
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI
RENDICONTI

ERMINIO GIAVINI

**Effetti di una occlusione di breve durata dell'arteria
uterina sullo sviluppo embrionale nel ratto**

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 61 (1976), n.1-2, p.
121-126.*

Accademia Nazionale dei Lincei

[<http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1976_8_61_1-2_121_0>](http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1976_8_61_1-2_121_0)

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>

SEZIONE III

(Botanica, zoologia, fisiologia e patologia)

Zoologia. — *Effetti di una occlusione di breve durata dell'arteria uterina sullo sviluppo embrionale nel ratto* (*). Nota (**) di ERMINIO GIAVINI, presentata dal Socio S. RANZI.

SUMMARY. — A 24 h ligation of the uterine artery was performed in the rat on the 7th, or the 8th, 9th and 10th day of gestation, at the level of the cervix.

This study was intended to determine if an occlusion of uterine blood vessels, early in gestation, could change the fetal and placental weight. It was found that only the treatment on the 9th and 10th day causes growth retardation, malformations and fetal mortality. The placental weight is not altered by the ligation.

L'accrescimento sia dell'embrione che del feto, nei Mammiferi, è influenzato da numerosi fattori che, sovrapponendosi alla determinazione genetica del peso, possono alterarlo fino ad arrivare a punti critici che possono essere considerati patologici. Numerosi ricercatori si sono occupati del ritardo di crescita intrauterino attribuendogli di volta in volta una diversa etiologia: fattori nutrizionali, fattori costituzionali materni, fattori uterini legati alla regionalità, fattori infettivi o tossici (Dumont e Coll., 1971). Ma se è vero che a questi ultimi sono imputabili ritardi di crescita anche gravi, è certo che i principali fattori implicati nel ritardo di crescita sono da ritenere quelli nutrizionali generali e quelli inerenti a caratteri specifici delle varie regioni dell'utero.

Chow e Stephan (1971) e Stephan (1971) hanno dimostrato che ratte gravide mantenute a diete bilanciate ma ridotte al 50 % del normale danno alla luce figli caratterizzati da ritardo di crescita, che si mantiene per molti mesi dopo la nascita. Ad analoghi risultati sono giunti Zamenhof e Coll. (1971) e McLeod e Coll. (1972) mantenendo ratte gestanti a diete ipocaloriche. Viceversa, Van Marthens e Coll. (1972, 1974, 1975) ottennero un incremento anche molto intenso, del peso corporeo, della placenta e dell'encefalo di neonati provenienti da nidiate in cui veniva artificialmente ridotto il numero degli impianti durante la gestazione. Tale incremento è da attribuire, secondo gli Autori, ad un aumento di anaboliti e di ossigeno a disposizione dei feti sviluppatasi.

Nelle specie politoche, sebbene esista una notevole variabilità ponderale tra nidiate diverse, in gran parte attribuibile al fatto che il peso fetale è inversamente proporzionale al numero di feti per nidiate (Jensh e Coll., 1970), è sempre riscontrabile una notevole variazione di peso anche nell'ambito della stessa nidiate (Eckstein e McKeown, 1955; Barr e Coll., 1969). Il fatto

(*) Ricerca eseguita nei laboratori dell'Istituto di Zoologia dell'Università Statale di Milano.

(**) Pervenuta all'Accademia il 28 luglio 1976.

interessante riscontrato nel ratto (Barr e Coll., 1969), nel topo (McLaren e Michie, 1960) e nella cavia (Eckstein e Coll., 1955) è che, nell'ambito della stessa nidiata, i feti che occupano determinate posizioni nell'utero presentano un peso costantemente superiore a quello dei feti degli altri siti. Esisterebbero dunque nell'utero dei roditori delle zone « privilegiate », diverse da specie a specie, in cui si realizza un maggior accrescimento ponderale. La spiegazione che è stata data per questa situazione è che lungo il corno uterino l'apporto ematico non sarebbe uguale e che i feti che si accrescono meglio sono proprio quelli che occupano le zone meglio irrorate.

La causa primaria del fenomeno sarebbe dunque ancora da attribuire ad un fattore nutrizionale legato alla circolazione uterina. Che alterazioni del normale flusso ematico uterino risultano dannosi per il normale sviluppo embrionale è stato dimostrato sperimentalmente. Brent e Franklin (1960) ottennero ritardo di crescita e malformazioni congenite nel ratto mediante occlusione totale dei vasi uterini per 1-3 ore, al 9° giorno di gestazione.

