

- young and middle-aged rats: comparison between left and right ventricular adaptations to oxidative stress. // J. Comp. Physiol. [B]. – 2006. – V.176, №8. – P.749-762.
15. Rayment N.B., Haven A.J., Madden B., Murday A. et al. Myocyte loss in chronic heart failure. // J. Pathol. – 1999. – V.188, №2. – P.213-219.
16. Nascimento A.P., Costa A.M.. Overweight induced by high-fat diet delays rat cutaneous wound healing. // Br. J. Nutr. – 2006. – V.96, №6. – P.1069-1077.
17. WHO (World Health Organization). 2005. www/who.int/

Реферат

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ ОЖИРІННЯМ 3

Сорокін Д.І., Марковський В.Д.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, кардіоміоцит, апоптоз, колагеноутворення, ліпофусциноз.

В морфогенезі «гіпертензивного серця» при артеріальній гіпертензії у сполученні з ожирінням розвивається гіпертрофія лівого шлуночка серця яка призводить до ремоделювання міокарда в сполученні з інтерстиціальним ліпоматозом та склерозом, на фоні зменшення числа функціонально спроможних кардіоміоцитів і зростання інтенсивності апоптозу, а також ліпофусцинозу. Особливість інтерстиціального колагеноутворення у гіпертрофічному міокарді лівого шлуночка при АГ та ожирінні полягає у переважанні молодого інтерстиціального колагена Ш типу, що може бути пов'язано як з заальною гіперліпідемією, так і з місцевим розростанням жирової тканини.

УДК: 616.438-053.1-091.8-02:618.3-06:616.37-008.64

ИММУНОФЕНОТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОИДНОЙ ПОПУЛЯЦИИ ТИМУСА ПЛОДОВ С ПРИЗНАКАМИ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ОТ МАТЕРЕЙ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

Сорокина И.В., Куряинова Л.С.

Харьковский государственный медицинский университет

Иммуногистохимическим методом изучены иммунофенотипические особенности лимфоидной популяции тимуса плодов с признаками ЗВРП от матерей, страдающих сахарным диабетом I типа, в сравнении с тимусами плодов от здоровых матерей. Установлено, что лимфоидный компонент тимуса плодов от матерей с СД I типа отличается незрелостью, обусловленной нарушением процессов пролиферации, созревания и дифференцировки лимфоцитов. Это связано с особенностями строения эпителиального компонента тимуса, нарушением коллагенообразования, а также изменением интерлейкин-продуцирующей активности желез плодов с признаками ЗВРП от матерей с СД I типа. Выявленные особенности лимфоидной популяции в дальнейшем онтогенезе могут проявляться развитием иммунопатологических состояний.

Ключевые слова: беременность, сахарный диабет I типа (СД), плод, задержка внутриутробного развития плода (ЗВРП), тимус, иммуногистохимия.

Проблема сахарного диабета (СД) в Украине имеет огромную медико – социальную значимость и принимает общегосударственное значение. Это обусловлено прежде всего неуклонным ростом заболеваемости среди населения. [10]. Эпидемиологический характер заболеваемости наблюдается и среди женщин детородного периода [8]. Эффективность инсулинотерапии и применение рациональной диеты способствуют восстановлению репродуктивной функции и увеличению количества родов при данной патологии [13]. Однако крайне неблагоприятное влияние заболевания на внутриутробное развитие потомства приводит к частому развитию пороков, высокой перинатальной смертности де-

тей, а также повышенной их предрасположенности к развитию эндокринопатий и различного рода соматической патологии [2]. В связи с этим, проблема СД занимает ведущее место и находится в центре внимания как гинекологов – эндокринологов, так и акушеров, неонатологов и педиатров.

При беременности течение СД I типа характеризуется лабильностью, нестойкостью компенсации, проявлением сосудистых и метаболических осложнений заболевания [1, 11]. Наиболее неблагоприятными из них для развития плода являются гипоксия, гипергликемия и кетоацидоз. Периоды декомпенсации заболевания матери совпадают с критическими периодами закладки

* В материалах статьи представлен фрагмент комплексной научно – исследовательской работы кафедры патологической анатомии Харьковского государственного медицинского университета «Патологическая анатомия отдельных систем плода и новорожденного от матерей с осложненной беременностью» (номер государственной регистрации 0105U002760), которая входит в координационный план приоритетных направлений, утвержденный Министерством Здравоохранения Украины.

