), что говорит об отсутствии дегенеративно-дистрофических изменений и отложения избыточного количества фибриноида в МВП. Указанный момент можно рассматривать как свидетельство отсутствия препятствий в материнском бассейне гемоциркуляции.

Отмечено увеличение показателя Sвт в группе коренных жительниц, что на 7,4% выше группы уроженок и на 16,8% выше, чем в группе мигранток с физиологической беременностью,  $p_{1-3}=0,048$ . Показатели Sндв констатируют сближение показателей в IIa и IIIa группах, что на 10,2% и 13,3% выше, чем в группе Ia,  $p>0,05$ .

Особого внимания заслуживает показатель площади сосудов всех ворсин (SСо), который был высоким во всех «северных» плацентах (с преобладанием в IIa и IIIa группах), и достоверно вдвое превышал аналогичные показатели у жительниц Уральского региона,

Распределение площади сосудов по типам ворсин имело свои особенности. В группе Ia акцент васкуляризации был направлен на промежуточные дифференцированные ворсины - 42,8±7,9,  $p_{1-4}=0,000$ . В IIIa группе увеличение площади сосудов отмечено в дистальном направлении ворсинчатого дерева, в терминальных ворсинах этот показатель составил 62,1±6,12% ( $p_{1-3}=0,033$ ), что и при обзорном гистологическом исследовании сопровождалось наличием хорошо развитых СКМ (не менее 7 в поле зрения микроскопа).

Индекс Со/Стр был высоким во всех исследуемых группах и при этом он превышал соответствующий показатель в плацентах жительниц УрФО.

#### 4.4. Иммуногистохимические особенности цитотрофобласта и сосудов ворсин плаценты при физиологической беременности у женщин Крайнего Севера

Индекс пролиферативной активности Ki 67 в цитотрофобласте ворсин был сопоставим в Па и Ша группах: 9,9% и 10,7%, ( $p_{1-2}=0,000$ ). В группе Ia отмечается существенное снижение индекса пролиферативной активности Ki-67, - 5,1%, что на 49,3% ниже, чем в Ша и 48,4% чем в Па группе,  $p_{1-3}=0,000$ .

На основании коэффициента ранговой корреляции Спирмена во всех группах с физиологической беременностью жительниц КС выявлена статистически достоверная умеренная обратная корреляционная связь между полученными показателями индекса пролиферативной активности Ki-67 ( $rs=-0,628$ ;  $p<0,05$ ), (Рисунок 15).

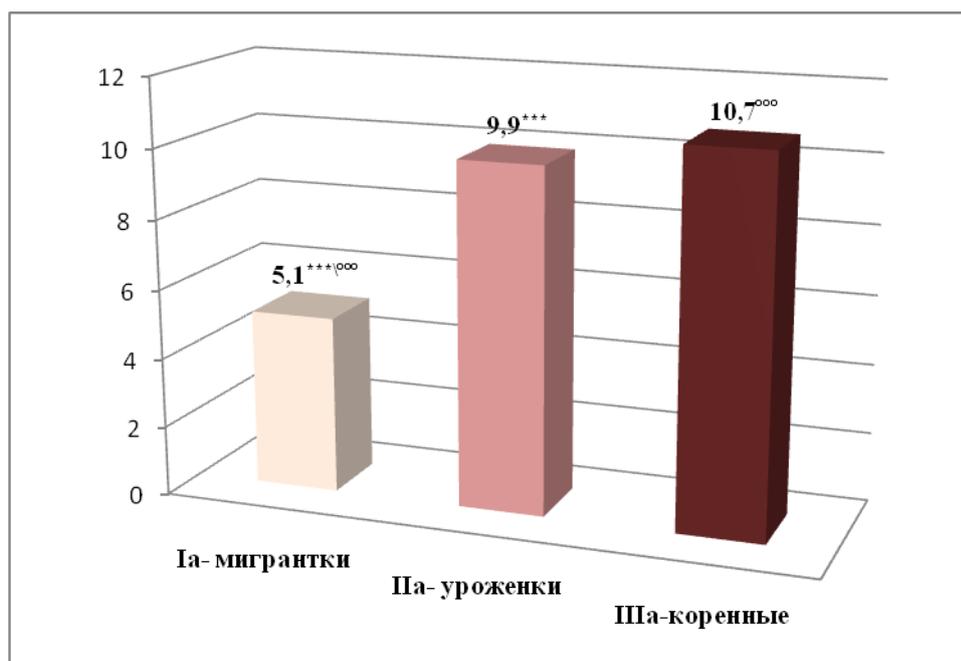


Рисунок 15. Индекс пролиферативной активности Ki-67 в плацентах при физиологической беременности

**Примечание:**

1.  $p$ -уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Kruskal-Wallis test), где  $p1$ - группа Ia - мигрантки,  $p2$ - группа Па –уроженки,  $p3$  - группа Ша- коренные;
2. \*\*\*\* различия между  $p_{1-2}$ , °°° различия между  $p_{1-3}$ .

В цитотрофобласте ворсин групп Па и Ша визуализируется равномерное распределение ядерного антигена Ki-67. Он выявлялся так же в строме и в

эндотелии сосудов ворсин, в цитотрофобласте ворсин определены разнофазовые митозы в стадии анафазы, телофазы (Рисунок 16, фрагменты Б и В).

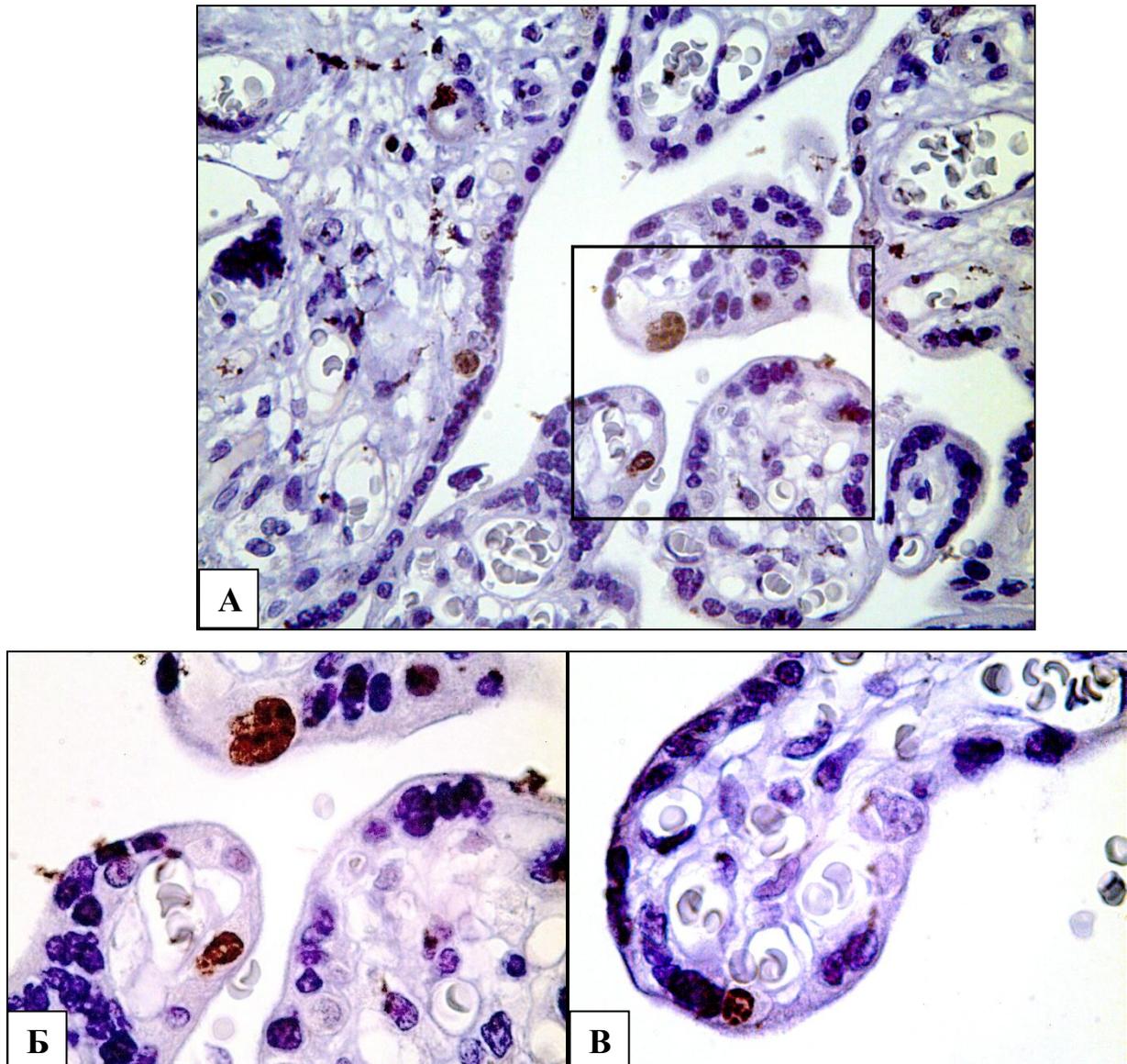


Рисунок 16. А. экспрессия Ki-67 в цитотрофобласте ворсин плацент при неосложненной беременности уроженок КС. x200. Иммуногистохимическая реакция, докраска гематоксилином.

Фрагмент Б: разнофазовые митозы цитотрофобласта ворсин. x1000;

Фрагмент В: расходящиеся хромосомы в митозе цитотрофобласта ворсин. x1000;

Экспрессия Ki-67 в строме и сосудах ворсин была слабо выражена, однако наличие признаков пролиферации стромальных клеток ворсин и клеток Кашенко - Гофбауэра в стромальных каналах свидетельствовало о функциональной активности ТВ, продолжающейся до конца беременности (Рисунок 17,18).

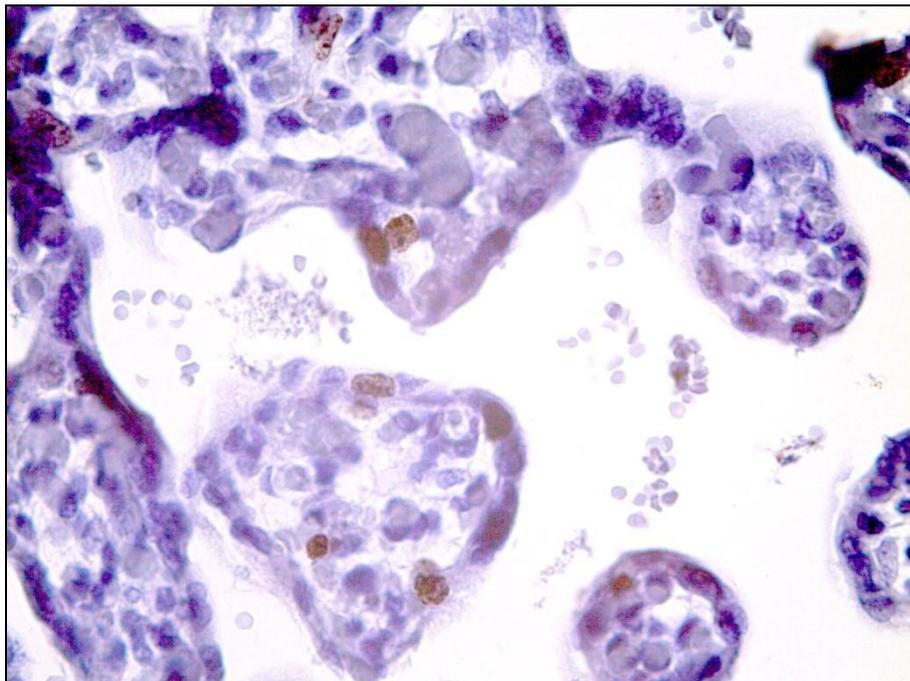


Рисунок 17. Иммунораспределение Ki-67 пролиферирующего цитотрофобласта ворсин на поверхности ТВ при неосложненной беременности в плацентах коренных жительниц. X200. Иммуногистохимическая реакция, докраска гематоксилином.

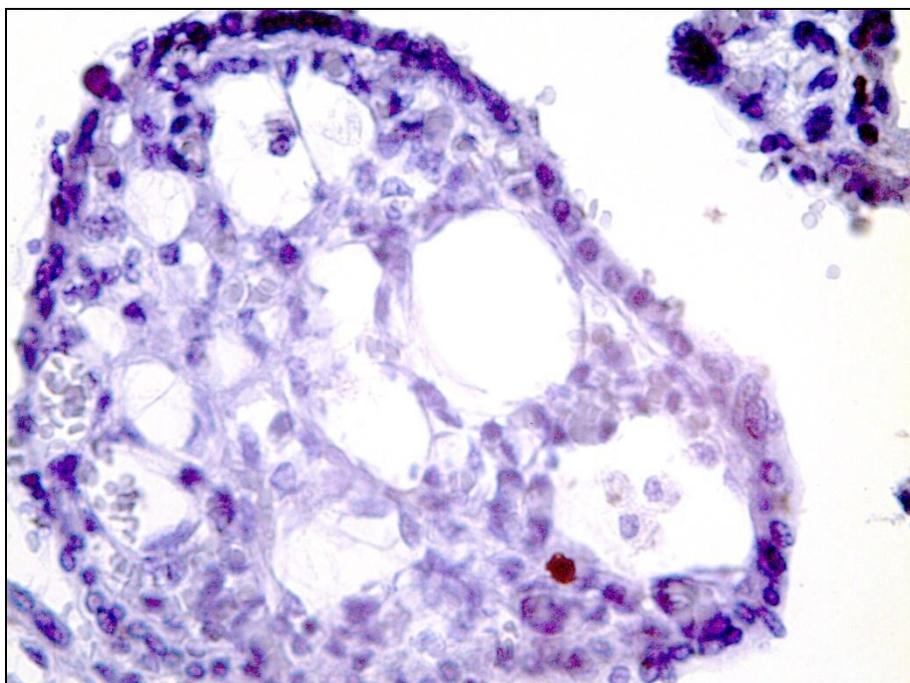


Рисунок 18. Клетки Кащенко - Гофбауэра в стромальных каналах и экспрессия Ki-67 в строме ТВ при неосложненной беременности в плацентах коренных жительниц, конец III триместра. x400. Иммуногистохимическая реакция, докраска гематоксилином.

Показатели индекса пролиферативной активности Ki-67 позволяют предположить, что в плацентах IIa и IIIa в сроке доношенной беременности происходит сохраняется митотическая активность цитотрофобласта ворсин на отдельных участках и сопровождается формированием синцитиальных узелков, в сочетании с сформированными полноценными СКМ.

При морфометрии иммуногистохимических препаратов плаценты с использованием антител CD34 самый высокий показатель удельной доли сосудов, экспрессирующих CD34 определен в IIIa группе (44,33), что на 11,9% выше, чем в IIa группе (39,03), и на 18,2% выше чем в Ia группе (36,2),  $p_{1-3}=0,010$ . С помощью коэффициента Спирмена выявлена межгрупповая статистически достоверная слабая обратная корреляционная связь ( $r_s=-0,376$ ,  $p<0,05$ ), (Рисунок 19).

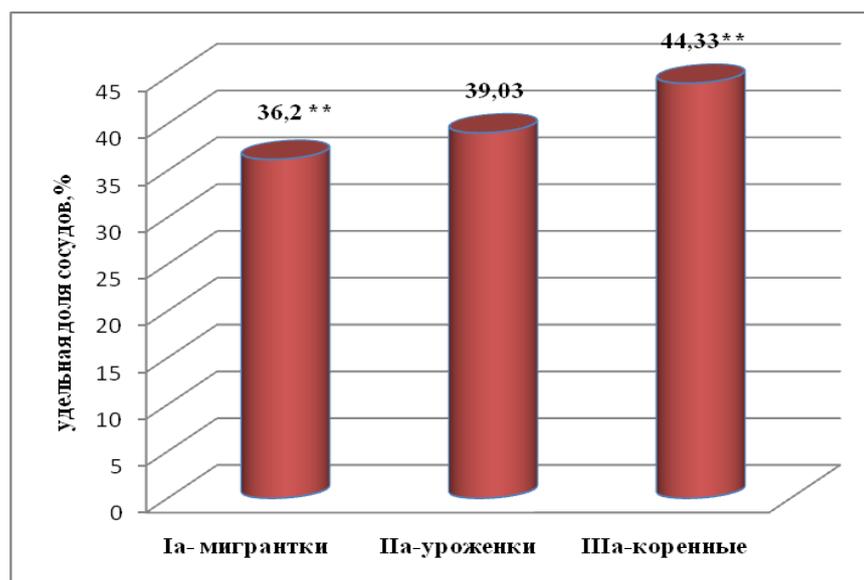


Рисунок 19. Удельная доля сосудов, экспрессирующих CD34 в плацентах при физиологической беременности

1.  $p$ -уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Kruskal-Walis test), где  $p1$ - группа Ia, мигрантки,  $p2$ - группа IIa –уроженки,  $p3$  - группа IIIa- коренные;

2. \*\*\* различия между  $p_{1-2}$ ;

Преобладающая локализация CD34 позитивных клеток в плацентах мигранток была смещена на уровень сосудов ПДВ (Рисунок 20). Тогда как в плацентах уроженок и коренных жительниц преобладающая локализация CD34 позитивных клеток отмечалась на уровне сосудов ТВ (Рисунок 21, 22).

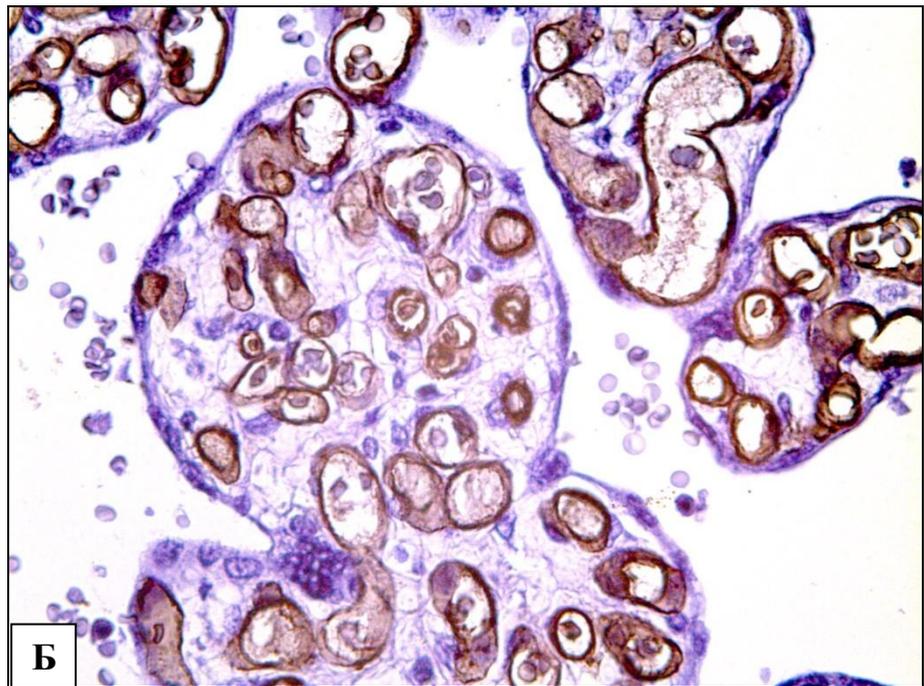
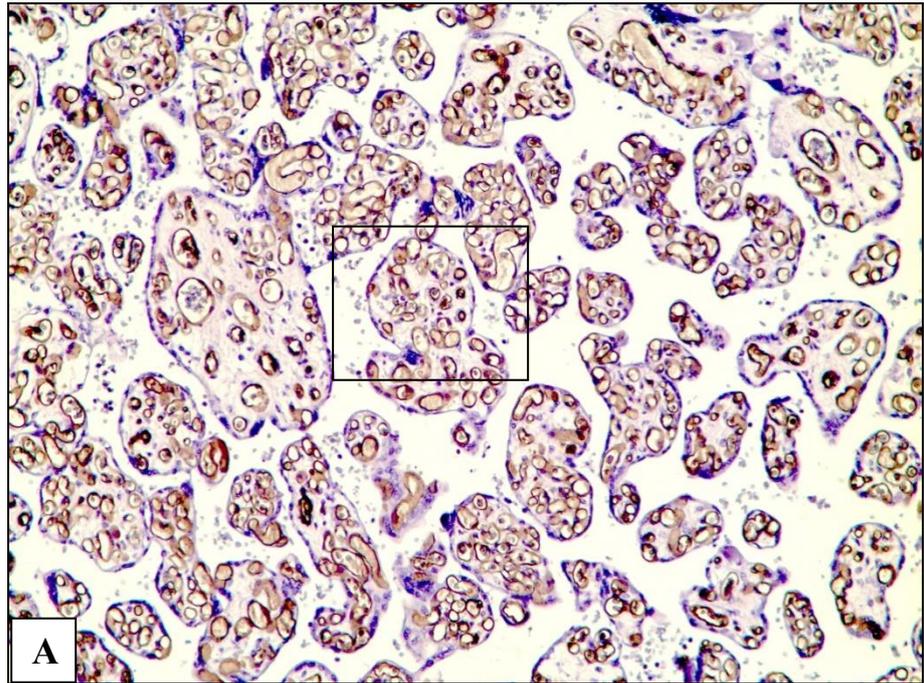


Рисунок 20. Сосудистое русло ворсинчатого дерева в плацентах мигранток при неосложненной беременности. Иммуногистохимическая реакция CD34, докраска гематоксилином.

А. Выраженная васкуляризация ПДВ и ТВ. x100.

Б. Фрагмент: неравномерно сформированные СКМ. x400.