Senger (1967) ottenne nel topo un forte diminuzione del numero degli impianti mediante elettrocoagulazione dei vasi uterini nel periodo di preimpianto.

Wigglesworth (1964), Barr e Brent (1970) in ratti e Giavini (1972) nel topo ottennero malformazioni congenite e ritardi di crescita mediante ischemia cronica parziale dell'utero durante la gravidanza.

Tenuto conto che esiste una stretta correlazione tra peso fetale e peso placentare e che la nutrizione dell'embrione è proporzionale alla superficie villosa della placenta, ci siamo chiesti se il ritardo di crescita intrauterino non possa essere determinato da una placentazione deficiente da attribuirsi ad insufficiente apporto ematico durante gli stadi più precoci dello sviluppo embrionale. Per verificare questa ipotesi, tenuto conto che la blastocisti nel ratto comincia ad annidarsi al 6° giorno *post coitum*, abbiamo pensato di occludere l'arteria uterina di ratte gravide per un periodo di 24 ore rispettivamente al 7°, 8°, 9° e 10° giorno di gestazione.

Sono state utilizzate 40 femmine di ratto albino Sprague Dawley, divise a caso in 4 gruppi sperimentali. Ciascuna femmina è stata tenuta una notte in gabbia con un maschio dello stesso ceppo. Si è convenuto di considerare l'inizio della gestazione (giorno 1) corrispondente alle 10 a.m. del giorno in cui si rinvenivano spermatozoi nella vagina. Nel giorno del trattamento, rispettivamente 7°, 8°, 9°, 10°, le femmine gravide sono state anestetizzate con etere e laparatomizzate.

Preso nota del numero e della posizione dei siti di impianto nell'utero, si è operata l'occlusione dell'arteria uterina con laccio di seta nella parte più distale di un solo corno uterino. Il corno non sottoposto ad ischemia è stato usato come controllo. La femmina operata e poi suturata, dopo 24 ore è stata riaperta per rimuovere il laccio di seta dell'occlusione. Sono state eliminate dall'esperimento le femmine che presentano meno di 5 punti di impianto per corno.

Si è lasciato che la gestazione proseguisse fino al 21° giorno, tenendo sotto controllo l'andamento del peso e lo stato di salute delle gestanti.

Al 21° giorno dall'inizio della gravidanza le femmine sono state sacrificate. I feti e le placente sono state prelevati e immediatamente pesati, tenendo conto della posizione sul corno uterino.

Si è proceduto, quindi, alla fissazione in liquido di Bouin per sottoporre il materiale prelevato ad esame teratologico mediante la tecnica di Barrow e Taylor (1969).

TABELLA I
Peso medio dei feti in grammi \pm DS.

Giorno di trattamento	N. animali utilizzati	Posizione lungo l'utero					
		O	PO	M	PCV	CV	
7°	C	8	3.80 \pm 0.10	3.80 \pm 0.24	3.70 \pm 0.2	3.50 \pm 0.88	3.90 \pm 0.93
	T	8	3.72 \pm 0.55	4.01 \pm 0.25	3.99 \pm 0.55	4.02 \pm 0.60	4.04 \pm 0.49
8°	C	7	3.70 \pm 0.54	3.95 \pm 0.35	3.73 \pm 0.28	3.49 \pm 0.15	3.68 \pm 0.44
	T	7	3.88 \pm 0.94	3.99 \pm 0.59	3.91 \pm 0.29	3.77 \pm 0.52	3.82 \pm 0.52
9°	C	10	3.57 \pm 0.61	3.70 \pm 0.71	3.85 \pm 0.54	3.70 \pm 0.39	4.15 \pm 0.68(*)
	T	10	3.80 \pm 0.99	3.80 \pm 0.82	3.97 \pm 0.51	3.67 \pm 0.88	3.36 \pm 0.55(*)
10°	C	12	4.26 \pm 0.40	4.10 \pm 0.44	4.20 \pm 0.44	4.30 \pm 0.46(*)	4.23 \pm 0.46(*)
	T	12	4.23 \pm 0.71	4.01 \pm 0.29	4.21 \pm 0.47	3.87 \pm 0.42(*)	3.72 \pm 0.43(*)

O = ovarica; PO = paraovarica; M = media; PCV = paracervicale; CV = cervicale; C = controllo; T = trattato; (*) = differenza significativa.

TABELLA II
Peso medio delle placente in milligrammi \pm DS.

