

DOI: 10.26693/jmbs04.01.058

УДК 618.11/.16-091-053.13-02:618.3(043.5)

Купріянова Л. С.<sup>1</sup>, Рейлян Р. О.<sup>2</sup>, Васильєва К. О.<sup>2</sup>,  
Мустафаєв А. Р.<sup>2</sup>, Яцюк А. С.<sup>2</sup>, Короткий В. В.<sup>2</sup>, Чуприна О. В.<sup>2</sup>

## ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОТЕЛІН-ПРОДУКУЮЧОЇ АКТИВНОСТІ СУДИННОГО КОМПОНЕНТУ ЯЄЧНИКІВ ПЛОДІВ ВІД МАТЕРІВ, ВАГІТНІСТЬ У ЯКИХ УСКЛАДНЕНА ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ РІЗНОГО СТУПЕНЮ ТЯЖКОСТІ

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет, Україна

<sup>2</sup>Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна

Lara\_kupriyanova@ukr.net

Імуногістохімічне дослідження дозволило встановити особливості будови яєчників плодів від матерів з преєкламписією різного ступеню тяжкості. Так, було показано вірогідне підвищення показників відносних об'ємів судин в мозковій та корковій речовині яєчників плодів від матерів з патологією вагітності відносно до таких у плодів від здорових матерів. Поряд із тим виявлено посилення ендотелін-продукуючої активності судин як артеріального, так і венозного типів в яєчниках плодів від матерів з преєкламписією порівняно із такою в яєчниках плодів від матерів з фізіологічною вагітністю. Встановлено зворотній взаємозв'язок між збільшенням кількості судин і ступенем тяжкості преєкламписії матері в яєчниках плодів основної групи. Натомість має місце прямиий взаємозв'язок між підвищенням світіння ендотеліоцитів в яєчниках плодів від матерів з преєкламписією і ступенем тяжкості патології матері. Звертає на себе увагу також наявність зворотнього зв'язку між змінами показників відносних об'ємів судин і інтенсивністю світіння препаратів, оброблених МКАт до ендотеліну-1 в яєчниках плодів від матерів з преєкламписією різного ступеню тяжкості.

**Ключові слова:** плід, яєчник, вагітність, ендотелін-1, преєкламписія, судина, імуногістохімія.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження є фрагментом комплексних науково-дослідницьких праць кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету МОЗ України «Патоморфологічні особливості формування плоду і новонародженого під впливом патології матері» (№ державної реєстрації 0110U001805); «Вплив плодово-материнської інфекції на ембріогенез та фетогенез нащадків (клініко-морфологічне дослідження)» (№ державної реєстрації 0115U000987), які входять в координаційний план пріоритетних

напрямів, затверджений Міністерством охорони здоров'я України.

**Актуальність.** Актуальність проблеми преєкламписії (ПЕ) постійно зростає. Це обумовлене, насамперед, постійно зростаючим рівнем частоти розвитку цієї патології серед вагітних, а також кількістю ускладнень та випадків летальності при даному захворюванні [1, 2]. Проблема ПЕ вивчається вже багато років, але, незважаючи на впровадження новітніх технологій в науковий процес та практичну діяльність лікарів акушерів – гінекологів, питання щодо визначення основних факторів, що сприяють розвитку ПЕ та встановлення ведучих ланок патогенезу лишається відкритим [3-5]. Пояснити це можна тим, що і досі не визначено єдиної концепції відносно етіології, патогенезу та критеріїв тяжкості ПЕ [6-8].

В літературі мають місце дані, які свідчать про важливу роль ендотелію в розвитку даної патології [9, 10]. Так, вважається, що при ПЕ розвивається мультисистемний запальний процес і, як наслідок, ушкодження ендотелію [11, 12]. Злуцнені внаслідок дії імунних комплексів ендотеліоцити потрапляють до кровообігу, що сприяє порушенню циркуляції крові та утворенню тромбів і є проявом гострого імунотоксичного ендотеліозу [7-9]. Ушкодження клітин стимулює комплекс захисно-приспосувальних реакцій з накопиченням ендотоксинів і біологічно активних речовин і призводить до пригнічення функціонального стану життєво важливих органів як матері, так і плоду [10-12]. Відомо також, що кількість циркулюючих в крові ендотеліоцитів знаходиться в прямиїй залежності від ступеню тяжкості ПЕ матері [5, 8, 11, 12].

Одним з органів, який є найбільш вразливим при ПЕ є яєчник плоду. Це обумовлене тим, що становлення фетальних гонад відбувається в період з 1 по 42 тиждень и залежить від рівня продукції гормонів плацентою, балансу гормонів материнського

організму та рівня кровопостачання. Зрозуміло, що всі надані умови для нормального органогенезу порушено при ПЕ. Тому доцільно вважати, що системний ендотеліоз, притаманний організму матері, буде мати місце і у внутрішніх органах плода, у тому числі, в яєчниках [28, 29, 31].