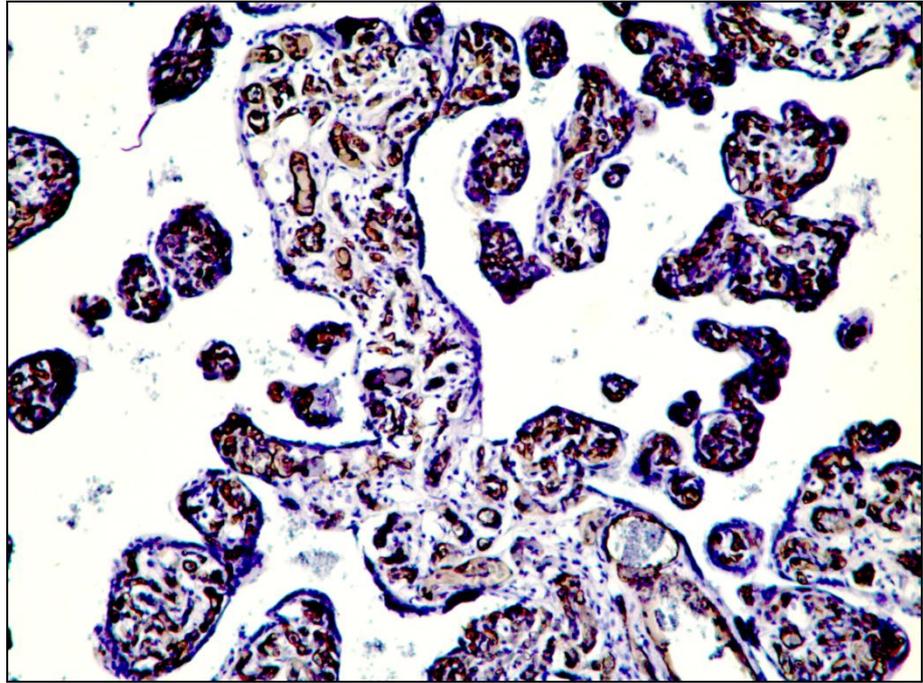


Рисунок 21. Резко выраженное капиллярное русло ворсин. Ветвление ТВ от ПДВ в плацентах уроженок при неосложненной беременности. x100. Иммуногистохимическая реакция CD34, докраска гематоксилином.

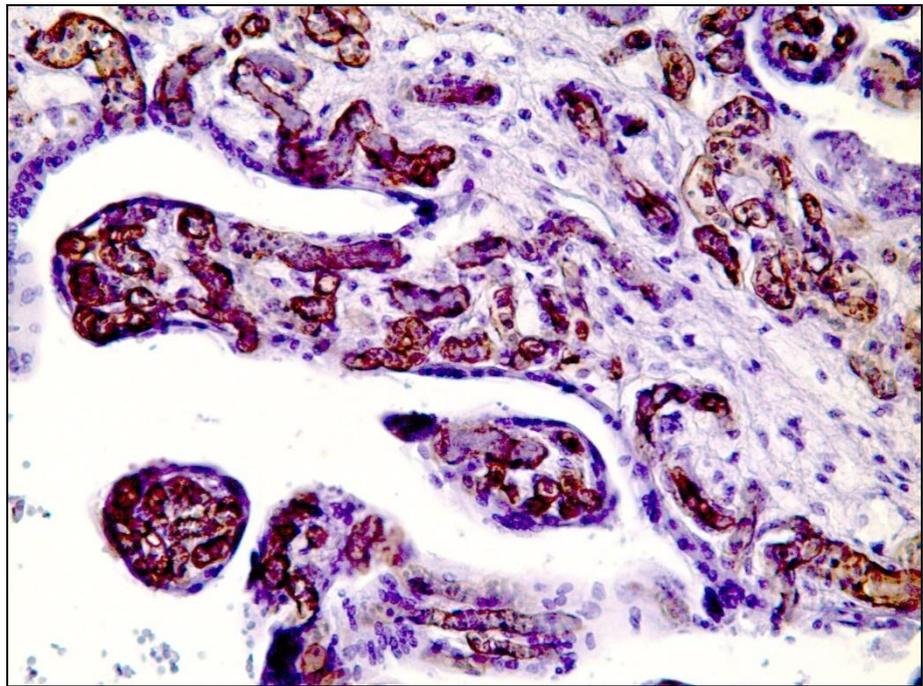


Рисунок 22 Продолжающийся рост ТВ за счет новообразованных капилляров в конце доношенной неосложненной беременности в плацентах коренных. x200. Иммуногистохимическая реакция CD34, докраска гематоксилином.

Экспрессия CD34 в плацентах коренных жительниц носила выраженный синхронный характер в ТВ и ПДВ, причем в ПДВ отмечались признаки ангиоматоза (Рисунок 23).

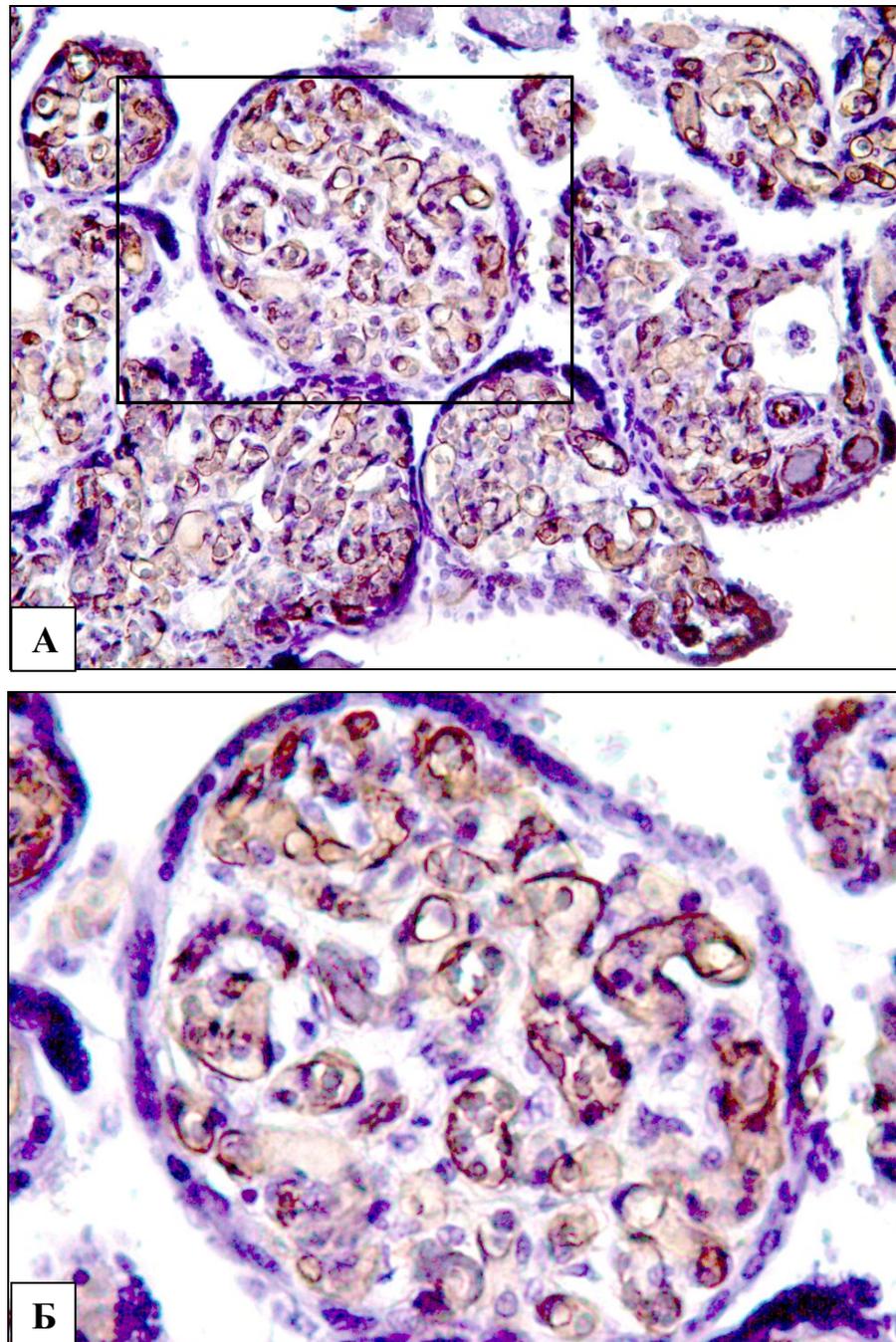


Рисунок 23. Экспрессия CD34 эндотелии сосудов ПДВ и ТВ в плацентах коренных жительниц при неосложненной беременности. Иммуногистохимическая реакция, докраска гематоксилином.

Фрагмент А. Множество капилляров с признаками приближения к поверхности. х200.

Фрагмент Б. Ангиоматоз стромы ПДВ и ТВ. х400.

В результате проведенных морфологических исследований установлены параметры основных структурных элементов плацент женщин КС при физиологической доношенной беременности, позволяющие охарактеризовать их морфофункциональное состояние:

1. В плацентах женщин Крайнего Севера стереоморфометрически подтверждены признаки двукратного увеличения показателей площади сосудов во всех группах по сравнению с плацентами жительниц УрФО.

2. Анализ экспрессии ИГХ маркеров Ki-67 и CD34 в различных этнических группах жительниц КС с физиологическим течением беременности показал достоверные отличия, в развитии КПП носящие закономерно выраженный характер по группам и реализующихся в различном типе ворсин. Показатели индекса пролиферативной активности Ki-67 позволяют предположить, что в группах плацент коренных жительниц и уроженок КС на данном сроке гестации происходит очаговая компенсаторная пролиферация цитотрофобласта ворсин. Особенностью является двукратное снижение данного индекса в плацентах мигранток и компенсаторные реакции реализуются за счет ангиогенных факторов самих сосудов ворсин.

3. Преобладающая локализация CD34 позитивных клеток в плацентах у коренных жительниц КС и уроженок при физиологической беременности отмечалась на уровне сосудов ТВ; тогда как у мигранток – интенсивность экспрессии смещена в сторону ПДВ, что характеризует разнонаправленную компенсаторную гиперплазию сосудов ворсинчатого дерева.

## **Глава 5. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСУДИСТЫХ РЕАКЦИЙ ПЛОДОВОГО РУСЛА ПЛАЦЕНТ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ У ЖЕНЩИН КРАЙНЕГО СЕВЕРА**

В основу главы положены результаты морфологического исследования плацент жительниц КС с отклонениями от физиологического течения беременности. Следует оговорить реально выбранное количество плацент, взятых в качестве исследуемого материала на данном этапе.

На этапе формирования групп материал (458 плацент) отбирался в соответствии с заключениями акушеров-гинекологов о наличии у пациенток хронической фетоплацентарной недостаточности. Однако, после макро- и микроскопического исследования всего вала плацент нами было осуществлено сопоставление морфологических заключений с финальными клиническими данными по характеру течения настоящей беременности и родов и состоянию новорожденных (см. Главу 3). В значительном проценте случаев – 277 из 458 (60%) – роды протекали без осложнений и не потребовали оперативного вмешательства. Оценка состояния детей при рождении по шкале Апгар была высокой, а их весо-ростовые показатели соответствовали физиологической норме. В то же время, в плацентах имелись изменения по типу отставания созревания ворсин, в преобладающем варианте (32,0%) – промежуточных дифференцированных ворсин. Вариант хаотичных склерозированных ворсин в нашем исследовании не наблюдался. Нарушения со стороны гемодинамики материнского русла кровообращения были умеренными и не сочетались с патологией созревания ворсин. Сказанное выше позволило нам пересмотреть диагноз ХФПН в пользу плацентарной дисфункции. Таким образом, в окончательное исследование были включены остальные случаи с клинико-морфологической верификацией ХПН - 181 плацента.

## 5.1. Обзорная макроскопическая и микроскопическая характеристика плацент при беременности, осложненной ХПН, женщин Крайнего Севера

Опорные макроскопические признаки исследуемых плацент при ХПН представлены в таблице 5.1.1.

Таблица 5.1.1

Сравнительная характеристика макроскопического строения плацент при ХПН у женщин Крайнего Севера ( $M \pm \sigma$ )

Макроморфометрический параметр	группа Iб мигрантки n=111		группа IIб уроженки n=37		группа IIIб коренные n=33		p - уровень значимости различий
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Вес плаценты, гр	454,0± 80,2		472,5±80,2		472,5±88,7		p <sub>1-3</sub> =0,016
ППК	0,13±0,02		0,13±0,02		0,14±0,02		p <sub>2-3</sub> =0,014
Максимальный диаметр, см	19,41±2,25		19,9±2,2		18,9±1,9		p <sub>2-3</sub> =0,006
Минимальный диаметр, см	17,14±2,14		17,9±2,3		17,5±1,9		p <sub>1-2</sub> =0,003
Толщина плаценты, см	2,03±0,5		2,1±0,6		2,16±0,52		p>0,05
Прикрепление пуповины:	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
центральное	68	61,2	23	62,7	22	66,2	p <sub>1-3</sub> =0,016
парацентральное	31	27,7	10	29,7	8	26,5	p <sub>2-3</sub> =0,014
краевое	12	11,0	4	7,4	3	7,2	p <sub>2-3</sub> =0,006

### Примечание:

1. Общее количество наблюдений не соответствует 100% вследствие выявления нескольких патологических признаков у одной и той же женщины.

2. p-уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Kruskal-Wallis test), где p<sub>1</sub> - группа Iб-мигрантки, p<sub>2</sub> - группа IIб - уроженки, p<sub>3</sub> - группа IIIб - коренные;

Макроскопические органомерические показатели плацент во всех трех группах не выявили существенных количественных различий. При этом весовые показатели плацент мигранток были на 3,9% ниже, чем у уроженок и коренных

жительниц,  $p_{1-3} = 0,016$ . Показатель ППК в каждой исследуемой группе был в пределах величин 0,13-0,14 и соответствовал сроку гестации 37-40 недель.

В группе мигранток наиболее часто встречались аномалии пуповины в виде краевого и оболочечного ее прикрепления (11,1%). Данная аномалия ограничивает компенсаторные реакции ворсинчатого дерева, и в литературе рассматривается как один из маркеров нарушения процессов развития плодного яйца на ранних стадиях развития беременности [20]. В части плацент данной группы при центральном типе прикрепления были зарегистрированы также и другие аномалии в виде абсолютно длинной пуповины, пуповины с истинными узлами, гипоплазией вартонова студня. Указанные изменения в виде пуповинной недостаточности расценивались нами как свидетельства хронической внутриутробной гипоксии плода.

При обзорном макроскопическом исследовании плацент всех групп определены общие черты их строения. Хориальная пластинка имела магистральный и рассыпной типы ветвления сосудов. На серийных продольных разрезах плацентарная ткань имела признаки выраженного кровенаполнения. В парацентральных и краевых зонах регистрировались разновеликие интраплацентарные «пустоты», являющиеся расширенными центрами котиледонов. В парацентральных зонах части плацент после проведения предварительной фиксации четко контурировались красные инфаркты клиновидной формы размерами от 1,0 до 2,5 см., обусловившие наличие ХПН. Дольчатость плаценты в половине случаев четко не прослеживалась. Отмечено формирование плацент с крупными, слабо разделенными дольками.

Следующим этапом нашего исследования было проведение обзорного гистологического исследования 181 плаценты с регистрацией изменений, наиболее характерных для ХПН. И как следует из приведенных ниже данных в таблице 5.1.2, ведущими морфологическими проявлениями ХПН становились два патологических процесса:

- нарушения в созревании структур ворсинчатого дерева;
- нарушения гемодинамики в МВП, носящие общий характер.

Частота встречаемости гистологических признаков ХПН  
у женщин Крайнего Севера (M±σ)

Микроскопические характеристики	группа Iб мигрантки n=111		группа IIб уроженки n=37		группа IIIб коренные n=33		p - уровень значимости различий
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Строение ворсин соответствует сроку гестации	57	51,8	20	56,4	20	61,9	p <sub>1-2</sub> =0,030
Диссоциированное развитие ворсин	32	28,5	10	28,2	9	23,8	p>0,05
Патологическая незрелость ворсин	22	19,5	7	17,6	4	13,0	p>0,05
Зоны афункционального сближения ворсин	23	20,6	6	16,4	8	25,0	p>0,05
Васкуляризация ворсин: сниженная(+)	58	52,6	13	33,8	12	37,0	p <sub>1-2</sub> =0,024 p <sub>1-3</sub> =0,015
достаточная (++)	33	29,6	14	39,4	13	40,0	p>0,05
избыточная (++++)	20	18,5	10	26,8	8	23,0	p <sub>1-3</sub> =0,020
Ангиопатия стволых и опорных ворсин	49	43,8	11	30,5	13	37,3	p <sub>1-2</sub> =0,010 p <sub>1-3</sub> =0,001
Реологические нарушения в МВП	41	37,0	8	21,1	9	26,1	p <sub>1-3</sub> =0,000 p <sub>1-2</sub> =0,002
Межворсинковый тромбоз	4	3,1	2	4,7	2	5,9	p>0,05
Ишемические инфаркты	6	5,2	2	4,7	2	7,1	p>0,05
Псевдоинфаркты	7	5,8	4	8,5	3	8,3	p>0,05
Децидуальная артериопатия	8	6,8	3	5,8	4	12,0	p>0,05

**Примечание:**

1. Общее количество наблюдений не соответствует 100% вследствие выявления нескольких патологических признаков у одной и той же женщины.

2. p-уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Kruskal-Wallis test), p1 - группа Iб, мигрантки, p2 - группа IIб - уроженки, p3 - группа IIIб - коренные

3. для оценки степени выраженности признаков васкуляризации использован полуколичественный метод: (+) – низкая выраженность признака, (++) – умеренная выраженность признака, (++++) – высокая выраженность признака;

Во всех группах с ХПН определялась неоднородность просвета МВП и признаки нарушений кровообращения в нем. Наблюдались общие черты изменений: сужение в суббазальных парацентральных и краевых отделах плаценты, где участки пролиферации ворсин с формированием множественных очагов функционального сближения чередовались с зонами расширения МВП.

Реологические нарушения в МВП носили мозаичный характер: от множественных мелкоочаговых до крупноочаговых сливных кровоизлияний, с преимущественной локализацией в субхориальных отделах. Определены черты застоя в МВП, где эритроциты подвергались сладжу и начальным признакам организации фибрином, что способствовало формированию псевдоинфарктов в зонах афункционального сближения ворсин. В 5,9% отмечались острые нарушения в МВП – тромбоз в сочетании с ишемическими инфарктами (7,1%),  $p > 0,05$ . В 10,8% плацент при визуализации базальной пластинки наблюдались признаки децидуальной артериопатии с проявлениями атероза стенки, что также свойственно морфологическому субстрату ХПН ( $p > 0,05$ ).

В 28,2% и 17,0% наблюдалась умеренная и избыточная васкуляризация, где акцент распределения сосудов отмечен преимущественно в терминальном звене ворсинчатого дерева, но локализация плодовых капилляров определена преимущественно в центральных отделах ворсин, что создавало картину формирования неполноценных СКМ.

В просвете части сосудов были заметны признаки гиперпластического эндартериита с закрытием просвета сосуда клетками эндотелия. Перивазально признаки циркулярного склероза и гиалиноза стромы, с небольшим содержанием в ней фибробластов. В субхориальных зонах плаценты отмечалось формирование множественных псевдоинфарктов.

Изучение состояния ворсинчатого дерева на тканевом уровне организации позволило установить следующие характерные черты по группам. В плацентах мигранток (Iб гр.) в половине случаев определялись нарушения созревания ворсин, сочетавшиеся с резким снижением их васкуляризации.

Патологическая незрелость ворсин (19,5%) и диссоциированное созревание (28,5%) сопровождалась выраженным сокращением численности терминальных ворсин (Рисунок 23). Наряду с этим были установлены признаки значительного снижения васкуляризации всех генераций ворсин (50,3%).

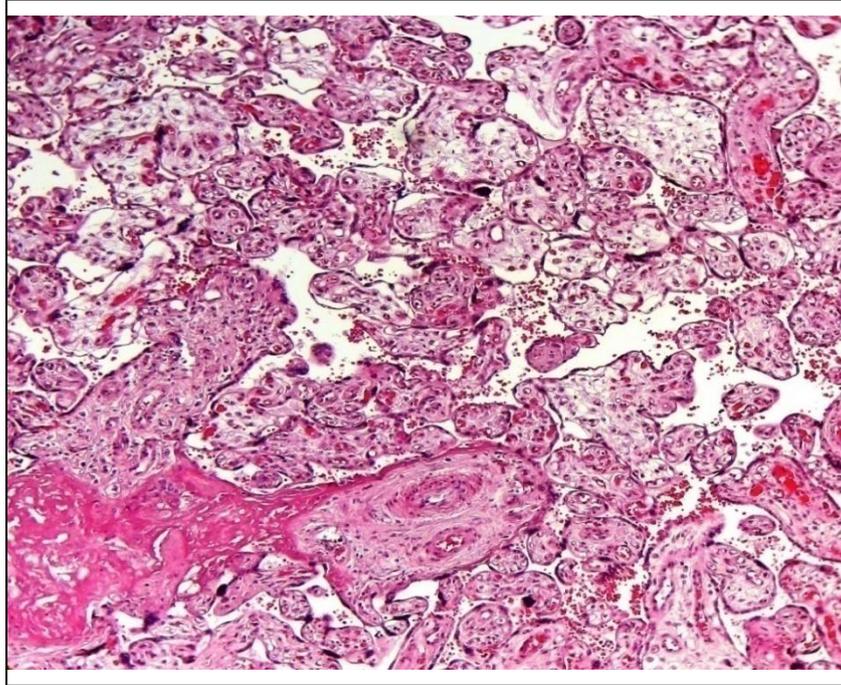


Рисунок 23. Патологическая незрелость ворсин с преобладанием ПДВ при доношенной беременности, осложненной ХПН у мигранток. x50. Окраска гематоксилином и эозином.

