

Гистоморфометрическое сравнение макрососудов плаценты при преэклампсии и нормотензивной беременности

К.Ш. Махамбетова¹, Е.К. Камышанский¹, О.А. Понамарева¹,
Ж.Т. Амирбекова¹, Н.М. Ошахтиева¹

¹НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: На сегодняшний день морфометрические исследования сосудов плаценты демонстрируют различные структурные изменения сосудистой сети ворсинчатого дерева плаценты при преэклампсии в сравнении с нормальной беременностью, которые подчеркивают необходимость исследований изменений сосудистой сети плаценты при преэклампсии с применением стандартизированных методов морфометрического анализа.

Цель исследования – выявление ассоциации плацентарной ангиопатии при нормотензивной беременности и беременности, осложненной преэклампсией.

Материалы и методы: В исследование были включены плаценты от одноплодных беременностей, осложненных преэклампсией, у женщин, родоразрешенных в медицинских организациях г. Караганды (Казахстан). Плаценты разделили на две группы: группа преэклампсии (n = 59) и контрольная группа (n = 70), которые были сопоставимы по сроку гестации. Исследование плаценты и отбор фрагментов плацентарной ткани проводились в соответствии с консенсусными рекомендациями Amsterdam Placental Workshop Group. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и трихромом Массона. Морфометрические измерения проводили с помощью программного обеспечения ImageJ.

Результаты: Наши данные показали в группе преэклампсии значительное уменьшение толщины стенки проксимальных и дистальных сосудов с увеличением внутреннего диаметра в сравнении с контрольной группой (p<0,01).

Заключение: Выявлено два гистопаттерна макрососудов плаценты при преэклампсии: гистотип диффузной (проксимальной и дистальной) эктатической макроангиопатии с тонкой стенкой сосудов с уменьшением толщины мышечного слоя и гистотип проксимального фибромускулярного склероза с сосудистой облитерацией/спазмом и дистальной эктатической макроангиопатией. Мы полагаем, что значительные структурные различия ремоделирования сосудов могут отражать различный временно-пространственный характер действия патологического фактора. Будущие исследования необходимы для изучения влияния материнской коморбидности на сосудистые изменения в плаценте.

Ключевые слова: сосуды ворсин хориона; морфометрия; плацента; преэклампсия; нормотензивная беременность

Для цитирования: Махамбетова К., Камышанский Е., Понамарева О., Амирбекова Ж., Ошахтиева Н. Гистоморфометрическое сравнение макрососудов плаценты при преэклампсии и нормотензивной беременности. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;4:112-121. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2024.429>

Histomorphometric comparison of macrovessels of the placenta in preeclampsia and normotensive pregnancy

K.Sh. Makhambetova¹, E.K. Kamyshanskiy¹, O.A. Ponomareva¹,
Zh.T. Amirbekova¹, N.M. Oshakhtieva¹

¹Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: To date, morphometric studies of placental vessels demonstrate different structural changes in the vasculature of the placental villous tree in preeclampsia compared with normal pregnancy, which emphasizes the need for studies of changes in the placental vasculature in preeclampsia using standardized methods of morphometric analysis.

The study aimed to identify the association of placental angiopathy in normotensive pregnancy and pregnancy complicated by preeclampsia.

Materials and Methods: The study included placentas from singleton pregnancies by preeclampsia, women who gave birth in medical organizations in Karaganda (Kazakhstan). Placentas were divided into Preeclampsia (n = 59) and Control groups (n = 70), matched for gestational age. Placental examination and collection of placental tissue fragments were carried out following the Consensus Recommendation of the Amsterdam Placental Workshop Group. Sections were stained with hematoxylin, eosin, and Masson's trichrome. Morphometric measurements were performed using ImageJ software.

Results: Our data showed in the PE group a significant decrease in the wall thickness of the proximal and distal vessels with an increase in internal diameter compared to the control group (p<0.01).

Conclusion: We identified two histologic patterns of placental macro vessels in preeclampsia: a histophenotype of diffuse (proximal and distal) elastic macroangiopathy with a thin vessel wall with a decrease in the thickness of the muscle layer and a histophenotype of proximal fibromuscular sclerosis with vascular obliteration/spasm and distal ectatic macroangiopathy. We assume that significant structural differences



in vascular remodeling may reflect different temporal-spatial patterns of acting of the pathological factor. Future studies shall examine associations between placental vascular remodeling histologic patterns in preeclampsia and long-term maternal outcomes.

Keywords: Chorionic villi vessels; Morphometry; Placenta; Preeclampsia; Normotensive pregnancy

How to cite: Makhambetova K., Kamyshanskiy E., Ponomareva O., Amirbekova Zh., Oshahtieva N. Histomorphometric comparison of macrovessels of the placenta in preeclampsia and normotensive pregnancy. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;4:112-121. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2024.429>

Преэклампсияда және нормотензиялық жүктілікте плацента макротамырларын гистоморфометриялық салыстыру

К.Ш. Махамбетова¹, Е.К. Камышанский¹, О.А. Понамарева¹,
Ж.Т. Амирбекова¹, Н.М. Ошахтиева¹

¹«Қарағанды қаласының медициналық университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Бүгінгі күні плацентарлы тамырлардың морфометриялық зерттеулері қалыпты жүктілікпен салыстырғанда преэклампсия кезінде плацентралы виллы ағаштың тамырларындағы әр түрлі құрылымдық өзгерістерді көрсетеді, бұл морфометриялық талдаудың стандартталған әдістерін қолдана отырып, преэклампсия кезінде плацентарлы тамырлардағы өзгерістерді зерттеу қажеттілігін көрсетеді.

Зерттеудің мақсаты – Нормотензивті жүктілікте және преэклампсиямен асқынған жүктілікте плацентарлы ангиопатияның байланысын анықтау.