Незважаючи на численні публікації стосовно ушкодження епітелію судин плоду при ПЕ матері, а також змін в структурі яєчників плодів, імуногістохімічні особливості ендотелію–продукуючої активності судинного компоненту яєчників плодів від матерів з ПЕ достатньо не вивчені.

**Мета дослідження** – виявити імуногістохімічні особливості ендотелію–продукуючої активності судинного компоненту яєчників плодів від матерів з ПЕ різного ступеню тяжкості.

**Матеріал та методи дослідження.** Матеріалом дослідження послужили яєчники плодів зі строком гестації від 21-го до 42-х тижнів від матерів з ПЕ різного ступеню тяжкості. Звертаючи увагу на основні етапи органогенезу фетальних гонад весь матеріал було розподілено на групи: 21–28 тижнів (15), 29–36 тижнів (19) і 37–42 тижні гестації (19). Додатково по кожній групі було виділено підгрупи відповідно до ступеню тяжкості ПЕ матері: ПЕ легкого ступеню, ПЕ середнього ступеню, ПЕ тяжкого ступеню. Всі плоди загинули інтранатально та антенатально внаслідок гострого порушення матково-плацентарного кровообігу або патології пуповини. Групу порівняння склали 58 плодів від матерів з фізіологічною вагітністю: 21–28 тижнів – 17 плодів, 29–36 тижнів – 17 випадків, 37–42 тижнів – 24 спостереження.

Проведені дослідження повністю відповідають законодавству України принципам Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Союзу Європи стосовно прав людини і біомедицини (підтверджено рішенням комісії з біоетики, протокол № 3, 2006 р.).

Робота була проведена відповідно до вимог і норм «Інструкції щодо проведення судово-медичної експертизи» (наказ МОЗ України № 6 від 17.01.1995 р.), типового положення стосовно питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

**Методи дослідження:** макроскопічний, гістологічний, морфометричний, імуногістохімічний і статистичний.

Макроскопічним методом вивчали розташування, форму та характер поверхні органу, а також колір паренхіми з поверхні та на розрізі.

Для досліджень з кожного органу вирізали по три шматочки таким чином, щоб усі шари були в зрізі. Після фіксації матеріалу в формаліні і проведенні по спиртах зростаючої концентрації, шматочки заливали парафіном, формуючи блоки, з яких у

подальшому виготовляли зрізи товщиною 3–4 мкм [13, 14].

Для гістологічного дослідження препарати забарвлювали гематоксиліном та еозином [15]. Оглядове дослідження гістологічних препаратів проводили на мікроскопі Olympus BX-41 з використанням програм Olympus Db-soft (Version 3:1) [15, 16].

Імуногістохімічне дослідження проводили з використанням прямого метода Кунса в модифікації М. Brosman (1979) (Chemicon International Inc., Temecula California) [17, 18]. Ступінь світіння препаратів, оброблених МКАт, вивчали на люмінесцентному мікроскопі «Axioskop 40» (Carl Zeiss, ФРН). Показники оптичної щільності імунофлюорисценції ендотеліну-1 визначали за методом Губіної-Вакулік Г.І. та співавторів (Губіна-Вакулік Г.І., Сорокіна І.В., Марковський В.Д., Купріянова Л.С., Сидоренко Р.В. Спосіб кількісного визначення вмісту антигену в біологічних тканинах. Патент на корисну модель № 46489; СО 1 № 33/00 від 25.12.2009, Бюлетень № 4). Дослідження проводили на мікроскопі «Axioskop 40» з використанням програмного забезпечення Biostat.exe [13, 16–18].

Статистичну обробку даних проводили на персональному комп'ютері з використанням статистичних пакетів «Excell for Windows», «Statistica 7.0. for Windows», «SigmaStat 3.1. for Windows» 1 [19–25].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Розташування яєчників плодів у всіх спостереженнях, незалежно від строку гестації, було типовим. А саме: біля бічної стінки малого тазу горизонтально. Форма яєчників довгасто-овальна. Колір поверхні – синьувато-білісуватий. Поверхня бугриста. На поздовжньому розрізі орган мав однорідну консистенцію, рожевий колір.

Розподіл на корковий та мозковий шари у всіх спостереженнях є нечітким в терміні 21–28 тижнів і чітким на термінах 29–36 і 37–42 тижні.

В корковому шарі мають місце примордіальні та первинні фолікули, оточені прошарками сполучної тканини. В яєчниках плодів досліджуваних груп на терміні гестації 21–28 тижнів мають місце статеві тяжі.

Мозковий шар є вузьким, зосередженим, безпосередньо, у воріт органа. Клітинні елементи мозкового шару мають непідпорядковану скерованість і представлені еластичними волокнами.

Особливості будови судинного компоненту вважаємо доцільним навести відповідно до строку гестації.

