

Д. М. Смишляєва

РОЛЬ ФІБРОНЕКТИНУ, КОЛАГЕНУ IV ТИПУ Й ЕНДОТЕЛІНУ-1 У РОЗВИТКУ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ СПОНТАННІЙ ТА ІНДУКОВАНІЙ БАГАТОПЛІДНІЙ ВАГІТНОСТІ

Одеський національний медичний університет

Сьогодні акушери-гінекологи визначають тенденцію до збільшення відсотка багатоплідних вагітностей (БВ), особливо ятрогенної багатоплідності, яка становить, за різними даними літератури, від 26–45 % до 30–80 % усіх БВ. Це пояснюється стрімким розвитком допоміжних репродуктивних технологій і значним збільшенням показань до застосування цих методів для лікування безплідності [6]. Етіологічні фактори багатоплідності впливають на умови внутрішньоутробного розвитку плодів, виникнення гестаційних ускладнень, у тому числі і плацентарної дисфункції [2]. Напрям досліджень плацентарної дисфункції у жінок із БВ пов'язаний з вирішенням низки питань на основі вивчення патогенетичних механізмів виникнення патологічних станів фетоплацентарного комплексу з урахуванням зиготності близнюків [5]. У патогенезі різних захворювань значну роль відіграють порушення ендотелію. Деякі автори звертають увагу на ендотеліальну дисфункцію як на патогенетичну ланку плацентарної недостатності. Відомо, що ендотелін-1 утворюється у плаценті в ендотеліальних клітинах і гладких м'язах судин. Ефекти ендотелінів визначаються властивостями рецепторів, з якими вони з'єднуються: зв'язуючись з ендотелін-А-рецепторами, вони гальмують синтез NO у судинах і викликають звуження останніх; приєднавшись до рецепторів В-1, викликають

розширення судин (гальмується синтез цАМФ і посилюється синтез NO) [3; 4].

Мета дослідження — визначити роль фібронектину, колагену IV типу й ендотеліну-1 у розвитку плацентарної недостатності при спонтанній та індукованій багатоплідній вагітності.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом для імуногістохімічного дослідження стали плаценти.

До групи контролю увійшли плаценти при фізіологічному перебігу вагітності у термін 38–41 тиж.; до I групи спостереження — плаценти при спонтанній біхоріальній багатоплідній вагітності у терміні 33–40 тиж.; до II групи спостереження — плаценти при спонтанній монохоріальній багатоплідній вагітності у терміні 33–40 тиж.; до III групи спостереження — плаценти при індукованій біхоріальній багатоплідній вагітності у терміні 32–39 тиж.; до IV групи спостереження — плаценти при індукованій монохоріальній багатоплідній вагітності у терміні 33–38 тиж.

Імуногістохімічне дослідження проводили на парафінових зрізах товщиною 5–6 мкм непрямым методом Кунса за методом Brosnan (1979).

Фібронектин визначали за допомогою моноклональних антитіл (МКА) до фібронектину, колагену IV типу типували МКА до колагену IV типу, а ендотелін-1 — МКА до ендотеліну-1 (Novocastra Laboratories

Ltd.). Як люмінесцентну мітку використовували F(ab)-2-фрагменти кролячих антитіл проти імуноглобулінів миші, мічених FITS. Препарати вивчали в люмінесцентному мікроскопі "Axioskor 40".

Оптичну щільність імунофлюоресценції фібронектину, колагену IV типу й ендотеліну-1 визначали за методикою Г. І. Губіної-Вакулик і співавторів [1] за допомогою мікроскопа "Axioskor 40" та програмного забезпечення Statgraphics. Цифрові дані обробляли методами варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення

У I групі дослідження експресія фібронектину в плацентах при спонтанній біхоріальній БВ визначалася переважно в стромі ворсин, у стінках судин, а також осередково в хоріальній і децидуальній пластинках як переривчастого, так і осередково-характеру. Оптична щільність інтенсивності світіння фібронектину була вірогідно сильнішою (у центрі — $1,34 \pm 0,02$, на периферії — $1,28 \pm 0,04$), ніж у групі контролю (у центрі — $1,12 \pm 0,03$, на периферії — $1,07 \pm 0,01$, $p < 0,05$) (рис. 1). Оптична щільність інтенсивності світіння фібронектину у ворсинчастому хоріоні у центральних частинах плаценти ($1,34 \pm 0,02$) вірогідно перевищувала аналогічний показник периферичних частин ($1,28 \pm 0,04$, $p < 0,05$) (табл. 1).

