



УДК 618.11/16-018.23-053.1-091-02:618.3-06:616.8-009.24

В. Д. Марковский¹, Л. С. Куприянова², О. Ю. Дегтярь³**Имуногистохимические особенности коллаген-синтезирующей функции основных структурных компонентов матки плодов от матерей с осложненной беременностью**¹Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины,²Харьковский национальный университет внутренних дел МВД Украины,³КУ «Одесское областное патологоанатомическое бюро»**Ключевые слова:** беременности осложнения, плод, матка, преэклампсия, соединительная ткань.

С целью установления особенностей коллаген-синтезирующей функции основных компонентов матки плодов изучили строение органа у 41 плода. Использовали антропометрический, органомерический, гистологический, гистохимический, иммуногистохимический и статистический методы исследования. Иммуногистохимическим методом установлено нарушение коллагенообразования, что проявляется усилением синтеза коллагенов I и III типов наряду со снижением содержания коллагена IV типа в соединительной ткани слоев стенки матки. Описанные изменения могут способствовать развитию несостоятельности стенки матки, проявиться в дальнейшем нарушением репродуктивной функции и быть одним из проявлений дисплазии соединительной ткани у плодов и новорожденных от матерей, беременность которых осложнена преэклампсией различной степени тяжести.

Імуногістохімічні особливості колаген-синтезуючої функції основних структурних компонентів матки плодів від матерів з ускладненою вагітністю

В. Д. Марковський, Л. С. Купріянова, О. Ю. Дегтярь

З метою виявлення особливостей колаген-синтезуючої функції основних компонентів матки плодів вивчили будову органа 41 плода. Використали антропометричний, органомеричний, гістологічний, гістохімічний, імуногістохімічний і статистичний методи дослідження. Імуногістохімічним методом встановили порушення колагеноутворення, що проявляється посиленням синтезу колагенів I і III типів поряд зі зниженням вмісту колагену IV типу в сполучній тканині шарів стінки матки. Ці зміни можуть призводити до розвитку функціональної недостатності стінки матки, надалі проявитися порушенням репродуктивної функції та бути одним із проявів дисплазії сполучної тканини у плодів і новонароджених від матерів, вагітність яких ускладнена преєклампсією різного ступеня тяжкості.

Ключові слова: вагітності ускладнення, плід, матка, преєклампсія, сполучна тканина.*Запорізький медичний журнал. – 2015. – №2 (89). – С. 66–69***Immunohistochemical peculiarities of collagen-synthesis function of the main structural components of the uterus of the fetuses from mothers with complicated pregnancies**

V. D. Markowski, L. S. Kupriyanova, O. Yu. Degtar

Aim. To identify features of collagen-synthesizing function of the main components of the uterus of the fetuses.

Methods and results. 41 fetuses body structure were studied. Anthropometric, organometric, histological, histochemical, immunohistochemical and statistical methods were used. Immunohistochemistry results found a violation of collagen synthesis. Collagen types I and III production was increased and collagen type IV – decreased.

Conclusion. This connective tissue peculiarities in uterus wall layers may contribute to the development of the tissue dysplasia and reproductive dysfunction in the future.

Key words: Pregnancy Complications, Fetus, Uterus, Pre-Eclampsia, Connective Tissue.*Zaporozhye medical journal 2015; №2 (89): 66–69*

Приоритетным направлением исследований в современной медицине остается проблема высокого уровня перинатальной смертности и качества пренатальной диагностики состояний, которые могут привести к гибели плода и новорожденного. В структуре перинатальной смертности до 40% смертей обусловлены патологией пренатального периода [1]. На современном этапе развития медицины изучено большое количество факторов и причин, способствующих нарушению эмбрио- и фетогенеза, ведущим среди которых, безусловно, признана экстрагенитальная патология матери [2]. Несмотря на то, что формирование пренатальной патологии рассматривают в рамках системы «мать – плацента – плод», зачастую полученные данные используются разрозненно. Однако в случаях, когда экстрагенитальные

заболевания вызваны патологией эндокринной системы, нарушение развития плода и невозможность внеутробного существования новорожденного обусловлены, прежде всего, перенапряжением и истощением органов плодовой эндокринной системы в ответ на патологию материнского организма [3]. К таким патологиям относится преэклампсия (ПЭ) [4].