и формирования многих жизненно важных органов, в том числе и тимуса [3, 14]. Установлено, что степень выраженности нарушения закладки и формирования органов и тканей плода прямо пропорциональна тяжести течения материнского диабета [17].

Одним из проявлений сосудистых осложнений материнского СД является фето – плацентарная недостаточность, в результате чего плод развивается в условиях хронической гипоксии [12]. В зависимости от длительности заболевания матери, изменения в фето – плацентарном комплексе (ФПК) развиваются по типу преждевременного созревания плаценты, либо с признаками нарушения созревания [5, 9]. Соответственно изменениям в ФПК, изменяется масса тела плода: макросомия и гипотрофия (плоды с признаками ЗВРП).

Тимус новорожденного является самым крупным лимфоидным органом и к моменту рождения доношенного плода структурно и функционально сформирован полностью [4, 6]. Учитывая ведущую роль тимуса как центрального органа иммуногенеза, осуществляющего иммунологическую толерантность организма, а также координирующую роль во взаимосвязи нервной и эндокринной систем [16], можно сказать, что нарушение созревания и дифференцировки железы является ведущим звеном в развитии иммунопатологических состояний, а также дезадаптационного синдрома у новорожденных и детей от матерей, страдающих СД [7]. Несмотря на то, что в последнее время возрос интерес к исследованию процессов морфогенеза тимуса, а также факторов, способствующих развитию иммунопатологии, изучение влияния СД I типа матери на морфофункциональные особенности тимуса плода не проводилось.

Цель исследования – изучить иммунофенотипические особенности лимфоидной популяции тимуса плодов с признаками ЗВРП от матерей, страдающих СД I типа.

Материалом исследования послужили 24 тимуса доношенных интранатально погибших плодов от матерей, страдающих СД I типа тяжелой степени, со склонностью к декомпенсации, выраженными сосудистыми и обменными нарушениями, длительностью заболевания более 20 лет. Группу контроля составили 18 тимусов доношенных интранатально погибших плодов от матерей, беременность у которых протекала физиологично (по данным медицинских карт развития беременности). Все плоды были со сроком гестации 34 – 37 недель и погибли интранатально, как следствие острого нарушения маточно – плацентарного кровообращения (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты), обвитие пуповины вокруг шеи и (или) туловища плода. Масса тела плодов от матерей с СД I типа в среднем по группе составила $2,168 \pm 0,32$ кг, масса тела плодов группы контроля $3,298 \pm 0,36$ кг.

Методы исследования.

Кусочки тимусов фиксировали в 10,0% нейтральном формалине, проводили по спиртам и заливали в целлоидин-парафин. После этого изготавливали серийные срезы, толщиной 5-6 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также использовали для иммуногистохимического исследования по непрямому методу Кунса в модификации М. Brosmann (1979). Иммунные клетки дифференцировали с помощью моноклональных антител (МКА) к CD3, CD4⁺, CD7, CD38, CD8⁺, CD95, HLA-Dr (Novocastra Laboratories Ltd, UK), а также МКА ИКО-10 (антиген Thy-1). Интерлейкины (ИЛ) типировали с помощью моноклональных антител (МКА) к ИЛ-4, ИЛ-7. В качестве люминисцентной метки использовали Fab-2 – фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченных ФИТЦ. Коллагены в стромальном и сосудистом компонентах тимуса типировали с использованием МКА к коллагенам I, III, IV типов. Уровень продукции тималина оценивался при обработке препаратов антисывороткой к тималину.

Изучение препаратов проводилось на микроскопе «Olympus BX-41». Морфометрия выполнялась на серийных срезах, окрашенных гематоксилином и эозином с использованием программ «Olympus DP-Soft (Version 3:1)» и «Microsoft Excel». На срезах, обработанных МКА, на ограниченной, с помощью сетки Г.Г. Автандилова площади среза, определяли относительные объемы основных клонов иммунных клеток. Статистический анализ проведен с помощью стандартного пакета программ «Statgraphics».

Результаты и их обсуждение.