Судини яєчників плодів від здорових матерів та від матерів з ПЕ легкого ступеню у всі періоди гестації з тонкими стінками помірного кровонаповнення. Стінки судин яєчників плодів від матерів з ПЕ середнього та тяжкого ступенів, незалежно від

строку внутрішньоутробного розвитку, потовщені, місцями з проявами гіалінозу. Під час оглядового дослідження препаратів, забарвлених гематоксилином та еозинном, встановлено деяке стоншення внутрішньої оболонки стінок судин яєчників плодів від матерів з ПЕ. Причому описані зміни відмічаються у всіх плодів основної групи, незалежно від ступеню тяжкості патології вагітності і термін гестації плода.

Навкруги судин в яєчниках плодів від матерів з ПЕ середнього і важкого ступенів на терміні гестації 29–42 тижні має місце розростання сполучної тканини.

Морфометричним методом середні показники площини судин в мозковій та коркової речовині яєчників плодів у різні терміни гестації, які наведено в **таблицях 1, 2, 3**.

**Таблиця 1** – Показники площини судин в коркової та мозковій речовині яєчників плодів досліджуваних груп на терміні гестації 21–28 тижнів, (%)

Показник	Площа судин, М±m	
	в мозковій речовині яєчників	в коркової речовині яєчників
Група порівняння	35,11±1,23	16,72±0,59
ПЕ легкого ступеню <sup>1</sup>	39,51±1,38	18,35±0,64
ПЕ середнього ступеню <sup>2</sup>	35,18±1,23	18,08±0,63
ПЕ важкого ступеню <sup>3</sup>	30,02±1,05	17,65±0,62
KW ANOVA by Ranks test: H (2, N = 15)	13,367455 р=0,0001	10,535712 р=0,0044

**Таблиця 2** – Показники площини судин в коркової та мозковій речовині яєчників плодів досліджуваних груп на терміні гестації 29–36 тижнів, (%)

Показник	Площа судин	
	в мозковій речовині яєчників	в коркової речовині яєчників
Група порівняння	34,17±1,21	17,04±0,59
ПЕ легкого ступеню	41,16±1,44	19,51±0,68
ПЕ середнього ступеню	39,71±1,41	19,63±0,69
ПЕ важкого ступеню	33,48±1,17	18,02±0,63
KW ANOVA by Ranks test: H (2, N = 19)	7,466667 р = 0,0239	7,018455 р = 0,0239

Аналізуючи дані **таблиці 1**, можна прийти до висновку, що площа судин в мозковій речовині яєчників плодів від матерів з ПЕ варіює залежно від ступеню тяжкості захворювання матері. А саме: показники підвищено у плодів від матерів з ПЕ легкого ступеню, сягають таких як у плодів групи порівняння при ПЕ середнього ступеню, вірогідно знижені у плодів від матерів з ПЕ важкого ступеню.

**Таблиця 3** – Показники площини судин в коркової та мозковій речовині яєчників плодів досліджуваних груп на терміні гестації 37–42 тижні, (%)

Показник	Площа судин	
	в мозковій речовині яєчників	в коркової речовині яєчників
Група порівняння	33,92±1,19	15,24±0,53
ПЕ легкого ступеню	41,74±1,46	19,83±0,69
ПЕ середнього ступеню	40,62±1,42	21,18±0,74
ПЕ важкого ступеню	34,81±1,21	16,07±0,56
KW ANOVA by Ranks test: H (2, N = 19)	12,445628 р = 0,0042	14,883762 р = 0,0034

Показники площі судин коркової речовини незалежно від ступеню тяжкості ПЕ матері вірогідно підвищені порівняно із такими у плодів групи порівняння.

Якщо порівнювати показники площини судин в яєчниках плодів від матерів з ускладненою вагітністю, то як в мозковій речовині, так і в коркової максимальні показники мають місце у плодів від матерів з ПЕ легкого ступеню, мінімальні – від матерів з ПЕ важкого ступеню.

Дані **таблиці 2** свідчать про вірогідне підвищення площі судин коркової речовини в яєчниках плодів від матерів з ПЕ відповідно до такої в яєчниках плодів групи порівняння. Стосовно показників площі судин в мозковій речовині яєчників плодів спостерігається така тенденція: вірогідне підвищення в яєчниках плодів від матерів з ПЕ легкого та середнього ступенів, зниження показників в органах плодів від матерів з ПЕ важкого ступеню.

При порівнянні показників в яєчниках плодів основної групи, спостерігається зворотній взаємозв'язок між підвищенням показників і ступенем тяжкості ПЕ матері (показники площі судин знижуються зі збільшенням проявів ПЕ матері).

Порівнюючи показники, наведені в **таблиці 3**, можна сказати, що як в мозковій, так і в коркової речовині яєчників плодів від матерів з ПЕ, незалежно від ступеню тяжкості захворювання матері, має місце вірогідне підвищення відносних об'ємів судин як в мозковій, так і в коркової речовині.