Уже на ранних этапах внутриутробного развития матка плода является одним из звеньев эндокринной системы, а становление ее структуры и функциональной активности находится в прямой зависимости от состоятельности гормональных систем фетоплацентарного комплекса и материнского организма [5]. Несмотря на многочисленные отечественные и зарубежные публикации, в которых рассмо-



трен вопрос о нарушениях закладки и формирования матки плода под влиянием патологии матери, не установлены иммуногистохимические особенности строения основных компонентов матки плодов от матерей, беременность которых осложнена ПЭ различной степени тяжести.

Цель работы

Установление иммуногистохимических особенностей коллаген-синтезирующей функции основных компонентов стенки матки плодов от матерей, беременность которых осложнена ПЭ различной степени тяжести.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили 15 маток плодов от матерей, беременность у которых, по данным медицинских карт развития беременности, протекала физиологично (группа контроля).

В соответствии со степенью тяжести ПЭ материал в группах сравнения распределен так: 7 маток плодов от матерей с ПЭ легкой степени; 9 маток плодов от матерей со средней степенью тяжести ПЭ; 10 маток плодов от матерей с тяжелой ПЭ.

Срок гестации плодов исследуемых групп достигал 29–40 недель. Причины гибели плодов: острое нарушение маточно-плацентарного кровообращения (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты), патология пуповины (тугое неоднократное обвитие пуповины вокруг шеи и туловища плода, абсолютная короткость пуповины).

Антропометрическим методом вычисляли показатели массы и длины тела плодов исследуемых групп. Органометрическим методом определяли длину и массу матки плодов исследуемых групп. После измерений из органов вырезали по три кусочка, которые фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. С приготовленных парафиновых блоков производили серийные срезы толщиной 1–3 мкм [6]. Срезы окрашивали гистологическим (гематоксилином и эозином), гистохимическим методом (пикрофуксином по ван Гизону), иммуногистохимическим методом (непрямым методом Кунса в модификации М. Brosman (1979)); для типирования коллагенов I, III и IV типов в составе структурных компонентов стенки матки использовали МКАт к коллагенам) [7]. Интенсивность свечения препаратов, обработанных МКАт, определяли при использовании метода количественного определения содержания антигена в биологических тканях, выражали в условных единицах свечения (усл.ед.св.) [8].

Статистическое исследование проводили на микроскопе Olympus BX-41 с использованием программ DP-Soft 4 (Version 3:1) и Microsoft Excel. Полученные цифровые данные обработаны методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической, среднеквадратичного отклонения, достоверности разницы, средней ошибки средней арифметической [9].

Результаты и их обсуждение

Усредненные показатели массы и длины тела плодов исследуемых групп представлены в *таблице 1*.

Таблица 1

Антропометрические показатели плодов исследуемых групп

Группа	Масса тела, кг	Длина тела, м
Контроль	3,51±0,12	47,86±1,67×10 ⁻²
ПЭ легкой степени	3,27±0,11*	46,92±1,64×10 ⁻²
ПЭ средней степени	2,93±0,10*	45,53±1,59×10 ⁻²
ПЭ тяжелой степени	2,35±0,08*	45,12±1,57×10 ⁻²

Примечание: *p<0,05 (по сравнению с контролем).

Антропометрические показатели плодов от матерей с ПЭ отличались от соответствующих в группе контрольных наблюдений: показатели массы тела были достоверно снижены у плодов всех групп сравнения (p<0,05), при этом отмечена прямая тесная взаимосвязь между степенью тяжести течения ПЭ матери и снижением показателя массы тела плода (r=+0,5, p<0,05); показатели длины тела плодов групп сравнения были незначительно снижены.