Материалдар мен әдістері: Зерттеуге преэклампсиямен асқынған жалғыз жүктіліктің плаценталары, Қарағанды (Қазақстан) медициналық ұйымдарында босанған әйелдер қамтылды. Плаценталар екі топқа бөлінді: Преэклампсия (n = 59) және Бақылау тобы (n = 70), олар жүктілік мерзіміне сәйкес келеді. Плацентарлы зерттеу және плацентарлы тіннің фрагменттерін жинау Amsterdam Placental Workshop Group консенсус ұсыныстарына сәйкес жүргізілді. Бөлімдер гематоксидинмен және эозинмен және Массон трихромымен боялған. Морфометриялық өлшемдер ImageJ бағдарламалық құралы арқылы орындалды.

Нәтижелер: Біздің деректеріміз ПЭ тобында бақылау тобымен салыстырғанда ішкі диаметрдің ұлғаюымен проксимальды және дистальды тамырлардың қабырғасының қалыңдығының айтарлықтай төмендеуін көрсетеді (p<0.01).

Қорытынды: ПЭ кезінде плацентарлы макротамырлардың екі гистофенотипі анықталды: бұлшық ет қабаты қалыңдығының төмендеуімен жұқа тамыр қабырғасы бар диффузды (проксимальды және дистальды) эктатикалық макроангиопатияның гистофенотипі және тамырлардың облитерациясымен/спазмымен және дистальды эктатикалық макроангиопатиямен проксимальды фибробұлшықет склерозының гистофенотипі. Тамырларды қайта құрудағы елеулі құрылымдық айырмашылықтар патологиялық фактор әрекетінің әртүрлі уақытша-кеңістіктік үлгілерін көрсетуі мүмкін деп санаймыз. Плацентадағы тамырлы өзгерістерге ананың ілеспелі ауруларының әсерін зерттеу үшін болашақ зерттеулер қажет.

Негізгі сөздер: Хориональды бүршіктер; Морфометрия; Плацента; Преэклампсия; Нормотензивті жүктілік

Введение: Длительные нарушения гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» из-за действия различных патологических факторов могут привести к ремоделированию сосудов плаценты и плода, ассоциирующемуся с долгосрочными неблагоприятными последствиями для сердечно-сосудистой системы новорожденного [1-4] и матери [5, 6]. Структурные изменения плаценты, приводящие к системному нарушению циркуляции крови, снижению перфузии и окислительному стрессу встречаются при ряде заболеваний матери, таких как преэклампсия [7, 8] или задержка внутриутробного развития плода [9, 10]. Обе эти патологии характеризуются плацентарной дисфункцией и имеют ряд общих патологических особенностей, включая нарушения, обусловленные патологическим ремоделированием сосудистой стенки.

Преэклампсия – это распространенное мультисистемное специфическое расстройство беременности, сопровождающееся высоким давлением, ишемией/гипоксией плода и деструкцией сосудов плаценты [11]. Морфометрические исследования сосудов плаценты

демонстрируют различные структурные изменения сосудистой сети ворсинчатого дерева плаценты при преэклампсии в сравнении с нормальной беременностью. При этом есть ряд расхождений в изменении толщины стенок сосудов и просвета сосудов: наряду с сообщениями об утолщении стенок сосудов за счет гипертрофии гладких мышц или фиброза и склероза ряд авторов сообщает об отсутствии изменений в стенке сосудов и даже их истончении в ряде случаев с увеличением диаметра сосудов [12-14]. Эти противоречия подчеркивают необходимость дальнейших исследований изменений сосудистой сети плаценты при преэклампсии с применением стандартизированных методов морфометрического анализа.

Цель исследования – выявление ассоциации плацентарной ангиопатии при нормотензивной беременности и беременности, осложненной преэклампсией.

Материалы и методы: Проспективное поперечное исследование случай-контроль было проведено в патологоанатомическом отделении НАО «Қарағандық медициналық университеті».

цинский университет» с 1 января 2018 года по 1 января 2023 года.

Преэклампсию определяли как гипертонию не менее 140/90 мм. рт. ст., сопровождающуюся одним или несколькими из следующих состояний, впервые выявленных на 20 неделе беременности или позже: протеинурия, дисфункция других органов матери (включая печень, почки, ЦНС), гематологические нарушения или маточно-плацентарная дисфункция [15].

Группа преэклампсии была сопоставима по гестационному возрасту с контрольной группой. В контрольную группу вошли случаи беременности без преэклампсии, окончившиеся рождением здорового новорожденного в исследуемый период, с полной медицинской картой по текущей беременности.

Критерии исключения: резус-конфликтная беременность, ВИЧ-инфекция матери, инфицирование SARS-CoV-2 в период беременности, возраст до 18 лет, многоплодные беременности или врожденные пороки развития плода.

Патология пуповины определялась как наличие любого из следующих признаков: прикрепление (краевое или вилламентозное), длина (длинная или короткая (- для тех случаев, когда была известна абсолютная длина пуповины, измеренная во время родов), истинный узел пуповины, однократное или многократное обвитие пуповины вокруг частей тела плода.

Полученные данные были деперсонализированы, поскольку каждый субъект был закодирован соответствующим образом.

Все задокументированные клинические материнские данные и характеристики беременности изучаемых плацент представлены в таблице 1.

Материнская сопутствующая патология определялась по наличию любых сопутствующих сердечно-сосудистых, эндокринных, метаболических, аутоиммунных заболеваний и/или хронических заболеваний почек.

Исследование образцов плаценты: Плаценты исследовали в соответствии со стандартным протоколом и консенсусными рекомендациями [16].