Редукция капилляров микроциркуляторного русла ТВ сопровождалась облитерационной ангиопатией створочных и опорных ворсин – 48,3%, (Рисунок 24).

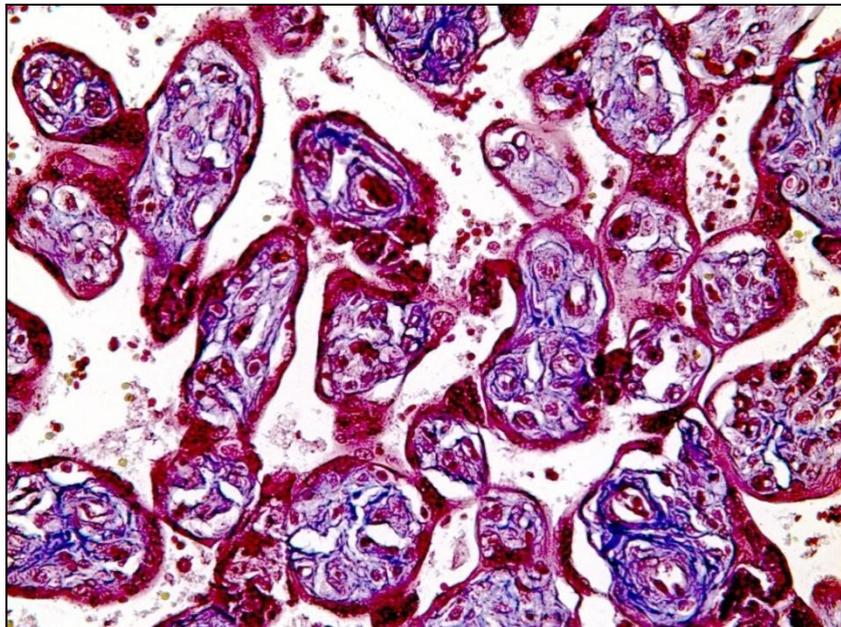


Рисунок 24. Признаки частичной редукции капилляров терминальных ворсин при доношенной беременности, осложненной ХПН у мигранток. x100. Окраска по Массону с анилиновым синим.

Сужение просветов артериальных сосудов крупных ворсин сочеталось с гипертрофией гладкомышечных клеток меди. В части ворсин вследствие пролонгированного ангиоспазма возникали признаки отека стенок сосудов. Происходило их плазматическое пропитывание и разволокнение каркаса, что сопровождалось формированием выраженного периваскулярного отека.

В значительном числе ворсин, где васкуляризация была определена как умеренная и избыточная (29,6% и 18,5%), компенсация была ограничена вовлечением в процесс только сосудов ТВ. Однако в этих случаях отмечались признаки нарушения сосудистой архитектоники в виде особенности распределения капилляров по площади ворсин. Плодовые капилляры локализовались преимущественно в центральных отделах ворсин, что создавало картину формирования неполноценных СКМ. В просвете части сосудов были выявлены изменения по типу гиперпластического эндартериита с закрытием просвета сосуда клетками эндотелия. Перивазально наличествовал циркулярный склероз и гиалиноз стромы (Рисунок 25, 26). В субхориальных зонах плаценты отмечалось формирование множественных псевдоинфарктов (Рисунок 27).

Плаценты группы уроженок (Пб) по признаку отставания в созревании ворсинчатого дерева (показатель диссоциированного развития – 25,8% и патологической незрелости – 17,6%) занимали промежуточное положение между плацентами мигранток и коренных жительниц ( $p > 0,05$ ). В этой группе был зарегистрирован также самый низкий процент ангиопатии стволых ворсин (30,8%,  $p_{1-2} = 0,010$ ) и децидуальной артериопатии (5,8%,  $p > 0,05$ ).

Васкуляризация ворсин в целом была достаточной (68,1%) и реализовывалась на площадях как ТВ, так и ПДВ. Распределение сосудов в данном типе ворсин имело неравномерно выраженный характер. Однако, в ПДВ сосудистый компонент был более отчетливым, с признаками смещения акцента распределения сосудов в периферические отделы. Избыточное количество плодовых сосудов, отмеченное в 28,7% плацент, сопровождалось и увеличением размеров ТВ, с расположенными в них до 6-7 плодовых капилляров с узкими просветами и формированием неполноценных СКМ.

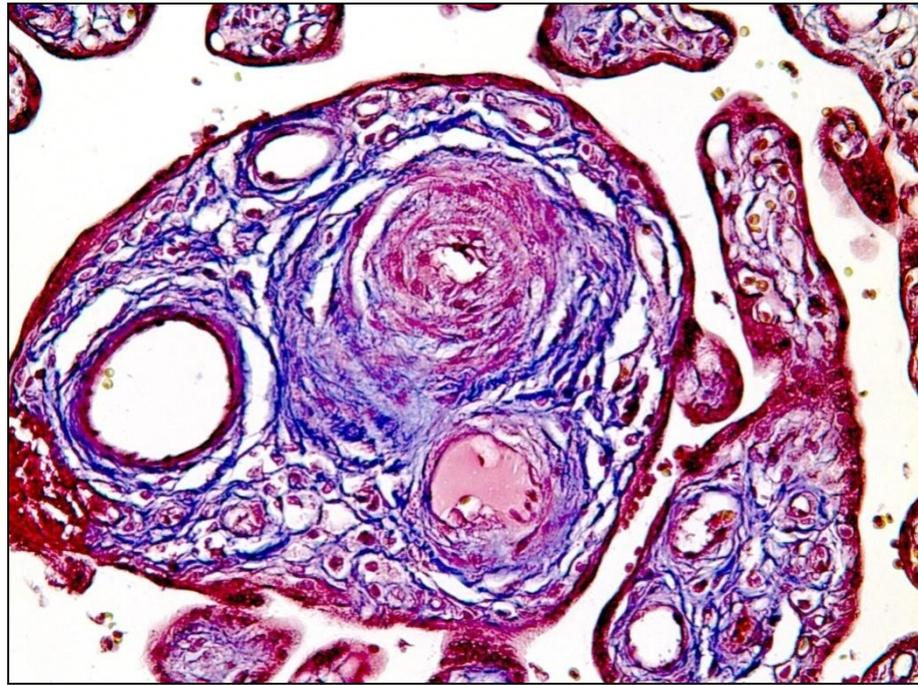


Рисунок 25. Неполная облитерация артерии ствовой ворсины при беременности, осложненной ХПН у мигранток. x100. Окраска по Массону с анилиновым синим.

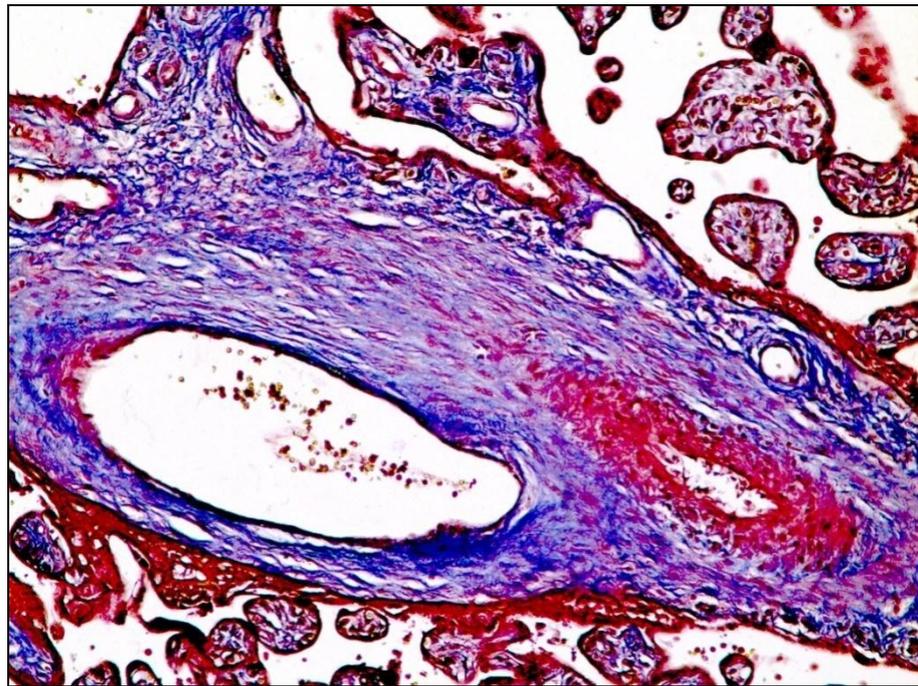


Рисунок 26. Опорная ворсина II порядка с наличием артерии с узким просветом и дилатированной вены в «коллагеновом» футляре при беременности, осложненной ХПН у мигранток. x100. Окраска по Массону с анилиновым синим.

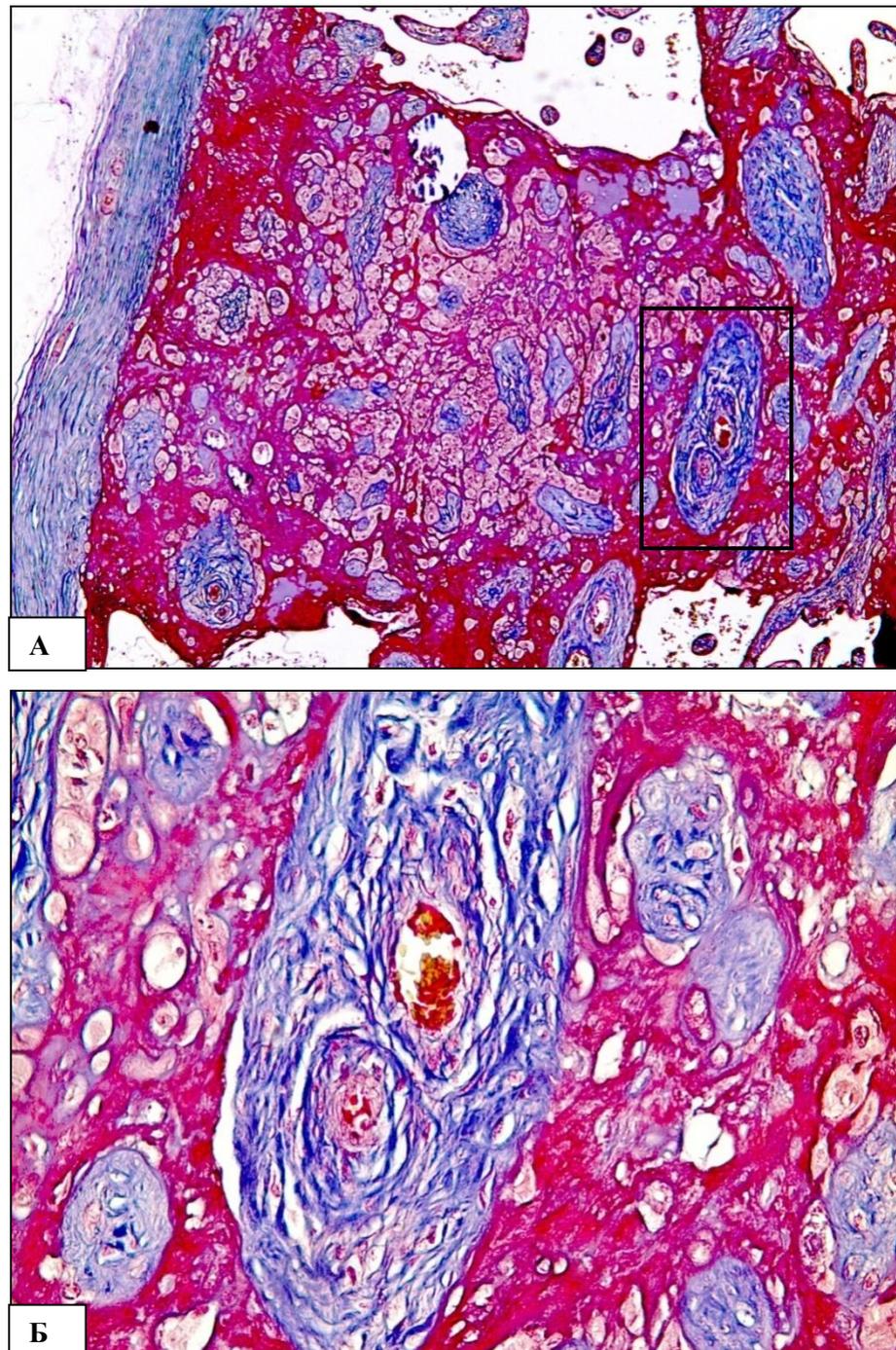


Рисунок 27. Псевдоинфаркт при беременности, осложненной ХПН в группе мигранток. Окраска по Массону с анилиновым синим.

Фрагмент А: зона псевдоинфаркта в субхориальной зонах плацент при беременности, осложненной ХПН у мигранток. x50.

Фрагмент Б: ворсины, «замурованные» в фибриноид с функционирующими сосудами. x100.

В плацентах группы коренных жительниц (ШБ) был установлен самый низкий уровень нарушений созревания ворсинчатого дерева – 36,8%. Здесь показатель патологической незрелости ворсин также был минимальным – 13,0%. Диссоциированное развитие ворсин (28,4%) на отдельных участках проявлялось в виде гипертрофии ворсин с формированием зон их афункционального сближения (25,0%,  $p>0,05$ ), что обусловило формирование псевдоинфарктов (8,4%,  $p>0,05$ ). Маркерами ХПН были ангиопатия стволовых и опорных ворсин (37,3 %,  $p_{1-3}=0,001$ ), а также установленная с наибольшей частотой по группам децидуальная артериопатия (10,8 %,  $p>0,05$ ).

В плацентах указанной группы более половины ворсин (63,0%) имели достаточный (40,0%) и даже избыточный (23,0%) уровень васкуляризации, который наблюдался во всех звеньях ворсинчатого дерева. Опорные ворсины II и III порядка содержали сосуды с расширенным полнокровным просветом. Важной особенностью, характеризующей активность КПР сосудистого генеза, было обнаружение новых генераций ПДВ, отходящих от периферических участков ворсин указанного типа. Гиперплазия капилляров сопровождалась увеличением числа и размеров капиллярных клубочков и синцитиальных узелков, формированием дополнительных СКМ. При развитии избыточной сосудистой реакции капилляры формировали СКМ как в ПДВ, так и в ТВ. В ряде наблюдений, где клинически были зарегистрированы проявления ЗВУР плода 1 степени, а в плацентах ангиоспастические и облитерационные изменения в сосудах стволовых и опорных ворсин, отмечались признаки выраженного ангиоматоза ТВ и ПДВ. Указанные проявления нарастали по мере уменьшения весовых показателей новорожденных, что было нами расценено как выраженная степень напряжения сосудистых КПР в условиях ХПН (Рисунок 28).

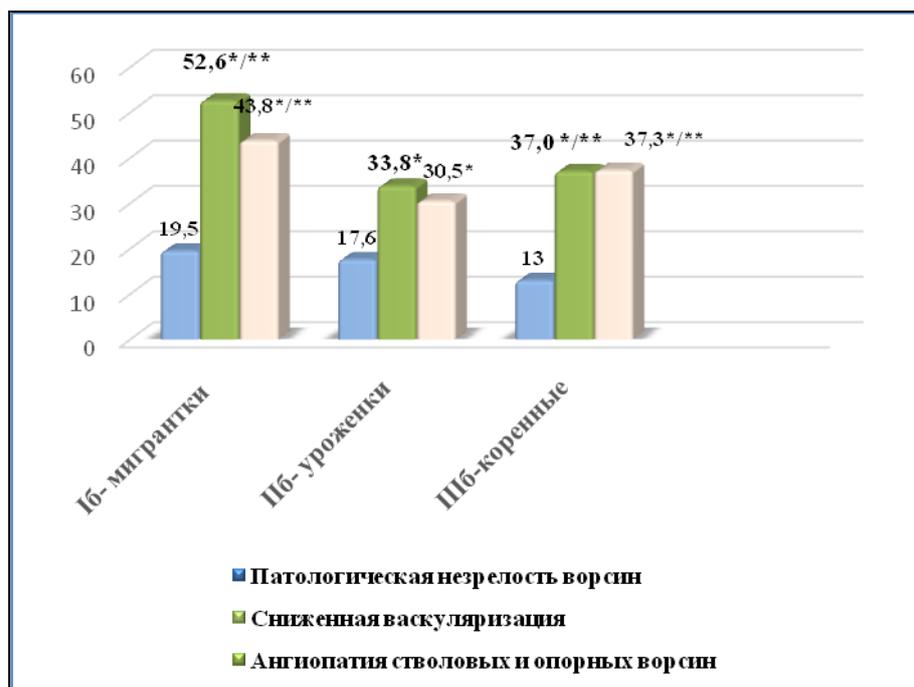


Рисунок 28. Ведущие микроскопические признаки ПН при беременности, осложненной ХПН у женщин КС в % ( $M \pm \sigma$ )

**Примечание:**

1.  $p$ -уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Kruskal-Walitest),  $p1$ - группа Iб, мигрантки,  $p2$ - группа IIб –уроженки,  $p3$  - группа IIIб- коренные,

Таким образом, сочетанные сосудистые нарушения в морфологическом субстрате ХПН становятся приоритетными. Со стороны плодового русла кровообращения это значительное снижение васкуляризации ворсин на фоне задержки созревания ворсинчатого дерева. Со стороны материнского бассейна гемодинамики – реологические нарушения в МВП. Однако, если изменения в МВП были в группах сходными, то снижение васкуляризации имело значимые межгрупповые отличия в степени выраженности, особенно между мигрантками и женщинами двух других групп: мигрантки – 52,6%, уроженки – 33,8%, коренные – 37,0%,  $p > 0,05$  (Рисунок 29).



Рисунок 29. Выраженность сосудистых реакций ворсин, плацент жительниц Крайнего Севера при беременности осложненной развитием ХПН в % ( $M \pm \sigma$ )

Объективизация полученных результатов может быть осуществлена с помощью морфометрического исследования, чему посвящен следующий раздел.

## 5.2. Стереморфометрическая характеристика плодового русла плаценты при беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью у женщин Крайнего Севера

С целью проведения сравнительного анализа выраженности КПР сосудистого генеза плацент при ХПН, были произведены стереоморфометрические исследования трех экзаменуемых групп. Стереоморфометрический анализ объемно-долевых показателей плацент позволил выделить функциональные особенности строения и сосудистого обеспечения ворсинчатого дерева плацент при ХПН. На основании полученных 10 показателей удельного объема основных структур и 1 индекса их соотношения была сформирована сводная таблица 5.2.1.

Сравнительные стереоморфометрические показатели плацент при ХПН  
у женщин Крайнего Севера ( $M \pm \sigma$ )

Гистостереометрические компоненты плаценты (в %)	группа Iб мигрантки n=12	группа IIб уроженки n=9	группа IIIб коренные n=23	p - уровень значимости различий
МВП	31,8±5,3	29,2±4,1	27,2±5,0	p>0,05
Фм	2,31±0,6	1,2±0,5	1,48±0,73	p <sub>1-2</sub> =0,013
Стр	39,0±1,3	39,3±1,6	37,8±2,9	p>0,05
Со	12,2±2,4	15,8±3,0	16,6±3,6	p <sub>1-2</sub> =0,033 p <sub>1-3</sub> =0,007
Со/Стр	0,31± 0,09	0,45±0,01	0,44±0,08	p <sub>1-3</sub> =0,002
Свт	26,5±3,5	21,5±3,07	24,6±2,5	p <sub>1-2</sub> =0,046
SCовт	60,0±6,9	49,2±6,0	51,6±7,4	p <sub>1-3</sub> =0,011 p <sub>2-3</sub> =0,002
SСтрвт	39,9±7,0	50,8±6,0	48,4±7,4	p <sub>1-3</sub> =0,016 p <sub>2-3</sub> =0,002
Спдв	21,6±3,8	31,01±4,2	26,9±5,7	p <sub>1-2</sub> =0,001
SCопдв	40,0±4,2	50,8±4,1	48,3±7,5	p <sub>1-2</sub> =0,003 p <sub>1-3</sub> =0,013
SСтрпдв	60,0±5,4	49,2±5,7	51,7±4,7	p>0,05

**Примечание:**

1. Условные обозначения: межворсинчатое пространство (МВП), фибриноид материнский (Фм), строма ворсин (Стр), сосуды ворсин (Со), сосудисто-стромальный коэффициент (Со/Стр); площадь ворсин терминальных – Свт; площадь сосудов ворсин терминальных – SCовт; площадь стромы ворсин терминальных – SСтрвт; площадь промежуточных дифференцированных ворсин – Спдв, площадь сосудов промежуточных дифференцированных ворсин – SCопдв, площадь стромы промежуточных дифференцированных ворсин – SСтрпдв;
2. p-уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Kruskal-Wallis test), p1 - группа Iб, мигрантки, p2 - группа IIб - уроженки, p3 - группа IIIб - коренные;

Вычисленные показатели объемно-долевых соотношений площадей по преобладающим типам ворсин позволили определить, какой тип ворсин преобладает. Самый высокий показатель Свт был определен в группе мигранток – 26,5±3,5, p<sub>1-2</sub>=0,046. В то же время, в группе уроженок КС отмечено преобладание удельного объема Спдв – 31,01±4,2, p<sub>1-2</sub>=0,001. Паритетные соотношения Свт и Спдв были зарегистрированы в группе коренных жительниц: 26,4±2,5 и 26,9±5,7.

Адекватность развития всего сосудистого русла отражалась в едином показателе содержания сосудов во всех ворсинах –  $SCo$ , и полученные данные констатируют увеличение объема сосудистого русла всех ворсин в плацентах группы коренных жительниц -  $16,6 \pm 3,6$ , что на 4,81 % выше группы уроженок –  $15,8 \pm 3,0$ , и на 26,5% выше группы мигранток  $12,2 \pm 2,4$ ,  $p_{1-3}=0,007$ . Сосудистое русло ворсин группы уроженок по количественным показателям объема приближено к показателям группы коренных жительниц, и на 22,0% выше, чем в группе мигранток,  $p_{1-2}=0,033$ .