Giorno di trattamento	N. animali utilizzati	Posizione lungo l'utero					
		O	PO	M	PCV	CV	
7°	C	8	400 \pm 47.2	360 \pm 25.3	364 \pm 22.3	365 \pm 70.1	390 \pm 20.5
	T	8	345 \pm 55.2	382 \pm 31.4	368 \pm 30.5	425 \pm 50.5	392 \pm 22.3
8°	C	7	312 \pm 51.4	346 \pm 48.9	369 \pm 64.0	315 \pm 62.2	367 \pm 90.0
	T	7	370 \pm 49.2	373 \pm 57.9	401 \pm 51.9	376 \pm 75.8	360 \pm 61.0
9°	C	10	303 \pm 58.6	297 \pm 47.1	312 \pm 47.3	325 \pm 68.2	306 \pm 37.4
	T	10	345 \pm 47.1	344 \pm 48.3	342 \pm 54.4	352 \pm 32.2	307 \pm 48.6
10°	C	12	336 \pm 21.9	285 \pm 58.0	307 \pm 45.5	293 \pm 55.0	300 \pm 27.3
	T	12	290 \pm 54.9	300 \pm 44.0	320 \pm 42.6	302 \pm 50.6	312 \pm 56.9

I risultati presentati nelle Tabelle I e II riguardano i valori medi del peso fetale e placentare in relazione alla posizione occupata in 5 territori, indicati come distretto ovarico, paraovarico, medio, paracervicale e cervicale. Si è

inoltre tenuto conto della incidenza di mortalità embriofetale nei diversi distretti uterini, riportata nella Tabella III come percentuale di riassorbimenti.

TABELLA III

Riassorbimenti in percentuale.

Giorno di trattamento	N. animali utilizzati	Posizione lungo l'utero				
		O	PO	M	PCV	CV
7° C	8	0	0	14	0	0
7° T	8	0	0	16	0	0
8° C	7	0	0	0	0	0
8° T	7	20	28	18.7	0	0
9° C	10	0	0	3.8	0	25
9° T	10	10	0	5.3	40	40
10° C	12	16	16	16	0	0
10° T	12	9	13	22	25	36

Dall'analisi dei dati ottenuti si può verificare come l'occlusione della arteria uterina, eseguita nei più precoci stadi dell'impianto dell'uovo (al 7° e all'8° giorno), non abbia effetto sull'ulteriore sviluppo dell'embrione, non alterandone nè il peso a termine nè il peso della placenta; inoltre non ha determinato morte nè lesioni di tipo malformativo. Al contrario i trattamenti eseguiti al 9° e al 10° giorno di gestazione sono in grado di alterare gravemente il normale andamento della gestazione. Tale fenomeno è macroscopicamente rilevabile dalla intensa riduzione del peso dei feti che occupavano la posizione cervicale per i trattamenti effettuati al 9° giorno e quella paracervicale per i trattamenti al 10° giorno. Questa peculiare risposta inoltre rivela che l'occlusione temporanea dell'arteria uterina ha un effetto esclusivamente locale, esso infatti non si manifesta per tutta la lunghezza del corno uterino. L'effetto embriopatico del trattamento eseguito al 9° e 10° giorno di gestazione si manifesta, inoltre, con un aumento della incidenza della mortalità embrionale, come rilevato dalla alta percentuale di riassorbimenti e con una significativa incidenza di feti che presentavano gravi malformazioni (2 casi di laparascisi, 1 caso di comunicazione intraventricolare con trasposizione dei grossi vasi, 1 caso di emorragia intratoracica). Per quanto riguarda il peso delle placente, esso non subisce alterazioni attribuibili al trattamento. Questo dato ci permette di ipotizzare che l'effetto embriopatico riscontrato

non sia da attribuire ad una alterata placentazione, bensì ad un effetto direttivo dell'ischemia sull'embrione. Ciò non invalida l'osservazione effettuata da numerosi Autori (Eckstein e Col., 1955; Dawes, 1968; Abdul Karim, 1971) secondo cui il peso fetale è strettamente correlato col peso placentare. Infatti, se da una parte è vero che le dimensioni della placenta influenzano direttamente l'accrescimento fetale, è altresì vero che, come in questo caso, si possono verificare situazioni patologiche che alterano il peso fetale senza alterare la placenta. L'ischemia provocata, infatti, produce effetti patologici solo a livello di embrioni di 9 o 10 giorni, in cui sono già molto attivi i processi morfogenetici, mentre non è in grado di alterare lo sviluppo di embrioni a stadi più precoci, né lo sviluppo placentare. D'altra parte la placenta sarebbe in grado di sopportare anche gravi turbe ipossiche rispondendo ad esse con un aumento della proliferazione del citotrofoblasto, forse per controbilanciare eventuali danni subiti dal sinciziotrofoblasto (Fox, 1970).