Плаценты направлялись на гистологическое исследование сразу после родов, при невозможности немедленного исследования плаценты хранили в холодильнике при 4°C. Для гистологического исследования были взяты репрезентативные срезы из пуповины, оболочек и плацентарного диска: 2 рулона амниотических оболочек, 2 фрагмента пуповины, 3 среза плаценты в полную толщину и репрезентативные образцы имеющихся поражений. Перед гистологическим исследованием образцы тканей фиксировали в 10% формалине при температуре 4°C в течение 24 часов, промывали водопроводной водой и обезжоживали с использованием серии спиртов возрастающей концентрации (70%, 90%, 95%, 100%). Затем образцы тканей погружали в скипол и заливали в парафиновые блоки. Срезы тканей толщиной 3 мкм нарезали с помощью микротомы и помещали на предметное стекло. Затем стекла депарафинировали и окрашивали.

Процедура окрашивания гематоксилином и эозином: срезы тканей погружали в гематоксин Майера на 15 минут, а затем промывали водой в течение 5 минут. После этого срезы подвергали окрашиванию эозином в течение 1 минуты.

Процедура окрашивания трихромом Массона: для окрашивания трихромом Массона использовали коммерческий набор Trichrome dye (Masson) (Bio-Optica, Италия) по стандартному протоколу. Коллагеновые волокна определялись как темно-синие волокна с черными ядрами.

Гистоморфометрические анализы: Ворсины плаценты были идентифицированы гистологически в соответствии с номенклатурой М. Vogel [17]. Макрососуды стволовых ворсин определялись по наличию отчетливой средней оболочки, представленной гладкомышечными клетками.

Все измерения проводились вручную одним исследователем, который не знал никакой информации об исходе

беременности и клинической истории. Были исключены из морфометрического исследования срезы с отсутствием просвета сосуда, плохо определенными границами стенки сосуда или косо срезанными артериями. Для определения точности сечения рассчитывалось соотношение диаметра сосуда и перпендикулярного ему диаметра. Соотношения больше 1,3 считались косыми срезами и были исключены из исследования.

Морфометрические измерения проводились в проксимальной и дистальной части плаценты. Для определения этих зон два окрашенных среза ткани каждой плаценты разделили на две зоны примерно равной ширины, расположенных параллельно базальной пластинке: пара-базальный слой, прилегающий к базальной пластинке (дистальная часть); парахориальный слой, прилежащий к хориальной пластинке (проксимальная часть).

В каждой из зон (проксимальной и дистальной) проводили морфометрические измерения в 20 артериолах каждой плаценты. В каждом сосуде после калибровки программного обеспечения с помощью ImageJ измеряли следующие параметры: толщину сосудистой стенки и внутренний диаметр сосуда.

Для измерения толщины стенки сосуда на полных поперечных срезах измеряли внешний и внутренний диаметр сосуда. Толщина сосудистой стенки определялась как половина разности между внешним и внутренним диаметрами сосуда. Для каждого сосуда плаценты проводилось четыре измерения в направлениях, соответствующих 12 и 6 часам, а также 3 и 9 часам на условном циферблате, за результат принималось среднее арифметическое четырех измерений для каждого сосуда. Затем эти измерения были усреднены и записаны как средняя толщина стенки сосуда для каждой из плацент.

Статистический анализ проводили с использованием IBMSPSS Statistics 22, Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Количественные переменные анализировали с использованием теста Шапиро-Уилка для определения нормальности распределения с применением теста Левена для проверки однородности дисперсий. Для количественных признаков, если распределение признавалось нормальным, рассчитывались среднее и стандартное отклонение. При отличном от нормального распределения рассчитывались медиана и межквартильный размах. Категориальные данные представлены в виде абсолютных чисел и процентного соотношения ко всей группе. Для сравнения частот распределения по качественным признакам между группами использовался статистический критерий хи-квадрат с поправкой Йетса или точный критерий Фишера. Критерий Манна-Уитни или t-критерий Стьюдента для независимых выборок использовались в зависимости от распределения данных для сравнения количественных данных между группами. Статистически значимым значение считалось при $p < 0,05$.

Плаценты исследовали в соответствии со стандартным протоколом и консенсусными рекомендациями [19].

Результаты: Демографические и клинические характеристики женщин, клинические характеристики беременности и новорожденных контрольной группы и группы преэклампсии представлены в таблице 1.

Группы были сопоставимы по сроку гестации, паритету, возрасту матери и не различались по полу новорожденного и периоду времени до поступления плаценты на гистологическое исследование. При этом женщины с преэклампсией чаще страдали хроническими заболеваниями, имели повышенную частоту экстренных кесаревых сечений и меньшую массу плаценты по сравнению с контрольной группой.

Гистоморфометрические измерения толщины стенки сосудов

Результаты гистоморфометрических измерений толщины стенок артериол плацент контрольной группы и групп с преэклампсией у матери представлены в Таблице 2 и на Рисунке 1.



В контрольной группе средняя толщина стенки макрососудов проксимальной части плаценты составила $15,7 \pm 7,4$ мкм с медианой 13,9 мкм и межквартильным размахом 10,2-18,4 мкм. В дистальной части плаценты средняя толщина стенки макрососудов составила $14,5 \pm 5,9$ мкм, медиана 14,2 мкм с межквартильным размахом 10,1-17,3 мкм (Рисунок 1, 2а).

При преэклампсии среднее значение толщины стенки проксимальных сосудов составило $10,7 \pm 6,7$ мкм с медианой 8,4 мкм и межквартильным размахом 6,9-10,7 мкм, из них в 42 (71,2%) плацентах средняя тол-

щина сосудов была менее 10,2 мкм, в 6 (6,7%) плацентах находилась в диапазоне 10,2-18,4 мкм, в 11 (18,6%) плацентах средняя толщина стенки макрососудов превышала 18,4 мкм. В дистальной части плаценты средняя толщина стенки макрососудов составила $10,4 \pm 8,2$ мкм с медианой 8,1 мкм и межквартильным размахом 6,3-9,5 мкм, из них в 47 (79,7%) плацентах средняя толщина стенки макрососудов составляла менее 10,1 мкм, в 4 (6,7%) плацентах находилась в диапазоне 10,1-17,3 мкм, в 8 (13,6%) плацентах превышала 17,3 мкм (Рисунок 1, Рисунок 2б-2г).

