

ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ГІСТОЛОГІЇ, ЦИТОЛОГІЇ ТА ЕМБРІОЛОГІЇ

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ОРГАНІВ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ ЛЮДИНИ В ЕМБРІОГЕНЕЗІ

навчальний посібник для здобувачів вищої освіти,
які навчаються за ОПП «Педіатрія»

Полтава - 2023

ЕНДОКРИННА ФУНКЦІЯ ПЛАЦЕНТИ

Плацента – є провізорним зародковим органом, виконує ряд життєво-важливих для плоду функцій: газоутворюючу, трофічну, видільну, захисну, імунологічну, ендокринну та інші.

Ендокринна функція плаценти складається із вироблення попередниками гормонів, продукції їх кінцевих форм, транспорт гормонів та активної регуляції гормоногенезу з ціллю створення належної концентрації гормонів по дві сторони плацентарного бар'єра. Всі види функцій плаценти в більшості залежать від активності гестаційної домінанти.

Етапи розвитку трофобласту та його похідних, включаючи плаценту, знаходять настільки суттєве відображення в розвитку зародка, що ряд авторів вважають цей взаємозв'язок основою періодизації онтогенезу. Звертає увагу класифікація за Н.І. Цирельником, що відображено в таблиці [1, 3].

Тимчасове співвідношення розвитку провізорних органів та дефінітивних органів в тканинах в антенатальному періоді життя людини

Етапи взаємовідносин між організмом матері та зародка	Розвиток провізорних органів	Утворення дефінітивних тканин
Доімплантаційний період	Формування трофо та ембріобласту Відділення «блискої зони» та формування цитотрофобласту	Запліднення та мітоз Утворення морули Стадія вільної бластоцисти Стадія фіксування бластоцисти
Імплантація, утворення синцитіотрофобласту та первинних ворсинок	Формування жовткового та амніотичного міхура Формування периферичного цитотрофобласту Формування жовткового кровообігу та вторинних ворсинок	Утворення екто та ентодерми Утворення первинної смужки та відокремлення зародкових листків Гісто та органогенез

Утворення алантоїсного кровообігу та редукція жовткового мішка Пологи	Утворення гладенького хоріону та плаценти Відшарування плаценти	Диференціювання та ріст дефінітивних органів та тканин плоду Підготовка та перехід на позаутробний етап онтогенезу Неонатальна адаптація трансформації органів та систем Ріст та постнатальна диференціація органів та систем новонародженого
Годування		

Із таблиці видно тісний зв'язок між перетворенням провізорних органів та диференціацією дефінітивних органів та систем. У ссавців з гемохоріальним типом плацентації автономність провізорних органів дуже відносна: організм матері, плацента і плід складають єдину біологічну систему.

Із трофобласта і підстиляючої його позазародкової мезенхіми формується хоріон. Подальший розвиток отримує та частина хоріону, яка обернена до міометрія, це так званий ворсинчастий хоріон – *chorion villosum*. Потім утворюються вторинні ворсинки, в них проростають судини алантоїсу. Процес васкуляризації ворсин в нормі продовжується від 3-ох до 20-ти тижнів вагітності.

В кінцевому варіанті ворсини плаценти представлені шаром хоріального епітелія і сполучнотканинною стромою; в кожній ворсині розташовані петлі із 2-3 капілярів.

Хоріальний епітелій існує у двох різновидах: синцитіотрофобласт і цитотрофобласт. Клітини цитотрофобласту, зливаючись, до 20-24-го тижня утворюють на поверхні ворсин багатоядерні структури, які мають назву синцитіотрофобласт. В результаті поверхня всіх ворсин майже вся стає покритою синцитіотрофобластом, однак островці цитотрофобласта місцями всеж-таки виходять на поверхню, представляє собою камбій для

синцитіотрофобласта. Окремі ділянки ворсин, крім того, покриті каналізованим фібрином або фібриноідом.

Функціональні властивості клітин плаценти

Елементи ворсинок	Особливості будови	Гормональні та інші функції
Хоріальний епітелій	Синцитіотрофобласт утворює брукнькокоподібні вирости; має щіткову облямівку	Вироблення плацентарного лактогену, естрогенів, прогестерону, хоріального гонадотропіну
Строма	Цитотрофобласт локалізується в ворсинках та поза ворсинками	Продукує хоріальний гонадотропін
	Фібробласти. Клітини Кащенко-Хофбауера	Транспортну, гемопоетичну, обмінну функція (а також макрофагальна)
Фібриноід (шар Нітабуха, шар Рора)	Локалізується на межі децидуальної тканини та цитотрофобласту	Імунологічна ізоляція плаценти

Стінка капіляра разом з синцитієм являє собою синцитіокапілярну мембрану, якій належить основна, бар'єрна функція. Функціональна одиниця плаценти – плацентон, який не має чітких анатомічних границь, тобто він не співпадає з котиледоном.