С целью определения направленности вектора сосудистых КТР, необходимо было градировать распределение площади сосудов по отношению к типам ворсин. Именно по этому компоненту (типу ворсин) нами в гл.2 был расширен перечень стереоморфометрических показателей. В группах плацент уроженок и коренных жительниц получены увеличение показателей  $SCopdv$ , обусловленное увеличением численности капилляров как в них -  $50,8 \pm 6,0$  и  $48,37 \pm 7,4$  ( $p_{1-3}=0,013$ ). Тогда как в плацентах группы мигранток отмечено преобладание сосудов в терминальном звене ворсинчатого дерева –  $SCovt$  составила  $60,0 \pm 5,4$  ( $p_{1-3}=0,011$ ).

Одним из критериев снижения сосудистых резервов плаценты при развитии васкулопатии стволовых и опорных ворсин является увеличение содержания стромы в дистальных ветвях ворсинчатого дерева. Оно, как правило, характеризуется редукцией сосудистого русла ТВ и уменьшением количества специализированных СКМ. Это, в свою очередь, определяет нарастающую недостаточность плодовой гемодинамики и развитие гипоксии плода. В группах уроженок и коренных жительниц несмотря на увеличение  $SСтрвт$  ( $50,8 \pm 6,0$  и  $48,37 \pm 7,4$ ) отмечается уменьшение площади стромы ПДВ  $49,2 \pm 5,7$  и  $51,7 \pm 4,7$  с увеличением показателя площади сосудов в данном типе ворсин ( $50,8 \pm 4,1$  и  $48,3 \pm 7,5$ ) и общего позателя площади всех сосудов -  $Co$  ( $15,8 \pm 3,0$  и  $16,6 \pm 3,6$ ). Это наблюдение позволяет говорить о развитии компенсаторной сосудистой реакции сосудистого русла при развитии ХПН путем включения в газообмен сосудов ПДВ.

При измерении площади МВП статистически достоверных различий в экзаменуемых группах не определено. В то же время в группе коренных жительниц зарегистрировано уменьшение данного показателя ( $27,2 \pm 5,0$ ), а в группе мигранток отмечены высокие показатели материнского фибриноида- $2,31 \pm 0,6$  ( $p_{1-2}=0,013$ ), что свидетельствует о наличии реологических нарушений в МВП.

### 5.3. Иммуногистохимические особенности цитотрофобласта и сосудов ворсин плаценты при беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью у женщин Крайнего Севера

Иммуногистохимические исследования позволили визуализировать количественные тканевые и клеточные изменения сосудистого русла ворсинчатого дерева, определенные с помощью метода стереоморфометрии.

Анализ индекса пролиферативной активности Ki-67 констатирует, что при ХПН снижается показатель активности пролиферации, и он стабилен во всех группах,  $p > 0,05$ , (Рисунок 30).

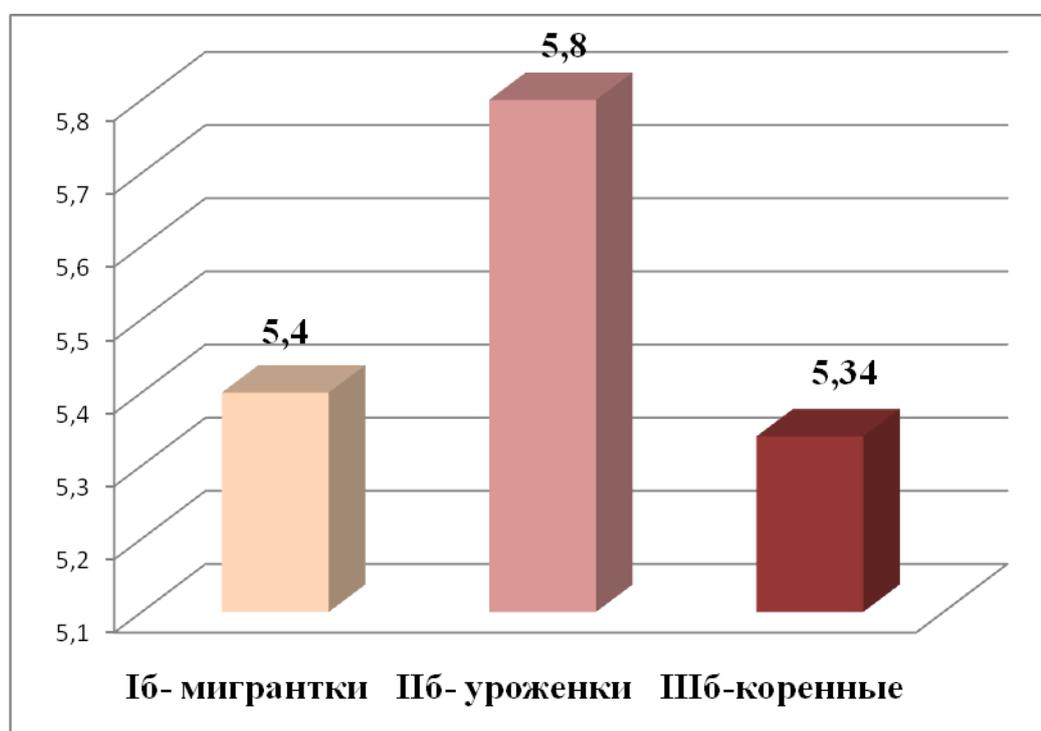


Рисунок 30. Индекс пролиферативной активности Ki-67 в плацентах при беременности, осложненной развитием ХПН

Причем, даже при низком показателе индекса пролиферативной активности Ki-67 отмечается неоднородное иммунораспределение в группе плацент уроженок и коренных жительниц - экспрессия маркера прослеживается как поверхностных слоях цитотрофобласта ворсин, так в отдельных фокусах стромы. В группе мигранток в цитотрофобласте ворсин и в эндотелиоцитах сосудов.

Максимальная удельная доля сосудов, экспрессирующих CD34 отмечена в группе коренных жительниц – 35,44, что на 5,0 % выше, чем в группе уроженок – 33,67, и на 13,3%, чем в группе мигранток – 30,17,  $p_{1-3}=0,050$  (Рисунок 31).

Позитивно окрашенные эндотелиоциты отмечены нами в капиллярах гиперплазированных сосудов терминальных и промежуточных дифференцированных ворсин, в участках формирования СКМ. С помощью коэффициента Спирмена выявлена статистически достоверная слабая обратная корреляционная связь ( $r_s=-0,250$ ,  $p<0,05$ ).

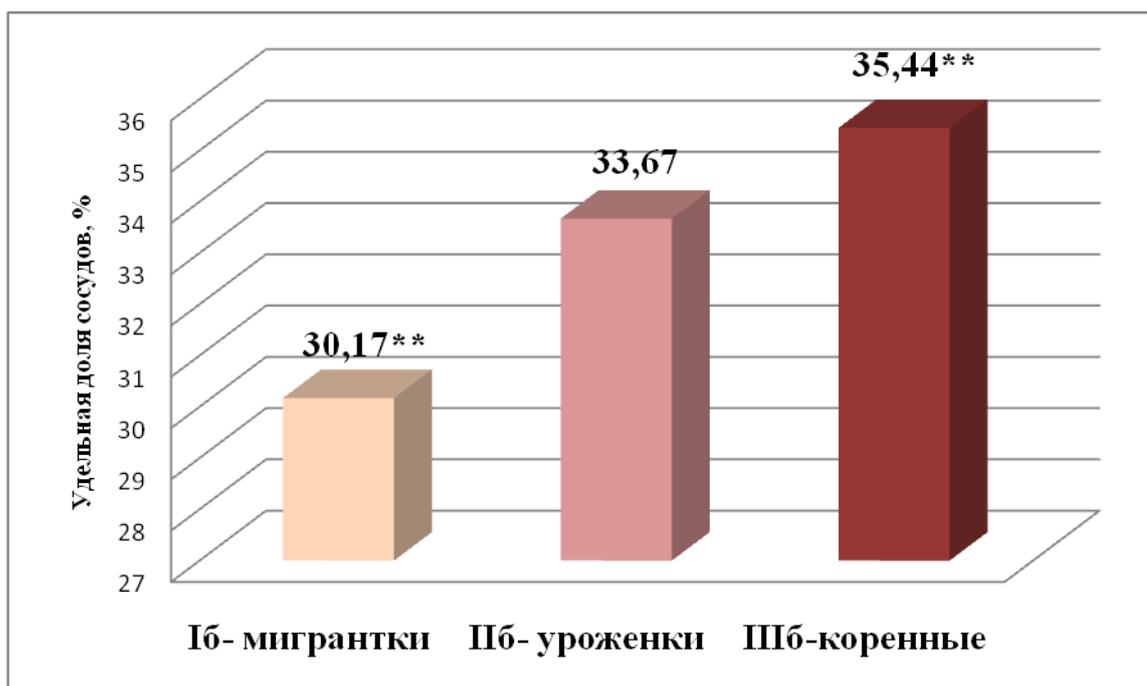


Рисунок 31. Удельная доля сосудов, экспрессирующих CD34 в плацентах при беременности осложненной развитием ХПН

**Примечание:**

1.  $p$ -уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Kruskal-Wallis test), где  $p1$  - группа Iб - мигрантки,  $p2$  - группа IIб - уроженки,  $p3$  - группа IIIб - коренные

2. \* различия между  $p_{1-3}$ .

Распределение клеток, экспрессирующих CD34 в плацентах группы Iб носило неоднородный характер. Выраженная экспрессия эндотелиоцитами CD34

отмечалась в центрально расположенных артериях и эктазированных венулах данного типа ворсин (Рисунок 32).

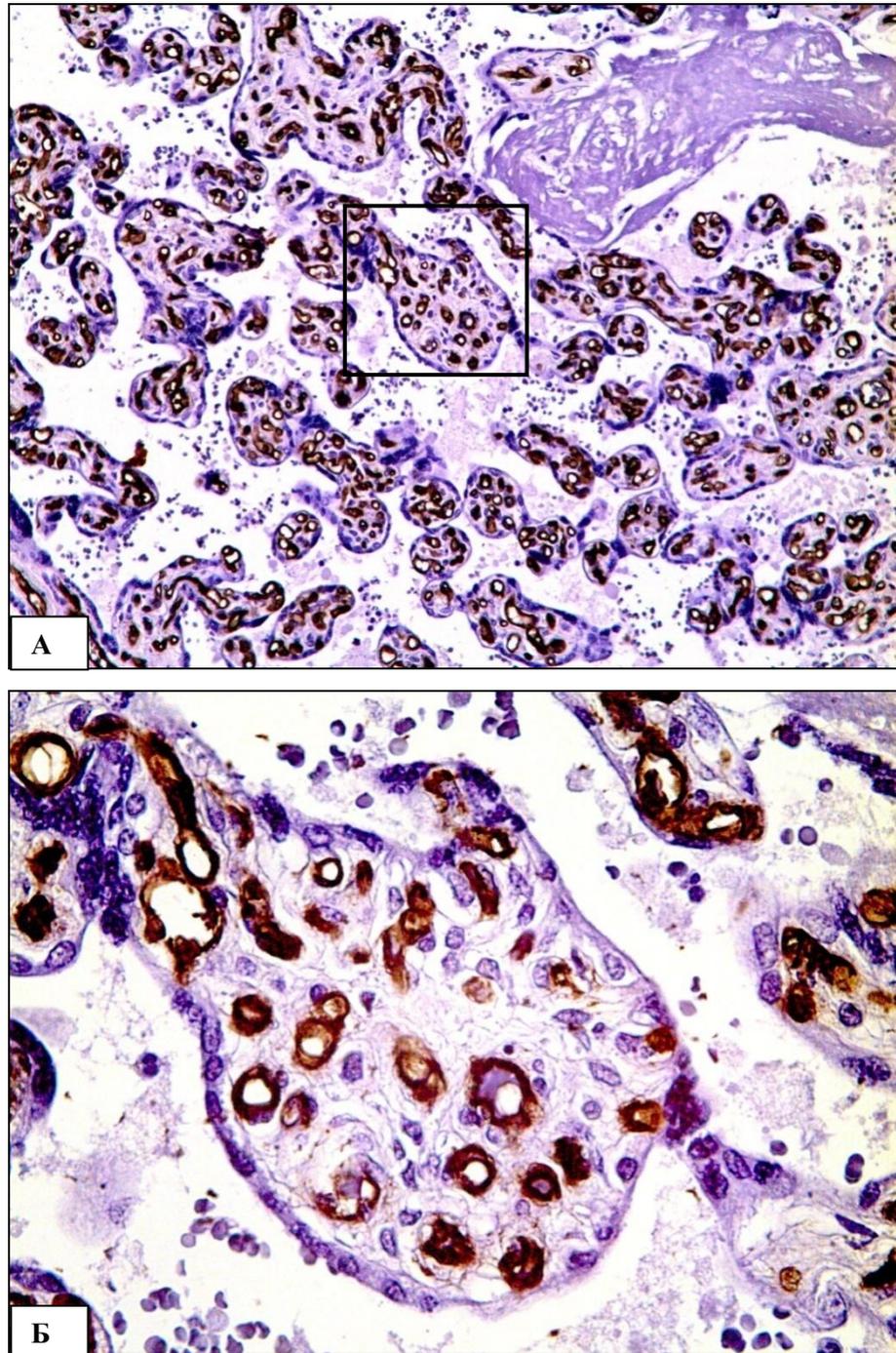


Рисунок 32. Экспрессия CD34 в эндотелии сосудов ПДВ и ТВ в плацентах мигранток при доношенной беременности, осложненной ХПН. Иммуногистохимическая реакция, докраска гематоксилином.

А. Отсутствие специализированных ТВ к концу доношенной беременности. Центральное расположение сосудов ПДВ. х100

Б. Фрагмент. Дистрофия синцитиотрофобласта, отек стромы, отдаленные от периферии «незрелые» капилляры, отсутствие СКМ в ПДВ. х400

В большинстве полей зрения отсутствовали терминальные специализированные ворсины и СКМ, что подтверждалось низкой плотностью экспрессии CD34 в «незрелых» центрально расположенных капиллярах, имевших узкий просвет. В части полей зрения по периферии опорных ворсин II и III порядка визуализировались лишь единичные сосуды небольших размеров, с узким просветом, со слабо выраженной экспрессией CD34 клетками эндотелия (Рисунок 33).

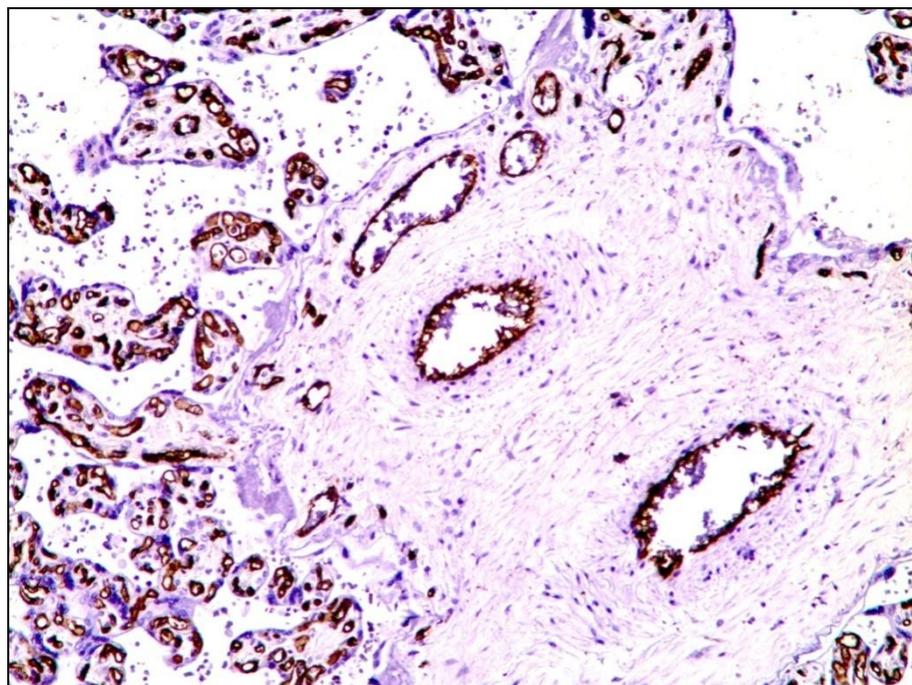


Рисунок 33. Слабо выраженная экспрессия CD34 в эндотелии единичных сосудов по периферии опорной ворсины II порядка на фоне гиперплазии эндотелиоцитов в стенке крупных артериол и венул в плацентах мигранток при доношенной беременности, осложненной ХПН. x100. Иммуногистохимическая реакция, докраска гематоксилином.

В плацентах группы IIб в периферических зонах опорных ворсин отмечалось группирование сосудов разных размеров с признаками выраженной экспрессии CD34 в эндотелии, что свидетельствовало о продолжающемся росте сосудистого русла в ПДВ к концу доношенной беременности. Для ПДВ было характерно субэпителиальное расположение капилляров, увеличение их размеров за счет расширения просвета с позитивным окрашиванием CD34 (Рисунок 34).

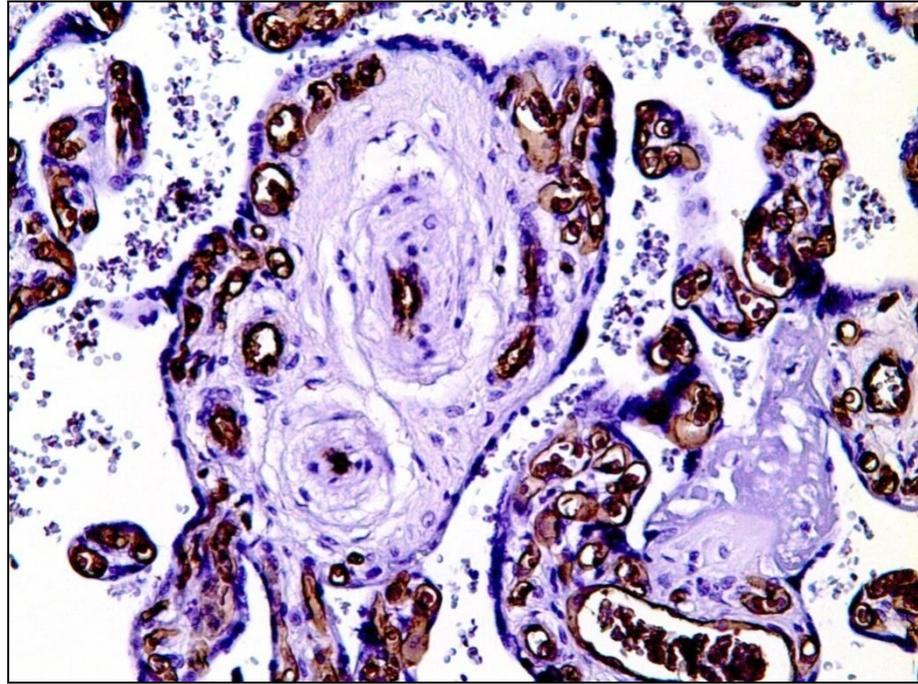


Рисунок 34. Интенсивная экспрессия CD34 в эндотелии сосудов, формирующихся по периферии опорной ворсины III порядка в плацентах у роженок при доношенной беременности, осложненной ХПН. x200. Иммуногистохимическая реакция, докраска гематоксилином.

В плацентах группы IIIб отмечены множественные ответвления ПДВ от опорных ворсин II и III порядков. В ПДВ установлены признаки выраженной оптической плотности экспрессии CD34 во вновь сформированных сосудах периферии ворсин и сформированных СКМ. Обнаруживались терминальные специализированные ворсины с расширенными капиллярами, для которых были характерны «маркерные» признаки экспрессии CD34 в участках формирования СКМ (Рисунок 35).