Таблица 1 – Клиническая характеристика групп исследования

Параметры		Группа преэклампсии n = 59	Контрольная группа n = 70	p-value
Гравидность	Медиана	2	2	p = 0,885
	25-75%	1,5-3	2-3	
	Диапазон	1-4	1-5	
Паритет	Медиана	1	2	p = 0,438
	25-75%	1-2	1-2	
	Диапазон	1-3	1-4	
Срок гестации по УЗИ, недели	Среднее значение	32,8	32,0	p = 0,395
	Стандартное отклонение	1,3	2,4	
	Диапазон	32-37	32-40	
Возраст матери, лет	Среднее значение	28,8	28,1	p = 0,066
	Стандартное отклонение	4,9	5,2	
	Диапазон	18-41	18-39	
Раса, n (%)	Азиатская	47 (79,7)	50 (71,4)	p = 0,536
	Европеоидная	12 (20,3)	20 (28,6)	
	Прочие	-	-	
Вредные привычки, n (%)	Курение	2 (3,4)	2 (2,9)	p = 0,561
	Алкоголь	-	-	
	Нет	-	-	
	Неизвестно	4 (6,8)	2 (2,9)	
Способ родоразрешения, n (%)	Вагинальные роды	21 (35,6)	54 (77,1)	p = 0,001
	Плановое КС	26 (44,1)	10 (14,3)	
	Экстренное КС	12 (20,3)	6 (8,6)	
Хронические заболевания ¹ , n (%)	Да	34 (57,6)	11 (15,7)	p = 0,001
	Нет	25 (42,4)	59 (84,3)	
Масса плаценты, (г)	Среднее значение	346,2	377,3	p = 0,01
	Стандартное отклонение	51,9	49,9	
Патология пуповины, n (%)	Да	6 (10,2)	9 (12,9)	p = 0,636
	Нет	53 (89,8)	61 (87,1)	
Пол ребенка, n (%)	Женский	29 (49,2)	33 (47,1)	p = 0,820
	Мужской	30 (50,8)	37 (52,9)	
Аntenатальная гибель плода, n (%)	Да	-	-	-
	Нет	59 (100%)	70 (100%)	
Доставка плаценты на вырезку, (мин)	Среднее значение	604,4	688,3	p = 0,250
	Стандартное отклонение	275,9	348,8	

Примечания: 1 – диабет 1 или 2 типа, ожирение 2-3 степени, заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания и аутоиммунные заболевания; p<0,05- значение, указывающее на статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой, рассчитанное с использованием теста χ^2 (хи-квадрат), точного критерия Фишера или U-критерия Манна-Уитни, t-критерия Стьюдента в зависимости от данных; КС - кесарево сечение.

Table 1 – Clinical characteristics of the study groups

Indicators		Preeclampsia group n = 59	Control group n = 70	p-value
Gravity	The median	2	2	p = 0.885
	25-75%	1.5-3	2-3	
	The range	1-4	1-5	
The parity	The median	1	2	p = 0.438
	25-75%	1-2	1-2	
	The range	1-3	1-4	
Ultrasound gestation period, weeks	The average value	32.8	32.0	p = 0.395
	Standard deviation	1.3	2.4	
	The range	32-37	32-40	
Mother's age, years	The average value	28.8	28.1	p = 0.066
	Standard deviation	4.9	5.2	
	Range	18-41	18-39	
Race, n (%)	Asian	47 (79.7)	50 (71.4)	p = 0.536
	Caucasian	12 (20.3)	20 (28.6)	
	Others	-	-	
Bad habits, n (%)	Smoking	2 (3.4)	2 (2.9)	p = 0.561
	Alcohol	-	-	
	No	-	-	
	It is unknown	4 (6.8)	2 (2.9)	
Method of delivery, n (%)	Vaginal delivery	21 (35.6)	54 (77.1)	p = 0.001
	Planned delivery	26 (44.1)	10 (14.3)	
	Emergency delivery	12 (20.3)	6 (8.6)	
Chronic diseases ¹ , n (%)	Yes	34 (57.6)	11 (15.7)	p = 0.001
	No	25 (42.4)	59 (84.3)	
Placenta mass, (g)	Average value	346.2	377.3	p = 0.01
	Standard deviation	51.9	49.9	
Umbilical cord pathology, n (%)	Yes	6 (10.2)	9 (12.9)	p = 0.636
	No	53 (89.8)	61 (87.1)	
Child's gender, n (%)	Female	29 (49.2)	33 (47.1)	p = 0.820
	Male	30 (50.8)	37 (52.9)	
Antenatal fetal death, n (%)	Yes	-	-	-
	No	59 (100%)	70 (100%)	
Delivery of the placenta to the tenderloin (min)	The average value	604.4	688.3	p = 0.250
	Standard deviation	275.9	348.8	

Notes: 1 – type 1 or type 2 diabetes, grade 2-3 obesity, kidney disease, cardiovascular disease, and autoimmune diseases; p<0.05 is a value indicating statistically significant differences compared to the control group, calculated using the χ^2 (chi-squared) test, the Fisher exact test, or the U-test Mann-Whitney, Student's t-test depending on the data; CS - cesarean section.



