

© Е.С. Проценко

УДК 616.36-053.1/.31-092.18-02:618-02:618.3-06:616.155.194.8

Е.С. Проценко

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИНА-1 И ФИБРОНЕКТИНА ПЕЧЕНИ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина (г. Харьков)

Работа выполнена в рамках НИР кафедры патологической анатомии Харьковского национального медицинского университета «Влияние патологии матери на патологическое состояние отдельных систем плода и новорожденного» и в соответствии с национальной программой Украины «Улучшение положения женщин, охрана материнства и детства» (номер гос.регистрации №0195 ИО 2062).

Вступление. На сегодняшний день известно, что эмбриональный период развития наиболее чувствителен к действию внутренних и внешних повреждающих факторов. Железодефицитная анемия (ЖДА) у беременных по данным ВОЗ развивается у 21-80% случаев и является ведущим фактором развития фетоплацентарной недостаточности [3, 6]. Функциональные нарушения у плодов и новорожденных от матерей, беременность которых протекала на фоне ЖДА, зачастую включают повреждение и гепатобилиарной системы [1]. Следует отметить, что формирование печени в антенатальном периоде предопределяет не только развитие адаптационных механизмов в постнатальном периоде, но может стать основой для развития дальнейшей гепатоцеллюлярной патологии детей и взрослых [2, 5]. В отечественной и зарубежной научной литературе часто встречается мнение, что материнская ЖДА вызывает эндотелиальную дисфункцию в организме плода, при которой нарушается продукция эндотелиальных факторов, таких как эндотелин-1 (ЭТ-1) и фибронектин (ФН) [4]. Фибронектин синтезируется преимущественно в печени и клетках ретикуло-эндотелиальной системы и, в качестве компонента межклеточного матрикса (его нерастворимой формы), способствует адгезии между клетками и основным веществом соединительной ткани [8]. ЭТ-1 является мощным вазоконстриктором, который секретируется эндотелиальными клетками и основными активаторами его синтеза являются гипоксия, ишемия, острый стресс [7]. На сегодняшний день остается не изученным морфофункциональное состояние этих двух эндотелиальных факторов в печени плодов и новорожденных от матерей с ЖДА.

Цель исследования – выявить иммуногистохимические особенности эндотелина-1 и фибронектина печени плодов и новорожденных от матерей с железодефицитной анемией различной степени тяжести.

Объект и методы исследования. Данное исследование основано на изучении печени плодов и новорожденных детей, рожденных от матерей, беременность которых была осложнена ЖДА. В зависимости от степени тяжести материнской ЖДА весь исследуемый материал был разделен на следующие исследуемые группы: А₁ – новорожденные от матерей с ЖДА легкой степени тяжести (18 случаев наблюдения), А₂ – новорожденные от матерей с ЖДА средней степени тяжести (26 случаев наблюдения), А₃ – новорожденные от матерей с ЖДА тяжелой степени тяжести (27 случаев наблюдения). Группу контроля (К) составили новорожденные, выношенные в условиях физиологически протекавшей беременности и погибшие в результате острого нарушения маточно-плацентарного и пуповинного кровообращения (22 случая).

Постановка иммуногистохимической реакции осуществлялась по стандартному протоколу с использованием моноклональных антител к фибронектину и эндотелину-1 и системы визуализации. Использованы положительные и отрицательные контроли. Получены микрофотографии образцов ткани на увеличении 200 × с помощью микроскопа и цифровой камеры. Фотосъемку проводили после настройки освещения по Келлеру с полным закрытием апертурной диафрагмы при поднятом конденсоре. Дальнейшее количественное исследование проводили с помощью компьютерного анализа изображения. Распространенность экспрессии исследуемых маркеров оценивалась по показателю относительной площади кадра (отношение площади занятой иммунопозитивными структурами к общей площади кадра, %), а интенсивность экспрессии – по показателю оптической плотности (А), который рассчитывался по формуле: $A = - \ln(I / I_0)$, где I – интенсивность светового потока, прошедшего через слой светопоглощающего вещества в области локализации иммунопозитивных структур; I₀ – интенсивность падающего светового потока (интенсивность светового потока, прошедшего через иммунопозитивные участки цитоплазмы). Оптическую плотность измеряли при разных длинах волн для выбора оптимальной длины волны для лучшей разницы иммунопозитивных и имунонегативных структур, а также иммунопозитивных структур различной интенсивности окраски. Статистическую обработку данных проводили с использованием методов

Показатели оптической плотности иммуногистохимических реакций в печени плодов и новорожденных от матерей с ЖДА (усл. ед. опт. пл)