Експресія колагену IV типу у базальних мембранах судин



і синцитію визначалась як сильна, переважно лінійного безпереривчастого характеру. Так само, як у групі контролю, експресія колагену IV типу при спонтанній біхоріальній БВ була сильною у синцитіальних і судинних базальних мембранах ворсинчастого хоріона у центральних частинах плаценти та помірною — у периферичних. У плацентах при спонтанній біхоріальній БВ оптична щільність інтенсивності світіння колагену IV типу ($0,43 \pm 0,03$ у центрі, $0,37 \pm 0,05$ на периферії) вірогідно посилена порівняно з групою контролю ($p < 0,05$) (див. табл. 1).

Експресія ендотеліну-1 була однаковою в ендотелії судин ворсинчастого хоріона як у центральних, так і в периферичних частинах плацент і не відрізнялася від аналогічних показників групи контролю.

У II групі дослідження локалізація фібронектину у плацентах при спонтанній монохоріальній БВ не відрізнялася від локалізації фібронектину у плацентах групи контролю. Світіння помірної, місцями сильної інтенсивності визначалось у стромі ворсин, осередково — у хоріальній і децидуальній пластинках. Оптична щільність інтенсивності світіння фібронектину вірогідно перевищувала аналогічний показник у групі контролю як у центральній, так і в периферичній частині ворсинчастого хоріона (див. табл. 1). Як і в групі контролю, оптична щільність інтенсивності світіння фібронектину в стромі ворсин у центральних частинах ($2,11 \pm 0,04$) перевищувала аналогічний показник периферичних частин плаценти ($2,00 \pm 0,05$, $p < 0,05$) (див. табл. 1). Характер світіння визначався як лінійний безпереривчастий, а місцями — осередковий.

У судинних і синцитіальних базальних мембранах оптична щільність інтенсивності світіння колагену IV типу, пере-

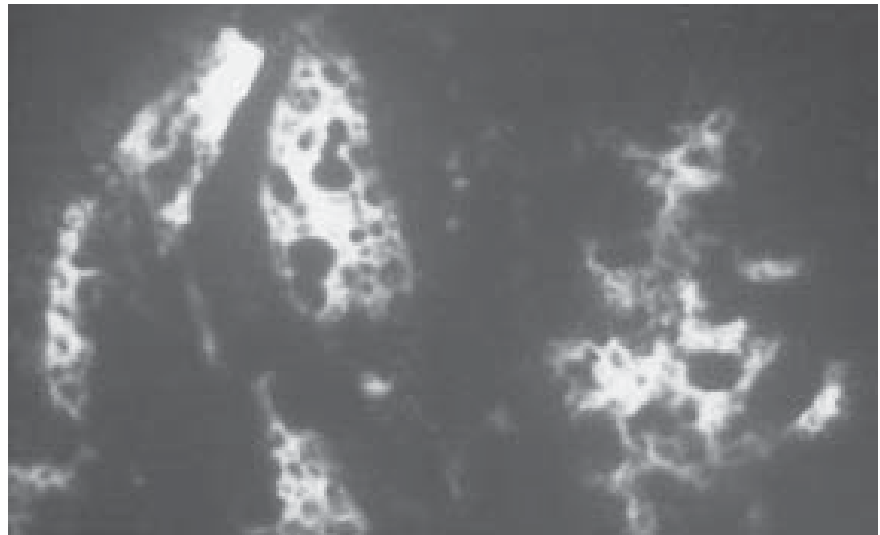


Рис. 1. Плацента жінки від спонтанної біхоріальної багатоплідної вагітності. Термін вагітності 38 тиж. Сильна експресія фібронектину у стромі ворсин у центральній частині плаценти. Непрямий метод Кунса з моноклональними антитілами до фібронектину. $\times 200$