Таблица 2 – Морфометрические измерения проксимальных и дистальных стволовых артерий плацент, включенных в исследование

Параметры		Группа преэклампсии n = 59	Контрольная группа n = 70	p-value
Проксимальные макрососуды, мкм				
толщина стенки	Медиана	8,4	13,9	p1 = 0,001
	25-75%	6,9-10,7	10,2-18,4	
	Диапазон	2,5-28,1	7,5-37,5	
диаметр просвета	Медиана	156,1	130,2	p1 = 0,025
	25-75%	115,2-188,5	97,9-154,4	
	Диапазон	35,5-252,7	33,0-272,9	
Дистальные макрососуды, мкм				
толщина стенки	Медиана	8,1	14,2	p1 = 0,001
	25-75%	6,3-9,5	10,1-17,3	
	Диапазон	2,7-41,3	7,4-42,5	
диаметр просвета	Медиана	143,4	129,4	p1 = 0,012
	25-75%	104,9-192,9	82,3-156,4	
	Диапазон	60,2-251,7	40,3-245,5	

Примечания: p < 0,05- значение, указывающее на статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой, рассчитанное с использованием U-критерия Манна-Уитни или t-критерия Стьюдента в зависимости от данных.

Table 2 – Morphometric measurements of proximal and distal stem arteries of placentas included in the study

Indicators		Preeclampsia group n = 59	Control group n = 70	p-value
Proximal macro vessels, microns				
Wall thickness	The median	8.4	13.9	p1 = 0.001
	25-75%	6.9-10.7	10.2-18.4	
	The range	2.5-28.1	7.5-37.5	
Lumen diameter	The median	156.1	130.2	p1 = 0.025
	25-75%	115.2-188.5	97.9-154.4	
	The range	35.5-252.7	33.0-272.9	
Distal macro vessels, microns				
Wall thickness	The median	8.1	14.2	p1 = 0.001
	25-75%	6.3-9.5	10.1-17.3	
	The range	2.7-41.3	7.4-42.5	
Lumen diameter	The median	143.4	129.4	p1 = 0.012
	25-75%	104.9-192.9	82.3-156.4	
	The range	60.2-251.7	40.3-245.5	

Notes: p<0.05 indicates statistically significant differences compared to the control group, calculated using the Mann-Whitney U-test or Student's t-test, depending on the data.

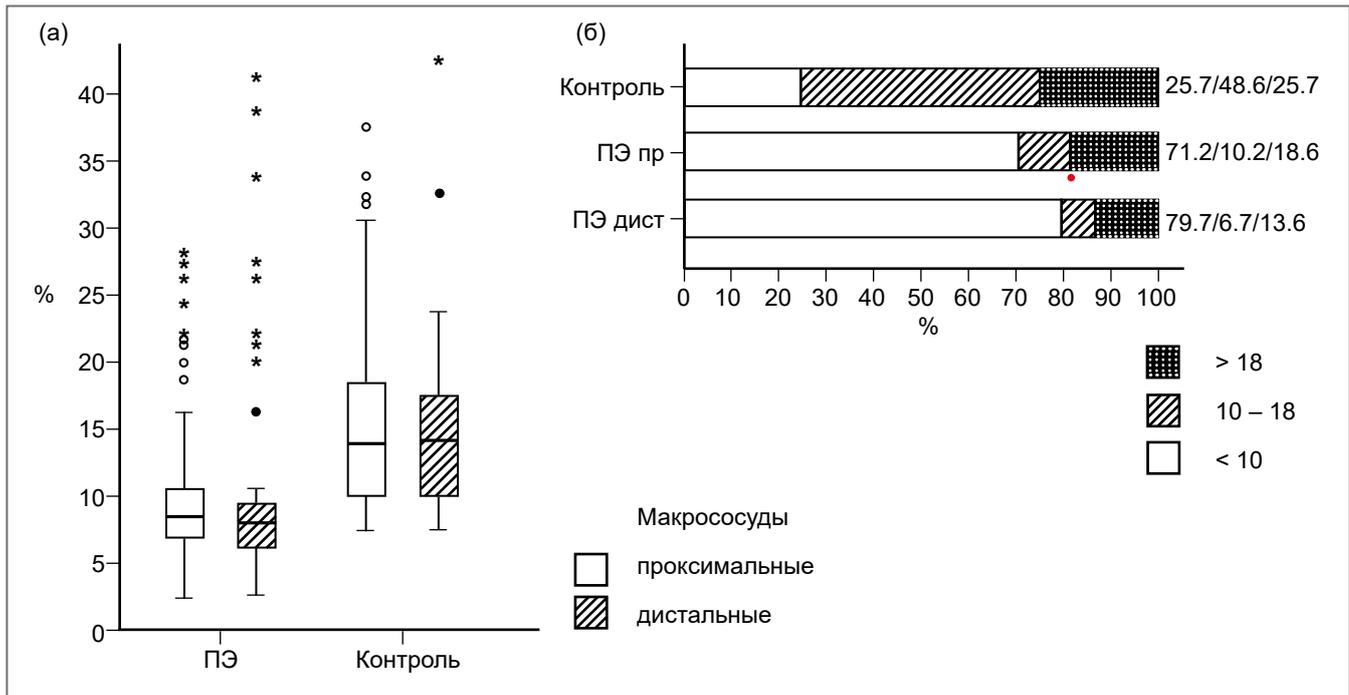


Рисунок 1 – Толщина стенки проксимальных и дистальных макрососудов плаценты в контрольной группе и при преэклампсии, мм: (а) диаграмма «ящик с усами», иллюстрирующая распределение толщины стенок макрососудов плацент (мм) в исследуемых группах; (б) оценка толщины стенок макрососудов плаценты в группе с преэклампсией по сравнению с контрольной группой. Примечания: ПЭ пр – проксимальные макрососуды в группе преэклампсии, ПЭ дист – дистальные макрососуды в группе преэклампсии.

