

И.В. Сорокина¹, С.А. Шерстюк², Н.А. Ремнева²

Влияние ВИЧ-инфекции матери на состояние сосудистого русла щитовидной железы плода

¹Харьковский национальный медицинский университет,²Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина**Ключевые слова:** щитовидная железа, ВИЧ-инфекция, плод.

С целью выявления влияния ВИЧ-инфекции матери на состояние сосудистого русла щитовидной железы плода проведено гистологическое, морфометрическое и иммуногистохимическое исследование, благодаря которому выявлены увеличение интенсивности свечения коллагена IV типа в базальных мембранах капилляров и артериол, дистрофические изменения эндотелиоцитов и уменьшение экспрессии эндотелина-1, что может быть следствием хронической внутриутробной гипоксии.

Вплив ВІЛ-інфекції матері на стан судинного русла щитоподібної залози плода

I.V. Sorokina, S.A. Sherstyuk, N.O. Remnyova

З метою виявлення впливу ВІЛ-інфекції матері на стан судинного русла щитоподібної залози плода проведено гістологічне, морфометричне та імуногістохімічне дослідження, завдяки якому виявлено збільшення інтенсивності світіння колагену IV типу в базальних мембранах капілярів та артеріол, дистрофічні зміни ендотеліоцитів та зменшення експресії ендотеліну-1, що, можливо, є наслідком впливу хронічної внутрішньоутробної гіпоксії.

Ключові слова: щитоподібна залоза, ВІЛ-інфекція, плід.**Патологія.** – 2011. – Т.8, №2. – С. 40–42

Influence of mother HIV-infection on the condition of vascular bed of fetus thyroid gland

I.V. Sorokina, S.A. Sherstyuk, N.O. Remnyova

For the purpose of revealing of influence of a HIV-infection of mother on a condition of vascular bed of fetus thyroid gland, histologic, morphometric and immunohistochemical studies were done thanks to which the increase in intensity of a luminescence of IV type collagen in basal membranes of capillaries and arterioles, dystrophic changes of endotheliocytes and reduction of expression of endothelin-1 are revealed that may be consequences of a chronic pre-natal hypoxemia.

Key words: thyroid gland, HIV-infection, fetus.**Pathologia.** 2011; 8(3): 40–42

Особенностью современного этапа пандемии ВИЧ-инфекции в Украине является существенное увеличение количества случаев инфицирования ВИЧ женщин репродуктивного возраста и беременных [8]. Дети, выношенные и рожденные ВИЧ-инфицированными матерями, безусловно, испытывают влияние материнской ВИЧ-инфекции на этапах своего развития. Некоторые системы организма плода, подверженного внутриутробному воздействию ВИЧ-инфекции матери, изучены и описаны в доступной специализированной литературе [12], однако упоминаний об изменениях в эндокринной системе найти не удалось. Известно, что эндокринная система в целом и щитовидная железа в частности обеспечивают гомеостаз и являются координатором адаптационных процессов в организме человека [10]. Функциональное состояние органа напрямую зависит от состояния его сосудистого русла [5]. Исследований, посвященных влиянию ВИЧ-инфекции матери на состояние сосудистого русла щитовидной железы плода, не проводилось.

Цель работы

Выявление влияния ВИЧ-инфекции матери на состояние сосудистого русла щитовидной железы плода.

Исследование проводится в рамках научно-исследовательской работы «Патоморфологические особенности формирования плода и новорожденного под влиянием патологии матери» (№ государственной регистрации 0110U001805).

Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили плоды от ВИЧ-инфицированных матерей. Материал собирали в период с 1998 по 2010 г., предоставлен для изучения Одесским патологоанатомическим бюро. В исследуемую группу отобраны 22 плода от матерей с серологически подтвержденной ВИЧ-инфекцией. Для получения достоверных данных материал подбирали тщательно. Ни в одном из этих наблюдений не зарегистрированы оппортунистические заболевания. Плоды погибли вследствие острого нарушения пуповинно-плацентарного кровообращения (отслойка плаценты, обвитие пуповины вокруг различных частей тела плода) и родовой травмы. Группу контроля составили мертворожденные от здоровых матерей (10 случаев). Причиной смерти плодов группы контроля было острое нарушение пуповинно-плацентарного кровообращения и родовая травма. Срок гестации плодов – в пределах 36–40 недель.