В основній групі показники варіюють таким чином: в мозковій речовині яєчників максимально підвищені у плодів від матерів з ПЕ легкого ступеню, мініимально – від матерів з ПЕ важкого ступеню. В коркової речовині: максимальне підвищення показника площі судин має місце у плодів від матерів з ПЕ середнього ступеню, мініимальне – у плодів від матерів з ПЕ важкого ступеню.

Аналізуючи отримані в **таблицях 1, 2 і 3** дані, можна зробити висновок, що, незалежно від строку гестації, зміна показників площі судин в мозковій речовині яєчників плодів основної групи варіює

відповідно до ступеню тяжкості ПЕ матері. Показники площі судин в корковій речовині у всіх випадках вірогідно підвищені порівняно з такими в яєчниках плодів групи порівняння.

Якщо провести оцінку показників в рамках основної групи серед всіх термінів гестації, то необхідно відмітити, що зміна показників площі судин в основних структурних компонентах яєчників плодів знаходиться в прямій залежності від ступеню тяжкості ПЕ матері. А саме: максимальне підвищення показників у плодів від матерів з ПЕ легкого ступеню, мінімальне – від матерів з ПЕ тяжкого ступеню.

Імуногістохімічним методом з використанням прямого методу Кунса встановлено інтенсивність світіння ендотеліоцитів в судинах артеріального і венозного типів в яєчниках плодів досліджуваних груп. Отримані дані наведено в **таблицях 4, 5, 6**.

**Таблиця 4** – Показники оптичної щільності ендотеліоцитів в судинах яєчників плодів досліджуваних груп на терміні гестації 21–28 тижнів, (умов. од. опт. щільн.)

Показник	Інтенсивність світіння ендотеліоцитів у судинах	
	артеріального типу	венозного типу
Група порівняння	0,32±0,01	0,64±0,02
ПЕ легкого ступеню <sup>1</sup>	0,92±0,03	1,42±0,05
ПЕ середнього ступеню <sup>2</sup>	1,10±0,04	1,51±0,05
ПЕ тяжкого ступеню <sup>3</sup>	1,13±0,04	1,54±0,05
KW ANOVA by Ranks test: N (2, N = 15)	12,37500 p = 0,0021	10,56574 p = 0,0051

**Таблиця 5** – Показники оптичної щільності ендотеліоцитів в судинах яєчників плодів досліджуваних груп на терміні гестації 29–36 тижнів, (умов. од. опт. щільн.)

Показник	Інтенсивність світіння ендотеліоцитів	
	в судинах артеріального типу	в судинах венозного типу
Група порівняння	0,32±0,01	0,67±0,02
ПЕ легкого ступеню	0,94±0,03	1,45±0,05
ПЕ середнього ступеню	1,23±0,04	1,64±0,06
ПЕ тяжкого ступеню	1,28±0,04	1,74±0,06
KW ANOVA by Ranks test: N (2, N = 19)	10,88948 p = 0,0043	6,827964 p = 0,0329

Аналізуючи дані **таблиці 4**, можна дійти до висновку, що в судинах як артеріального, так і венозного типів плодів від матерів з ускладненою вагітністю порівняно з такими у плодів від матерів з фізіологічною вагітністю має місце вірогідне підвищення показників світіння ендотеліоцитів. В основній групі максимальне підвищення показників має місце в яєчниках плодів від матерів з ПЕ тяжкого

**Таблиця 6** – Показники оптичної щільності ендотеліоцитів в судинах яєчників плодів досліджуваних груп на терміні гестації 37–42 тижні, (умов. од. опт. щільн.)

Показник	Інтенсивність світіння ендотеліоцитів	
	в судинах артеріального типу	в судинах венозного типу
Група порівняння	0,39±0,01	0,67±0,02
ПЕ легкого ступеню	0,97±0,03	1,46±0,05
ПЕ середнього ступеню	1,38±0,06	1,73±0,06
ПЕ тяжкого ступеню	1,42±0,05	1,92±0,07
KW ANOVA by Ranks test: N (2, N = 19)	10,88948 p = 0,0043	6,827964 p = 0,0329

ступеню, мінімальне – від матерів з ПЕ легкого ступеню.

Дані **таблиці 5** свідчать про вірогідне підвищення ендотелін-продукуючої активності судин артеріального і венозного типів в яєчниках плодів від матерів з ПЕ відносно до такої в яєчниках плодів від здорових матерів. Причому, слід відмітити, що рівень підвищення показників знаходиться в прямій залежності від ступеню тяжкості ПЕ матері порівняно до показників у плодів від матерів з фізіологічною вагітністю. Така сама залежність має місце під час порівняння показників в рамках однієї групи (плодів від матерів з екстрагенітальною патологією).

Показники, наведені в **таблиці 6**, дозволяють зробити висновок про вірогідне підвищення показників ендотелін-продукуючої активності судинного компоненту яєчників плодів від матерів з екстрагенітальною патологією відповідно до таких в яєчниках плодів від здорових матерів. Аналогічна тенденція має місце під час порівняння показників в рамках групи порівняння.