Расположение органов плодов исследуемых групп типично во всех наблюдениях: область наружного маточного зева находилась на уровне линии, соединяющей нижний край лобкового симфиза и наиболее выдающуюся точку мыса крестца. Макроскопически во всех случаях отмечено четкое разделение на тело и шейку матки.

Усредненные показатели длины и массы органа плодов исследуемых групп представлены в *таблице 2*.

Таблица 2

Показатели длины и массы матки плодов исследуемых групп

Группа	Масса матки, кг	Длина матки, м
Контроль	4,87±0,17×10 ⁻³	3,88±0,14×10 ⁻²
ПЭ легкой степени	4,64±0,17×10 ^{-3*}	3,48±0,12×10 ^{-2*}
ПЭ средней степени	4,21±0,14×10 ^{-3*}	3,3±0,11×10 ^{-2*}
ПЭ тяжелой степени	3,9±0,13×10 ^{-3*}	3,1±0,11×10 ^{-2*}

Примечание: *p<0,05 (по сравнению с контролем).

Органометрические показатели матки плодов групп сравнения достоверно снижены в сравнении с таковыми в группе контрольных наблюдений (p<0,05). Следует отметить, что уровень снижения показателей массы и длины органа варьирует в зависимости от степени тяжести ПЭ матери. Так, минимальное снижение отмечено у плодов от матерей с ПЭ легкой степени, максимальное – у плодов от матерей с тяжелой степенью ПЭ (r=+0,5, p<0,05).

При обзорном микроскопическом исследовании препаратов, окрашенных гистологическим методом, установлено, что во всех наблюдениях стенка матки представлена эндометрием, миометрием и периметрием. Граница между слоями определяется четко во всех случаях.

Характерные особенности строения стенки органа плодов от матерей с ПЭ вне зависимости от степени тяжести: пролиферативная активность железистого эпителия и появление большого количества желез в состоянии гиперплазии, признаки выраженного периваскулярного и тканевого отека, полнокровие сосудов, дистрофические изменения в эндотелии сосудов.

Показатели оптической плотности свечения коллагенов в составе структурных компонентов стенки матки плодов исследуемых групп (усл.ед.св.)

Группа	Слой стенки матки	Коллаген I типа	Коллаген III типа	Коллаген IV типа
Группа контроля	Эндометрий	0,104±0,004	0,205±0,001	0,093±0,003
	Миометрий	0,127±0,004	0,249±0,009	0,134±0,005
	Периметрий	0,131±0,005	0,315±0,011	0,148±0,005
ПЭ легкой степени	Эндометрий	0,148±0,005*	0,251±0,009*	0,083±0,003*
	Миометрий	0,196±0,007*	0,307±0,002*	0,127±0,004*
	Периметрий	0,205±0,008*	0,348±0,012*	0,139±0,005*
ПЭ средней степени тяжести	Эндометрий	0,154±0,005*	0,270±0,009*	0,075±0,003*
	Миометрий	0,215±0,008*	0,318±0,011*	0,110±0,004*
	Периметрий	0,219±0,007*	0,365±0,013*	0,120±0,004*
ПЭ тяжелой степени	Эндометрий	0,183±0,006*	0,310±0,011*	0,061±0,002*
	Миометрий	0,217±0,008*	0,327±0,012*	0,083±0,003*
	Периметрий	0,221±0,007*	0,390±0,014*	0,096±0,003*

Примечание: * $p < 0,05$ (по сравнению с контролем).

При окраске срезов пикрофуксином по ван Гизону строение стенки матки плодов от матерей с ПЭ различной степени тяжести (в сравнении с группой контрольных наблюдений) отличается массивным разрастанием грубой волокнистой соединительной ткани как в собственной пластинке слизистой оболочки, так и в структурах мышечного слоя стенки матки, что приводит к истончению и хаотичному расположению мышечных пучков с нарушением структурной взаимосвязи между ними.

Иммуногистохимическим методом установлено преобладание в структуре соединительной ткани основных компонентов стенки матки коллагенов I и III типов, а также снижение содержания коллагена IV типа. Показатели оптической плотности интенсивности свечения коллагенов в основных компонентах стенки матки плодов исследуемых групп представлены в *таблице 3*.