Щитовидные железы измеряли и взвешивали. Вырезали кусочки, которые после фиксации в 10% растворе нейтрального формалина и проводки по спиртам возрастающей концентрации, заливали в целлоидин – парафин. Изготавливали серийные срезы. На препаратах, окрашенных гематоксилином-эозином, с использованием линейки Г.Г. Автандилова, определяли толщину основных компонентов стенки сосуда.

Имуногистохимическое исследование производили с использованием непрямого метода Кунса в модификации

М. Brosnan (1979) [2]. Коллаген IV типа и эндотелин-1, выявляли с помощью МКА к коллагену IV типа и эндотелину-1 фирмы Chemicon international (a Serological company).

Комплекс гистологических и морфометрических исследований проводили на микроскопе Olympus BX-41 с использованием программ Olympus DP-Soft [7].

Иммуногистохимическое исследование проводили в люминесцентном микроскопе «Axioskop 40» с использованием программного обеспечения Biostat.exe.

Оптическую плотность иммунофлюоресценции определяли по методу Г.И. Губиной-Вакулик и соавторов (Г.И. Губина-Вакулик, І.В. Сорокіна, В.Д. Марковський, Л.С. Купріянова, Р.В. Сидоренко «Спосіб кількісного визначення вмісту антигену в біологічних тканинах». Патент на корисну модель № 46489 G01N 33/00, 24.12.2009. Бюл. №4).

Определение показателя ядерно-цитоплазматического индекса (ЯЦИ) эндотелиальных клеток выполняли по формуле: $ЯЦИ = Яв / Цв$.

Все цифровые данные обрабатывали методами математической статистики с использованием вариационного и альтернативного анализа [3,7]. При использовании методов альтернативной и вариационной статистики вычисляли среднюю арифметическую степень дисперсии, среднеквадратическое отклонение, среднюю ошибку разницы, вероятность различия. Вероятность различия между двумя средними при малых выборках определяли по таблице Стьюдента с соблюдением условия $(n_1 + n_2 - 2)$ [11]. При определении степени вероятности допускали точность $p < 0,05$, что, как известно, соответствует $P > 95,0\%$.

Результаты и их обсуждение

Сосудистая сеть щитовидных желез плодов группы контроля представлена преимущественно капиллярами, артериолами и венами. Кровеносные сосуды имели хорошо выраженный просвет и четкие базальные мембраны. Цитоплазма эндотелиоцитов была умеренно эозинофильной. Средний диаметр эндотелиоцитов группы контроля составлял $4,21 \pm 0,03$ мкм, диаметр их ядер – $2,61 \pm 0,01$ мкм, ядерно-цитоплазматический индекс (ЯЦИ) в среднем равнялся $0,62 \pm 0,02$. Оптическая плотность иммунофлюоресценции эндотелин-1 в капиллярах и артериолах составила $0,98 \pm 0,04$ (усл. ед. св.) (рис. 1).

Благодаря применению маркера к коллагену IV типа удалось визуализировать субэндотелиальные базальные мембраны, имеющие вид тонких, неравномерно иммунофлюоресцирующих структур (рис. 2). Интенсивность свечения коллагена IV в группе контроля равна $2,87 \pm 0,17$ (усл. ед. св.). Относительный объем стромы и сосудов в щитовидных железах контрольной группы составил $15,79 \pm 1,25\%$ и $6,75 \pm 0,95\%$ соответственно.

Кровеносные сосуды щитовидных желез мертворожденных от ВИЧ-инфицированных матерей характеризовались нарушением кровообращения в виде дилатации и выраженного полнокровия. Эндотелий местами десквамирован, ядра веретенообразной формы, диаметром $3,12 \pm 0,02$ мкм, гиперхромные, с явлениями пикноза и рексиса. Средний диаметр эндотелиоцитов равен $4,42 \pm 0,01$ мкм. В цитоплазме эндотелиоцитов визуализировались зернистые структуры, окрашиваю-

щиеся эозином. Ядерно-цитоплазматический индекс составлял $0,70 \pm 0,03$. Оптическая плотность иммунофлюоресценции эндотелина-1 стенками капилляров и артериол равна $0,43 \pm 0,03$ (усл. ед. св.), что достоверно ниже контрольной группы ($p < 0,05$) (рис. 3).