Протягом всього терміну функціонування плаценти в ній проходять дегенеративні та проліферативні, пластичні, регенеративні процеси. Знову утворюються цілі часточки, які забезпечують феномен «блукаючої плаценти» *placenta praevia*. Гіперваскуляризація і збільшення кількості ворсин, утворення юних ворсин, збільшення кількості синцитіальних вузликів (бруньок) слід розглянути як фізіологічні зміни плаценти, які регулярно та постійно перебувають під наглядом прогресування та завершення вагітності.

При ускладненій вагітності згадані зміни плаценти свідчать за рівнем компенсації та стабільності фетоплацентарної системи.

При патоморфологічних дослідженнях плаценти слід доцільно вважати вираженість таких параметрів, як кількість васкуляризованих, а також тонких ворсин. Скорочення площини вільного синцитія і зменшення кількості тонких ворсин буває особливо вираженими у недоношених дітей, яким при народженні давалась низька оцінка по шкалі Апгар. Таким чином, тісна кореляція між патоморфологічними змінами в плаценті і станом новонародженого переконує в необхідності частіше використовувати гістологічні методи дослідження в практиці пологових будинків.

Плацента – виняткова залоза внутрішньої секреції: з'являючись на 12-14-му тижнях як самостійний функціональний орган, вона починає регулювати гомеостатичні механізми організму матері та плоду. Ендокринна функція плаценти полягає не тільки в здійсненні пристосувальних реакцій організму вагітної жінки і в підтримку домінанти вагітності або росту, а також і в реалізації акта пологів і в підготовці функції лактації. Деякі гормони виявляються в плаценті (окситоцин, вазопресин, кортизол, гістамін, ацетилхолін), однак їх синтез в них не доведений. R. Demiga і співавтори (1982) виявили перфузованій плаценті синтез адренкортикотропного гормону, хоріального гонадотропіну, плацентарного лактогену та β -ендорфіну, а в децидуальній тканині – пролактину.

Проявом ендокринної функції плаценти є вироблення наступних гормонів:

- людського хоріального гонадотропіна (ХГЧ);
- людського хоріального соматотропіпа (ХСЧ або ПЛЧ);
- людського хоріального тиреотропіну (ХТЧ);
- людського хоріального адренкортикотропного гормону;
- утеротропного плацентарного гормону (УТПГ). Вважають, що специфіка дії останнього гормону складається в сприятливому рості матки та

синтезу в ній ДНК, ефект цього гормону не залежить від присутності естрогенів, прогестерону або хоріального гонадотропіну.

У деяких роботах доводиться синтез плацентою рилізінг-гормонів: люліберину та тиреотропного рилізінг – гормону.

Серед продуктів діяльності фетоплацентарної системи практично важливими є також ембріональний білок α – фетопротейн, стероїдні гормони та інші біологічно активні речовини.

Для забезпечення фізіологічного протікання вагітності необхідне співпадіння ряду сприятливих факторів: вірно сформованих гестаційної домінанти, перебудови імунологічної системи і наявність прогестеронових гормонів. До останніх відносять хоріальний гонадотропін, хоріальний соматомаммотропін, прогестерон та естріол. Всі вони утворюються або безпосередньо в плаценті, або при активній участі плаценти [2, 4].

Хоріальний гонадотропін з'являється в організмі жінки майже винятково під час вагітності. В спектрі гормональної продукції трофобласт займає провідне місце. За хімічними та біологічними властивостями він близький до гіпофізарних гонадотропінів: це глікопротеїд, виробляється протягом всієї вагітності і зникає із рідкого середовища організму на 1-му тижні після пологів.

Вміст хоріального гонадотропіну з моменту виявлення в сечі (на 8-й день вагітності) непохитно зростає та між 60 та 80-м днем досягає максимуму, потім він стрімко знижується і тримається протягом всього терміну вагітності. Друге підвищення кількості хоріального гонадотропіну, вдвічі поступається першому, спостерігається між 210-им та 240-им днем вагітності.

Період напіврозпаду хоріального гонадотропіну в зв'язку з не однотипністю гормону суттєво коливається, досягаючи 27 год. Отже, при виявленні вмісту цього гормону в крові та сечі, ми отримуємо істинну «щохвилинну» характеристику ендокринної ситуації.