Таблиця 1

Оптична щільність інтенсивності світіння фібронектину, колагену IV типу й ендотеліну-1 у ворсинчастому хоріоні плацент при спонтанній та індукованій багатоплідній вагітності порівняно з групою контролю

Оптична щільність інтенсивності світіння, ум. од.	Локалізація у плаценті	
	Центр	Периферія
Група контролю		
Фібронектин	$1,12 \pm 0,03$	$1,07 \pm 0,01$
Колаген IV типу	$0,32 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,03$
Ендотелін-1	$0,30 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,03$
Спонтанна багатоплідна вагітність		
Монохоріальна		
Фібронектин	$2,11 \pm 0,04^*$	$2,00 \pm 0,05^*$
Колаген IV типу	$0,65 \pm 0,04^*$	$0,47 \pm 0,05^*$
Ендотелін-1	$0,25 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,07$
Біхоріальна		
Фібронектин	$1,34 \pm 0,02^*$	$1,28 \pm 0,04^*$
Колаген IV типу	$0,43 \pm 0,03^*$	$0,37 \pm 0,05^*$
Ендотелін-1	$0,28 \pm 0,01$	$0,37 \pm 0,04$
Індукована багатоплідна вагітність		
Монохоріальна		
Фібронектин	$2,45 \pm 0,07^*$	$2,22 \pm 0,03^*$
Колаген IV типу	$0,74 \pm 0,03^*$	$0,68 \pm 0,06^*$
Ендотелін-1	$0,19 \pm 0,01^*$	$0,23 \pm 0,03^*$
Біхоріальна		
Фібронектин	$1,99 \pm 0,03^*$	$1,57 \pm 0,02^*$
Колаген IV типу	$0,54 \pm 0,01^*$	$0,49 \pm 0,06^*$
Ендотелін-1	$0,21 \pm 0,02^*$	$0,25 \pm 0,03^*$

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

важно лінійного безпереривчастого характеру, була більшою, ніж у групі контролю. У базальних мембранах су-

дин і синцитіотрофобласті ворсинчастого хоріона плацент від спонтанної монохоріальної БВ оптична щільність інтенсив-



ності світіння колагену IV типу вірогідно збільшувалася порівняно з групою контролю (див. табл. 1). Експресія колагену IV типу у ворсинчастому хоріоні плацент від спонтанної монохоріальної БВ була сильною у базальних мембранах судин і синцитіотрофобласта у центральних частинах плацент ($0,65 \pm 0,04$), а у периферичних частинах ($0,47 \pm 0,05$, $p < 0,05$) експресія колагену IV типу була помірною (див. табл. 1).

Експресія ендотеліну-1 була слабкішою у внутрішньому покриві судин, ніж у групі контролю, у якій вона була помірною. Слабка експресія ендотеліну-1 в ендотеліоцитах судин ворсинчастого хоріона визначалась як у центрі, так і на периферії плаценти. Показники оптичної щільності імунофлюоресценції ендотеліоцитів, які експресують рецептори до ендотеліну-1, у плацентах від спонтанної монохоріальної БВ зменшувалися порівняно з контролем (див. табл. 1).

У III групі дослідження локалізація фібронектину у плацентах при індукованій біхоріальній БВ збігалася з групою контролю. Найбільша оптична щільність інтенсивності світіння визначалась у ворсинчастому хоріоні й осередково — у хоріальній і децидуальній пластинках. У ворсинчастому хоріоні експресія фібронектину у стромі ворсинок розцінювалась як помірна, місцями сильна. Характер світіння відповідав лінійному як безпереривчастому, так і осередковому. Порівнюючи показники оптичної щільності фібронектину в стромі ворсинок плацент від індукованої біхоріальної БВ, визначали вірогідне збільшення цих показників як у центрі, так і на периферії плаценти порівняно з відповідними показниками групи контролю (див. табл. 1). Оптична щільність світіння фібронектину у ворсинчастому хоріоні центральних відділів плаценти перевищувала

аналогічний показник периферичних частин, так само, як і в групі контролю (див. табл. 1).