Использование иммуногистохимического маркера коллаген IV позволило выявить утолщенные, неравномерно окрашенные базальные мембраны, с размытыми контурами, интенсивность свечения которых составила $5,74 \pm 0,45$ (усл. ед. св.) (рис. 4). В крупных сосудах артериального типа при окрашивании по ван Гизон отмечено усиление фуксинофилии в периваскулярной соединительной ткани. В сосудах микроциркуляторного русла наблюдали стаз, сладж-феномен и микротромбоз. Относительный объем стромы и сосудов в щитовидных железах мертворожденных от ВИЧ инфицированных матерей составили $27,02 \pm 1,13\%$ и $4,15 \pm 0,75\%$ соответственно.

Известно, что коллаген IV типа является одним из составляющих компонентов базальных сосудистых мембран, роль которого заключается в стабилизации базальных мембран, обеспечении нормальной трофики эндотелиоцитов и регуляция процесса миграции клеточных элементов через базальные мембраны [6,14].

По данным научной литературы также известно, что чрезмерно повышенное накопление коллагена IV типа, приводит к т.н. «огрубению» базальных мембран, что влечет за собой как изменение сосудистой проницаемости, так и изменение структуры и функции эндотелиоцитов, расположенных на этих мембранах [14].

В настоящее время известно о многогранном влиянии эндотелинов на сосудистую стенку, периваскулярные структуры и др. [4]. Доказано, что повышенная концентрация эндотелина-1 тормозит процессы синтеза коллагена в синовиальных оболочках [9,13]. Нельзя исключить подобное влияние эндотелина-1 и на синтез коллагена базальных мембран. В сосудистой стенке щитовидных желез, мертворожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, зарегистрировано уменьшение экспрессии эндотелина-1 и увеличение содержания коллагена IV типа в базальных мембранах, что, по-видимому, указывает на их взаимосвязь.

Эндотелин-1 секретируется, в основном, эндотелиальными клетками и выполняет ряд функций. Известно о его сосудосуживающем действии, также признана его роль в хемотаксисе, регуляции митогенеза, пролиферации и дифференцировки эпителиальных и паренхиматозных клеток, регуляции электролитно-водного баланса [4]. Следовательно, в щитовидных железах мертворожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, где наблюдали значительное уменьшение экспрессии эндотелина-1, возможно связанное с истощением функциональной активности эндотелиоцитов, будут уменьшены перечисленные эффекты эндотелина-1. Подобное нарушение эндотелин-продуцирующей активности также выявлено при сахарном диабете и ишемической болезни сердца [1,4].

Таким образом, в сосудах щитовидных желез мертворожденных от ВИЧ-инфицированных матерей наблюдали стимуляцию коллагенообразования IV типа, на что указывает увеличение интенсивности свечения коллагена IV типа, в базальных мембранах капилляров и артериол. Утолщение базальных мембран привело к развитию метаболических нарушений в эндотелиоцитах, таких как дистрофия, некроз (в ядрах кариопикноз и кариорексис) и десквамация. Уменьшение количества эндотелиоцитов, способных экспрессировать рецепторы к эндотелину-1, привело к его дефициту.

Пусковым механизмом в развитии склеротических изменений сосудов щитовидной железы мертворожденных от ВИЧ-инфицированных матерей по-видимому, явилась хроническая гипоксия плода вследствие выявленного плацентита.

Выводы

Сосудистая стенка щитовидной железы мертворожденных от ВИЧ-инфицированных матерей имела признаки склероза, обусловленного хронической гипоксией плода.

Утолщение базальных мембран привело к развитию метаболических нарушений, в эндотелиоцитах сосудов щитовидной железы плодов от ВИЧ-инфицированных матерей, проявившихся выраженными альтеративными изменениями.

Уменьшение экспрессии эндотелина-1 обусловлено уменьшением количества эндотелиоцитов, способных экспрессировать рецепторы к эндотелину-1.

Перспективным является изучение влияния ВИЧ-инфекции матери на состояние сосудистого русла различных органов эндокринной системы плода.