Показатель	Контроль	Группа А ₁	Группа А ₂	Группа А ₃
Оптическая плотность свечения ЭТ-1	1,123±0,03	1,111±0,04 ^{''}	1,125±0,05	1,212±0,02 ^{*''''}
Оптическая плотность свечения фибронектина	2,002±0,02	2,011±0,06 ^{''}	2,026±0,01	2,099±0,03 ^{*''''}

Примечание: * P<0,05 по сравнению с аналогичными показателями группы контроля К; ^{''} P<0,05 по сравнению с аналогичным показателем группы А₁; ^{''''} P<0,05 по сравнению с аналогичным показателем группы А₂.

описательной статистики. Для оценки межгрупповых различий применили t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса и медианный тест. При сравнении частотных величин использовали χ²-критерий Пирсона и двусторонний точный критерий Фишера. Зависимость между количественными признаками оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Статистическую обработку выполняли с использованием программы Statistica for Windows 60.

Результаты исследований и их обсуждение.

Анализируя показатели оптической плотности иммуногистохимических реакций в печени плодов и новорожденных от матерей с ЖДА (табл.) можно отметить тот факт, что оптическая плотность фибронектина имеет тенденцию к увеличению начиная с легкой степени материнской ЖДА к тяжелой, причем разница с группой контроля в последней является достоверной. Учитывая морфологические изменения в ткани печени плодов и новорожденных от матерей с ЖДА, которые мы исследовали ранее в наших работах [5], мы приходим к выводу, что степень тяжести гипоксии, которая сопровождает материнскую ЖДА напрямую связана с интенсивностью склеротических изменений в ткани печени и жировой дистрофии гепатоцитов, и, соответственно, оптической плотностью фибронектина, который принимает участие в формировании соединительнотканного матрикса. Таким образом, чем тяжелее материнская гипоксия при ЖДА, тем выше оптическая плотность фибронектина и процентное содержание соединительной ткани в печени плодов и новорожденных и, соответственно, ниже процентное содержание паренхиматозного компонента, что ухудшает постнатальную функциональность печени и приводит к ряду метаболических расстройств в организме.

Анализируя показатели оптической плотности иммуногистохимических реакций в печени плодов и новорожденных от матерей с ЖДА (табл.) можно отметить тот факт, что экспрессия ЭТ-1 в сосудах печени плодов и новорожденных достоверно повышена только при тяжелой материнской ЖДА. Учитывая тот факт, что ЭТ-1 является вазоконстриктором и одним из активаторов его секреции и синтеза является гипоксия, повышение уровня экспрессии

ЭТ-1 мы расцениваем как компенсаторное проявление организма на гипоксию. Однако, в данном случае, имеет место развитие порочного круга по отношению к ткани печени плодов и новорожденных, поскольку постоянная вазоконстрикция приводит к уменьшению объема притекаемой оксигенированной крови в печень и усугубляет уровень фоновой гипоксии, уже имеющей место при материнской ЖДА. Таким образом, высокий уровень экспрессии ЭТ-1 в сосудах печени плодов и новорожденных от матерей с ЖДА следует рассматривать с одной стороны, как маркер уровня материнской гипоксии, так и как прогностически неблагоприятный признак, указывающий на степень повреждения тканей печени плодов и новорожденных и нарушения ее функциональности.

Таким образом, клиницистам следует учитывать степень тяжести материнской ЖДА и развивающийся уровень повреждения тканей печени плодов и новорожденных и проводить соответствующую коррекционную терапию, чтобы в постнатальном периоде и в периоде роста и развития ребенка избежать адаптационных осложнений и повысить качество жизни таких пациентов.

Выводы.

1. ЭТ-1 и фибронектин, как маркеры эндотелиальной дисфункции, указывают на наличие тяжести гипоксии плода при материнской ЖДА.
2. Повышение уровня ЭТ-1 и фибронектина приводит к метаболическим нарушениям в гепатоцитах и развитию склеротических изменений в ткани печени плодов и новорожденных от матерей с тяжелой степенью ЖДА.
3. Чем тяжелее материнская гипоксия при ЖДА, тем выше оптическая плотность фибронектина в ткани печени плодов и новорожденных.
4. Чем тяжелее материнская гипоксия при ЖДА, тем выше оптическая плотность ЭТ-1 в ткани печени плодов и новорожденных.

Перспективы дальнейших исследований.

Перспективным является изучение иммуногистохимических особенностей эндотелина-1 и фибронектина в печени плодов и новорожденных, рожденных от матерей с преэклампсией различной степени тяжести.