Figure 1 – Wall thickness of the proximal and distal macro vessels of the placenta in the control group and preeclampsia, mm: (a) the "box with whiskers" diagram illustrating the distribution of wall thickness of placental macro vessels (mm) in the studied groups; (b) assessment of the wall thickness of placental macro vessels in the group with preeclampsia compared with the control group. Notes: PE is the proximal macro vessels in the preeclampsia group, and PE is the distal macro vessels in the preeclampsia group

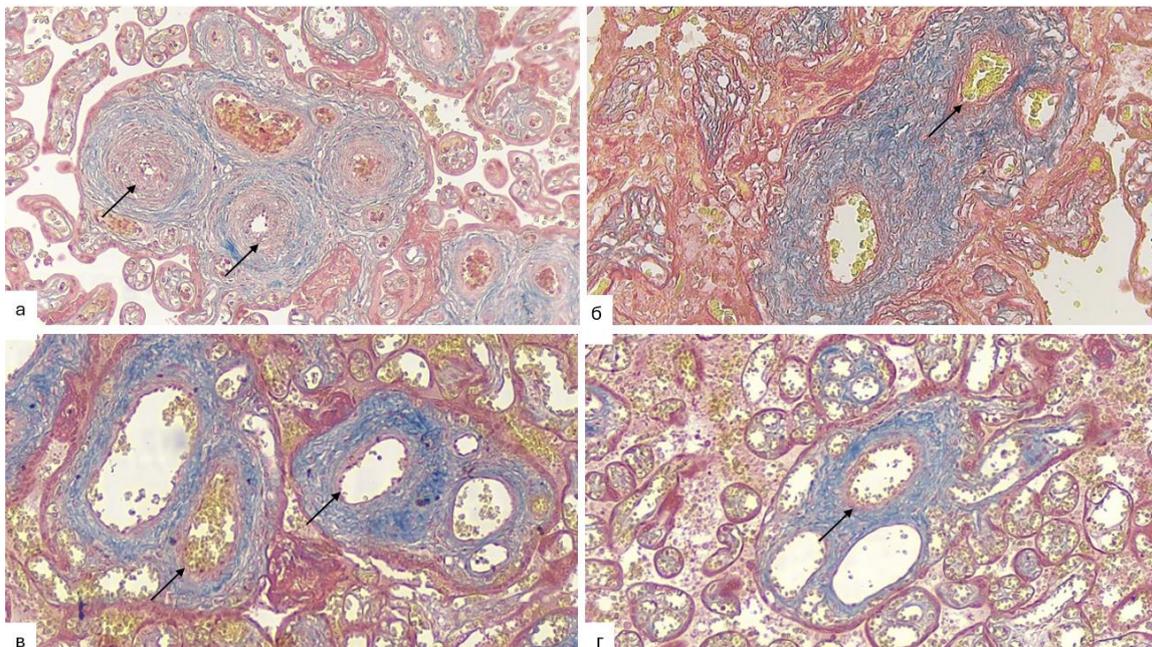


Рисунок 2 – Гистоморфологическая картина ремоделирования сосудов в плацентах исследуемых групп. Трихром Массона, ×100: (а) Нормотензивная беременность; (б-г) Преэклампсия. Наблюдается выраженная эктазия просвета сосудов ворсин хориона с уменьшением толщины стенок сосудов (синим цветом обозначены коллагеновые волокна, красным – мышечная ткань (стрелки)).

Figure 2 – Histomorphological picture of vascular remodeling in the placentas of the studied groups. Masson's trichrome, ×100: (a) Normotensive pregnancy; (b-d) Preeclampsia. There is a pronounced ectasia of the vascular lumen of the chorionic villi with a decrease in the thickness of the vessel walls (blue indicates collagen fibers, red indicates muscle tissue (arrows))



Гистоморфометрические измерения внутреннего диаметра сосудов

В контрольной группе медиана внутреннего диаметра сосудов проксимальной части плаценты составила 130,2 мкм с межквартильным размахом 97,9-154,4 мкм, дистальной части 129,4(82,3-156,4) мкм.

При преэклампсии медиана внутреннего диаметра просвета сосудов составила в проксимальной части плаценты 156,1 мкм с межквартильным размахом 115,2-188,5 мкм, в дистальной части – 143,4 (104,9-192,9) мкм (Таблица 2).

Обсуждение: Данное исследование было посвящено гистоморфометрии макрососудов плацент от беременностей с преэклампсией у матери в сравнении с нормотензивной беременностью. Полученные результаты морфометрических изменений демонстрируют значительную вариабельность толщины стенок и просвета проксимальных и дистальных сосудов плаценты при преэклампсии и нормотензивной беременности.

Во-первых, установлено, что в группе преэклампсии толщина стенки проксимальных и дистальных макрососудов плаценты была меньше в сравнении с контрольной группой с нормотензивной беременностью ($p < 0,01$). Эти данные согласуются с результатами, представленными в исследованиях других авторов, также отмечавших истончение стенок макрососудов плаценты при преэклампсии [12]. Выявленное уменьшение относительной толщины мышечного слоя в стенке макрососудов при преэклампсии подтверждает гипотезу о том, что преэклампсия приводит к структурным изменениям сосудов, ухудшающим их способность к адаптации на фоне повышенной сосудистой резистентности приводя к снижению их эластичности и ухудшению перфузии. Наблюдаемая эктатическая макроангиопатия с расширением сосудов с истончением сосудистой стенки может быть свидетельствовать о нарушении структуры и тонуса сосудов, влияя на кровоток в плаценте и питание плода. Диффузное вовлечение как проксимальных, так и дистальных отделов сосудов указывает на системный характер поражения, а уменьшение относительной толщины мышечного слоя в более чем трети сосудов на структурные нарушения, которые могут сопровождаться снижением тонуса сосудов, усугубляя нарушения кровообращения в плаценте.