Стимулююча дія хоріального гонадотропіну на статеві залози підтверджено експериментально та в лікарні. Відомо, що лютенізуюча, та в меншій мірі, фолікулостимулююча дія хоріального гонадотропіну як інгібуюча

та протектуюча об'єднує властивості хоріального гонадотропіну як інгібуючі та протестуючі.

Практичне значення в оцінці стану плоду має виявлення концентрації хоріального гонадотропіну в матері.

Гіперсекреція виникає, як варіант норми, в багатьох випадках, особливо при багатоплідності, а також при пролонгованій вагітності та крім того при різних патологічних станах або при захворюваннях, (раннім, не тривалим, пізнім токсикозі вагітних, ізосерелогічних конфліктах, цукровому діабеті, гострій плацентарній недостатності).

Гіпосекреція в деяких випадках може бути варіантом норми, в тому числі – закономірне зниження кількості хоріального гонадотропіну на передодні пологів. При деяких видах акушерської патології (при переношуванні, тривалого перебігу пізнього токсикозу, хронічної плацентарної недостатності, передчасне переривання вагітності, нерозвинутої вагітності, антенатальної загибелі плоду) гіпосекреція ХГ має діагностичне значення. Прогноз для плоду не сприятливий у випадку зниження рівня ХГ вдвічі від початкового.

Не сприятливий прогноз виникає як при гіперсекреції, так і при гіпосекреції, однак особливо серйозне значення має, а саме гіпосекреція, або стрімке коливання рівня хоріонічного гонадотропіну. Одночасно зі зменшенням кількості ХГ як завжди знижується екскреція естріолу і прегнандіолу.

Плацентарний лактоген (ПЛ) називається ще хоріонічним лактосоматотропним гормоном і цим розкриваються його властивості: лактогенне, лютеотропне, соматотропне. Плацентарний лактоген діє на всі види обміну речовин у матері та плоду, сприяє адаптаційним механізмам. Найбійша продукція цього гормону припадає на III триместр вагітності.

Рістоприскорююча активність обумовлена його властивістю посилювати проліферацію і активізувати синтез ДНК. Таким чином, плацентарний лактоген сприяє виникненню анаболічних змін та білків обміну.

Плацентарний лактоген надає ліполітичну дію. Він також характеризується антиінсуліновою активністю, при цьому із-за сповільнення утилізації глюкози створюється сприятлива можливість споживання цієї глюкози тканинами матері та плоду.

Затримка білків, викликана плацентарним лактогеном, призводить до того, що у плоду концентрація амінокислот вища, ніж у матері. До кінця терміну у вагітної жінки накопичується 925 г білка, при цьому більша частина (440 г) затримується у плоду, 100 г – в плаценті, решта розходиться на пластичні потреби організму матері.

Максимальна концентрація плацентарного лактогену реєструється в термін 36-37-ми тижнів вагітності, потім його рівень стабілізується, а після 40-41-го тижня прогресивно знижується. Концентрація плацентарного лактогена майже варіабельна (амплітуда коливань складає 30% від середніх цифр), індивідуальна, знаходиться в прямій позитивній залежності від маси плоду та числа плацент (при багатоплідді). У жінки, що страждає нирковою патологією, слід пам'ятати про підвищення кількості плацентарного лактогену, який викликає порушення кліренсової функції нирок.

Плацентарна тканина протягом II та III триместрів вагітності володіє ферментними системами, виробляючи стероїдні гормони. Продукція прогестерону та естріолу збільшується особливо стрімко в III триместрі вагітності. Вміст прогестерону на передодні пологів (за 2-3 тижні) знижується. Такі ферменти, як 3β -олдегідрогеназа, 6β -гідрогеназа, 20α -дегідрогеназа, незмінно виявляється в цитоплазмі цитотрофобласта та в великій мірі, синцитіотрофобласту.

Виробляючи стероїдні гормони, плацента вільна від гонадотропних впливів гіпофіза матері, тобто відносно автономна. Синтез плацентою стероїдів може відбуватися лише в кооперації з організмами плоду та матері (фетоплацентарно-материнська функціональна одиниця).

Вихідний продукт для стероїдосинтезу (холестерин) поступає в плаценту від матері і перетворюється в прегналон і прогестерон. Останні, надходячи в

надниркові залози плоду, перетворюються спочатку в прегнолон-сульфат, потім- в дегідроепіандростерон-сульфат та 16 α - гідроксиепіандростерон-сульфат. Повертаючись в плаценту, десульфатированні попередники трансформуючись в 16 α -гідроксиандростендіон та далі – в 16 α -гідрокситестостерон. Після ароматизації ці речовини перетворюються в естріол і естрон. Андростендіон та тестостерон в меншій мірі, чим у дорослих, служать попередниками естрогенів, оскільки їх виробляється замало та активність білків рецепторів плаценти, зв'язуючих андрогенів, висока.