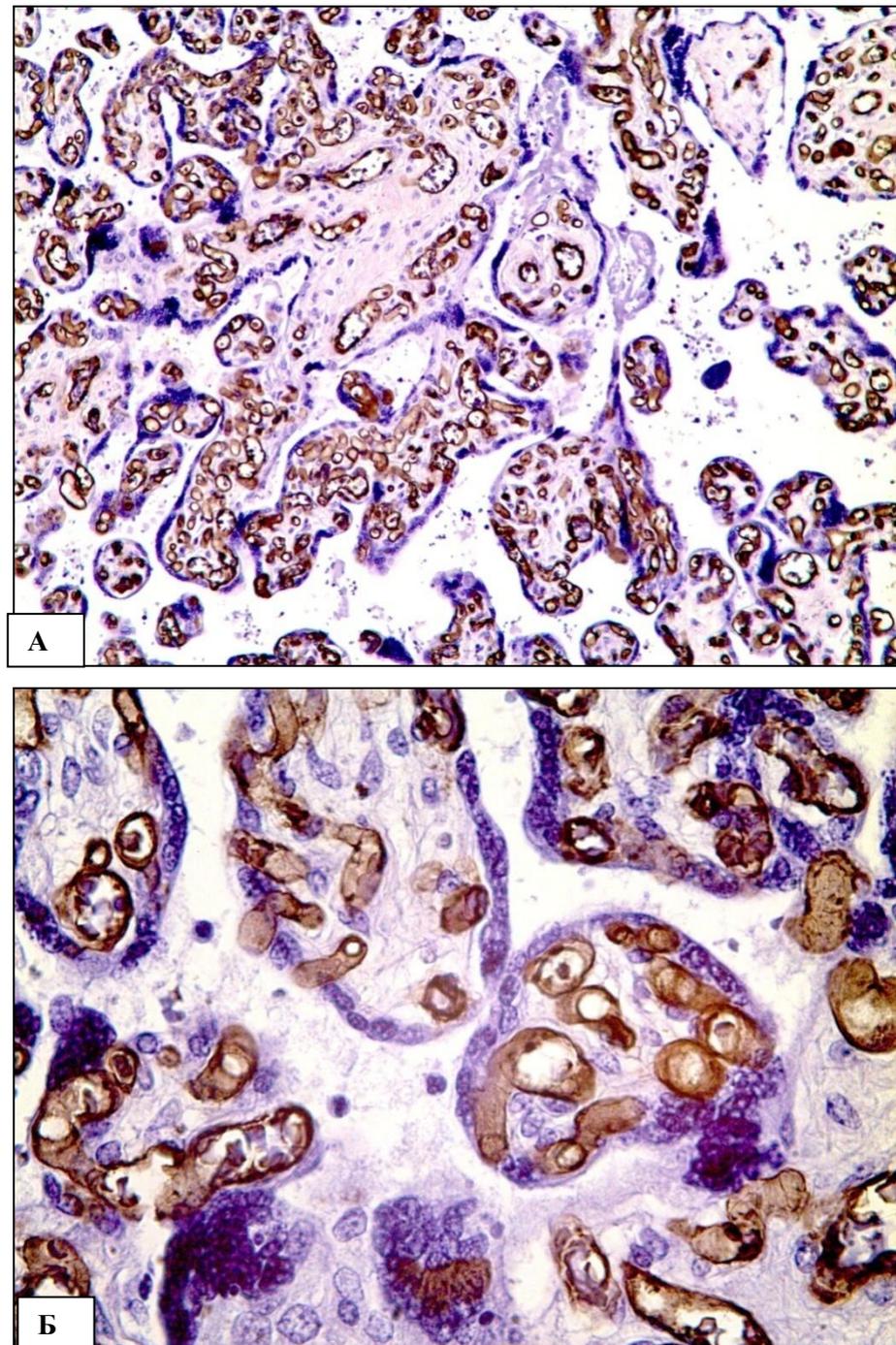


Рис.35. Экспрессия CD34 в эндотелии сосудов ПДВ и ТВ в плацентах коренных при доношенной беременности, осложненной ХПН. Иммуногистохимическая реакция, докраска гематоксилином.

А. Умеренная васкуляризация ПДВ и ТВ в сочетании с инволютивными изменениями синцитиальных почек. x100.

Б. Фрагмент. Сформированные капилляры ТВ в сочетании с образованием неактивных синцитиальных почек. x400.

При сопоставлении полученных данных обзорно-гистологического исследования и количественных показателей экспрессии CD34 отмечены

признаки сходного морфотипа сосудистых реакций ворсинчатого дерева в плацентах уроженок и коренных жительниц при беременности, осложнённой развитием ХПН (Рисунок 36).

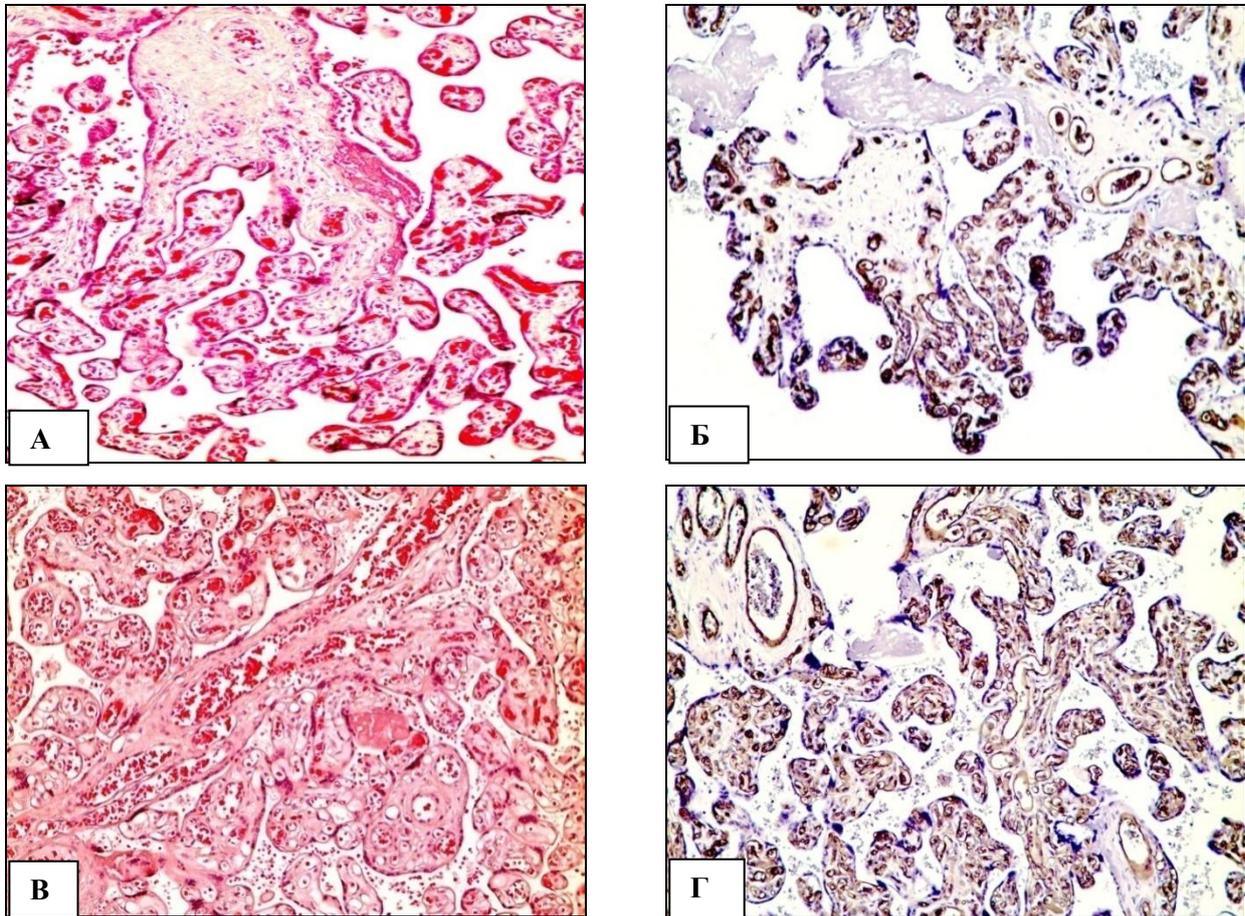


Рисунок 36. Выраженные однотипные компенсаторные сосудистые реакции в плацентах уроженок и коренных при доношенной беременности, осложненной ХПН.

А, В. Гиперваскуляризация ПДВ с формированием многочисленных ТВ в плацентах уроженок (А), и коренных (В). x100. Окраска гематоксилином и эозином.

Б, Г. Экспрессия CD34 во вновь образованных сосудах в по периферии ПДВ и в участках интенсивной генерации ТВ в плацентах уроженок (Б), и коренных (Г). x100. Иммуногистохимическая реакция, докраска гематоксилином.

В плацентах уроженок и коренных жительниц ПДВ характеризуются хорошо развитой сосудистой сетью, с акцентом расположения сосудов на периферии ворсин, с признаками активной генерации ТВ. Сосуды разного

калибра, большая часть имеет расширенный просвет, с гиперплазией эндотелиоцитов с высокой плотностью экспрессии CD34.

Суммируя полученные данные нашего исследования проявлений реакций сосудистого русла плацент при развитии ХПН в условиях Крайнего Севера, можем констатировать, что одним из морфологических, часто регистрируемых критериев ХПН является незрелость ворсинчатого дерева, проявляющаяся в торможении развития ворсин, что чаще определено в группе мигранток. Подтверждена существенная роль участия васкулопатии столовых и опорных ворсин в развитии и прогрессировании плацентарной недостаточности, что так же чаще определено в плацентах мигранток. Наряду с верифицированной компенсаторной реакцией сосудистого русла во всех группах отмечали снижение индекса пролиферативной активности Ki-67, что констатирует угнетение пролиферативных процессов ворсинчатого дерева плацент, с наибольшей его иммунопозитивной регистрацией в цитотрофобласте ТВ и ПДВ.

Процессы компенсаторной сосудистой реакции ворсинчатого дерева во всех исследуемых группах носят разнонаправленный характер, реализуясь в различном типе ворсин. В группе уроженок и коренных жительниц на фоне увеличения размеров ТВ и ПДВ отмечена синхронная активная компенсаторная пролиферация сосудов. В крупных ворсинах отмечается смещение капилляров к периферии, истончение ворсинчатого цитотрофобласта, формирование СКМ, подтверждает компенсаторное включение в процессы газообмена данный тип ворсин. Удельная доля сосудов, экспрессирующих CD34 в этих группах на 13,0% и 10,3% выше, чем в группе мигранток,  $p_{1-3}=0,050$ . Экспрессия носит выраженный характер в сосудах ПДВ с признаками маркирования в них СКМ. В группе мигранток сосудистые реакции развернуты на площадях ТВ. Но сопоставляя полученные сравнительные стереоморфометрические показатели полученных коэффициентов:  $SCo$ ,  $Co/Стр$ , определены признаки редукции сосудистого русла, что характеризует снижение компенсаторных реакций в данной группе на фоне развития ХПН. Количество кровеносных капилляров, экспрессирующих CD34

ниже, чем в остальных группах, сосуды располагались преимущественно в центральных отделах ворсины, что отягощает процессы газообмена.

Таким образом, вследствие проведенных исследований параметров основных структурных элементов плацент при хронической плацентарной недостаточности у жительниц Крайнего Севера определены следующие морфологические особенности:

1. Сосудистые реакции в плацентах у мигранток КС при беременности, осложненной ХПН, развиваются на фоне замедления созревания ворсинчатого дерева и характеризуются дефицитом васкуляризации ворсин всех типов, центральным расположением сосудов в строме ТВ и ПДВ со сниженным образованием СКМ. Указанные изменения сочетаются с нарушениями материнской гемодинамики в МВП.
2. Морфофункциональная характеристика КПП в группах уроженок и коренных жительниц при ХПН, отражает сближение адаптивных изменений сосудистого русла плацент, что позволяет говорить о формировании в группе уроженок схожего «морфотипа» строения плацент в условиях развития ХПН.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенный комплекс клинико-морфологических исследований у беременных женщин – жительниц Крайнего Севера позволил определить ряд показателей функционирования системы «мать-плацента-плод» в современных условиях в соответствии с установленной во введении последовательности решения задач по установлению состояния соматического репродуктивного здоровья женщин, вступивших в беременность, чьи плаценты явились основой для углубленного морфологического исследования.

Дифференцированный подход к современному контингенту женщин в зависимости от сроков проживания в условиях Приполярья позволил установить следующие особенности акушерско-гинекологического статуса коренных жительниц, уроженок и мигранток. При среднем возрасте исследуемых женщин от  $24,1 \pm 4,6$  до  $28,3 \pm 4,8$  лет, для коренных жительниц – это расцвет их репродуктивного потенциала. В этом возрасте у них данная беременность наступила после предшествующих 3-4 родов – 17,2%. У уроженок это репродуктивный дебют – 41,4%, а у мигранток это, как правило, повторная беременность с предстоящими 1-2 родами – 67,3%. Это – важный момент, т.к. из литературы известно, что для коренных жительниц характерна поздняя менархе, следовательно, указанный отрезок времени от первой до третьей-четвертой беременности осуществляется в условиях напряжения репродуктивного здоровья, традиционно длительной лактации и отсутствием современных методов контрацепции. Несмотря на напряжение репродуктивной функции у женщин коренной национальности, имеет место плавное ее снижение к 44 годам. У женщин некоренного населения репродуктивный расцвет отмечается в 20-24 и 25-29 лет, с тенденцией резкого снижения в последующие возрастные периоды [9,51].

Наступление беременности, которое протекает с осложнениями в виде плацентарной дисфункции или плацентарной недостаточности во всех группах сопровождается различной соматической патологией. Для коренных жительниц характерен высокий процент наличия гипохромной анемии – 31,3%,

урогенитальной инфекции с преобладанием кольпитов, в т.ч. и специфической этиологии – 50,6%, но нет регистрации патологии сердечно-сосудистой системы. Для мигранток значительный процент составляют гипертоническая болезнь – (11,3%) и сахарный диабет (8,5%) и в 13,2% течение настоящей беременности осложняется развитием гестационного сахарного диабета. Учитывая, что неблагоприятные климато-географические факторы Крайнего Севера оказывают влияние в первую очередь на сердечно-сосудистую систему, то ангиогенное стрессовое воздействие первостепенно способствует напряжению в сердечно-сосудистой системе материнско-плодовой гемодинамики [7,21].

Если данные литературы по состоянию акушерско-соматического здоровья женщин как коренной национальности, так и мигранток имеются в ограниченном количестве и мы могли ориентироваться на них в ходе исследования [64,78,152,178,200,225], то контингент женщин-уроженок, появившийся в сравнительно недавнее время (последние 20-30 лет) оставался неизученным. В связи с этим наши исследования могут считаться первичными.

Как показали наши данные, у уроженок формируется другой клинический профиль, соматической патологии в виде болезней мочеполовой системы (пиелонефриты) – 13,8%, вегетативной нервной системы (НЦД) – 18,0%, болезни органов пищеварения – 9,5%.

Сравнительная оценка состояния новорожденных в группах с «физиологической» беременностью констатировала, что в группе коренных жительниц и уроженок антропометрические показатели детей были меньше на 6,0% ( $3779,0 \pm 349,4$  и  $3670,2 \pm 377,1$ ), чем в группе мигранток,  $p_{1-3}=0,038$ . Тожественные наблюдения рождения более маловесных детей при неосложненной беременности отмечены у женщин коренной национальности, проживающих в условиях высокогорья Киргизии, Перу, Тибета и Боливии, что авторами объясняется проявлениями адаптивной «защиты» плода в условиях природной «гипоксии», выражающейся в его меньшем весе [79,161,164,235].

При беременности, осложнённой развитием хронической плацентарной недостаточности новорожденные группы мигранток при удовлетворительных

массо-метрических параметрах имели самые низкие показатели соматического здоровья (общий вес патологии составил 44,7%), с проявлениями дизадаптации в раннем неонатальном периоде в виде конъюгационной желтухи (44,8%) и перинатального поражения центральной нервной системы (24,1%),  $p > 0,05$ . В группе детей уроженок клинический диагноз «новорожденный», был определен у 56,4%,  $p_{2-3} = 0,011$ . Из патологии раннего неонатального периода получены промежуточные показатели развития конъюгационной желтухи – 23,0%,  $p > 0,05$ . Наиболее удовлетворительные показатели соматического здоровья определены у детей коренных жительниц – 64,2%,  $p_{1-3} = 0,000$ . Как и при физиологической беременности антропометрически новорожденные характеризуются тенденцией низкого веса и длины тела –  $3361,0 \pm 380,0$  и  $52,4 \pm 2,3$  ( $p_{1-3} = 0,006$ ,  $p_{2-3} = 0,011$ ).

Плацента, являющаяся неотъемлемым компонентом системы «мать-плацента-плод» имеет в своем арсенале значительное количество компенсаторно-приспособительных реакций, реализующиеся как в ходе течения нормальной беременности, так и при патологических изменениях, что направлено на пролонгацию беременности и выживаемость плода [138].

В нашем исследовании органометрические показатели «северных» плацент при неосложненной беременности в среднем превышают на 10,0% среднеширотные показатели, и средняя масса плаценты составила 495,6 гр., плацентарно-плодовый коэффициент во всех группах был  $0,13 \pm 0,01$ , толщина плацентарного диска  $2,4 \pm 0,5$  см, что определяется компенсаторной гиперплазией структур плаценты. Подобные органометрические изменения плаценты в сторону ее увеличения по сравнению со среднеширотными данными были зарегистрированы в плацентах женщин среднегорья в условиях экзогенной гипоксии [65,78,79].

При плацентарной недостаточности плаценты во всех группах характеризовались незначительным уменьшением весовых показателей –  $466,0 \pm 80,2$  гр., что на 6,0% ниже, чем средний показатель в группах с физиологической беременностью. Весовые параметры плацент ненук и уроженок

были сближены, а масса плацент мигранток была ниже на 4,0% ( $p_{1-3}=0,016$ ). Плацентарно-плодовый коэффициент был в пределах интервала 0,13-0,14.

Одной из доказанных причин развития хронической плацентарной недостаточности рассматриваются аномалии строения плаценты в виде краевого и оболочечного прикрепления, что наиболее часто регистрировалось в группе мигранток в 11,0% случаев. По данным литературы причины и клиническое значение данных типов прикрепления остается предметом дискуссии, но существует концепция трофотропизма объясняющая эти варианты локализации пуповины на плацентарном диске, ростом последнего в зоне интенсивного маточно-плацентарного кровообращения и ограничения роста и компенсаторно-приспособительных реакций в зонах недостаточного кровообращения. Отмеченная аномалия развития является маркером нарушения процессов развития плодного яйца на ранних стадиях развития беременности [19].

Одним из ведущих факторов, определяющих выживаемость плода при развитии плацентарной дисфункции, хронической плацентарной недостаточности является соответствие зрелости ворсинчатого дерева сроку гестации и выраженность васкулопатии (базальная пластинка, сосуды ворсин) [20,34,37,80,150,151].

Во всех группах с хронической плацентарной недостаточностью при обзорном микроскопическом исследовании с одинаковой частотой регистрировалось диссоциированное развитие ворсин, а вариант патологической незрелости с преобладанием промежуточных дифференцированных ворсин чаще зафиксирован в плацентах мигранток (19,5%),  $p>0,05$ . В данной группе одними из ведущих признаков развития хронической плацентарной недостаточности в 52,6% определены признаки ангиопатии столовых и опорных ворсин со снижением васкуляризации терминального звена ворсинчатого дерева – 43,8% ( $p_{1-3}=0,001$ ,  $p_{2-3}=0,000$ ).

В плацентах группы уроженок и коренных жительниц с хронической плацентарной недостаточностью преобладали признаки умеренной и избыточной васкуляризации ворсин, распределение сосудов в ворсинах имело неравномерно

выраженный характер, но в промежуточных дифференцированных ворсинах сосудистый компонент был выражен отчетливо, с признаками смещения акцента распределения в периферические отделы с формированием синцитиокапиллярных мембран. В плацентах коренных жительниц с хронической плацентарной недостаточностью зарегистрирована сниженная васкуляризация ворсинчатого дерева, определены признаки децидуальной артериопатии 12,0%, с проявлениями атероза стенки, что свидетельствует о ведущей роли недостаточности второй волны инвазии цитотрофобласта [55,81,82, 83].

Проведенные стереоморфометрические исследования позволили объективизировать и сопоставить параметры структурной организации изучаемых плацент в аспекте особенностей адаптивных сосудистых реакций.

При физиологической беременности наиболее значимым морфологическим признаком, характеризующим плаценты женщин Крайнего Севера, является увеличение объема сосудистого русла в два раза по сравнению с показателями средних широт. Площадь сосудов составила от  $16,6 \pm 3,0$  до  $19,5 \pm 4,6$ , норма для Уральского региона –  $10,08 \pm 0,31$ , норма для жительниц г. Москва –  $8,07 \pm 0,68$  [78,143].

В группе мигранток акцент васкуляризации был направлен на промежуточные дифференцированные ворсины ( $SC_{опдв} - 42,8 \pm 7,9$ ), тогда как в группе плацент коренных жительниц вектор сосудистого обеспечения был направлен на терминальное звено ( $62,1 \pm 6,12$ ),  $p > 0,05$ .

Коэффициент  $Co/Стр$  был высоким во всех исследуемых группах, превышая соответствующий показатель в плацентах жительниц УрФО. Прирост сосудов осуществлялся избирательно за счет терминального звена ворсинчатого дерева

При реализации ХПН стереоморфометрические показатели объемно-долевых соотношений сосудистого русла подтверждают межгрупповые различия, отражающиеся в разнонаправленности процессов компенсаторной гиперплазии как самих ворсин, так и сосудов в них. В плацентах групп ненук и уроженок на фоне увеличения размеров терминальных и промежуточных дифференцированных ворсин, отмечена синхронная активная компенсаторная пролиферация сосудов в обоих типах, где площадь сосудистого русла

промежуточных дифференцированных ворсин составляет  $48,3 \pm 7,5$  и  $50,8 \pm 4,1$  ( $p_{1-2}=0,003$ ,  $p_{1-3}=0,013$ ), а в терминальных ворсинах  $51,6 \pm 7,4$  и  $49,2 \pm 6,0$  ( $p_{1-3}=0,011$ ,  $p_{2-3}=0,002$ ).

В группе мигранток сосудистые реакции приоритетно развернуты в терминальном звене, о чем свидетельствуют полученные объемно-долевые показатели:  $60,0 \pm 6,9$  ( $p_{1-3}=0,011$ ,  $p_{2-3}=0,002$ ).

В конце третьего триместра все элементы ворсинчатого дерева активно принимают участие в синтезе, депонировании, секреции гормонов и биологически активных веществ [59,169]. В нашем исследовании пролиферативная функция была оценена посредством маркера Ki-67.

При неосложнённой беременности минимальные значения индекса пролиферативной активности Ki-67 определялись в группе мигранток, где позитивно окрашенные клетки определены в цитотрофобласте ворсин – 5,1%. В плацентах групп уроженок и коренных жительниц отмечено двукратное увеличение индекса пролиферативной активности Ki-67 (9,9 % и 10,07 %),  $r_s=-0,628$ ;  $p<0,05$ . В плацентах коренных жительниц и уроженок происходит пролонгация митотической активности ворсинчатого цитотрофобласта, на отдельных участках формирование синцитиальных узелков, и частичная пролиферация клеток стромы.