Considerando i risultati ottenuti nel corso delle presente ricerca si può, inoltre, supporre che nelle specie politoche le dimensioni della placenta siano influenzate più dalle limitazioni spaziali endouterine che dalle condizioni di flusso ematico lungo il corno uterino.

BIBLIOGRAFIA

- [1] R. W. ABDUL KARIM, R. E. L. NESBITT, M. H. DRUCKER e P. T. RIZK (1971) - *The regulatory effect of estrogens on fetal growth*, «Am. J. Obstet. Gynecol.», 109, 656-661.
- [2] M. BARR e R. L. BRENT (1970) - *The relation of the uterine vasculature to fetal growth and the uterine position effect in rats*, «Teratology», 3, 251-260.
- [3] M. BARR, R. P. JENSH e R. L. BRENT (1969) - *Fetal weight and intrauterin position in rat*, «Teratology», 2, 241-246.
- [4] M. V. BARROW e W. J. TAYLOR (1969) - *A rapid method for detecting malformations in rat fetuses*, «J. Morphol.», 127, 291-305.
- [5] R. L. BRENT e J. B. FRANKLIN (1960) - *Uterine vascular champing: new procedure for the study of congenital malformations*, «Science», 132, 89-91.
- [6] B. F. CHOW e J. K. STEPHAN (1971) - *Fetal undernourishment and growth potential*, «Nutr. Rep. Int.», 4, 245-255.
- [7] G. S. DAWES (1968) - *Foetal and neonatal physiology*, Year Book Medical Publisheres Inc. Chicago.
- [8] M. DUMONT, J. M. THOULON, S. NELKEN, M. COHEN e J. LANSAC (1971) - *Étude de quelques facteurs influencant la croissance du foetus «in utero»*, «Rev. Franc. Gynecol.», 66, 159-168.
- [9] P. ECKSTEIN e T. MCKEOWN (1955) - *Effect of transection of one horn of the guinea pig uterus on fetal growth in the other horn*, «J. Endocr.», 12, 97-107.
- [10] P. ECKSTEIN, T. MCKEONW e R. RECORD (1955) - *Variation in placental weight according to litter size in the guinea pig*, «J. Endocr.», 12, 108-114.
- [11] H. FOX (1970) - *Effect of hypoxia on trophoblast in organ culture*, «Am. J. Obstet. Gynecol.», 107, 1058-1064.
- [12] E. GIAVINI (1972) - *Ischemia cronica utero-placentare e sviluppo embrionale nel topo*, «Atti Acad. Naz. Lincei. Rend.», 53, 589-593.
- [13] R. P. JENS, R. L. BRENT e M. BARR (1970) - *The litter effect as variable in teratologic studies of the albino rat*, «Am. J. Anat.», 128, 185-191.
- [14] A. MCLAREN e D. MICHIE (1960) - *Control of prenatal growth in mammals*, «Nature», 187, 363-365.

-
- [15] K. I. MCLEOD, R. B. GOLDRIK e H. M. WHITE (1972) - *The effect of maternal malnutrition on the progeny in the rat*, « Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. », 50, 435-446.
- [16] P. L. SENGER, E. D. LOSE e L. C. ULBERG (1967) - *Reduced blood supply to the uterus as a cause for early embryonic death in the mouse*, « J. Exp. Zool. », 1165, 337-344.
- [17] J. K. STEPHAN (1971) - *The permanent effect of prenatal dietary restriction on the brain of the progeny*, « Nutr. Rep. Int. », 4, 257-268.
- [18] E. VAN MARTHENS e L. GRAULER (1974) - *Ovarian, adrenal and litter restriction effect on fetal and placental development*, « Nutr. Metab. », 17, 198-204.
- [19] E. VAN MARTHENS, L. GRAULER e S. ZAMENHOF (1972) - *Enhancement of prenatal development by operative restriction of litter size in the rabbit*, « Life Science », 11, 1031-1035.
- [20] E. VAN MARTHENS, L. GRAULER e S. ZAMENHOF (1975) - *Enhancement of prenatal development in the rat by operative restriction of litter size*, « Biol. Neonat. », 25, 52-56.
- [21] S. ZAMENHOF, E. VAN MARTHENS e L. GRAULER (1971) - *DNA in neonatal brain: alteration by maternal caloric restriction*, « Nutr. Rep. Int. », 4, 269-274.
- [22] J. S. WIGGLESWORTH (1964) - *Experimental growth retardation in the fetal rat*, « J. Path. Bact. », 88, 1-13.