Во-вторых, результаты морфометрии позволяют выделить две формы преэклампсии в зависимости от их сосудистого фенотипа и ассоциации с материнской коморбидностью. Первая – первичная преэклампсия, характеризующаяся диффузным наличием тонких сосудов плаценты с эктазированной стенкой. Эта форма преэклампсии развивалась преимущественно у женщин без хронических заболеваний и проявлялась более выраженным сосудистым поражением. Вторая – вторичная преэклампсия – ассоциирующаяся с материнской коморбидностью, в особенности с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В этой группе наблюдался более сложный гистофенотип сосудов, при котором толщина стенок дистальных сосудов плаценты могла быть тоньше в сравнении с контрольной группой, но оставалась утолщена в сравнении с группой женщин с преэклампсией без хронических заболеваний ($p < 0,05$). Это может быть связано с воздействием материнских сердечно-сосудистых и метаболических факторов риска. Различия в гистофенотипах сосудов указывает на необходимость различных подходов к преэклампсии в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей материнской патологии. Для подтверждения данного предположения и раскрытия механизмов, лежащих в основе различных форм преэклампсии, необходимы дальнейшие исследования влияния материнской коморбидности на сосудистые изменения в плаценте.

Результаты исследования показали, что в части плацент гистофенотип макрососудов с проксимальным фибромускулярным склерозом и дистальной эктатической макро-

ангиопатией ассоциировался с патологиями пуповины. Такие изменения свидетельствуют о том, что патология пуповины может не только усиливать имеющиеся осложнения беременности, но и выступать независимым фактором риска для ремоделирования сосудов плаценты, вследствие повышенного сосудистого сопротивления и снижения перфузии.

Наиболее важным результатом исследования является выявление двух характерных гистопаттернов макрососудов плаценты при беременностях с преэклампсией. Полагаем, что эти фенотипы отражают различия во времени действия патологического фактора:

– диффузная эктатическая макроангиопатия указывает на раннее нарушение, характеризующееся неспособностью сосудов адаптироваться к гемодинамической нагрузке из-за истончения мышечного слоя.

– проксимальный фибромускулярный склероз отражает длительное и повторяющееся воздействие патологического фактора, приводящее к облитерации проксимальных сосудов и компенсаторному расширению дистальных сосудов для поддержания перфузии.

Выявление характерных сосудистых фенотипов в связи с временным действием патологических факторов расширяет понятие патогенеза преэклампсии, предполагая существование начальной стадии плацентарной ишемии со структурным изменением и истончением мышечного слоя макрососудов, потенциально предшествующим клиническим проявлениям у матери. Эта парадигма ишемической болезни плаценты подчеркивает необходимость исследования ранних субклинических стадий плацентарной дисфункции и их взаимосвязи с последующими плодовыми и материнскими исходами.

Несмотря на проведение анализа плацент постфактум, результаты исследования представляют ценные данные для практики, обусловленные гипотезой о времени и характере воздействия патологического фактора. Так, изменения сосудов в плаценте, вызванные ранним действием патологического фактора, могут быть маркерами нарушения сосудистой стенки у плода, что может способствовать снижению эластичности и повышенной жесткости сосудов, приводя к гипертензии и другим осложнениями в постнатальном периоде. Необходимы дальнейшие исследования для прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой жизни у новорожденных, рожденных от беременности с данным гистофенотипом макрососудов плаценты, их профилактики и ранней коррекции в будущем.

Заключение: Выявлено два гистопаттерна макрососудов плаценты при преэклампсии: гистофенотип диффузной (проксимальной и дистальной) эктатической макроангиопатии с тонкой стенкой сосудов с уменьшением толщины мышечного слоя и гистофенотип проксимального фибромускулярного склероза с сосудистой облитерацией/спазмом и дистальной эктатической макроангиопатией. Мы полагаем, что значительные структурные различия ремоделирования сосудов могут отражать различный временно-пространственный характер действия патологического фактора. Будущие исследования необходимы для изучения влияния материнской коморбидности на сосудистые изменения в плаценте.

Получено/Received/Жиберилди: 04.12.2024

Одобрено/Approved/Маққуданган: 26.12.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланган: 31.12.2024