Дані **таблиць 4, 5 і 6** свідчать про вірогідне підвищення інтенсивності світіння ендотеліоцитів в судинах як артеріального, так і венозного типів в яєчниках плодів від матерів з ПЕ різного ступеню тяжкості незалежно від терміну гестації відповідно до показників такої в яєчниках плодів від матерів з фізіологічною вагітністю.

За даними літератури підвищення показників площі судин в яєчниках плодів є реакцією на зміни в фетоплацентарному комплексі, а саме – на порушення кровообігу і розвиток плацентарної дисфункції [26–28]. Вважається, що збільшення кількості судин є одним з проявів відповіді організму плоду з метою компенсації стану, що розвився [29, 30]. Тому зрозуміло, що з поглибленням судинних проявів, дані показники будуть зростати [31, 32].

Що стосується підвищення продукції ендотеліну-1 судинним компонентом яєчників плодів від

матерів з ПЕ, то це, за даними літератури є однією з ланок системної відповіді комплексу мати – плацента – плід на клінічні прояви ПЕ (так званий системний ендотеліоз) [33, 34]. Причому, з одного боку, підвищення ендотелін–продукуючої активності обумовлене судинними змінами, а з іншого – ураженням ендотелію циркулюючими імунними комплексами, що утворюються в умовах даного захворювання [29–31]. Мають місце також дані стосовно впливу порушення колаген синтезуючої функції в яєчниках плодів від матерів з ПЕ на рівень ендотелін–продукуючої функції судинного компоненту органу [32–34].

Таким чином, наведені в статті дані стосовно імуногістохімічних особливостей будови яєчників плодів від матерів з ПЕ різного ступеню тяжкості свідчать про вірогідне підвищення показників площі судин в структурі коркової та мозкової речовини органів плодів незалежно від строку гестації. Аналогічні зміни встановлено відносно показників ендотелін–продукуючої функції судинного компоненту фетальних гонад.

Причому, рівень підвищення показників площі судин, а також інтенсивності світіння ендотеліоцитів знаходяться в прямій залежності від ступеню тяжкості ПЕ матері. А саме: максимальне підвищення показників мають місце в яєчниках плодів від матерів з ПЕ легкого ступеню, мінімальне – від матерів з ПЕ важкого ступеню. Дана закономірність актуальна незалежно від строку гестації плоду.

Звертає на себе увагу превалювання показників світіння в судинах венозного типу над такими в судинах артеріального типу.

Слід також відмітити, що описані зміни відповідають встановленими нами і опублікованими раніше даними відносно типу будови яєчників від матерів з ПЕ різного ступеню тяжкості. А саме: будова яєчників плодів від матерів з ПЕ легкого ступеню наближається до такої у плодів від здорових матерів; при ПЕ середнього ступеню – відповідає гіперпластичному типу; при ПЕ важкого ступеню – гіпопластичному типу будови фетальних гонад. Тому, зрозуміло, максимальне підвищення показників має місце в яєчниках плодів від матерів з ПЕ легкого ступеню, мінімальне – в гонадах плодів від матерів з ПЕ важкого ступеню.

Виявлені особливості будови яєчників плодів від матерів з ПЕ різного ступеню тяжкості у подальшому онтогенезі можуть призвести до порушення гермінативної функції жіночого організму.

#### Висновки

1. Гістологічним методом встановлено, що в судинах яєчників плодів від матерів з ПЕ середнього і важкого ступенів має місце потовщення стінок, місцями з явищами гіалінозу.