Продукція естрогенів у вагітної жінки в 400-1000 разів вища, чим у не вагітної, причому естрогени в основному (80-90% об'єму) представлені фракціями естріолу. Особливістю цього гормону вважається не настільки його «статева» дія на статеві органи, стільки стимуляція росту, проліферація тканин, релаксація матки, збільшення активності ензимів, накопичення глікогену та АТФ. Всі ці процеси налаштовані на забезпечення розвитку зародка. Спочатку домінує фракція естрону, після 3-го місяця - естріолу. В нормі вміст естріолу збільшується за період часу з 25-40-ка тижнях в 4 рази, цей ріст особливо важливий в термін 35-40-ка тижня. Втім, коливання концентрації естріолу настільки велике, що зниження протягом 3-ох днів концентрація цього гормону на 25-30% не вважається загрозливим для плоду, якщо не має інших патологічних симптомів. Зниження концентрації естріолу може виникнути при любій акушерській та соматичній патології. Ця ознака характеризує не тільки функціональну активність плаценти, але і стан плоду, всеж таки естрол є кінцевим продуктом стероїдосинтезу, який відбувається як в плаценті так і в плоду (печінці, надниркових залозах, нирках, легенях).

Швидке зниження концентрації естрогенів, особливо естріолу, в плазмі більше чим на 35% є сигналом страждань плоду в комплексі з іншими ознаками не благополуччя враховується лікарем при виробленні тактики ведення вагітності та вибір способу родорозрішення.

Зниження рівня естріолу в крові вагітної спостерігається при внутрішньоутробній гіпотрофії плоду, гіпоплазії його надниркових залоз,

анецефалії, синдромі Дауна, внутрішньоутробній інфекції. Низьке значення естріолу виявляється при проведенні лікування вагітної глюкокортикоїдами (профілактика синдрому дихальних розладів) або деякими антибіотиками, що пов'язано з тимчасовим зниженням активності наднирників плоду.

В печінці вагітної жінки естріол інактивується шляхом з'єднання з глюкореновою або сірчаною кислотою, перетворюючись в глюкороніди та сульфати. Останні виводяться із організму вагітної з сечею та частково з жовчю.

При захворюваннях печінки можливо хибне підвищення кількості естрогенів, обумовлене зниження їх кон'югації. Істинне підвищення концентрації естріолу реєструється при багатоплідній вагітності та великому плоді.

В теперішній час дослідники звернули увагу на окрему діагностичну цінність вимірювання екскреції естетролу (15 α -гідроксиестріол), який утворюється в печінці плоду при гідроксилюванні попередників естрадіолу. Потім гормон надходить до організму матері, де піддається глюкуронізації та виводиться з сечею. Концентрація естріолу стрімко підвищується в терміни від 26-40-ка тижнів, зниження її відмічено при гіпотрофії плоду, внутрішньоутробній загибелі, при гіпертензії у матері та тривалому перебігу пізнього токсикозу.

Прогестерон та вся група гестагенних гормонів (попередники та деривати прогестерону) володіють властивостями, особливо важливими для забезпечення прогресування вагітності:

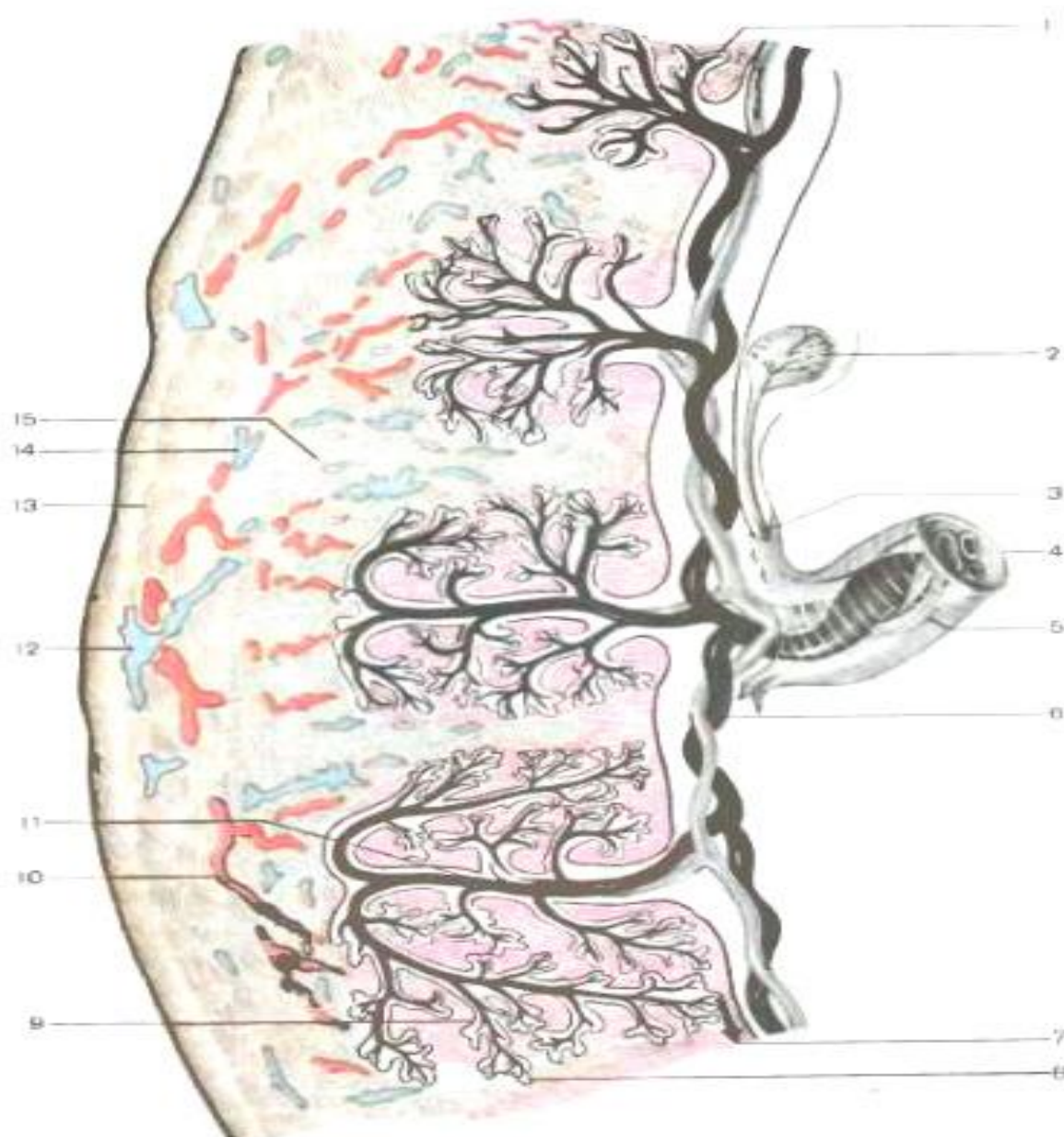
- а) вплив на ЦНС, підтримують зформовану домінанту вагітності;
- б) зприяє накопичуванню в матці енергетичних речовин;
- в) розслабляють гладкі м'язи, особливо маткові, роблячи їх не чутливими до окситоцину;
- г) надає імунодепресивну дію.

Біосинтез прогестерону із холестерину на початку вагітності зосереджений в жовтому тілі, а з 10-тижневого терміну повністю переходить в плаценту, досягаючи максимуму до 38-39-ти тижнів. Старіння плаценти

супроводжується деяким зниженням концентрації прогестерону. Вироблення прогестерону припиняється лише при дегенеративних змінах, що далеко зайшли в плаценті, не сумісних з прогресуванням вагітності.

Зниження та підвищення концентрації прогестерону може свідчити про загрозливий стан плоду. Зниження спостерігається при загрозі переривання вагітності, викиднях в минулому, при всіх ускладненнях, супроводжуючих плацентарною недостатністю (прогресування плацентарної недостатності характеризується зниженням концентрації прогестерону на 50-80%). Збільшення концентрації прогестерону спостерігається при патологічному збільшенні маси плаценти (ізоєрологічний конфлікт, важкий діабет), а також при нирковій недостатності (коли порушено виведення гормонів), переношування [2-8].

МІКРОПРЕПАРАТ:



Взаємодія тканин плоду і матері під час формування плаценти. Ворсинки хоріона зображені зверху вниз в порядку прогресивного розвитку.

Материнські судини забарвлені: червоним – артеріальні, синім – венозні; чорним – артеріальні вітки плоду; сірим – венозні вітки.

1 – ворсинки хоріона; 2 – жовтковий мішок; 3 – край амніону; 4 – пупковий канатик; 5 – пупкова вена; 6 – вітки пупкової артерії; 7 – стрілка вказує рух крові до крайового синусу; 8 – септа; 9 – материнська кров; 10 – спіральна артерія; 11 – основний стовбур ворсинки хоріона; 12 – артерія і вена матки; 13 – периметрій; 14 – біометрій; 15 – залоза слизової оболонки матки.