Литература

1. *Абрагамович О.О.* Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця / Абрагамович О.О., Файник А.Ф., Нечай О.В. та ін. // Укр. кардіол. журн. – 2007. – №4. – С. 81–87.
2. *Атраментова Л.А.* Статистические методы в биологии / Атраментова Л.А., Лутевская О.М. – Горловка, 2008. – 247 с.
3. *Боровиков В.П.* Программа STATISTICA для студентов и инженеров / В.П. Боровиков. – М.: КомпьютерПресс, 2001. – 301 с.
4. *Ватутин Н.Т.* Эндотелины и сердечно-сосудистая патология / Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Демидова А.Л. // Укр. кардіол. журн. – 2006. – №1. – С. 101–106.
5. *Глумова В.А.* Эмбриональный и постнатальный гистогенез glandula thyroidea человека / Глумова В.А., Черенков И.А., Глумов В.Я. // Астраханский медицинский журнал. – 2007. – №2. – С. 56.
6. *Кисляк О.А.* Состояние сосудистой стенки у подростков с метаболическим синдромом / Кисляк О.А., Петрова Е.В. // Педиатрия. – 2006. – №2. – С. 23–28.
7. *Лапач С.К.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.К., Чубенко А.В., Бабич П.Н. – К.: МОРИОН, 2001. – С. 144–155.
8. *Марциновская В.А.* Эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, в Украине / Марциновская В.А. // Український медичний часопис. – 2006. – №1. – С. 109–113.
9. *Николаев К.Ю.* Дисплазия соединительной ткани и полиорганная патология у детей школьного возраста / Николаев К.Ю., Отева Э.А., Николаева А.А., Гичева И.М. // Педиатрия. – 2006. – №2. – С. 87–92;
10. *Провоторов В.М.* Тиреоидные гормоны и нетиреоидная патология / Провоторов В.М., Грекова Т.И., Будневский А.В. // Росс. мед. журнал. – 2002. – №5. – С. 30–33.
11. *Сергиенко В.И.* Математическая статистика в клинических исследованиях / Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. – 256 с.
12. *Сорокина И.В.* Инфекции XXI века / Сорокина И.В., Шерстюк С.О. – Харьков: СПД ФЛ Михайлов Г.Г., 2008. – 256 с.
13. *Утц И.А.* Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей / Утц И.А., Городкова Е.Н. // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, №2. – С. 117–119.
14. *Чуріліна А.В.* Біохімічні критерії дисплазії сполучної тканини за деяких патологічних станів / Чуріліна А.В., Арбузова С.Б., Москалюк О.М., Чала Л.Ф. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – №2. – С. 25–28.

Сведения об авторах:

Сорокина И.В., д. мед. н., профессор каф. патоморфологии ХНМУ.

Шерстюк С.А., к. мед. н., доцент каф. общей и клинической патологии медицинского факультета ХНУ им. В.Н. Каразина.

Ремнева Н.А., к. мед. н., доцент каф. общей и клинической патологии медицинского факультета ХНУ им. В.Н. Каразина.

Адрес для переписки:

Шерстюк Сергей Алексеевич, г. Харьков, ул. Академика Павлова, д. 142/Г, кв. 28.

Телефон: (050) 133 08 52.

E-mail: Sherstyuk-sergey@rambler.ru

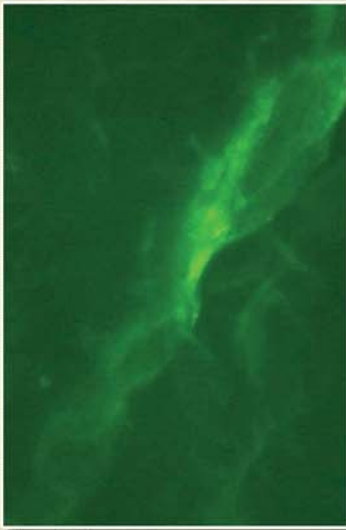


Рис. 1. Неравномерное свечение коллагена IV типа в базальной мембране артериолы щитовидной железы мертворожденного группы контроля. Непрямой метод Кунса с МКА к коллагену IV типа, x600.

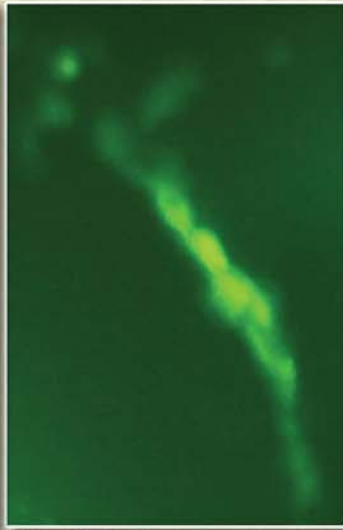


Рис. 2. Яркое свечение коллагена IV типа в базальной мембране артериолы щитовидной железы мертворожденного от ВИЧ-инфицированной матери. Непрямой метод Кунса с МКА к коллагену IV типа, x600.