При обзорном микроскопическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином – эозином, установлено, что тимусы плодов исследуемых групп были представлены дольками различной формы и размера, в которых четко определялись основные структурные компоненты железы: субкапсулярная зона, внутренняя зона коры и мозговое вещество. Граница между корковым и мозговым веществом четко определялась вследствие разницы в плотности клеточных элементов. Так, в коре плотность клеток была максимальной, в мозговом веществе – минимальной. Характерной особенностью мозгового вещества было наличие телец Гассала.

Имуногистохимическим методом выявлены особенности как качественного, так и количественного состава лимфоидной популяции тимусов обеих групп с учетом стадий созревания лимфоцитов. В субкапсулярной зоне коры, во внутренней зоне коры и мозговом веществе преобладали незрелые пре – Т – лимфоциты с антигенами к Thy – 1, а также тимоциты с высокой пролиферативной активностью CD38 и клетки различной степени зрелости CD7. Причем, в тимусах плодов от матерей с СД I типа отмечалось достоверное увеличение относительных

объемов вышеуказанных клонов лимфоидных клеток [табл. 1].

В коре и мозговом веществе диффузно располагались зрелые клетки с поверхностными рецепторами к CD4 – хелперы – индукторы. Под субкапсулярной зоной, а также очагово во внутренних зонах коры и мозгового вещества в виде узкой ленты располагались CD8 – супрессоры – цитостатические. Для мозгового вещества характерным было наличие зрелых форм CD3. Характерной особенностью лимфоидного компонента тимусов плодов с ЗВРП было снижение относительных объемов зрелых форм иммунных клеток по сравнению с таковыми в контрольных наблюдениях [табл. 1].

В мозговом веществе выявлялись клетки, экспрессирующие поверхностные рецепторы к ИЛ-4. Клетки - продуценты ИЛ-7 располагались преимущественно в коре. Как известно, ИЛ-7 усиливает пролиферативную активность тимоцитов, а ИЛ-4 стимулирует их созревание [15]. В тимусах плодов от матерей с СД I типа отмечалось увеличение относительного объема клеток – продуцентов ИЛ-7 и снижение относительного объема клеток, экспрессирующих рецепторы к ИЛ-4 [табл. 1].

Показатель относительного объема клеток, экспрессирующих на своей поверхности HLA – DR антиген в исследуемых группах был различным: так, в группе сравнения отмечалось его увеличение [табл. 1].

С использованием CD95 оценена степень апоптоза тимусов обеих групп. В тимусах плодов с ЗВРП относительный объем апоптотно измененных клеток повышен по сравнению с таковым в группе контроля [табл. 1].

Таблица 1.

Относительные объемы основных клонов иммунных клеток.

Группы сравнения	Контроль	СД гипотрофики
CD3	49,5±9,3%	30,0±2,0%*
CD4	64,0±11,0%	47,0±6,0%*
CD8	22,3±7,3%	16,0±2,0%*
CD7	72,4±14,6%	86,0±8,0%*
CD38	70,0±15,1%	88,0±7,0%*
Thy1	2,5±0,9%	9,0±0,94%*
HLA-Dr	1,5±0,6%	2,2±0,4%*
CD95	33,8±2,5%	38,6±3,9%*
ИЛ-7	3,1±0,97%	3,9±0,2%*
ИЛ-4	1,2±0,4%	0,9±0,05%*

p<0,05 по сравнению с группой контроля

Иммуногистохимическим методом выявлены особенности коллагенообразования в тимусах плодов исследуемых групп. В группе контроля в стромальном компоненте железы преобладали коллагены I и IV типов, что характерно для физиологической нормы [8]. Коллаген I типа относится к зрелым интерстициальным коллагенам [18]. Коллаген IV типа общепризнан как коллаген базальных мембран сосудов. В тимусе он является нормальным составляющим периваскулярных пространств [19]. У плодов с ЗВРП отмечалось преобладание молодого интерстициального коллагена III типа. Появление его выявлялось не только в строме, а и в составе базальных мембран сосудов, а также в периваскулярных пространствах и в составе экстрацеллюлярного матрикса в мозговом и корковом веществе тимуса. Поскольку известно, что экстрацеллюлярный компонент тимуса, в состав которого и входит коллаген IV типа, стимулирует созревание лимфоидного компонента железы, дефицит данного коллагена в тимусах плодов с ЗВРП может быть одним из звеньев нарушения процессов созревания тимоцитов [19, 20].