При развитии хронической плацентарной недостаточности распределение клеток, экспрессирующих Ki-67 носит мозаичный характер и сопровождается низкими показателями экспрессии во всех группах: в плацентах мигранток – 5,4%, уроженок – 5,3%, коренных – 5,8%, что подтверждает характерный фактор угнетения пролиферативной активности структурных элементов ворсинчатого дерева. В данном случае приоритетная роль в развитии компенсации принадлежит сосудистому компоненту, так как полноценное морфофункциональное развитие плаценты определяется многофакторными соотношениями ангиогенных и антиангиогенных стимулов в отношении эндотелиальных клеток, что определяет их выживаемость и предрасположенность к апоптогенным стимулам. При сбалансированном соотношении этих факторов происходит нормальное

формирование сосудистой сети плаценты за счет переключения разветвляющего ангиогенеза на неразветвляющийся, в результате формируется зрелая сосудистая сеть из сосудов разного размера. Противодействуя пролиферации, чрезмерный апоптоз эндотелиальных клеток может ограничить ангиогенез и привести к регрессии сосудистой сети [117,176,191]. CD34 является общим эндотелиальным маркером, отражающим информацию о всех сосудах – предшествующих и новообразованных. Поэтому, в нашем исследовании выбран данный маркер, показывающий активность сосудистых структур и оптимально выражающий плотность содержания сосудов в ткани [49,88].

При физиологической беременности показатели удельной доли сосудов, экспрессирующих CD34 определены в группе плацент коренных жительниц (44,3), что на 11,9% выше, чем в группе уроженок (39,03), и на 18,2% выше, чем у мигранток (36,2),  $p_{1-3}=0,010$ . Данные признаки гиперплазии сосудистого русла сопровождаются редукцией соединительно-тканной стромы, формированием множественных синцитиокапиллярных мембран.

При развитии плацентарной недостаточности самые низкие количественные параметры удельного веса сосудов экспрессирующих CD34, получены в плацентах мигранток, что демонстрируется отсутствием специализированных терминальных ворсин, преобладанием ворсин с наличием незрелых капилляров с узким просветом, расположенных в центральных отделах. Согласно наблюдениям исследователей при развитии хронической плацентарной недостаточности, локализация сосудов в центральных отделах промежуточных дифференцированных и терминальных ворсин, без их смещения к периферии, свидетельствует, что изменение данных реакций происходит на этапе неразветвляющего ангиогенеза. С момента формирования первичного сосудистого сплетения новые сосуды формируются преимущественно путем инвагинации и капиллярного почкования (разветвляющего ангиогенеза), а затем, начиная с третьего триместра и до конца беременности, - преимущественно путем элонгации и внедрения эндотелиальных клеток в стенку сосуда (неразветвляющего ангиогенеза). Дальнейшая дифференцировка сформированной

сосудистой сети происходит благодаря миграции перицитов и гладкомышечных клеток. В результате формируется зрелая сеть из сосудов разного размера, которая входит в состав сначала дифференцированных промежуточных ворсин, а затем в состав терминальных ворсин [108,179]. В наших наблюдениях при плацентарной недостаточности, в плацентах мигранток – нарушение ангиоархитектоники с «централизацией» сосудов ворсин отражает задержку ангиогенеза, что становится основанием для патологической незрелости ворсинчатого дерева.

В группах уроженок и коренных жительниц наблюдается схожие показатели удельной доли сосудов, экспрессирующих CD34 в промежуточных дифференцированных и терминальных ворсинах. Капилляры имеют широкий просвет, распределены по протяженности всей площади ворсины, со смещением их к периферии с формированием синцитиокапиллярных мембран.

Таким образом, морфофункциональная характеристика плаценты, стереоморфометрические показатели ее сосудистых реакций и экспрессии изучаемых маркеров, в сопоставлении с клиническими данными течения беременности и неонатальными исходами в группах уроженок и коренных жительниц при физиологической беременности и беременности, осложненной развитием хронической плацентарной недостаточности, отражает схожесть адаптивных изменений, что позволяет говорить о формировании в группе уроженок схожего «морфотипа» строения плацент.

У женщин с хронической плацентарной недостаточностью, проживающих в первом поколении в условиях Крайнего Севера – мигранток, находящихся в разнофазовые отрезки адаптации, компенсаторные реакции системы «мать-плацента-плод» находятся в состоянии выраженного напряжения. В данной группе отмечена большая частота развития «срыва» адаптивных механизмов, что подтверждается низкими показателями репродуктивного и соматического здоровья, высокой частоты проявлений патологии у новорожденных в ранний неонатальный период. Полученные клинические данные подтверждаются

снижением сосудистого обеспечения ворсинчатого дерева и односторонним вектором направления васкуляризации ворсин.

## ВЫВОДЫ

1. У здоровых женщин с различными сроками проживания на Крайнем Севере беременность протекает физиологически, без достоверных клинических отличий. При беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью, установлены факторы риска развития последней: для мигранток - многократные искусственные аборты, хроническая урогенитальная инфекция, экстрагенитальная патология - гипертоническая болезнь, патология эндокринной системы, анемия; для уроженок - заболевания мочеполовой системы в сочетании с хронической урогенитальной инфекцией; для коренных жительниц – генитальные инфекции, анемия.
2. Удельная площадь плодовых сосудов плаценты при физиологическом течении беременности у женщин с различными сроками проживания на Крайнем Севере (мигранток  $-16,6\% \pm 3,0$ , уроженок  $- 18,7\% \pm 3,4$ , коренных жительниц  $- 19,5\% \pm 4,6$ ) превышает таковую жительниц средних широт ( $10,08\% \pm 0,31$ ). При хронической плацентарной недостаточности во всех группах удельная площадь сосудов ворсин уменьшается (соответственно  $12,2\% \pm 2,4$ ,  $15,8\% \pm 3,0$ ,  $16,6\% \pm 3,6$ ) вследствие облитерационной ангиопатии стволых и редукции капилляров терминальных ворсин; в плацентах коренных жительниц и уроженок в сравнении с мигрантками показатель площади сосудов выше на  $26,5\%$  и  $22,7\%$ .
3. При физиологической беременности в плацентах коренных жительниц и уроженок удельная плотность сосудов с CD34-позитивными эндотелиоцитами больше (соответственно  $44,33/\text{см}^2$  и  $39,03/\text{см}^2$ ) и индекс экспрессии Ki-67 в цитотрофобласте ворсин в два раза выше (соответственно  $10,7\%$  и  $9,9\%$ ) в сравнении с таковыми показателями плацент мигранток ( $36,20/\text{см}^2$  и  $5,1\%$ ). При этом в плацентах коренных жительниц и уроженок распределение сосудов регистрируется на уровне терминальных ворсин, а в плацентах мигранток – в промежуточных дифференцированных ворсинах. При хронической плацентарной недостаточности у коренных жительниц и уроженок удельная плотность сосудов в плацентах выше (соответственно на  $13,0\%$  и  $10,3\%$ ), чем у

мигранток, с характерной особенностью распределения сосудов как в промежуточных дифференцированных, так и в терминальных ворсинах.

4. В плацентах уроженок и генетически адаптированных коренных жительниц при физиологической беременности и беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью формируется схожий тип строения ворсинчатого дерева: увеличение площади и удельных показателей содержания сосудов, аналогичный характер их распределения, что свидетельствует об адекватности адаптации сосудистых реакций в неблагоприятных климатических условиях Севера.
5. В плацентах мигранток при беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью определены ее основные морфологические проявления: патологическая незрелость ворсин с облитерационной васкулопатией стволовых и терминальных ворсин, сопровождающиеся уменьшением площади и удельных показателей содержания сосудов. Неполюценность компенсаторных сосудистых реакций плодовой сети характеризуется преимущественным распределением капилляров в терминальных ворсинах и их центральным расположением, без формирования полноценных синцитиокапиллярных мембран.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Внедрение в практическую деятельность врача-патологоанатома нормативных показателей сосудистого русла плацент с последующим определением компенсаторных типов реакций ворсинчатого дерева у различного контингента жительниц Крайнего Севера при физиологической беременности позволит более дифференцировано подходить к прегравидарной подготовке, прогнозу и целенаправленному лечению хронической плацентарной недостаточности в родовспомогательных учреждениях регионов с экстремальным климатом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Демографическая ситуация в Ямало-Ненецком автономном округе / [Электронный ресурс] / Департамент здравоохранения ЯНАО, – Салехард 2015 год. – Режим доступа: <http://dszn.yanao.ru/fam-demograf-politic/demographic-situation/>, свободный. – Загл. с экрана. – яз. рус.
2. Доклад о состоянии здоровья и организации здравоохранения в Ямало-Ненецком автономном округе в 2015 году [Электронный ресурс] / Департамент здравоохранения ЯНАО, – Салехард 2015 год. – Режим доступа: <http://depzdrav.yanao.ru/>, свободный. – Загл. с экрана. – яз. рус.
3. Здоровье населения Ханты-Мансийского округа Югры и деятельность медицинских организаций в 2015 году (статистические материалы) [Электронный ресурс] / Департамент здравоохранения ХМАО, – Ханты-Мансийск, 2015 год. – Режим доступа: [http://www.dzhmao.admhmao.ru/statisticheskaya-informatsiya /](http://www.dzhmao.admhmao.ru/statisticheskaya-informatsiya/), свободный. – Загл. с экрана. – яз. рус.
4. Региональная программа Ямало-Ненецкого автономного округа [Электронный ресурс] / Официальный сайт органов власти Ямало-Ненецкого АО: [pravitelstvo.yanao.rf](http://pravitelstvo.yanao.rf) №2307–р– 21 декабря 2011 года. – Режим доступа: <http://pravitelstvo.yanao.ru/>, свободный – Загл. с экрана. – яз. рус.
5. Численность населения [Электронный ресурс] / Территориальный орган Федеральной статистики по Ямало-Ненецкому АО, – Салехард 2015 год – Режим доступа: [http://yamalstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_ts/yamalstat/ru/statistics/population/](http://yamalstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/yamalstat/ru/statistics/population/), свободный. – Загл. с экрана. – яз. рус.
6. *Аверьянова, И.В.* Морфофункциональные перестройки при длительных периодах адаптации у постоянных жителей внутриконтинентальной зоны Северо-Востока России / И.В. Аверьянова, А.Л. Максимов, С.И. Вдовенко // Экология человека. – 2015. – №3. – С.12–19.
7. *Авцын, А.П.* Патология человека на Севере / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, А.Г. Марачев. – М.: Медицина, 1985. –415с.

8. *Агаджанян, Н.А.* Экологический портрет человека на Севере / Н.А. Агаджанян, Н.В. Ермакова. – М.: КРУК, 1997. – 208 с.
9. *Агаджанян, Н.А.* Хроноструктура репродуктивной функции. / Н.А. Агаджанян, И.В. Радыш, С.И. Краюшкин – М.: Крук, 1998г.– 248с.
10. *Агаджанян, Н.А.* Эколого-физиологические и этнические особенности адаптации человека к различным условиям среды обитания / Н.А. Агаджанян, Т.Е. Батоцыренова, Ю.Н. Семенов. Владимир: Изд-во ВГУ. – 2010. – 239с.
11. *Агаджанян, Н.А.* Этническая физиология: экология, адаптация, здоровье/ Н.А. Агаджанян, Л.Д. Цатурян. – Ставрополь: Изд-во СГУ; Сервисшкола. – 2011.– 256с.
12. *Агаджанян, Н.А.* Этнический аспект адаптационной физиологии и заболеваемости населения / Н.А. Агаджанян, И.И. Макарова // Экология человека. – 2014. – №3. – С.3–13.
13. *Агбалян, Е.В.* Состояние населения Антипаюта Ямало-Ненецкого автономного округа как индикатор качества среды обитания / Е.В. Агбалян, Е.В. Шинкарук// «Живые и биокосные системы». – 2015. – № 14; URL: <http://www.jbks.ru/archive/issue-14/article-7>.
14. *Айламазян, Э.К.* Теория и практика общей экологической репродуктологии / Э.К. Айламазян, Т.В. Беляева// Журнал акушерства и женских болезней. – 2000. – Вып.2. – С.8–10.
15. *Александрова Е.М.* Особенности системы «Мать – плацента – плод» при физиологической беременности в зависимости от этнической принадлежности. дис. ... канд. мед. наук: 03.03.01/Александрова Екатерина Михайловна – ФГБУ «Рост. НИИ акуш. и педиатр.» МЗ России, – 2014. – 156с.
16. *Алексеева, Т.И.* Географическая изменчивость морфофизиологических признаков в связи с проблемой адаптации / Т. И.Алексеева // Вопр. антропологии. – 1979. – Вып.60. – С.15–23.

17. *Анисимов, В.Н.* Старение женской репродуктивной системы и мелатонин / В.Н. Анисимов, И.А. Виноградова // СПб: Издательство «Система», – 2008. – 44с.
18. *Анохин, П.К.* Принципы системной организации функций. М., Наука, 1973. С.5–61.
19. *Баринаова, И.В.* Особенности морфологической и пространственной структуры плаценты при антенатальной гипоксии плода / И.В. Баринаова, С.В. Савельев, Ю.Б. Котов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова. – 2015. – №1. – С.25–31.
20. *Баринаова, И.В.* Патогенез и танатогенез плодовых потерь при антенатальной гипоксии. дис. ... док. мед. наук: 14.03.02 / Баринаова Ирина Владимировна – Москва, 2015. – 217с.
21. *Безпрозванная, Е.А.* Особенности компенсаторно-приспособительных процессов у больных артериальной гипертензией пришлых жителей севера: авт. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03 / Безпрозванная Елена Анатольевна – Новосиб., 2012. – 28с.
22. *Бикмухаметова, Л.М.* Биоэкологическая оценка комфортности температурного компонента природно-климатических условий и его влияний на состояние здоровья жителей Среднего Приобья. Л.М. / Бикмухаметова, С.Н. Русак // Самарский научный вестник. - 2019.- №4.- С. 14-18.
23. *Бойко, Е.Р.* Метаболические особенности у представителей малочисленных народностей Севера. авт. дис. ...канд. биол. наук: 03.00.04 / Бойко Евгений Рафаилович -Ташкент, 1990. - 25с.
24. *Брин, В.Б.* Основы физиологии человека. Учебник для высших учебных заведений в 2-х томах под редакцией акад. РАМН Б.И. Ткаченко. СПб, 1994. Т.1 – 567с., Т.2– 413с.
25. *Буганов, А.А.* Вопросы профилактической кардиологии в экологически нестабильном районе Крайнего Севера / А.А. Буганов, Е.Л. Уманская Л.В. Саламатина – Надым, 2000. – 204с.

26. *Бурякова, С.И.* Плацентарная дисфункция без гемодинамических нарушений: можно ли снизить антенатальные потери? / С.И. Бурякова, Н.И. Фадеева // *Пренатальная диагностика.* – 2012. – №4. – С.332–337.
27. *Василькова, Т.Н.* Коренные малочисленные народы и промышленное развитие Арктики (этнологический мониторинг в Ямало-Ненецком автономном округе / Т.Н. Василькова, А.В. Евай, Е.П.Мартынова, и др.– Москва – Шадринск: изд-во ОГУП «Шадринский Дом Печати», 2011. – 268с.
28. *Воднева, Д.Н.* Клинико-патогенетические особенности, акушерская тактика и перинатальные исходы при гипертензивных расстройствах, ассоциированных с беременностью. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Воднева Дарья Николаевна – Москва – 2018. – 155с.
29. *Воеводин, С.М.* Плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности: современный взгляд на проблему / С.М. Воеводин, Т.В. Шеманаева, А.И. Щеголев // *Гинекология.* – 2017. –Т.19. - №4.- С. 50-52.
30. *Ветошкин, А.С.* Повышенное артериальное давление и атеросклероз в условиях северной вахты / А.С. Ветошкин, Н.П. Шуркевич, Л.И. Гапон, Д.Г. Губин, Ф.А. Пошинов, С.Н. Велижанин // *Артериальная гипертензия.* - 2018.- 24(5). - С.548 – 555.
31. *Волжанина, Е.А.* Демографические процессы среди ненцев Ямала в 20-30-е гг. XX в./ Е. А. Волжанина // *Вестн. ТГУ. Томск.* – 2013.– №371. – С.80–83.
32. *Волкова, Л.* Роль ангиогенеза в регуляции женской репродуктивной системы. / Л. Волкова, О. Алягутина, Е. Пальцева. // *Врач.* – 2011. – №6. – С.30–32.
33. *Волкова, Е.В.* Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности / Е.В. Волкова, Ю.В. Копылова // *Акушерство гинекология репродукция.* – 2013. – №2. – С.29–33.
34. *Волощук, И.Н.* Морфологические основы и патогенез плацентарной недостаточности: авт. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.15 / Волощук Ирина Николаевна – Москва, 2002.– 48с.

35. *Гладкая, В.С.* Антропометрическая характеристика женщин коренной национальности Республики Хакасия / В.С. Гладкая, Л.И. Вериги, А.Т. Егорова // Материалы XII симпозиума российско-японского обмена. – Красноярск. – 2005. – С.476.
36. *Гладкая, В.С.* Становление менструального цикла у девочек коренного и пришлого населения Республики Хакасия / В.С. Гладкая, В.Л. Грицинская, Н.Н. Медведева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2017. - №1. - С.12-18.
37. *Глуховец, Б.И.* Патология последа / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец – СПб., 2002. – 447с.
38. *Говорухина, А.А.* Морфо-функциональные характеристики студентов, проживающих в экологических условиях Тюменского Севера / А.А. Говорухина, О.А.Мальков, А.А. Новоселова // Специальный выпуск : Материалы XIX международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке» - 2017. - Т.19 [12] – С.98-100.
39. *Годовых, Т.В.* Онтогенетические трансформации физического развития детей Чукотки // Вестник антропологии. – 2011. – №20. – С.79 –84.
40. *Горбунов, Н.С.* Брюшное дыхание в Эвенкии / Н.С. Горбунов // Материалы XII симпозиума российско-японского обмена. - Красноярск. - 2005. - С. 485.
41. *Губкина, З.Д.* Особенности гормональной обеспеченности овариально-менструального цикла у женщин Европейского Севера. авт. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.17 / Губкина Зинаида Дмитриевна – Архангельск, 1992. – 24с.
42. *Гудков, А.Б.* Новосёлы на Европейском Севере. Физиолого-гигиенические аспекты / А.Б. Гудков, О.Н. Попова, А.А. Небученных – Архангл: изд-во СГМУ, 2012. – 285с.
43. *Гудков, А.Б.* Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Севера / А.Б. Гудков, О.Н. Попова, Н.Б. Лукманова // Экология человека. – 2012. – №1. – С.12–15.
44. *Давыдов, А.И.* Патогенез патологии и прикрепления плаценты: роль факторов роста и других иммуногистохимических маркеров / А.И. Давыдов, И.Б.

- Агрба, И.Н. Волощук // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. М. – 2012. – №1 (11). – С.48–54.
45. *Доброхотова, Ю.Э.* Плацентарная недостаточность. Современная терапия. Особенности течения плацентарной недостаточности при варикозной болезни / Ю.Э. Доброхотова. – М.: «АдамантЪ»– 2011. – 32с.
46. *Доршакова, Н.В.* Особенности патологии жителей Севера / Н.В. Доршакова, Т.А. Карапетян // Экология человека. – 2004. – №6. – С.48–53.
47. *Дуглас, Н.И.* Репродуктивное здоровье женского населения республики Саха (Якутия): регулирующие факторы и резервы оптимизации / Н.И. Дуглас, Т.Ю. Павлова, Т.Е. Бурцева, Я.Г. Радь. – Якутск: ИД СВФУ, 2013. – 156с.
48. *Ердакова, Т.К.* Структурно-функциональные изменения сосудистой стенки у больных с артериальной гипертензией на Крайнем Севере / Т.К. Ердакова, Л.В. Саламатина, А.А. Буганов // Российский медико-биологический вестник – 2009. – №2. – С.89–93.
49. *Завалишина, С.Ю.* Способ оценки степени васкуляризации / Л.Э. Завалишина, Ю.Ю. Андреева, Франк Г.А., Петров А.Н., Батева М.В. // Патент РФ. 2366951<sup>(13)</sup> С1. 2009. Бюл. №25.
50. *Закурина, А.Н.* Плацентарная недостаточность – функциональные и морфологические критерии диагностики. дис. ... канд. мед. наук:14.01.01 / Закурина Анна Николаевна, СПб., – 2011. – 146с.
51. *Захарова, Т.Г.* Зависимость репродуктивного здоровья женщин коренных народов Крайнего Севера от уклада жизни / Т.Г. Захарова, М.А. Кашина, Г.Н. Захаров // Земский врач. – 2012–№3 (14). – С.47–50.
52. *Зефирова, Т.П.* Новые аспекты патогенеза плацентарной недостаточности / Т.П.Зефирова, М.Е. Железнова // Consilium Medicum – 2018.- Т.20.- №6.- С. 46 – 49.
53. *Изместьева, К.А.* Адаптивные и компенсаторные реакции фетоплацентарного комплекса / К.А. Изместьева, Н.Р. Шабунина-Басок // Архив патологии. – 2010. – № 6. – С.25–27.