2. Морфометричним методом показано, що показники відносних об'ємів судин в мозковому шарі у всіх випадках превалюють над такими в корковій речовині.
3. Показники відносних об'ємів судин в яєчниках плодів від матерів з ПЕ, незалежно від ступеню тяжкості захворювання матері, а також строку гестації вірогідно підвищені як в мозковій, так і в корковій речовині, відповідно до таких в яєчниках плодів від здорових матерів.
4. Під час порівняння показників відносних об'ємів судин в корковій та мозковій речовині яєчників плодів основної групи встановлено, що, відповідно до групи порівняння, відносні об'єми судин максимально підвищені у плодів від матерів з ПЕ легкого ступеню, мінімально – від матерів з ПЕ важкого ступеню. Тобто має місце зворотній взаємозв'язок між підвищенням даних показників і ступенем тяжкості ПЕ матері.
5. Встановлені імуногістохімічним методом показники інтенсивності світіння ендотеліоцитів в судинному компоненті яєчників плодів від матерів з ПЕ вірогідно підвищені порівняно із такими в основній групі. Причому, у всіх випадках дані показники у судинах венозного типу превалюють над такими в судинах артеріального типу.
6. При оцінці показників ендотелін–продукуючої активності в судинному компоненті яєчників плодів від матерів з ПЕ виявлено прямий взаємозв'язок між виразністю змін показників і ступенем тяжкості ПЕ матері. Так, максимальні показники відповідають яєчникам плодів від матерів з ПЕ важкого ступеню, мінімальні – ПЕ легкого ступеню.
7. При порівнянні показників відносних об'ємів судин і інтенсивності світіння препаратів, оброблених МКАт до ендотеліну-1, показано зворотній взаємозв'язок. Так, при ПЕ легкого ступеню має місце максимальне підвищення показників відносних об'ємів судин і мінімальне – ендотелін–продукуючої активності. При ПЕ важкого ступеню, навпаки, мінімальне підвищення відносних об'ємів судин і максимальне – світіння ендотеліоцитів.
8. Виявлені особливості будови судинного компоненту в яєчниках плодів від матерів з ПЕ різного ступеню тяжкості обумовлені, насамперед, змінами в фетоплацентарному комплексі, а також клінічними проявами ПЕ матері. По-друге, особливостями колагеноутворення в стінках судин (що було описано нами у попередніх статтях).
9. Враховуючи той факт, що з терміном гестації встановлені зміни в будові яєчників плодів від матерів з ПЕ поглиблюються, можна дійти до висновку, що зміни в формуванні судинного компоненту та посилення ендотелін–продукуючої активності можуть сприяти порушенню органогенезу фетальних гонад. А саме: порушенню дозрівання фолікулів, стимулюванню апоптозних змін серед ооцитів, підвищенню колаген синтезуючої

функції в базальних мембранах фолікулів та в структурі сполучної тканини органу. Всі вище перелічені зміни в структурі яєчників у подальшому призведуть до функціональної недостатності яєчників і будуть стимулювати порушення становлення жіночої репродуктивної системи, а також гермінативної функції організму жінки.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення особливостей структури сполучної тканини

в стінках судин, а саме колагенів I, III та IV типів у зіставленні зі ступенем тяжкості ПЕ матері. Виявлення імуногістохімічних особливостей ендотеліну продукуючої активності судинного компонента яєчників плодів від матерів з хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів з метою встановлення ведучих ланок патогенезу при ПЕ та хронічній інфекції нижніх статевих шляхів.