Структура соединительной ткани основных компонентов стенки матки плодов от матерей, беременность у которых осложнена ПЭ, отличается достоверным усилением синтеза коллагенов I и III типов и снижением продукции коллагена IV типа в сравнении с группой контрольных наблюдений ($p < 0,05$). Изменение коллаген-синтезирующей функции в органах плодов групп сравнения находится в прямой тесной взаимосвязи со степенью тяжести течения ПЭ матери ($r = +0,5$, $p < 0,05$). Так, описанные изменения минимально выражены в матках плодов от матерей с ПЭ легкой степени, максимально – в органах плодов от матерей с тяжелой степенью течения ПЭ.

По данным специализированной литературы, описанные изменения в структуре соединительной ткани основных компонентов стенки матки в дальнейшем онтогенезе могут способствовать нарушению гормональной регуляции репродуктивной системы, что проявится развитием ювенильных маточных кровотечений, первичной олигоменореи, гипоплазии матки и гипоестрогенемии [10, 11]. Преобладание в структуре соединительной ткани молодых, незрелых типов коллагена может быть проявлением дисплазии соединительной ткани в ответ на сосудистые и обменные нарушения, имеющие место при ПЭ [12, 13].

Иммуногистохимическое исследование позволило установить характерные особенности коллаген-синтезирующей функции в основных компонентах стенки матки плодов от матерей, беременность у которых осложнена ПЭ различной степени тяжести. В структуре соединительной ткани слоев стенки матки плодов от матерей с ПЭ отмечено достоверное усиление синтеза коллагенов I и III типов наряду со снижением образования коллагена IV типа. Установлено, что уровень синтеза основных типов коллагена находится в прямой тесной взаимосвязи со степенью тяжести ПЭ.

Выводы

1. Антропометрическим методом установлено достоверное снижение массы тела плодов от матерей с ПЭ в сравнении с таковой у плодов группы контроля.
2. Органометрическое исследование показало достоверное снижение усредненных показателей массы и длины матки плодов групп сравнения по отношению к таковым в группе контрольных наблюдений.
3. Гистологическое строение стенки матки плодов от матерей с ПЭ различной степени тяжести отличается от такового у плодов от здоровых матерей пролиферативной активностью железистого эпителия и массивным разрастанием соединительной ткани как в собственной пластинке слизистой оболочки, так и в структурах мышечного слоя стенки матки.
4. Иммуногистохимически строение соединительной ткани основных компонентов стенки матки плодов от матерей с ПЭ отличается усилением синтеза коллагенов I и III типов наряду со снижением образования коллагена IV типа в сравнении с таковой у плодов группы контроля.
5. Изменение антропометрических и органометрических показателей, а также уровня синтеза коллагенов находится в прямой тесной взаимосвязи со степенью тяжести ПЭ матери. Так, изменения указанных показателей минимально выражены у плодов от матерей с ПЭ легкой степени, максимально – у плодов от матерей с тяжелой степенью ПЭ.
6. Отмеченные особенности строения соединительной ткани слоев стенки матки плодов от матерей, беременность у которых осложнена ПЭ различной степени тяжести, могут быть одним из проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани, что приведет в дальнейшем онтогенезе к функциональной недостаточности стенки матки и развитию бесплодия.



7. Описанные изменения в строении основных структурных компонентов стенки матки плодов от матерей с ПЭ различной степени тяжести могут привести к развитию таких нарушений, как ювенильные маточные кровотечения, первичная олигоменорея, гипоплазия матки и гипоэстрогемия.

Перспективы дальнейших исследований. Установить особенности эндотелин-продуцирующей активности со-

судистого компонента стенки матки плодов от матерей, беременность у которых осложнена ПЭ различной степени тяжести, а также изучить иммуногистохимические особенности синтеза соединительной ткани в яичниках и маточных трубах плодов от матерей с ПЭ различной степени тяжести с установлением характера взаимосвязи между отмеченными изменениями.