54. *Изместьева, К.А.* Современные представления о компенсаторно-приспособительных реакциях в функциональной системе «мать – плацента – плод» (обзор литературы) / К.А. Изместьева, Н.Р. Шабунина-Басок // Уральский медицинский журнал. –2010. – №5. – С.17–23.
55. *Кадыров, М.К.* Морфогенез и патология плацентарной площадки матки, ворсин хориона при ранних и поздних формах гестоза, анемии беременных. авт. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.15 / Кадыров Мамед.: М., 1999. – 42с.
56. *Казачков, Е.Л.* Структурные особенности плацентарного ангиогенеза у женщин с кардиоваскулярной патологией: гистологическая и иммуногистохимическая характеристика плаценты / Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова, И.В. Воробьев и др. // Уральский медицинский журнал. – 2016. – С.98–103.
57. *Казначеев, В.Н.* Адаптация человека к экстремальным условиям Севера / В.Н. Казначеев // Сб.науч. тр. «Социально-экономические аспекты проблемы природопользования на севере Сибири» – Якутск., 1979. – С.99-117.
58. *Калашникова, Е.П.* Клинико-морфологические аспекты плацентарной недостаточности / Е.П. Калашникова // Архив патологии. 1988.– №5. – С.99–105.
59. *Кветной, И.М.* Сигнальные молекулы – маркеры зрелости плаценты / И.М. Кветной, Э.К. Айламазян, Е.А. Лапина, А.В. Колобов // М.: Медпресс-информ, – 2005. –96 с.: ил.
60. *Ким, Л.Б.* Состояние внешнего дыхания у жителей Крайнего Севера в зависимости от возраста и полярного стажа / Л.Б. Ким // Бюл.СО РАМН. – 2010. – № 3. – С.18–23.
61. *Кириченко, А.К.* Морфогенез цитотрофобластической инвазии при маточной и трубной беременности: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.15 / Кириченко Андрей Константинович – Москва, 2005. – 291с.
62. *Козловская, А.В.* Исходы родов и масса тела новорожденных у женщин г. Воркута / А.В. Козловская // Известия Коми научного центра УрО РАН. Сыктывкар. – 2018.- №1(33). – С.36 – 42.

63. *Койносов, П.Г.* Закономерности роста и развития организма коренных жителей Севера в онтогенезе / П.Г. Койносов // Медико-социальные проблемы коренных малочисленных народов Севера: Материалы международной научно-практической конференции. Ханты-Мансийск. – 2005. – С.71–72.
64. *Колесникова, Л.И.* Антиоксидантная защита у девушек-подростков, проживающих на северных территориях Иркутской области / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, Л.А. Гребенкина, Е.В. Осипова, М.И. Долгих, Е.Е. Храмова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2013. – №1. – С.92–98.
65. *Конкиева, Н.А.* Мофофункциональные особенности строения плаценты у женщин Европейского Севера. дис. ... канд. биол. наук: 14.00.02 / Конкиева Наталья Анатольевна – СПб., 1999 – 121.
66. *Коновалова, С.Г.* Экологическая морфология фетоплацентарной системы / С.Г. Коновалова, Н.А. Конкиева // Экология человека. 2005.– №2. – С.17-24.
67. *Копылова, Ю.В.* Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плацентарной недостаточности. авт. дис. ... канд. мед. наук:14.01.01 / Копылова Юлия Владимировна – Москва. - 2014. – 29с.
68. *Коржевский, Д.Э.* Основы гистологической техники / Д.Э. Коржевский, А.В. Гиляров // СПб.: СпецЛит., 2010. – 95с.
69. *Корсак, В.С.* Влияние экологии Крайнего Севера Тюменской области на репродуктивное здоровье женщин / В.С. Корсак, Т.В. Игнатьева, А.А. Кирсанов и др. // Проблемы репродукции. – 2000. – N 2. – С.40–42.
70. *Кузнецов, Р.А.* Факторы роста – маркеры плацентарной недостаточности в III триместре беременности при невынашивании / Р.А. Кузнецов, О.В. Рачкова, Л.В. Кулида, Л.В. Круглова, и др. // Архив патологии. – 2010. – Т 72. –№6. – С.40–43.
71. *Лимаев, В.В.* Клинико-лабораторные индексы прогнозирования гестоза у женщин, проживающих в условиях Крайнего Севера. авт. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Лимаев Вадим Владимирович – Челябинск. – 2006. – 22 с.

72. *Мальков, П.Г.* Стандартные технологические процедуры при проведении патолого-анатомических исследований; клинические рекомендации RPS1.1 (2016) / П.Г. Мальков, Г.А. Франк, М.А. Пальцев; Российское общество патологоанатомов. - М.: Практическая медицина, 2017. - 136с.
73. *Макаров, О.В.* Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью / О.В.Макаров, Е.В.Волкова, Е.Ю. Лысюк, Ю.В. Копылова // *Акушерство, гинекология, репродукция.* – 2013. – №7. – С.13–19.
74. *Максимов, А.Л.* Современные методологические аспекты адаптации аборигенных и коренных популяций на Северо-Востоке России / А.Л. Максимов // *Экология человека* – 2009. – №1. – С.17–21.
75. *Манчук, В.Т.* Состояние и тенденции формирования здоровья коренного населения Севера и Сибири / В.Т. Манчук, Л.А. Надточий // *Бюл. СО РАМН.* – 2010. –Т.30. – №3. – С.24–32.
76. *Медведев, М.В.* Задержка внутриутробного развития плода. – М.В. Медведев, Е.В. Юдина. – М.: РАВУЗДПГ, 1998. – 205с.
77. *Милованов, А.П.* Стандартизация методов морфометрии плаценты человека / А.П. Милованов, А.И. Брусилковский // *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии.* – 1986г.– Т. ХСІ. – №8. – С.72–78.
78. *Милованов, А.П.* Особенности строения плацент при неосложненной беременности женщин коренных народностей Севера (ханты, мансы) / А.П.Милованов, Ю.П. Шветова // *Тезисы докладов конференции «Морфофункциональное состояние системы «мать – плацента – плод – новорожденный» в экстремальных условиях.* Фрунзе. – 1987. - С.47–51.
79. *Милованов, А.П.* Функциональная морфология плаценты при неосложненной беременности у постоянных жительниц среднегорных районов Киргизии / А.П. Милованов, О.С. Решетникова, Е.И. Фокин и др. // *Тезисы докладов конференции «Морфофункциональное состояние системы «мать – плацента – плод – новорожденный» в экстремальных условиях.* Фрунзе. – 1987. -С.23 – 26.

80. *Милованов, А.П.* Патология системы мать – плацента – плод / А.П. Милованов – М.: Медицина 1999. – 274с.
81. *Милованов, А.П.* Цитотрофобластическая инвазия – ключевой механизм развития нормальной и осложненной беременности / А.П. Милованов, А.К. Кириченко. – Красноярск: Литера-принт, 2009. – 188с.
82. *Милованов, А.П.* Морфологическая характеристика второй волны цитотрофобластической инвазии / А.П. Милованов, А.К. Кириченко // Архив патологии. – 2010. – №1. – С.3–7.
83. *Милованов, А.П.* Цитотрофобластическая инвазия - важнейший механизм плацентации и прогрессии беременности / А.П. Милованов // Архив патологии. – 2019. - №4. – С.5-10.
84. *Муравьев, В.В.* Культурные комплексы детерминации воспроизводства населения северных регионов / В.В. Муравьев // Человек. Культура. Образование – 2018.- №1(27). – С. 19 – 39.
85. *Нагайцева, Е.А.* Возможности ультразвукового исследования в оценке формирования хронической плацентарной недостаточности / Е.А. Нагайцева, Н.С. Серова // Вестник рентгенологии и радиологии – 2013. – №2. – С.45–49.
86. *Надточий, Л.А.* Депопуляция коренных и малочисленных народов и проблема сохранения этносов Северо-Востока России / Л.А. Надточий, С.В. Смирнова, Е.П. Бронникова // Экология человека. – 2015. – №3. – С.3–7.
87. *Нестерова, Е.В.* Анализ содержания катехоламинов в моче у мужчин и женщин Ямало-Ненецкого автономного округа / Е.В. Нестерова, Ф.А. Бичкаева, Р.А. Кочкин // Журнал медико-биологических исследований. – 2019.- Т.7. - №4. - С.420-426.
88. *Нефедова, Н.А.* Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте / Н.А. Нефедова, О.А. Харлова, О.В. Данилова, П.Г. Мальков, Н.М. Гайфуллин // Архив патологии. – 2016. – №2. – С.55–62.
89. *Никитин, А.И.* Вредные факторы среды и репродуктивная система человека (ответственность перед будущими поколениями) /А.И. Никитин. – СПб.: ЭЛБИ, 2005. – 216 с.

90. *Никитина, Л.А.* Роль матриксных белков, цитокинов и факторов ангиогенеза маточно-плацентарного комплекса в регуляции имплантации и плацентации / Л.А.Никитина, Е.И. Демидова, В.Е.Радзинский и др. // *Акушерство и гинекология.* –2007. – №3. – С.5–10.
91. *Нифонтова, О.Л.* Антропометрические параметры учащейся молодежи сельской местности Ханты-Мансийского Автономного округа – Югры. / О.Л. Нифонтова, Е. В. Фомина, А.Г. Привалова, С.В. Коломиец, Ю.В. Карбаинова // *Экология человека.* – 2014. – №11. – С13–19.
92. *Новикова, С.В.* Компенсаторные механизмы развития плода в условиях плацентарной недостаточности / С.В. Новикова с соавт. под ред. член-корр. РАМН профессора В.И. Краснопольского – М.: Медкнига, 2008. – 298с.: ил.
93. *Оруджиева, А.Г.* Население Ямала от переписи до переписи (историко-демографический очерк) / А.Г. Оруджиева. – Екатеринбург–Салехард, 2005. – 88с.
94. Основы обеспечения качества в гистологической лабораторной технике: руководство / П.Г. Мальков и др.; под ред. П.Г. Малькова, Г.А. Франка. – 2-е изд, перераб. и доп.// М.: ГЕОТАР-Медиа, 2014. – 16с.: ил.
95. *Павлов, К.А.* Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов / К.А. Павлов, Е.А. Дубова, А.И. Щеголев // *Акушерство и гинекология.* – 2010. – № 6. – С.10 – 15.
96. *Петрова, П.Г.* Эколого-физиологические аспекты адаптации человека к условиям Севера / П.Г. Петрова // *Вестник Северо-Восточного Федерального университета имени М.К. Амосова. Серия «Медицинские науки»* -2019.- №2(15). – С. 29 – 38.
97. *Погоньшева, И.А.* Влияние полушарной организации мозга на процессы адаптации студентов северного ВУЗа / И.А. Погоньшева, Д.А. Погоньшев // *Вестник НВГУ.* – 2017. - №4. – С.100-104.
98. *Протопопова, Н.В.* Плацентарная недостаточность (морфология, функции и метаболизм плаценты человека при физиологически протекающей

- беременности и в условиях патологии) / Н.В. Протопопова, Н.В. Кравчук, В.В. Флоренсов – Иркутск: РИО ИГИДУВа., 2003. – 106с.
99. Пуликов, А.С. Особенности формирования сердца и легких у детей коренного и пришлого населения в условиях Сибири и Севера. автореф. дис. ... д-ра мед.наук. / Пуликов Анатолий Степанович - Новосибирск- 1989. - 44с.
100. Расстригина, И.М. Особенность второй волны цитотрофобластической инвазии: регуляция дифференцировки цитотрофобласта, роль эндovasкулярного фенотипа и многоядерных гигантских клеток / И.М. Расстригина, А.П. Милованов, Т.В. Фокина // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2012. – №2. – С.59–61.
101. Рудюк Л.А., Факторы ангиогенеза в плаценте беременных с врожденными пороками сердца / Л.А. Рудюк, О.С. Решетникова // Архив патологии. – 2019.- №4. – С.33-38.
102. Савельева, Г.М. Плацентарная недостаточность / Г.М. Савельева, М.В. Федорова, П.А. Клименко, Л.Г. Сечинаева– М.: Медицина, 1991. – 276с.
103. Савельева, И.В. Роль фактора роста плаценты в прогнозе развития тяжелых гестационных осложнений у беременных с метаболическим синдромом / И.В.Савельева, С.В.Баринов, Е.В.Рогова // Российский вестник акушера-гинеколога. –2012. – №1. – С.16–19.
104. Сажина, Т.В. Структурные основы компенсаторно-приспособительных реакций плаценты при экстрагенитальной патологии дис. ... докт. мед. наук: 03.00.25, 14.00.15/ Сажина Татьяна Вениаминовна – Новосиб., 2009. – 247с.
105. Саламатина, Л.В. Суточное мониторирование артериального давления: особенности у жителей Крайнего Севера / Здравоохранение Югры: опыт и инновации – 2017.- №2. С. 30-31.
106. Салимова, З.Н. Гистологическая картина плацент и особенности экспрессии CD34<sup>+</sup> в клетках эндотелия сосудов хориона беременных с анемией / З.Н. Салимова, М.Я. Камилова, Д.М. Рахматуллоева, Д.М. Гулакова // Вестник Авиценны.- №3.- С.286-291.

107. *Самойлов, А.С.* Особенности маточно – плацентарно – плодовой гемодинамики в субэкстремальных климато-географических условиях Крайнего Севера. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Самойлов Александр Сергеевич – Москва. – 2010. – 135.
108. *Саркисов, Д.С.* Очерки по структурным основам гомеостаза / Д.С. Саркисов. – М.: Медицина. – 1977. – 350с.
109. *Селье, Г.* Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – М.: Медгиз. – 1960. – 252с.
110. *Селье, Г.* На уровне целого организма / Г. Селье. – М.: Наука, 1972. – 133с.
111. *Сидельникова, В.М.* Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих – М.: ООО «МИА», – 2010. – 536с.
112. *Сидорова, И.С.* Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-морфологические аспекты / И.С. Сидорова, И.О. Макаров – М.: Знание–М, 2000. – 127с.
113. *Сидорова, И.С.* Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности / И.С. Сидорова, И.О. Макаров – М.: МИА., 2005. – 296 с.: ил.
114. *Сидорова И.С.* Физиология и патология родовой деятельности. Учебное пособие / И.С. Сидорова – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 240с.
115. *Скосырева, Г.А.* Влияние природных факторов Азиатского Севера на репродуктивное здоровье женщин. автореф. дис. ... докт. мед. наук 14.00.16. /Скосырева Галина Александровна. Новосибирск - 2002. – 36с.
116. *Соколов, Д.И.* Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты / Д.И. Соколов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – № 3. С.129–133.
117. *Соколов, Д.И.* Иммунологические механизмы контроля апоптоза при развитии плаценты / Д.И. Соколов // Медицинская Иммунология. – 2008. – №2–3. – С.125–138.

118. *Соколов, Д.И.* Иммунологический контроль формирования сосудистой сети плаценты / Д.И. Соколов, С.А. Сельков; ред. Э.К. Айламазян. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2012.– 208с.
119. *Соловей, Л.И.* Стратегия биохимической адаптации в системе «Мать – плод» на Крайнем Севере / Л.И. Соловей // Тезисы докладов конференции «Морфофункциональное состояние системы «мать – плацента – плод – новорожденный» в экстремальных условиях – Фрунзе. – 1987. – С.51–55.
120. *Солонин, Ю.Г.* Медико-физиологические аспекты жизнедеятельности в Арктике / Ю.Г. Солонин, Е.Р. Бойко // Арктика: экология и экономика. – 2015. – №1 (17). – С.70–75.
121. *Солонин, Ю.Г.* Медико-биологические проблемы в Арктике / Ю.Г. Солонин, Е.Р. Бойко // Известия Коми научного центра УрО РАН. Сыктывкар. -2017.- №4(32). – С. 33-39.
122. *Стрижаков, А.Н.* Роль ангиогенных факторов роста в генезе плацентарной недостаточности на фоне гестоза / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, С.П. Налбандян // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – №1.– С.5–10
123. *Стрижаков, А.Н.* Плацентарная недостаточность: Патогенез. Прогнозирование. Диагностика. Профилактика. Акушерская тактика / А.Н. Стрижаков, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков. – Самара: Офорт, 2014. – 239с.
124. *Стрижаков, А.Н.* Патофизиология плода и плаценты / А.Н. Стрижаков и др. М.: «ГЕОТАР-Медиа», 2015.–176с.:ил.
125. *Суханов, С.Г.* Морфофизиологические особенности эндокринной системы у жителей Европейского Севера: автореф. дис. ... д-ра мед.наук: 14.00.17, 05.26.02 / Суханов Сергей Генрихович – Архангельск.- 1993.– 42с.
126. *Суханов, С.Г.* Избранные вопросы экологической морфологии и физиологии человека/ С.Г. Суханов, Н.А. Конкиева, М.Н. Аликберова // Репродуктивная система и состояние триады «мать – плацента – плод» – Архангел: изд-во САФУ, 2014. –173с.

127. *Суханова, И.В.* Особенности адаптации у юношей Магаданской области: морфофункциональные перестройки (сообщение 1) / И.В. Суханова, А.Л. Максимов, С.И. Вдовенко // *Экология человека.* – 2013. – №8. – С.3–10.
128. *Суханова, И.В.* Особенности адаптации у юношей Магаданской области: анализ межсистемных функциональных взаимосвязей (сообщение 2) / И.В. Суханова, А.Л. Максимов, С.И. Вдовенко // *Экология человека* – 2014. – №6. – С.8–15.
129. *Тимофеев, А.В.* Конспект лаборанта – гистолога. Основы гистологического процесса / А.В. Тимофеев, М.М. Агапов, А.Н. Ваганова, В.С. Симонов // СПб.: ЭЛБИ – СПб, 2015 – 64с.: ил.
130. *Ткачев, А.В.* Особенности адаптивных норм репродуктивных функций у женщин Европейского Севера/ А.В. Ткачев, З.Д. Губкина, Н.Д. Трещева // *Актуальные проблемы адаптации и здоровья населения Севера. Материалы научно-практической конференции.* Архангельск., 1991г.– С.245–247.
131. *Ткачев, А.В.* Сезонные флюктуации гормонального фона как фактор риска невынашивания беременности у женщин Европейского Севера / А.В. Ткачев, З.Д. Губкина, А.В. Нагибин, Н.А. Соснин // *Актуальные проблемы адаптации и здоровья населения Севера.* – Архангельск– 1992. – С.208–210.
132. Труды III Съезда Российского общества детских патологов. – СПб., – 2008. – 249с.
133. *Уварова, Т.Е.* Этнические и региональные аспекты патологии в популяциях коренных народов Крайнего Севера / Т.Е. Уварова, Т.Е. Бурцева, М.С. Саввина, и др. // *Якутский медицинский журнал.* – 2012. – №1. – С.5–8.
134. *Усоскин, И.И.* Климатическая адаптация девочек как фактор риска нарушений специфической функции женского организма / И.И. Усоскин, Ж.Ж. Рапопорт, Б.З. Овсянникова // *Адаптация человека к климатогеографическим условиям и первичная профилактика.* – Новосибирск – 1986. – Т.3. – С.83–84.

135. *Фадеева, Н.И.* Медико-социальные аспекты перинатологии и современного родоразрешения / Н.И. Фадеева, М. Б. Игнатова, М.Б. Мячина. – Челябинск, 1992. – С.125–126.
136. *Фаузер, В.В.* Устойчивое развитие северных регионов: демографическое измерение<sup>1</sup> / Экономика региона // 2018.- Т.4.- вып. 4.- С.1370-1382.
137. *Федорова, М.В.* Плацента и её роль при беременности /М.В. Федорова, Е.П. Калашникова. – М.: Медицина, 1986. – 255с.
138. *Филлипов, О.С.* Плацентарная недостаточность / О.С. Филлипов. – М.: МЕДпрессинформ, 2009. – 160с.: ил.
139. *Хаснулин, В.И.* Индивидуальные особенности метаболических характеристик и устойчивость к психэмоциональному стрессу на Севере / В.И. Хаснулин, А.В. Хаснулина // Мир науки, культуры, образования. – 2012. – №4(35). – С.295–299.
140. *Хаснулин, В.И.* Стресс на Севере. Механизмы устойчивости к психоэмоциональному стрессу / В.И. Хаснулин, А.В. Хаснулина. – Saarbrucken: LapLambertacad. publ., 2013. – 126 с.
141. *Хаснулин, В.И.* Адаптивные типы мобилизации приспособительных резервов организма и устойчивость к артериальной гипертензии на Севере. / В.И. Хаснулин, О.Г. Артамонова, А.В. Хаснулина, А.Н. Павлов // Экология человека. – 2014. – №7. – С.24–29.
142. *Цатурян, Л.Н.* Сравнительная эколого-физиологическая характеристика адаптивных реакций организма обследованных различных этнических групп: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 03.00.13/ Цатурян Людмила Дмитриевна. – М., 2009. – 41с.
143. *Цирельников, Н.И.* Изменения фето-плацентарной системы в Заполярье / Н.И. Цирельников // Вопросы экологии человека в условиях Крайнего Севера. – Новосиб. – 1979. – С.61–73.
144. *Цыбульская, И.С.* Особенности репродуктивного здоровья у представительниц пришлого населения Северо-Запада Сибири и состояние здоровья их по данным социально-гигиенического исследования жителей г.

- Новый Уренгой / И.С. Цыбульская, Л.Д.Коптева // Экология человека. – 2001. – №1. – С.17–19.
145. *Чащин, В.П.* Характеристика основных факторов риска нарушений здоровья населения, проживающего на территориях активного природопользования в Арктике / В.П. Чащин, А.Б. Гудков, О.Н. Попова, Ю.О. Одланд, А.А. Ковшов // Экология человека. – 2014. – №1. – С.3–12.
146. *Черданцева, Г.А.* Репродуктивное здоровье женщин и их новорожденных в условиях Крайнего Севера. / Г.А. Черданцева, Т.П. Горюнова // Материалы всероссийской научно-практической конференции «Медицинские технологии в охране репродуктивного здоровья женщины». Екатеринбург – 2003. – С.9–12.
147. *Чёрная, Е.Е.* Беременность и адаптация в условиях субарктического региона / Е.Е. Чёрная, А.Д. Попов, А.Э. Каспарова, М.А. Юрина, С.П. Шумилов // Экология человека. – 2018.- №12.- С. 46- 54.
148. *Шабунина-Басок, Н.Р.* Морфофункциональные изменения в системе «Мать – плацента – плод» при беременности, ассоциированной с вирусными и вирусно-бактериальными инфекциями дис. ... докт. мед. наук: 14.00.15 / Шабунина-Басок Наталья Рудольфовна – Челябинск – 2005. – 323с.
149. *Шахбазова, Н.А.* Роль плацентарного фактора роста в развитии фетоплацентарной недостаточности при гипертензивных нарушениях в период гестации / Н.А. Шахбазова // Проблемы репродукции. – 2014. – №1. – С.87–91.
150. *Щеголев, А.И.* Современная морфологическая классификация повреждений плаценты / А.И. Щеголев // Акушерство и гинекология. - 2016.- №4. – С.16-23.
151. *Щеголев, А.И.* Нарушения структуры и васкуляризации ворсин плаценты при преэклампсии / А.И. Щеголев, У.Н. Туманова, В.М. Ляпин // Гинекология. – 2018.- Т.20.- №4. – С.12-18.