Список литературы

1. Аркадьева Г.В. Диагностика и лечение железодефицитных анемий : учебно-методическое пособие / Г.В. Аркадьева. – М., 1999. – 58 с.
2. Коноводова Е.Н. Диагностика и принципы лечения железодефицитных состояний у беременных / Е.Н. Коноводова // Гинекология. – 2003. – Т 5, № 6. – С. 258-260.
3. Петросьянц Э.А. Анемия как фактор формирования гестоза. Текст. / Э.А. Петросьянц // Вестник Российской ассоциации акушеров- гинекологов. -2001. - № 2. - С. 23-26.
4. Себко Т.В. Фибронектин и беременность / Т.В. Себко, В.А. Алиев // Вестн. АМН СССР. 1991. - № 2. - С. 46-49.
5. Сорокина И.В. Морфологические особенности печени плодов от матерей с железодефицитной анемией / И.В. Сорокина, Е.С. Проценко // Запорожск. мед. журн. – 2007. - № 3. – С. 27-30.
6. Nynke B. Anaemia and micronutrient deficiencies / B. Nynke // Brit.Med.Bull. – 2003. - Vol. 67. - P. 149-160.
7. Willey K.E. Nitric oxide-medulation of the endothelin-1 signaling pathway in the human cardiovascular system / K.E. Willey, A.P. Davenport // Brit. J. Pharmacology. – 2001. – Vol. 132. – P. 213-220.
8. Yong Mao. Fibronectin fibrillogenesis, a cell-mediated matrix assembly process / Yong Mao, Jean E. Schwarzbauer. // Matrix Biology. – 2005. - Vol. 24. – P. 389-399.

УДК 616.36-053.1/.31-092.18-02:618-02:618.3-06:616.155.194.8

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИНА-1 И ФИБРОНЕКТИНА ПЕЧЕНИ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

Проценко Е.С.

Резюме. Изучены иммуногистохимические особенностей эндотелина-1 и фибронектина в печени плодов и новорожденных, рожденных от матерей с железодефицитной анемией различной степени тяжести. ЭТ-1 и фибронектин, как маркеры эндотелиальной дисфункции, указывают на наличие тяжести гипоксии плода при материнской ЖДА. Повышение уровня ЭТ-1 и фибронектина приводит к метаболическим нарушениям в гепатоцитах и развитию склеротических изменений в ткани печени плодов и новорожденных от матерей с тяжелой степенью ЖДА.

Ключевые слова: печень, эндотелин-1, фибронектин, новорожденный, плод, железодефицитная анемия.

УДК 616.36-053.1/.31-092.18-02:618-02:618.3-06:616.155.194.8

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОТЕЛІНУ-1 ТА ФІБРОНЕКТИНУ ПЕЧІНКИ ПЛОДІВ І НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІДМАТЕРІВ ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЮ АНЕМІЄЮ

Проценко О.С.

Резюме. Вивчено імуногістохімічні особливості ендотеліну-1 і фібронектину в печінці плодів і новонароджених від матерів із залізодефіцитною анемією різного ступеня тяжкості. ЕТ-1 і фібронектин, як маркери ендотеліальної дисфункції, вказують на наявність тяжкості гіпоксії плоду при материнській ЗДА. Підвищення рівня ЕТ-1 і фібронектину призводить до метаболічних порушень в гепатоцитах та розвитку склеротичних змін в тканині печінки плодів і новонароджених від матерів з важким ступенем ЗДА.

Ключові слова: печінка, ендотелін-1, фібронектин, новонароджений, плід, залізодефіцитна анемія.

UDC 616.36-053.1/.31-092.18-02:618-02:618.3-06:616.155.194.8

Immunohistochemical Features Of Endothelin-1 And Fibronectin In The Liver Of Fetuses And Infants Born To Mothers With Iron Deficiency Anemia

Protzenko E.S.

Summary. Studied the immunohistochemical features of endothelin-1 and fibronectin in the liver of fetuses and infants born to mothers with iron deficiency anemia of varying severity. ET-1 and fibronectin as markers of endothelial dysfunction, indicate the presence of the severity of fetal hypoxia with maternal IDA. Increased ET-1 and fibronectin leads to metabolic disturbances in hepatocytes and the development of sclerotic changes in the liver of fetuses and newborns of mothers with severe IDA.

Key words: liver, endothelin-1, fibronectin, newborn, fetus, iron deficiency anemia.

Стаття надійшла 4.05.2012 р.

Рецензент – проф. Скрипнік І.М.