Список литературы

1. Знаменская Т.К. Приоритетные направления развития перинатальной службы в Украине / Т.К. Знаменская // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. – 2011. – Т. 1. – №2. – С. 6–11.
2. Башмакова Н.В. Роль прогнозирования интранатальных факторов риска / Н.В. Башмакова, Е.Н. Кравченко, В.Г. Лопушанский // Акушерство и гинекология. – 2008. – №3. – С. 57–61.
3. Апресян С.В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях / С.В. Апресян; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 457 с.
4. Шулько С.С. Впровадження концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги в Україні / С.С. Шулько // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. – 2011. – Т. 1. – №1. – С. 10–16.
5. Белова О. Прогноз розвитку дітей з дуже малою масою тіла при народженні: міжнародний і вітчизняний досвід / О. Белова // Зб. матеріалів XIII медичного конгресу студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 27–29 квітня, 2009 р.). – Тернопіль, 2009. – С. 101.
6. Гистологическая техника / М.Я. Субботин, С.С. Лагучев, Т.Г. Оганесян и др. – М.: Медгиз, 1954. – 167 с.
7. Кошарний В.В. Використання імуногістохімічних методів дослідження в ембріології / В.В. Кошарний, В.Ф. Шаторна // Патологія. – 2009. – Т. 6. – №2. – С. 66–69.
8. Патент на корисну модель «Спосіб кількісного визначення вмісту антигену в біологічних тканинах» u200906730; зареєстровано 2009 р. / Г.І. Губіна-Вакулік, В.Д. Марковський, І.В. Сорокіна та ін.
9. Атраментова Л.А. Статистические методы в биологии / Л.А. Атраментова, О.М. Утевская. – Горловка, 2008. – 247 с.
10. Данкович Н.О. Особливості соматичної захворюваності, розумового, психоемоціонального та фізичного розвитку дівчаток, які народились із затримкою внутрішньоутробного розвитку / Н.О. Данкович // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – №1. – С. 138–140.
11. Клеменов А.В. Дисплазия соединительной ткани и беременность / А.В. Клеменов, О.Н. Ткачева, А.Л. Верткин // Терапевтический архив. – 2004. – №11. – С. 80–83.
12. Назаренко Л.Г. Сполучнотканнинні дисплазії – проблема сучасного акушерства та перинатології / Л.Г. Назаренко, О.В. Неєлова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – №6. – С. 93–96.
13. Охупкіна О.В. Віко-статеві особливості клінічного перебігу диспластичної патології у дітей / О.В. Охупкіна // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Вип. 2. – Т. 1. – С. 147–149.
14. *perynatalna medytsyna*, 2, 6–11. [in Ukrainian].
15. Bashmakova, N. V., Kravchenko, E. N., & Lopushanskij, V. G. (2008). Rol' prognozirovaniya intranatal'nykh faktorov riska [Role predicting intrapartum risk factors]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 3, 57–61. [in Russian].
16. Apresyan, S. V. (2009). *Beremennost' i rody pri e'kstragenital'nykh zabolovaniyakh* [Pregnancy and childbirth at extragenital diseases]. V.E. Radzinsky (Ed.) Moscow: GEOTAR-Media. [in Russian].
17. Shunko, Ye. Ye. (2011). Vprovadzhennia kontseptsii podalshoho rozvytku perynatalnoi dopomohy v Ukraini [The introduction of the concept of further development of perinatal care in Ukraine]. *Neonatologia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna*, 1, 10–16. [in Ukrainian].
18. Belova, O. (2009). Prohnoz rozvytku ditei z duzhe maloiu masoiu tila pry narodzhenni: mizhnarodnyi i vitchyzniani dosvid [Forecast for children with very low birth weight: international and domestic experience] *Proceedings of the 13th Congress of Medical Students and Young Scientists*, (P. 101) Ternopil. [in Ukrainian].
19. Subbotin, M. Ya., Laguchev, S. S., Oganesyana, T. G., et al. (1954). *Gistologicheskaya tehnika* [Histological technique]. Moscow: Medgiz. [in Russian].
20. Kosharnyi, V. V., & Shatorna, V. F. (2009). Vykorystannia imunohistokhimichnykh metodiv doslidzhennia v embriologii [Using immunohistochemical methods of research in embryology]. *Patologiya*, 2, 66–69. [in Ukrainian].
21. Hubina-Vakulik, G. I., Markovskiy, V. D., Sorokina, I. V., Kihtenko, O. V., Kupriyanova, L. S., Sydorenko, R. V. (2009) Patent na korisnyy model «Sposib kilkisnogo viznachennya vmistu antigen in biologichnih tkaniinah» [The method of quantitative determination of antigen content in biological tissues], u200906730. [in Ukrainian].
22. Atramentova, L. A., & Utevskaia, O. M. (2008). *Statisticheskie metody v biologii* [Statistical Methods in Biology]. Gorlovka. [in Ukrainian].
23. Dankovych, N. O. (2004). Osoblyvosti somatychnoi zakhvoriuvanosti, rozumovoho, psykhoemotsionalnoho ta fizychnoiu rozvytku divchatok, yaki narodylis iz zatrymkoiu vnutrishnoutrobnoho rozvytku [Features somatic diseases, mental, and physical development psychoemotsionalnoho girls who were born with intrauterine growth]. *Pediatrica, akusherstvo ta hinekologhiia*, 1, 138–140. [in Ukrainian].
24. Klemenov, A. V., Tkacheva, A. V., & Vertkin, A. L. (2004). Displaziya soedinitel'noj tkani i beremennost' [Connective tissue dysplasia and pregnancy]. *Terapevticheskij arkhiv*, 11, 80–83. [in Russian].
25. Nazarenko, L. G., & Neielova, O. V. (2005). Spoluchnotkanynni dysplazii – problema suchasnogo akusherstva ta perynatologii [Fybrodisplazii – the problem of modern obstetrics and perinatology]. *Pediatrica, akusherstvo ta hinekologhiia*, 6, 93–96. [in Ukrainian].
26. Okhapkina, O. V. (2011). Viko-statevi osoblyvosti klinichnoho perebihu dysplastykozalezhnoi patologii u ditei [Sexual and age features of dysplastic dependent pathology in children]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 2, 147–149. [in Ukrainian].