152. *Шуберт, Е.Э.* Особенности адаптивных реакций и репродуктивное здоровье человека в экологических условиях Северо-Востока России / Е. Э. Шуберт. – Магадан: СМУ. – 2004. – 184с.
153. Aboriginal peoples of Canada: A demographic profile Statistics Canada. Statistics Canada, Population Projections by Aboriginal Identity in Canada, 2006 to 2031.– 2015. – Режим доступа: <http://www.statcan.gc.ca/pub/91-552-x/91-552-x2011001-eng.htm>. – Загл.сэкрана.
154. British Columbia Vital Statistics Agency, First Nations and Inuit Health Branch of Health Canada. Analysis of health statistics for Status Indians in British Columbia, 1991– 1998. Vancouver: British Columbia Vital 149.
155. Statistics Agency, 2001. – Режим доступа: <http://guides.library.ubc.ca/c.php?g=307255&p=2049743>. – Загл.сэкрана.
156. *Acharya, G.* First-trimester, three– dimensional transvaginal ultrasound volumetry in normal pregnancies and spontaneous miscarriages / G. Acharya, H. Morgan // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*–2002.– Vol.19.– Issue 6. – P.575 –579.
157. *Achmed, A.* Hypoxia of hyperoxia in placental insufficiency? / A. Achmed, M.D. Kilby // *Lancet.* – 1997.– Vol.20.–№350. – P.826–827.
158. *Aplin, J.D.* Hemangioblastic foci in human first trimester placenta: Distribution and gestational profile / J. D. Aplin, H. Whittaker, Y.T. Jana Lim, S. Swietlik, D.S. Charnock-Jones// *Placenta.* – 2015. – №10 (36). – P.1069–1077.
159. *Balihallimath, R.L.* Placental Morphometry Determines the Birth Weight/ R.L. Balihallimath, V.S. Shirol, A.M. Gan et.al. // *J Clin Diagn Res.* 2013 Nov; 7(11). – P.2428–2431.
160. *Banks, E.H.* Perinatal risks associated with borderline amniotic fluid index / E.H. Banks, D.A. Miller // *Am. J. Obstet. Gynecol.*–1999.– Vol.180.– №6. – P.1461–1463.
161. *Borowicz, P.* «Placental programming»: more may still be less/ P. Borowicz // *J.Physiol.*– 2010 .2.588:393.
162. *Brown, G.M.* Vaskular physiology of the Eskimo // *Rev.Canad. Biol.* –1957. – Vol. 16.– №2. – P.239–254.

163. *Brunader, R.* Obstetric ultrasound / R. Brunader // *Sonjage Int.*–1995.– Vol. 1–2. – P.22–34.
164. *Burton, J.G.* Regulation of vascular growth and function in the human placenta / Graham J. Burton, D.S. Charnock-Jones, E. Jauniaux // *Reproduction.* – 2009.– 138 (6). – P.895–902.
165. *Burton, J. G.* The placenta and Human Developmental programming / J. Burton Graham, David J.P. Barker, A. Moffet, K.Tornburg // Cambridge University Press.– 2011.– P.258.
166. *Charnock - Jones, D.S.* Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis / D.S. Charnock-Jones, P. Kaufmann, T.M. Mayhew // *Placenta.* – 2004. – №2(25). – P.103–113.
167. *Chosh, S.K.* Serum PLGF as potential biomarker for predicting the onset of preeclampsia / S.K. Chosh, S. RaheJa, A. Tuli, C.Raghumandan, et.al // *Arch. Gynecol. Obstet.*– 2012.–Vol. 285.– № 2.–P.417–422.
168. *Corthorn, J.* Expression of kallikrein, bradykinin b2 receptor, and endothelial nitric oxide synthase in placenta in normal gestation, preeclampsia, and placenta accrete/ J. Corthorn, A.A. Germain, C. Chacyn // *Endocrine.* –2006.– Vol.29. – №3.– P.491–499.
169. *Cunningham, F.G.* The Placental Hormones / F.G. Cunningham, P.C. MacDonald, N.F. Gant // *Williams Obstetrics.* – Norwalk: CT Appleton & Lange. – 1989. – P.67.
170. *Dash, P.R.* Trophoblast apoptosis is inhibited by hepatocyte growth factor through the Akt and beta-catenin mediated up-regulation of inducible nitric oxide synthase. / P.R. Dash, G.S. Whitley, L.J. Ayling, A.P. Johnstone, J.E. Cartwright // *Cell Signal.* - 2005. – 17. P.571–580.
171. *De Vries, C.* The fms– like tyrosinkinase, a receptor for vascular endothelial growth factor /C. De Vries, J. Escobedo, H. Ueno et al. // *Science.* – 1992.–Vol. 255.– P.989–991.

172. *Enholm, B.* Vascular endothelial growth factor C: a growth factor Lymphatic and blood vascular endothelial cells / B. Enholm, L. Jussilf, M. Karkkainen et al. // Trends Cardiovasc Med. – 1998. – №8. – P.292–297.
173. *Fabienne, S.* Temporal trends in Inuit, First Nations and non-Aboriginal birth outcomes in rural and northern Quebec/ S. Fabienne, W. Russell, L. Zhong-Cheng // Int. J. Circumpolar Health. – 2012. – Vol.71. – P.1–10.
174. *Folkman, J.* Angiogenesis / J. Folkman, Y. Shing // J. Biol.Chem.– 1992. – Vol.267. – P.10931–10934.
175. *Forbes, K.* Maternal growth factor regulation of placental development and fetal growth / K. Forbes, M. Westwood // Journal of Endocrinology. – 2010. – Vol. 207. – P.1–16.
176. *Gerber, H.P.* Vascular endothelial growth factor induces expression of the antiapoptotic proteins Bcl-2 and A1 in vascular endothelial cells/ H.P. Geber, V. Dixit, N. Ferrara // J.Biol. Chem. –1998. – Vol.273. – P.13313–13316.
177. *Girardi, G.* Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction / G. Girardi, D. Yarilin, J.M. Thurman, V.M. Holers et.al.// J Exp Med.– 2006. – Vol. 203(9). – P.2165–2175.
178. *Grossman, D.* Disparities in Infant Health Among American Indians and Alaska Natives in US Metropolitan Areas / D. Grossman, L–M. Baldwin, S. Casey, B. Nixon, et.al // Pediatrics –2002. – Vol. 109. – №. 4. – P.627–633.
179. *Gullai, N.* Evaluation of a rapid and simple placental growth factor test in hypertensive disorders of pregnancy/ N. Gullai, B. Stenczer, A. Molvarec, G. Fugedi, et. al // Hypertens Res.– 2013. – Vol.36. – № 5. - P.457–462.
180. *Halperin, R.* Placental apoptosis in normal and abnormal pregnancies / R. Halperin, S. Peller, M. Rotschild // Gynecol. Obstet. Invest. – 2007. – Vol.50 – №2. – P.84–87.
181. *Ho, H.H.* et al: The relationship between trofoblast differentiation and the production of bioactive hCG // Early Pregnancy. – 1997. – Vol. 3. - № 4. – P.291–300.

182. *Hildes, J.A.* Health of Eskimos and changes with urbanization / J.A. Hildes O. Shaefer O. // *J. Hum. Evol.* - 1973.-Vol.2. - №3. - P.241-246.
183. *Hoffmann, P.* Role of EG-VEGF in human placentation: Physiological and pathological implications / P. Hoffmann, Y. Saoudi, M. Benharouga et.al // *J. Cell. Mol. Med.* - 2009- Vol (8B). - P.2224-2235.
184. *Huang, Y.C.* Effects of hypoxia on human placental decidua basalis -mesenchymal stem cells proliferation, apoptosis and VEGF expression/ Y.C. Huang, X.H. Chen, J. Wang // *Sheng Li Xue Bao.* - 2008.-Vol.60.-№6. - P.783-789.
185. *Huppertz, B.* Immunohistochemistry of matrix, metalloproteinases. (MMP), their substrates, and their inhibitors (TIMP) during trophoblast invasion in the human placenta / B. Huppertz, S. Kertschanskis, A.Y. Demir, H.G. Frank, P. Kaufmann // *Cell Tissue Res.* - 1998. - Vol. 291. - P.1687-1702.
186. *Johnson, D.* Influence of aboriginal and socioeconomic status on birth outcome and maternal morbidity / D. Johnson, Y. Jin, C. Truman // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* - 2002.- Vol.24. - P.633-640.
187. *Jojvic, M.* Epidermal growth factor, vascular endothelial growth factor and progesterone promote placental development in rat whole - embryo culture / M. Jojvic, F. Wolf, U. Mangold // *Anat. Embryol.*- 1998.- Vol.198 .- №2. - P.133-139.
188. *Kanzaki, T.* Umbilical artery velocimetry in IUGR: Abstr. L kth World Congress of the International in Society for the Study of Hypertension in Prenancy, Kobe, Oct. 26-30/ T. Kanzaki, et al // *Hypertens Pregnancy.* -2000.- Vol.19.- №1. - P.161-163.
189. *Kaufmann, P.* Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia/ P. Kaufmann, S. Black, B. Huppertz // *BiolReprod.* - 2003.- Vol.69.- P.1-7.
190. *Kim, C.J.* Angiopoietin - 1 regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol39-kinase/ C.J. Kim, H.G Kim, J.N. So, J.H. Kim, et.al. //Akt signal transduction pathway// *Circ.Res.*-2000.- Vol.86.- P.24-29.

191. *Kim, L.B.* External breathing and red blood patterns in patients with chronic non specific diseases in the Far North / L.B. Kim, V.Yu. Kulikov, E.B. Kim // ICHH 11, The Millennium Congress Harrstad, Norway. - 2000.- June 4–9.- abstract №223.
192. *Kleinrouweler, C.E.* Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis/ C.E. Kleinrouweler, M.M. Wiegerinck, C. Ris – Stalpers, et.al // BJOG. – 2012.– Vol. 119. - № 7. - P.778–787.
193. *Kliman, H.* Trophoblast infiltration / H. Kliman // Reproductive Medicine Review. – 1994. - № 3. – P.137–157.
194. *Knofler, M.* TNF-d/TNFR1 in primary and immortalized first trimester cytotrophoblasts / M. Knofler, B. Mosl, S. Bauer, G. Griesinger, P. Husslein // Placenta. – 1999. – Vol. 21. - №5. – P.525–535.
195. *Leppaluoto, J.* Human Physiological adaptations to the Arctic Climate / J. Leppaluoto, J. Hassi//Arctic. – 1991.– Vol.44.– №2. - P.134–145.
196. *Lin, WC.* Tie-1 protein kinase: a novel independent prognostic marker for gastric cancer/ W.C. Lin, A.F. Li, C.W. Chi et. al // Clin. Cancer Res.– 1999. – №5.– P.1745–1751.
197. *Luo, Z.C.* Infant mortality among First Nations vs. non-First Nations in British Columbia: temporal trends in rural vs. urban areas, 1981–2000 / Z.C. Luo, W.J. Kierans, R. Wilkins, R.M. Liston et.al // Int. J. Epidemiol. - 2004.–Vol.33. P.1252–1259.
198. *Luo, Z.C.* Disparities in birth outcomes by neighborhood income: temporal trends in rural and urban areas, British Columbia / Z.C. Luo, W.J. Kierans, R. Wilkins, R.M. Liston et.al // Epidemiology. – 2004. Vol.15. – P.679–86.
199. *Luo, Z.C.* Risks of adverse pregnancy outcomes among Inuit and North American Indian women in Quebec / Z.C. Luo, R. Wilkins, R.W. Platt, M.S. Kramer // Paediatr. Perina. Epidemiol. – 2004. Vol.18.–P.40–50.

200. *Luo, Z.C.* What We Have Known About Community Characteristics, Birth Outcomes and Infant Mortality among Aboriginal Populations? / Z.C. Luo // *The Open Women's Health Journal*. – 2010.– №4.–P.5–6.
201. *Lyal, F.* Placental expression of vascular endothelial growth factor in placenta from pregnancies complicated by preeclampsia and intrauterine growth restriction does not support placental hypoxia at delivery/ F. Lyal, A. Young, F. Bosswell // *Placenta*.– 1997.– Vol. 18.– №4. – P.269–276.
202. *MacMillan, H.L.* Aboriginal health / H.L. MacMillan, A.B. MacMillan, D.R. Offord, J.L. Dingle // *CMAJ*. – 1996.– Vol.155. – P.1569–1578.
203. *Maglione, D.* Two alternative mRNA coding for the angiogenic factor, placenta growth factor (PIGF), are transcribed from a single gene of chromosome 14. // D. Maglione, V. Guerriero, G. Bigliet et al // *Oncogene*. – 1993.– P.925–931.
204. *Mandruzzato, G.P.* Antepartal assessment of IUGR fetuses / G.P. Mandruzzato, Y.J Meir, R. Natale, J. Maso // *J. Perinat. Med.*– 2001.– Vol.29. – №3. – P.222–229.
205. *Marsal, K.* Intrauterine growth restriction / K. Marsal // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol.14. – №2. – P.127–135.
206. *Mayhew, T.M.* Fetoplacental angiogenesis during gestation is biphasic, longitudinal and occurs by proliferation and remodeling of vascular endothelial cells / T.M. Mayhew//*Placenta*. – 2002.– Vol.23.– №2. - P.742–750.
207. *Maynard, S.E.* Gestacional angiogenic biomarker patterns in High risk preeclampsia groups/ S.E. Maynard, S.L. Crawford, S. Bathgate, J. Yan, et.al // *Am. J. Obstet. Gynecol.*– 2013.– Vol. 209.–№1. - P.53– 54.
208. *Moffett, A.* The immunological paradox of pregnancy: a reappraisal / A. Moffett, Y.W. Loke // *Placenta*. – 2004. – Vol. 25. - №1. – P.1–8.
209. *Muehlhauser, J.* Differentiation and proliferation patterns in human trophoblast revealed by c-erb-2 oncogene product and EGF-R/ J. Muehlhauser, C. Crescimano, P. Kaufman et al. // *J. Histochem, Cytochem.* 1993.– Vol. 41.– P.165–173.

210. *Nakamura, R.M.* Excess infant mortality in an American Indian population, 1940 to 1990 / R.M. Nakamura, R. King, E.H. Kimball, R.K. Oye // *JAMA.* – 1991.– Vol.266. – P.2244–2248.
211. E.R. Norwitz, D.J. Schust, S.J. Fisher // *N Engl J Med.*–2001.–Vol.345. – P.1400–1408.
212. *Partanen, J.* Funcions of Tie1 and Tie2 receptor tyrosine kinases in vascular development/ J. Partanen, T.D. Dumon // In. Claesson -Wellch L, editor. *Vascular growth factors and angiogenesis.* Berlin: Spriger – Verlag. - 1999. – P.159–172.
213. *Red-Horse, K.* Cytotrophoblast induction of arterial apoptosis and lymfangiognesis in and vivo model of human placentation / K. Red-Horse, J. Rivera, A. Schanz et al. // *Lymphat Res Biol.* - 2006. - №4 (4). - P.229–42.
214. *Red-Horse, K.* ERHB4 regulates chemokine-evoked trophoblast responses: a mechanism for incorporating the human placenta into the maternal circulation/ K. Red-Horse, M. Kapidzic, Y. Zhou // *Development.* – 2005. – Vol. 132. – P.4097–4106.
215. *Redman, C.W.* Latest advances in understanding preeclampsia / C.W, Redman, I.L. Sargent // *Science.* – 2005. – Vol.308 – P.1592–1595.
216. *Reynolds, L.* Uteroplacental vascular development and placental function: anupdate / L. Reynolds, P. Borowicz, J. Caton et. al. // *J. Dev.Biol.* 2010. - 54. – P.355–365.
217. *Risau, W.* Mechanisms of angiogenesis/ W. Risau // *Nature.*–1997.– Vol. 386. – P.671–674.
218. *Risau, W.* Vasculogenesis / W. Risau, I. Flamme // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* – 1995. – Vol.11. – P.73–91.
219. *Saeed, I.* Histomorphological changes in placentae of preeclamptic mothers with reference to vasculosyncytial membrane tickness and syncytial knot formation / I. Saeed, I. Iqbal, R. Sarfaraz, Ka Qamar, et.al // *Journal of Rawalpindi Medical College.* – 2012.– Vol.16. – №1. – P.51–54.
220. *Salafia, C.M.* Morphometry of the basal plate superficial uteroplacental vasculature in normal midtrimester and at term / C.M.Salafia,J.C.Pezzulo, A.K.Charles // *Pediatr Dev Pathol.* - 2005. - Nov- Dec. - 8(6). - P.639–46.
221. *Sankar, K.D.* Histomorphological and morphometrical changes of placental terminal villi of normotensive and preeclamptic mothers / K. Devi Sankar,

- P. Sharmila Bhanu, K. Ramalingam, et. al // *Anat Cell Biol.*– 2013.– Vol.46.–№4.– P.285–290.
222. *Schiessl, B.*, Localization of angiogenic growth factor and their receptors in the human placental bed throughout normal human pregnancy / B. Schiessl, B.A. Innes, J.N. Bulmer et al. // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30. - №1. – P.79–87.
223. *Sibiude, J.* Placental growth factor for the prediction of adverse outcomes in patients with suspected preeclampsia or intrauterine growth restriction [ Electronic resourse ] / J. Sibiude, J. Guibourdenche, M.D. Dionne, C. Le Ray, et. al // *PLoSOne.* – 2012.– Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0050208>. – Загл.сэкрана.
224. *Smylie, J.* A Review of Aboriginal Infant Mortality Rates in Canada: Striking and Persistent Aboriginal / Non-Aboriginal Inequities / J. Smylie, D. Fell, A. Ohlsson // *Canadian Journal of Public Health.* – 2010. – Vol.101.– №2.– P.143–148.
225. *Smylie, J.* Canada curbs Aboriginal health leadership / J. Smylie // *The Lancet* – 2012.– Vol.380 – P.1384.
226. *Sugino, N.* Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors in human endometrium throughout the menstrual cycle and in early pregnancy / N. Sugino, S. Kashida, A. Karube-Harada, S. Takiguchi et.al. // *Reproduction.* – 2002. – Vol.123 (3). – P.379–87.
227. *Sunderji, S.* Automated assays for VEGF R1 and PlGF as an aid in the diagnosis of preterm preeclampsia: a prospective clinical study / S. Sunderji, E. Gaziano, D. Wothe, L.C. Rogers et.al // *Am. J. Obstet Gynecol.*– 2010.– Vol.202.–№1.–P.40–47.
228. *Talamentes, A.* The placenta as an endocrine organ: polypeptides / A. Talamentes, L. Ogren. In: Knobil E, J.Neill, editors. *The physiology of reproduction.* New York: Raven Press. – 1988.– P.2093–2144.
229. *Tseng, J.J.* Differential expression of angiopoietin-1, angiopoietin-2, and the receptors in placentas from pregnancies complicated by placenta Accreta / J.J. Tseng, S.L. Hsu, E.S. Ho, et al. // *Am J Obstet Gynecol.*– 2006.–Vol.194.– №2. – P.564–571.
230. *Weissgerber, T.L.* Haptoglobin phenotype, angiogenic factors, and preeclampsia risk [Electronic resourse] / T.L. Weissgerber, J.M. Roberts, A. Jeyabalan,

- R. Powers, M. Lee et.al // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012.– Vol.206. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319170/>. – Загл.сэкрана.
231. *Wenman, W.M.* A prospective cohort study of pregnancy risk factors and birth outcomes in Aboriginal women / W.M. Wenman, M.R. Joffres, I.V. Tataryn // *CMAJ.* – 2004.–Vol.171. P.585–589.
232. *Wulff, C.* Hemochorial placentation in the primate: expression of vascular endothelial growth factor, angiopoietins, and their receptors throughout pregnancy/ C. Wulff, H. Wilson, S.E. Dikson // *Biolreprod.* – 2002.–Vol.66.–P.802–801.
233. *Yancopoulos, G.D.* Vascular-specific growth factors and blood vessel formation / G.D Yancopoulos, S. Davis., N.W. Gale et al // *Nature.* – 2000. – 407:6801. – P.242–248.
234. *Zafarmand, M.H.* The 235T variant of angiotensinogen gene is related to development of self –reported hypertension during pregnancy: the Prospect – EPIC cohort study / M.H. Zafarmand, A. Franx, S. Sabauret. al // *Hypertens Res.*– 2008. – Vol.31.–№7.–P.1299–1305.
235. *Zamudio, S.* The placenta at high altitude / S. Zamudio // *High. Alt. Med. Biol.* – 2003. – Vol.4. – №2.– P.171–191.
236. *Zhou, Y.* Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome / Y. Zhou, M. McMaster, K. Woo et al. // *AM J Pathol.* - 2002. - Apr; 160 (4). - P.1405–23.
237. *Zhou, Y.* Human cytotrophoblast promote endothelial survival and vascular remodeling through secretion of Ang2, PlGF, and VEGF-C / Y. Zhou, V. Bellingard, K.T. Feng et. al. // *J.Dev. Biol.* - 2003. - Nov. 1;263 (1). - P.114–25.