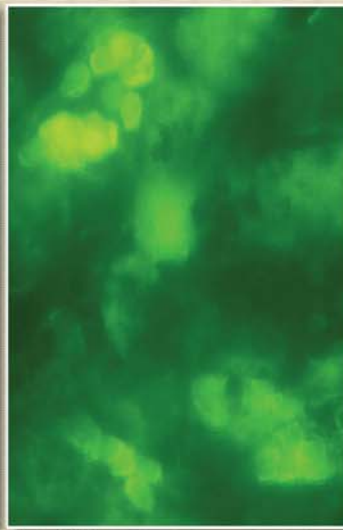


Рис. 3. Многочисленные ярко-флуоресцирующие эндотелиоциты, экспрессирующие рецепторы к эндотелину-1 в сосудах щитовидной железы мертворожденного группы контроля. Непрямой метод Кунса с МКА к эндотелину-1, x400.

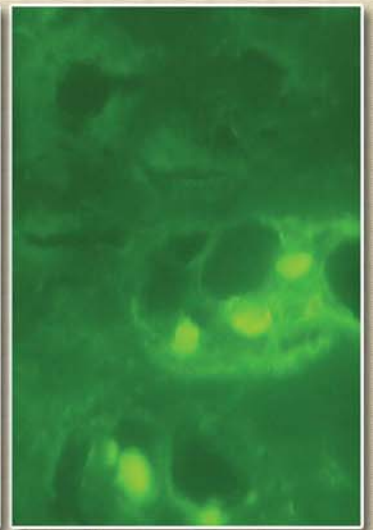


Рис. 4. Единичные эндотелиоциты, экспрессирующие рецепторы к эндотелину-1 в сосудах щитовидной железы мертворожденного от ВИЧ-инфицированной матери. Непрямой метод Кунса с МКА к эндотелину-1, x400.

(Рис. 1–4 к статье И.В. Сорокиной, С.А. Шерстюка, Н.А. Ремневой «Влияние ВИЧ-инфекции матери на состояние сосудистого русла щитовидной железы плода», с. 40–42)



Рис. 1. HCV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит у хворой Т., 49 років.

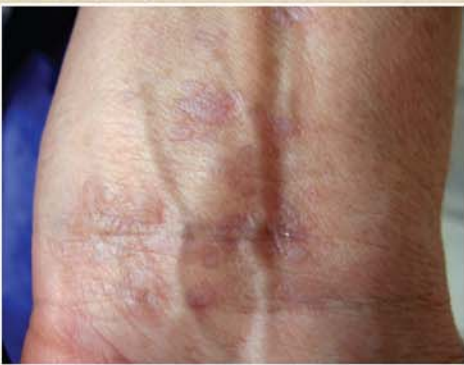


Рис. 2. HCV-ассоциированный красный плоский лишай у хворой К., 57 років.

(Рис. 1–2 до статті Ю.Ю. Рябокня «Клінічна характеристика позапечінкових проявів у хворих на хронічний гепатит С», с. 43–44)

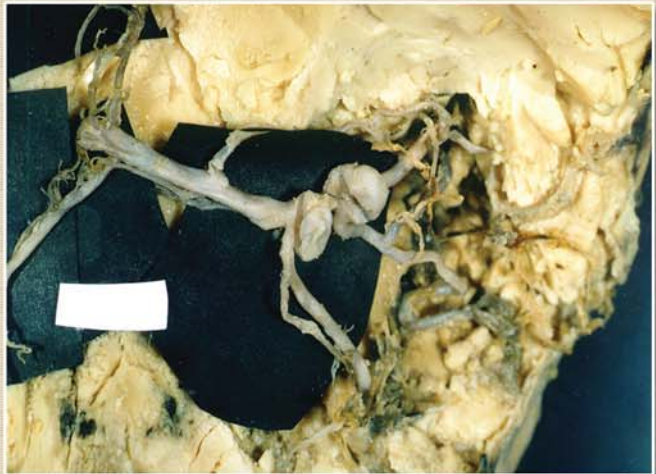


Рис. 1. Множинні АА М2-сегмента СМА ліворуч. Розрив АА і формуванням інсульт-гематоми в лівій задньо-лобово-скронево-острівцевій ділянці. Макропрепарат.



Рис. 2. Розрив АВМ черв'яка мозочка. Конгломерат патологічно сформованих судин різного діаметру та типу будови. Макропрепарат.

(Рис. 1–2 до статті С.О. Руденко, М.І. Шамаєва, В.П. Сільченко, Т.А. Малишевої, С.А. Андрєєва «Причини і наслідки ГПМК і характеристика легеневих ускладнень (морфогенез і танатогенез)», с.45–50)