References

1. Znamenskaya, T. K. (2011). *Prioritetye napravleniya razvitiya perinatal'noj sluzhby v Ukraine* [Development Priorities of perinatal services in Ukraine]. *Neonatologia, khirurgiia ta*

Сведения об авторах:

Марковский В.Д., д. мед. н., профессор, зав. каф. патологической анатомии, Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины.
Куприянова Л.С., к. мед. н., доцент каф. криминалистики, судебной медицины и психиатрии, Харьковский национальный университет внутренних дел МВД Украины, E-mail: lara_kupriyanova@ukr.net.

Дегтярь О.Ю., зав. детским и гинекологическим патологоанатомическим отделением, КУ «Одесское областное патологоанатомическое бюро».

Відомості про авторів:

Марковський В.Д., д. мед. н., професор, зав. каф. патологічної анатомії, Харківський національний медичний університет МОЗ України.
Купріянова Л.С., к. мед. н., доцент каф. криміналістики, судової медицини та психіатрії, Харківський національний університет внутрішніх справ МВС України, E-mail: lara_kupriyanova@ukr.net.

Дегтярь О.Ю., зав. дитячим та гінекологічним патологоанатомічним відділенням, КУ «Одеське обласне патологоанатомічне бюро».

Information about authors:

Markovski V.D., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine.
Kupriyanova L.S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Criminalistics, Forensic Medicine and Psychiatry, Kharkiv National University of Internal Affairs, Ministry of Internal Affairs of Ukraine, E-mail: lara_kupriyanova@ukr.net.

Degtar O.Yu., Head of the Pediatric and Gynecological Pathological Anatomy Department, Communal Organization «ORPAB».

Поступила в редакцию 04.03.2015 г.