При обработке препаратов тимусов плодов антисывороткой к тималину в тимусах плодов с ЗВРП отмечалась недостаточность тималин продуцирующей активности эпителиального компонента органа по сравнению с таковой в группе контроля [табл. 2].

Таблица 2.

Интенсивность свечения тималина.

Группа	Интенсивность свечения тималина (мка)
Контроль плоды	5,98±0,03
СД I тип плоды с ЗВРП	2,78±0,02

p<0,05 по сравнению с группой контроля

Выводы.

Лимфоидный компонент тимуса плодов от матерей, страдающих СД I типа, отличается незрелостью. Об этом свидетельствуют изменения показателей относительных объемов основных клонов иммунных клеток: преобладание в лимфоидной популяции незрелых форм и клеток, обладающих высокой пролиферативной активностью. Функциональная незрелость эпителиального компонента, основным проявлением которой является снижение тималин продуцирующей функции, способствует нарушению созревания лимфоидной популяции железы. Изменение интерлейкин-продуцирующей активности тимусов плодов с ЗВРП приводит к нарушению созревания тимоцитов и усилению степени выраженности апоптоза. Выявленные особенности коллагенообразования в тимусах плодов от матерей с СД I типа обуславливают нарушение созревания лимфоидного компонента железы.

Иммунофенотипические особенности лимфоидной популяции тимуса плодов от матерей, страдающих СД I типа, в дальнейшем онтогенезе могут проявляться развитием иммунопатологических состояний.

Литература

- Алипов В.И., Потин В.В., Купців Г.Д., Беркос А.С., Бородина В.Л. и др. Беременность и сахарный диабет // Вестник АМН СССР. – 1989. - №5. – С.43-50.
- Грязнова И.М., Второва В.Г., Себко Т.В. Сахарный диабет и перинатальная патология // Вопросы охраны материнства и детства. – 1989. - №9. – С.3-7.
- Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В., Волощук И.Н. Патология тимуса у детей. – СПб.: СОТИС, 1996. – 270с.
- Кобозева Н.В., Гуркин Ю.А. Перинатальная эндокринология. – М.: Медицина. – 1986. – С.163-175.

5. Кузнецова А.В., Рыбкина Н.Л. Диабетическая фетопатия: диагностика и возможности коррекции // Акушерство и гинекология. – 1996. - №1. – С.23-24.
6. Луцик О.Д. та ін. Гістологія людини. – Львів: Мир. – 1992. – С. 193-197.
7. Манянский Д.Н., Кутина С.Н. Актуальные патофизиологические аспекты изучения тимуса // Патофизиология и экспериментальная терапия. – 1980. - №3. – С.77-85.
8. Медведь В.І. Цукровий діабет у вагітних: особливості проблеми в Україні // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, №1. – С. 4-9.
9. Ордынський В.Ф., Макаров О.В., Постникова Н.А. Оценка состояния плода у беременных с сахарным диабетом по результатам доплерометрии артериального кровотока в системе мать – плацента – плод // Акушерство и гинекология. – 2005. - №2. – С.29-35.
10. Паньків В.І. Стан ендокринологічної служби України та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією // Здоров'я України. - №147. – Август, 2006.
11. Павлова Т.В., Петрухин В.А., Терехова Н.В. и др. Клинико – морфологические исследования при сахарном диабете у матери // Вестник. – 1998. - №1. – С.25-28.
12. Пасиешвили Л.М., Лысыкова С.И., Тихонова Т.М. Особенности течения беременности при сахарном диабете // Врачебная практика. – 1998. - №5. – С.35-37.
13. Солун М.Н. Сахарный диабет и беременность // Терапевтический архив. – 1992. – Т.64, №3. – С.119-122.
14. Солонец Н.И. Течение беременности, родов, состояние плода и новорожденного у больных сахарным диабетом // Материнство и детство. – 1992. – Т.37, №4-5. – С.20-23.
15. Талаев В.Ю., Лебедева И.Е., Рубцова И.Е. и др. Пролиферация Т-клеток и апоптоз мононуклеарных клеток пуповинной крови: связь с состоянием новорожденных, влияние интерлейкинов 2, 4, 7 и дексаметазона на эти параметры // Иммунология. – 2001. - №3. – С.29-35.
16. Труфакин В.А., Шурлыгина А.В. Проблемы гистофизиологии иммунной системы // Иммунология. – 2002. - №1. – С.4-7.
17. Хлыстова З.С., Хмелева С.П., Калинина И.И., Работникова Е.Л. и др. Карта заселения органов иммунной системы эмбриона и плода человека Т- и В-лимфоцитами и начало эндокринной функции тимуса // Иммунология. – 2002. - №2. – С. 80-82.
18. Savin W., Dalman S. Role of extracellular matrix – mediated interaction in thymocyte migration // Dev. Immunol. – 2000. – №7. – P.279-291.
19. Utsumi K., Sawada M., Narumiya S., Nagamine J., Sakata T., Iwagami S., et. al. Adhesion of immature thymocytes to thymic stromal cells through fibronectin molecules and its significans for the induction of thymocyte differentiation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1991. – V.1, №88 (13). – 5685-5689.