## References

1. Yanyuta SM, Prysyazhnyuk VP, Yanyuta OS. Diahnostyka krytychnoho stanu ploda. *Zb nauk pr. Asots akush-hinekol Ukrainy*. K; 2012. p. 456-62. [Ukrainian]
2. Cao B, Stout MJ, Lee I, Mysorekar IU. Placental microbiome and its role in preterm birth. *Neoreviews*. 2014; 15(12): 537-45. PMID: 25635174. PMCID: PMC4307601. DOI: 10.1542/neo.15-12-e537
3. Gailly-Fabre E, Kerlan V, Christin-Maitre S. Pregnancy-associated hormones and fetal-maternal relations. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015; 76(6 Suppl 1): S39-50. PMID: 26776288. DOI: 10.1016/S0003-4266(16)30006-3
4. Dakouane-Giudicelli M, Brouillet S, Traboulsi W, Torre A, Vallat G, Si Nacer S, et al. Inhibition of human placental endothelial cell proliferation and angiogenesis by netrin-4. *Placenta*. 2015; 36(11): 1260-5. PMID: 26390805. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.09.007
5. Cozzi V, Garlanda C, Nebuloni M, Maina V, Martinelli A, Calabrese S, et al. PTX3 as a potential endothelial dysfunction biomarker for severity of preeclampsia and IUGR. *Placenta*. 2012; 33(12): 1039-44. PMID: 23062219. DOI: 10.1016/j.placenta.2012.09.009
6. Conley AJ. Review of the reproductive endocrinology of the pregnant and parturient mare. *Theriogenology*. 2016; 66(1): 355-65. PMID: 27156685. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2016.04.049
7. Chen X, Jin X, Liu L, Man CW, Huang J, Wang CC, et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor angiogenic factors in different endometrial compartments in women who have an elevated progesterone level before oocyte retrieval, during in vitro fertilization-embryo transfer treatment. *Fertil Steril*. 2015; 104(4): 448-53. PMID: 26143364. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.021
8. Brewer J, Liu R, Lu Y, Scott J, Wallace K, Wallukat G, et al. Endothelin-1, oxidative stress, and endogenous angiotensin II: mechanisms of angiotensin II type I receptor autoantibody-enhanced renal and blood pressure response during pregnancy. *Hypertension*. 2013; 62(5): 886-92. PMID: 24041954. PMCID: PMC3845356. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01648
9. Frolova OH, Puhacheva TN, Hudymova VV. Statystyka perynatalnoho periodu. *Akush y hynekol*. 2012; 5: 36-8. [Ukrainian]
10. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. *Pathology of the human placenta*. 6th ed. New York: Springer; 2012. 974 p.
11. Khonina NA, Dubareva AV, Tikhonova MA, i soavt. Osobennosti produktsii tsitokinov i kharakteristika monotsitov pri oslozhennoy gestoatom beremennosti. *Immunologiya*. 2005; 3: 156-60. [Russian]
12. Barg E. *Ocenka stanu zdrowia dzieci urodzonych z niska masą ciała: analiza wybranych parametrów metabolicznych i genetycznych*. Wrocław: Uniwersytet Medyczny im Piastów Śląskich; 2013. 245 s. [Polish]
13. Markovskiy VD, Sorokina IV, Goleva NV, Kupriyanova LS. *Rukovodstvo po gistologicheskoy, gistokhimicheskoy i immunogistokhimicheskoy tekhnike*. Kharkov: AdvAtm; 2010. 152 p. [Russian]
14. Slavin MB. *Metody sistemnogo analiza v meditsinskikh issledovaniyakh*. M: Meditsina; 1989. 304 p. [Russian]
15. Zhakota DA, Tertychnyy AS, Ryzhov EA, i soavt. Modernizatsiya metodov vzyatiya i podgotovki tkaney dlya gistologicheskogo issledovaniya. *Arkhib patologii*. 2010; 6: 52-4. [Russian]
16. Subbotin MYa, Laguchev SS, Oganessian TG, i soavt. Ed by VG Eliseev. *Gistologicheskaya tekhnika*. Moskva: «Medgiz»; 1954. 167 p. [Russian]
17. Kononskiy AI. *Gistokhimiya*. Kiev: «Vishcha shkola»; 1976. 277 p. [Russian]
18. Kosharniy VV, Shatorna VF. Viktoristannya imunogistokhimichnikh metodiv doslidzhennya v embriologiyi. *Patologiya*. 2009; 6(2): 66-9. [Ukrainian]
19. Atramentova LA, Utevskaaya OM. *Statisticheskii metody v biologii*. Gorlovka; 2008. 247 p. [Russian]
20. Borovkov AA. *Matematicheskaya statistika*. Moskva: «Nauka»; 1984. 286 p. [Russian]
21. Gorelik AL, Skripkin VA. *Metody raspoznavaniya*. Moskva: «Statistika»; 1977. 382 p. [Russian]
22. Kendall M, Styuart A. *Teoriya raspredeleniya*. M: Mir; 1966. 312 s. [Russian]
23. Kendall M, Styuart A. *Mnogomernyyi statysticheskiy analiz y vremennyye ryady*. M: Mir; 1976. 274 s. [Russian]
24. Tverdokhlib IV, Khripkov IS, Romanenko LA, ta in. Znachennya i vikoristannya integralnikh parametriv dlya virishennya pitan eksperimentalnoy morfolohiyi. *Karpovskie chteniya: materialy I Vseukrainskoy nauchnoy morfolohicheskoy konferentsii*. 2004 May 18-21, Dnepropetrovsk. Dnepropetrovsk: Porogi; 2004. p. 75. [Ukrainian]

25. Shcherbakova AYu, Tikhaya IA, i soavt. Platsentarnaya disfunktsiya na fone endokrinnoy patologii. *Mezhdunar med zh.* 2012; 3: 22-4. [Russian]
26. Alexandraki KI, Kaltsas GA. Endocrinopathies and other disorders inducing a polycystic ovary syndrome phenotype. *Front Horm Res.* 2013; 40: 142-57. PMID: 24002411. DOI: 10.1159/000341846
27. Atukorale PU, Covarrubias G, Bauer L, Karathanasis E. Vascular targeting of nanoparticles for molecular imaging of diseased endothelium. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017; 113: 141-56. PMID: 27639317. PMCID: PMC5352558. DOI: 10.1016/j.addr.2016.09.006
28. Ancheva IA. Klinicheskaya kharakteristika platsentarnoy disfunktsii s pozitsii tendentsiy sovremennogo akusherstva (obzor literatury). *Bukovinskiy medichniy visnik.* 2016; 20(1): 196-9. [Russian]
29. Tsirelnikov NI. Platsentarno-plodnye vzaimootnosheniya kak osnova razvitiya i differentsirovki definitivnykh organov i tkaney. *Arkhiv patologii.* 2008; 2: 55-9. [Russian]
30. Shemanaeva TV, Sidorova IS, Gurina OI, i soavt. Prognosticheskaya znachimost molekul adgezii kletok sosudov v otsenke stepeni tyazhesti gestoza. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2008; 2: 16-8. [Russian]
31. Aggarwal PK, Chandel N, Jain V, Jha V. The relationship between circulating endothelin-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin in preeclampsia. *Hum Hypertens.* 2012; 26(4): 236-41. PMID: 21451568. DOI: 10.1038/jhh.2011.29
32. Arkhynchikina TL, Lyubymova TL, Zaytseva LI. Kotsentratsiya endotelinu-1 v plazmi krovi u khvorykh na sindrom polikistoznykh yayechnykh iz normalnoy ta nadlyshkovoyu masoyu tila. *Zb materialiv naukovopraktychnoi konferentsiyi z mizhnarodnoy uchastyu «Endokrynna patolohiya u vikovomu aspekti».* Kharkiv, 27-28 lystopada 2014 r. Kharkiv; 2014: 9-10. [Ukrainian]
33. Tolkach NS. *Poetapna rehabilitatsiya reproduktyvnoho zdorov'ya divchatok, narodzhennykh materyamy z preeklampsii-yeyu:* Abstr. PhD. (Med.). Lviv: Lvivskiy natsionalnyi medychnyi universytet im Danyla Halytskoho; 2004. 137 p. [Ukrainian]