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Brain KL, Allison BJ, Niu Y, Cross CM, Itani N, Kane AD, Herrera EA, Skeffington KL, Botting KJ, Giussani DA. Intervention against hypertension in the next generation programmed by developmental hypoxia. *PLoS Biol.* 2019;17(1):e2006552. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2006552>
2. Chen X, Qi L, Fan X, Tao H, Zhang M, Gao Q, Liu Y, Xu T, Zhang P, Su H, Tang J, Xu Z. Prenatal hypoxia affected endothelium-dependent vasodilation in mesenteric arteries of aged offspring via increased oxidative stress. *Hypertens Res.* 2019;42(6):863-875. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0181-7>
3. Hula N, Spaans F, Vu J, Quon A, Kirschenman R, Cooke CM, Phillips TJ, Case CP, Davidge ST. Placental treatment improves cardiac tolerance to ischemia/reperfusion insult in adult male and female offspring exposed to prenatal hypoxia. *Pharmacol Res.* 2021;165:105461. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105461>
4. Slawek-Szmyt S, Kawka-Paciorkowska K, Cieplucha A, Lesiak M, Ropacka-Lesiak M. Preeclampsia and Fetal Growth Restriction as Risk Factors of Future Maternal Cardiovascular Disease-A Review. *J Clin Med.* 2022;11(20):6048. <https://doi.org/10.3390/jcm11206048>
5. deMartelly VA, Dreixler J, Tung A, Mueller A, Heimberger S, Fazal AA, Naseem H, Lang R, Kruse E, Yamat M, Granger JP, Bakrania BA, Rodriguez-Kovacs J, Rana S, Shahul S. Long-Term Postpartum Cardiac Function and Its Association With Preeclampsia. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(5):e018526. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018526>
6. Brandt Y, Ghossein-Doha C, Gerretsen SC, Spaanderman MEA, Kooi ME. Noninvasive Cardiac Imaging in Formerly Preeclamptic Women for Early Detection of Subclinical Myocardial Abnormalities: A 2022 Update. *Biomolecules.* 2022;12(3):415. <https://doi.org/10.3390/biom12030415>
7. Космуратова Ш., Битемирова Ш., Жакиева Ш., Жылкайдар Г., Кайсажанова Г. Клинико-anamnestические факторы риска развития преэклампсии. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия).* 2024;2:80-87.
Kosmuratova Sh., Bitemirova Sh., Zhakieva Sh., Zhylkaidar G., Kaysazhanova G. Clinical and anamnestic risk factors for developing preeclampsia. *Reproductive Medicine (Central Asia).* 2024;2:80-87
<https://doi.org/10.37800/RM.2.2024.80-87>
8. Gill JS, Salafia CM, Grebenkov D, Vvedensky DD. Modeling oxygen transport in human placental terminal villi. *J Theor Biol.* 2011;291:33-41. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2011.09.008>
9. Junaid TO, Brownbill P, Chalmers N, Johnstone ED, Aplin JD. Fetoplacental vascular alterations associated with fetal growth restriction. *Placenta.* 2014;35(10):808-815. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.07.013>
10. Cañas D, Herrera EA, García-Herrera C, Celentano D, Krause BJ. Fetal Growth Restriction Induces Heterogeneous Effects on Vascular Biomechanical and Functional Properties in Guinea Pigs (*Cavia porcellus*). *Front Physiol.* 2017;8:144. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00144>
11. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, da Silva Costa F, von Dadelszen P, McIntyre HD, Kihara AB, Di Renzo GC, Romero R, D'Alton M, Berghella V, Nicolaides KH, Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>
Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;146(3):390-391. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12892>
12. Salih MM, Ali LE, Eed EM, Siniyeh AA. Histomorphometric study of placental blood vessels of chorion and chorionic villi vascular area among women with preeclampsia. *Placenta.* 2022;124:44-47. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.05.011>
13. Akhlaq M, Nagi AH, Yousaf AW. Placental morphology in pre-eclampsia and eclampsia and the likely role of NK cells. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012;55(1):17-21. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.94848>
14. Shen X, Wang C, Yue X, Wang Q, Xie L, Huang Z, Huang X, Li J, Xu Y, Chen L, Lye S, Wei Y, Wang Z. Preeclampsia associated changes in volume density of fetoplacental vessels in Chinese women and mouse model of preeclampsia. *Placenta.* 2022;121:116-125. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.03.002>
15. Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C., Ananth Karumanchi S., McCarthy F.P., Saito S., Hall D.R., Warren C.E., Adoyi G., Ishaku S. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension.* 2018;72:24-43. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803>
16. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NC, Boyd TK, Brundler MA, Derricott H, Evans MJ, Faye-Petersen OM, Gillan JE, Heazell AE, Heller DS, Jacques SM, Keating S, Kelehan P, Maes A, McKay EM, Morgan TK, Nikkels PG, Parks WT, Redline RW, Scheimberg I, Schoots MH, Sebire NJ, Timmer A, Turowski G, van der Voorn JP, van Lijnschoten I, Gordijn SJ. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(7):698-713. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0225-CC>
17. Vogel M. Pathologie der Plazenta: Spaetschwangerschaft und fetoplazentare Einheit. In: Kloepffel G, Kreipe H, Remmele W, editors. *Pathologie.* Heidelberg: Springer-Verlag; 2013. p. 519-535. (In German).



Информация об авторах:

Махамбетова К.Ш. (корреспондирующий автор) – докторант 3-го года обучения по специальности «Медицина», НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77753507417, e-mail: kamila-m09@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4789-5872>

Камышанский Е.К. – PhD, ассоциированный профессор, заведующий патологоанатомическим блоком клиники НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77089158651, e-mail: kamyshanskiy@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8975-3612>

Понамарева О.А. – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой биомедицины НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77075714620, e-mail: ponamareva@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0222-5794>

Амирбекова Ж.Т. – PhD, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77017724334, e-mail: amirbekovaz@kgmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4254-1094>

Ошахтиева Н.М. – докторант 3-го года обучения по специальности «Медицина», НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77053889699, e-mail: oshahtieva_n@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5033-623X>

Вклады авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Махамбетова К.Ш., Камышанский Е.К., Понамарева О.А., Амирбекова Ж.Т., Ошахтиева Н.М.

Проведение исследования – Махамбетова К.Ш., Камышанский Е.К.

Валидация результатов – Махамбетова К.Ш., Понамарева О.А.

Написание черновика рукописи – Махамбетова К.Ш., Амирбекова Ж.Т., Ошахтиева Н.М.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной рукописи.

Information about the authors:

Makhambetova K.Sh. (corresponding author) – 3rd-year PhD student in Medicine, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77753507417, e-mail: kamila-m09@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4789-5872>;

Kamyshanskiy E.K. – PhD, associate professor, Head of the Pathology unit, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77089158651, e-mail: kamyshanskiy@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8975-3612>;

Ponamareva O.A. – Candidate of Medical Science, Associate Professor, Head of the Biomedicine Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77075714620, e-mail: ponamareva@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0222-5794>;

Amirbekova Zh. T. – PhD, Associate Professor of the Obstetrics, Gynecology, and Perinatology Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017724334, e-mail: amirbekovaz@kgmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4254-1094>

Oshakhtieva N.M. – 3rd-year PhD student in Medicine, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77053889699, e-mail: oshahtieva_n@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5033-623X>

Authors' input:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – K.Sh. Makhambetova, E.K. Kamyshanskiy, O.A. Ponamareva, Zh.T. Amirbekova, N.M. Oshakhtieva,

Investigation – K.Sh. Makhambetova, E.K. Kamyshanskiy

Validation – K.Sh. Makhambetova, O.A. Ponamareva

Writing – Original Draft Preparation – K.Sh. Makhambetova, Zh.T. Amirbekova, N.M. Oshakhtieva

Funding: Authors declare no financing of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: Authors take full responsibility for the content of this manuscript.