Колаген IV типу, який локалізувався у судинних і синцитіальних базальних мембранах, виявлявся у вигляді сильної або помірної інтенсивності експресії лінійного характеру. У плацентах від індукованих біхоріальних БВ експресія колагену IV типу була сильною у базальних мембранах судин і синцитіотрофобласта ворсинчастого хоріона у центральних частинах плацент, помірною — у периферичних, так само, як і в групі контролю. Показники оптичної щільності інтенсивності світіння колагену IV типу в базальних мембранах судин і синцитіотрофобласта ворсинчастого хоріона плацент від індукованої біхоріальної БВ вірогідно збільшені порівняно з групою контролю (див. табл. 1).

Оптична щільність інтенсивності світіння ендотеліну-1 вірогідно нижча як у центральних ($0,21 \pm 0,02$), так і в периферичних ($0,25 \pm 0,03$) частинах плаценти порівняно з плацентами групи контролю ($p < 0,05$) (див. табл. 1).

У IV групі помірна, місцями сильна, експресія фібронектину визначалась у стромі ворсин, у стінках судин, осередково — у хоріальній і децидуальній пластинках. Переважало лінійне безпереривчасте світіння. Незалежно від локалізації ворсинчастого хоріона (у центральній чи периферичній частині плаценти), оптична щільність інтенсивності світіння фібронектину була вірогідно вища порівняно з контролем (див. табл. 1). Так само, як і в групі контролю, оптична щільність інтенсивності світіння фібронектину була більшою у стромі ворсин у центральних частинах ($2,45 \pm 0,07$) плаценти, ніж у периферичних ($2,22 \pm 0,03$, $p < 0,05$).

У базальних мембранах судин і синцитії оптична щільність інтенсивності світіння ко-

лагену IV типу була вищою за групу контролю, його експресія визначалась як переважно лінійного безпереривчастого характеру (рис. 2). Експресія колагену IV типу у ворсинчастому хоріоні плацент при індукованій монохоріальній БВ визначалась у судинних і синцитіальних базальних мембранах і була сильною у центральних частинах плацент і меншою мірою — у периферичних (див. табл. 1).

Експресія ендотеліну-1 в ендотеліальному покриві судин ворсин була слабкою як у центрі, так і на периферії плаценти. Оптична щільність інтенсивності світіння ендотеліну-1 вірогідно знижена порівняно з групою контролю (див. табл. 1).

Таким чином, в усіх групах спостереження порівняно з групою контролю визначалося збільшення оптичної щільності інтенсивності світіння фібронектину та колагену IV типу і зменшення оптичної щільності інтенсивності світіння ендотеліну-1. Виявлялося, що в усіх групах спостереження оптична щільність інтенсивності світіння фібронектину та колагену



Рис. 2. Плацента жінки від індукованої монохоріальної багатоплідної вагітності. Термін вагітності 33 тиж. Сильна експресія колагену IV типу у базальних мембранах синцитію та судин ворсин у центральній частині плаценти. Непрямий метод Кунса з моноклональними антитілами до фібронектину. $\times 400$

IV типу була більшою у центральних частинах плаценти, ніж у периферичних.

Як відомо, фібронектин — дуже активний стромальний компонент, який належить до найважливіших глікопротеїнів основної речовини сполучної тканини, а також є попередником колагенів [7]. Виходячи з цього, можна припустити, що у плацентах від БВ, незалежно від її генезу, склеротичні процеси є більш вираженими, ніж у плацентах групи контролю, особливо у центральних частинах. Ендотелін-1 належить до групи поліпептидів і продукується в ендотеліальних клітинах та у гладких м'язах судин. Він є одним із найпотужніших вазоконстрикторів. У фізіологічних концентраціях ендотелін-1 викликає розслаблення гладких м'язів судин, тимчасом як при збільшенні концентрації ендотеліну-1 розвивається стійка та виражена вазоконстрикція [3]. Таким чином, враховуючи вищезазначене, можна припустити, що, поряд із посиленням склеротичних процесів у плацентах при БВ, відбувається змен-

шення продукції ендотеліну-1, зумовлене змінами у базальних мембранах судин, а саме надмірним нагромадженням колагену IV типу, що може призводити до порушення трофіки в ендотеліоцитах, яке, у свою чергу, викликає звуження судин, наслідком чого може стати зрив компенсаторно-протосувальних процесів, які підтримують плацентарний кровообіг на рівні, що забезпечує нормальну життєдіяльність плодів.

Висновки

Сильна експресія фібронектину та колагену IV типу вказує на інтенсивне фібрилоутворення та посилення склеротичних процесів у плацентах при багатоплідній вагітності незалежно від її генезу. Зменшення експресії ендотеліну-1 може призвести до виснаження компенсаторно-протосувальних механізмів у системі мати – плацента – плід.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пат. на корисну модель 46489 Україна, МПК G 01 N 33/00 Спосіб кількісного визначення вмісту антигену в біологічних тканинах / Губіна Вакулик Г. І., Сорокіна І. В., Марковський В. Д., Купріянова Л. С., Сидорен-

ко Р. В. ; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. — № u200906730 ; заявл. 26.06.09 ; опубл. 25.12.09, Бюл. № 24. — 3 с. : іл.

2. Гусева О. И. Особенности роста плодов и региональные фетометрические нормативы при беременности двойней в зависимости от их хориальности / О. И. Гусева, Н. А. Филиппова // Перинатальна діагностика. — 2009. — № 2. — С. 105–111.

3. Лысенко Н. В. Эндотелин-1 и циклический гуанозинмонофосфат в плазме крови больных ревматоидным артритом, ассоциированным с синдромом Рейно / Н. В. Лысенко // Український ревматологічний журнал. — 2002. — № 1 (7). — С. 57–59.

4. Патсаев Т. А. Содержание эндотелина-1,2 и оксида азота в динамике осложненной преэклампсией беременности / Т. А. Патсаев, Н. М. Мамедалиева // Мать и дитя : материалы 7-го форума. — М., 2005. — С. 141–142.

5. Руденко І. В. Клінічна характеристика перебігу гестаційних процесів у жінок при виношуванні багатоплідної вагітності / І. В. Руденко, О. І. Подолян // Таврический медико-біологічний вестник. — 2011. — № 3, Т. 14, ч. 2 (55). — С. 171–172.

6. Щербина Н. А. Прогнозирование и профилактика преждевременного прерывания беременности у беременных с многоплодием / Н. А. Щербина, О. П. Липко, Л. В. Потапова // Там же. — С. 222–223.

7. Wardle E. N. Cell surface science in medicine and pathology / E. N. Wardle. — N. Y. : Elsevier Science Publishers, 1985. — 607 p.

УДК 616.831-005.4:612.017.2:616-002.1:616-08-039.73

Ю. О. Солодовнікова¹, А. С. Сон¹, О. М. Макаренко²

СУЧАСНІ МЕТОДИ КОРЕКЦІЇ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ

¹ Одеський національний медичний університет,

² Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

Нині інтерес до вивчення патології імунної системи при ураженнях центральної нервової системи (ЦНС) надзвичайно великий. Це зумовлено в першу чергу тим, що цереброваскулярна патологія є однією з провідних причин захворюваності, смертності й інвалідизації в усьому світі [13].

На думку провідних дослідників, важливу роль у патоген-

незі ішемії мозку відіграє підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ). Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) супроводжується, а іноді й розвивається внаслідок порушення функції ГЕБ [3]. Сьогодні визначним є факт, що мозок не повністю відмежований від ефекторних клітин імунної системи. Активовані лімфоцити прохо-

дять у тканину мозку, беручи участь в імунологічному захисті або в умовах патології — у розвитку аутоімунних реакцій і захворювань. Теорія про аутоімунне ушкодження мозку пояснює прогресивність його ураження у частини хворих після перенесеного ГПМК [11]. Нервова, імунна й ендокринна системи виконують спільну функцію збереження динаміч-