Реферат

ИМУНОФЕНОТИПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛІМФОЇДНОЇ ПОПУЛЯЦІЇ ТИМУСУ ПЛОДІВ З ОЗНАКАМИ ЗАТРИМКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ВІД МАТЕРІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ І ТИПУ

Сорокіна І.В., Купріянова Л.С.

Ключові слова: вагітність, цукровий діабет I типу (ЦД), плід, затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), тимус, імуногістохімія.

Імуногістохімічним методом вивчені імунофенотипічні особливості лімфоїдної популяції тимусу плодів з ознаками ЗВРП від матерів із цукровим діабетом I типу у порівнянні із тимусами плодів від здорових матерів. Показано, що для лімфоїдного компонента тимусу плодів від матерів, хворих на ЦД I типу характерною є незрілість, що обумовлена порушенням процесів проліферації, визрівання та диференціювання лімфоцитів. Це пов'язано із особливостями будови епітеліального компонента тимусу, порушенням колагеноутворення, а також зміною інтерлейкін-продукувальної активності залоз плодів з ознаками ЗВРП від матерів із ЦД I типу. Вивчені особливості лімфоїдної популяції у подальшому онтогенезі можуть сприяти розвитку імунопатологічних станів.

УДК 616.131.-008.331.1.-074

КОМПЕНСАТОРНІ МЕХАНІЗМИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОГІПОКСИЧНОМУ НАБРЯКУ ЛЕГЕНЬ В УМОВАХ ЛІКУВАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ АНГІОТЕНЗИН-ПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ

Тюпка Т.І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

В експерименті на щурах досліджені стан газообміну та паттерн дихання при гострогіпоксичному набряку легень без лікування та в умовах введення з лікувальною метою інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту – енапу. Встановлено, що перебіг періоду відновлення після впливу гіпоксії обтяжувався при лікувальному застосуванні енапу, про що свідчило значне збільшення споживання кисню у порівнянні з нелікованими тваринами, яке призводило до перенавантаження системи доставки кисню і розвитку альвеолярної гіповентиляції.

Ключові слова: набряк легень, паттерн дихання, газообмін, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту.

В патогенезі набряку легень важлива роль належить надмірному підвищенню гідростатичного тиску в системі легеневої мікроциркуляції [1, 10]. Воно виникає не тільки шляхом пасивної передачі в мале коло тих порушень гемодинаміки, які виникають в периферичному руслі. До легеневої гіпертензії також може призвести спазм легневих артерій, який є відповідною реакцією на альвеолярну гіпоксію [2, 12]. Ця реакція являє собою складний процес, медіаторами якого можуть бути серотонін, гістамін, простагландини, ангіотензин, молочна кислота, брадикинін, вазо-

пресин та інші вазоактивні речовини, які приводять до підвищення легенево-судинного опіру [2, 5, 6, 13]. На тонус судин малого кола впливає також альвеолярна гіперкапінія і гіпоксемія [2].

В сучасних дослідженнях серцево-судинної системи важливе місце займає вивчення ролі ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). В літературі наводяться данні щодо її активації при системній гіпертонії, а також доведена роль потужного вазоконстриктора ангіотензину-II у структурному ремоделюванні судин [3]. Нажаль, роль системи вазоактивних