УДК 618.11/.16-091-053.13-02:618.3(043.5)

**ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ЭНДОТЕЛИН–ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ СОСУДИСТОГО КОМПОНЕНТА  
ЯИЧНИКОВ ПЛОДОВ ОТ МАТЕРЕЙ, БЕРЕМЕННОСТЬ  
У КОТОРЫХ ОСЛОЖНЕНА ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ  
Куприянова Л. С., Рейлян Р. О., Васильева К. О.,  
Мустафаев А. Р., Яцюк А. С., Короткий В. В., Чуприна О. В.**

**Резюме.** Иммуногистохимическое исследование позволило установить особенности строения яичников плодов от матерей с преэклампсией различной степени тяжести. Так, было показано, достоверное повышение показателей относительных объемов сосудов в мозговом и корковом веществе яичников плодов от матерей с патологией беременности относительно таких у плодов от здоровых матерей. Наряду с этим выявлено усиление эндотелин–продуцирующей активности сосудов как артериального, так и венозного типов в яичниках плодов от матерей с преэклампсией в сравнении с такой в яичниках плодов от матерей с физиологической беременностью. Установлена обратная взаимосвязь между увеличением количества сосудов и степенью тяжести преэклампсией матери в яичниках плодов основной группы. Однако имеет место прямая взаимосвязь между повышением свечения эндотелиоцитов в яичниках плодов от матерей с преэклампсией и степенью тяжести патологии матери. Обращает на себя внимание также наличие обратной взаимосвязи между изменениями показателей относительных объемов сосудов и интенсивностью свечения препаратов, обработанных МКАТ к эндотелину-1 в яичниках плодов от матерей с преэклампсией различной степени тяжести.

**Ключевые слова:** плод, яичник, беременность, эндотелин-1, сосуд, иммуногистохимия.

UDC 618.11/.16-091-053.13-02:618.3(043.5)

**Immunohistochemical Features of Endothelin-Producing Activity  
of the Ovaries Vascular Component in Fetuses from Mothers  
with Pregnancy Complicated by Pre-Eclampsy of Varying Severity  
Kupriianova L. S., Reylian R. O., Vasilieva K. O., Mustafaev A. R.,  
Iatsiuk A. S., Korotkii V. V., Chupryna O. V.**

**Abstract.** The purpose of the study was to find immunohistochemical features of endothelin-producing activity of the vascular component of ovarian fetuses from mothers with pre-eclampsy of varying severity.

**Material and methods.** The research material was the ovaries of the fetuses. All material is divided into groups. The comparison group included fetuses from healthy mothers. The main group consisted of fetuses

from the mothers with pre-eclampsy. In accordance with the period of gestation, all the fetuses are divided into subgroups: 21-28 weeks, 29-36 weeks, and 37-42 weeks. In the main group, the fetuses are divided according to the severity of mother's disease: pre-eclampsy mild, moderate, severe. All fetuses died intranatally or antenatally. The cause of the death of the fetuses was an acute disorder of the uteroplacental or placental-fetal circulation. We used the following research methods: macroscopic, histological, immunohistochemical, morphometric, statistical.

*Results and discussion.* An immunohistochemical study allowed us to determine the structural features of the ovaries of fetuses from the mothers with pre-eclampsy of various degrees of severity. Thus, we fixed a significant increase in the relative volumes of blood vessels in the cerebral and cortical substance of ovarian fetuses from mothers with pregnancy pathology compared with those of healthy mothers. There was also an increase in endothelin which produces activity of vessels of both the arterial and venous types in the ovaries of fetuses from the mothers with pre-eclampsy compared to that in the ovaries of fetuses from the mothers with physiological pregnancy.

*Conclusion.* An inverse relationship was established between the increase in the number of vessels and the severity of the mother's pre-eclampsy in the ovaries of the fetuses of the main group. However, there is a direct relationship between the increased luminescence of endotheliocytes in the ovaries of fetuses from the mothers with pre-eclampsy and the severity of the mother's pathologies. It is also noteworthy that there is an inverse relationship between changes in the relative volumes of blood vessels and the luminescence intensity of preparations treated by MCA to endothelin-1 in the ovaries of fetuses from the mothers with pre-eclampsy of various severities.

**Keywords:** fetus, ovary, pregnancy, endothelin-1, vessel, immunohistochemistry.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 17.11.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування