

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

КАЛУЖИНА ОКСАНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.131/.132-053.13/.31-091:618.3-06:616.8-009.24(043.3)

**ПАТОЛОГІЧНА АНАТОМІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ТА АОРТИ У
ПЛОДІВ ТА НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ З УСКЛАДНЕНОЮ
ВАГІТНІСТЮ**

14.03.02 – патологічна анатомія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Марковський Володимир Дмитрович,

доктор медичних наук, професор

Харків 2015

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	13
1.1 Розвиток та морфофункціональні особливості легеневої артерії та аорти плодів та новонароджених.....	13
1.2 Зміна морфофункціонального стану легеневої артерії та аорти плодів і новонароджених під впливом негативних факторів перебігу вагітності та патології матері.....	32
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	49
2.1 Загальна характеристика спостережень.....	49
2.2 Методи дослідження легеневої артерії та аорти.....	54
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ АРХІВНОГО МАТЕРІАЛУ.....	58
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ КЛІНІЧНОГО МАТЕРІАЛУ.....	70
4.1 Статистичний аналіз даних історій пологів і протоколів аутопсій плодів та новонароджених.....	70
4.1.1 Статистичний аналіз даних історій пологів і протоколів аутопсій плодів та новонароджених групи порівняння.....	70
4.1.2 Статистичний аналіз даних історій пологів і протоколів аутопсій плодів та новонароджених від матерів, вагітність яких ускладнилась прееклампсією різного ступеня тяжкості.....	74
4.2 Морфологічна характеристика легеневої артерії у плодів та новонароджених від матерів з прееклампсією різного ступеня тяжкості.....	79
4.2.1 Морфологічний стан легеневої артерії у плодів та новонароджених групи порівняння.....	79
4.2.2 Патоморфологічні особливості легеневої артерії у плодів та новонароджених від матерів з прееклампсією різного ступеня тяжкості.....	83

4.3 Морфологічна характеристика аорти у плодів та новонароджених від матерів з преекламписією різного ступеня тяжкості.....	94
4.3.1 Морфологічний стан аорти у плодів та новонароджених групи порівняння.....	94
4.3.2 Патоморфологічні особливості аорти у плодів та новонароджених від матерів з преекламписією різного ступеня тяжкості.....	99
РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МАТЕРІАЛУ	110
5.1 Морфологічна характеристика легеневої артерії у плодів та новонароджених під впливом хронічної внутрішньоутробної гіпоксії.....	110
5.1.1 Морфологічний стан легеневої артерії у плодів та новонароджених від матерів з фізіологічною вагітністю (група контролю).....	110
5.1.2 Патоморфологічні особливості легеневої артерії у плодів та новонароджених під впливом хронічної внутрішньоутробної гіпоксії.....	114
5.2 Морфологічна характеристика аорти у плодів та новонароджених під впливом хронічної внутрішньоутробної гіпоксії.....	118
5.2.1 Морфологічний стан аорти у плодів та новонароджених від матерів з фізіологічною вагітністю (група контролю).....	118
5.2.2 Патоморфологічні особливості аорти у плодів та новонароджених під впливом хронічної внутрішньоутробної гіпоксії.....	122
РОЗДІЛ 6. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	126
ВИСНОВКИ.....	150
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	152
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	153

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГП – група порівняння

К_е – контрольна група експериментального матеріалу

ЛА – легенева артерія

МКА_т – моноклональні антитіла

ПЕ – прееклампсія

Ум. од.св. – умовні одиниці світіння

ХВГ – хронічна внутрішньоутробна гіпоксія

NO – оксид азоту

VEGF – фактор росту ендотелію судин

ВСТУП

Актуальність теми. Рівні малюкової, неонатальної та перинатальної смертності найбільш об'єктивно відображають стан здоров'я населення, соціально-економічний розвиток суспільства та системи охорони здоров'я. Багато факторів визначають здоров'я новонародженої дитини [1, 2]. Зниження показників материнської та дитячої смертності є однією з пріоритетних цілей розвитку тисячоліття, визначених ООН [2]. Останні 20 років у нашій країні спостерігається стійка тенденція до зниження смертності дітей першого року життя (зниження більше ніж у 2,5 раза), проте вона є у 2–3 рази вищою порівняно з такою в країнах Європейського Союзу (ЕС) [1]. Материнська смертність в Україні зростає, перевищуючи в 4 рази ці показники в ЄС. Смерть новонароджених у більшості випадків обумовлена причинами перинатального періоду, а материнські та плодові втрати значною мірою спричиняє соматична патологія в жінок [2].

Сьогодні відомо про можливість прогнозування різноманітних недуг, що розвиваються в постнатальному періоді в дітей, матері яких мали ту чи іншу патологію під час вагітності [3].

Актуальність вивчення прееклампсії (ПЕ) та її впливу на плід та новонародженого, безумовно, не викликає сумнівів, про що свідчать роботи численних вітчизняних та іноземних авторів [4–14, 162, 163]. За результатами Іванова І.І. і соавт. (2012), серед усіх ускладнень вагітності на питому вагу вищезазначеної нозології припадає від 10,1 % до 20 %, та в 21,3 % і 12,1 % випадків відповідно вона є причиною материнської та перинатальної смертності. Дана патологія протягом останнього десятиріччя посідає переважно 4–5–е місце у структурі причин материнської смертності [5]. Це ускладнення вагітності є

причиною перинатальної смертності (від 10 до 30 %) та перинатальної захворюваності (від 463 до 780 %) [15–17]. Деякі автори відмічають на зменшення кількості ПЕ на тлі зростання її тяжких форм практично в 2 рази [5]. Дослідження, проведені Шаряповой О.Ш. (2008), виявили, що в дітей при тяжкій формі ПЕ матері в антенатальному періоді найчастіше виникає хронічна гіпоксія (41,8 %), затримка росту (29,1 %) та їх поєднання, у постнатальному періоді – недоношеність (43,5 %), респіраторний дистрес-синдром (23,3 %), асфіксія (20,9 %), церебральні ураження центральної нервової системи легкого, середнього (38,3 %) та тяжкого ступенів (1,4 %) [16]. Такі пацієнти складають групу ризику щодо інфекційних захворювань, туговухості, анемії, дисплазії тазостегнових суглобів [5]. Згадане ускладнення вагітності може сприяти розвитку гіпертонії, серцево-судинних захворювань, діабету та навіть психічних розладів у цієї категорії дітей [163, 164].

Гіпоксія плода та новонародженого – це основний фактор, який викликає дезінтеграцію процесів адаптації до позаутробних умов життя та своєрідність становлення серцево-судинної та дихальної систем, що в результаті може призвести до формування патологічних станів [18]. Більшість ускладнень вагітності (у тому числі ПЕ), соматичні та інфекційні захворювання вагітної, тютюнопаління, вплив несприятливих факторів, супроводжуються дефіцитом кисню плода. За таких умов виникають поліорганні порушення, а серцево-судинна система є однією з найуразливіших: постгіпоксичні ускладнення в новонароджених, особливо недоношених, становлять 40–70 % [19–23, 165, 166].

У сучасній літературі накопичено дані щодо патологічних змін в органах імунної [24], гепатобіліарної [3], чоловічої статевої [25] систем у плодів та новонароджених від матерів з ПЕ різного ступеня тяжкості. Існує інформація щодо особливостей будови провідної системи серця [26], епіфізу мозку та гіпофізу [27] у тієї самої категорії людей. Вітчизняними та іноземними авторами вивчено патогенний вплив хронічної внутрішньоутробної гіпоксії (ХВГ) на формування та функціонування надниркових залоз [28], гіпофізу [29], серця [30], органів сечовидільної системи [31] плодів та новонароджених. Відомі клінічні

[32, 33] та експериментальні [167, 168] роботи, що висвітлюють стан серцево-судинної системи дитини першого року життя при ХВГ. Проведено дослідження щодо вивчення патологічної анатомії ендотелію аорти плодів та новонароджених при артеріальній гіпертонії [34, 35], ПЕ та цукровому діабеті матері, макросомії [34]. Існують повідомлення щодо патоморфологічних змін цієї судини при вроджених вадах серцево-судинної системи в дітей перших шести місяців життя [36].

Крім того, відсутні дослідження щодо порівняльних патоморфологічних змін ЛА та аорти плодів та новонароджених під впливом ПЕ матері, ХВГ, що є важливим для розуміння патогенезу розвитку патологічного впливу вищезазначених чинників на стан даних судин у нащадків та відкриває можливість для більш ефективного запобігання ускладнень перинатального періоду.

Отже, обрана тема дисертаційної роботи є актуальною та новою, оскільки в сучасній перинатальній медицині ці питання ще до кінця не з'ясовані.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційне дослідження є продовженням досліджень з вивчення пріоритетної для кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету (ХНМУ) теми і фрагментами науково-дослідницьких робіт: «Патоморфологічні особливості формування плода та новонародженого під впливом патології матері» (номер державної реєстрації 0110U001805, 2010–2014 рр.) та «Вплив материнсько-плодової інфекції на ембріогенез та фетогенез нащадків (клініко-морфологічне дослідження)» (номер державної реєстрації 0115U000987, 2015–2019 рр.).

Автором виконано фрагмент роботи щодо вивчення патоморфологічних особливостей ЛА та аорти плодів та новонароджених від матерів з ПЕ, експериментальною ХВГ. Тема дисертації «Патологічна анатомія легеневої артерії та аорти у плодів та новонароджених від матерів з ускладненою вагітністю» затверджена рішенням Проблемної комісії МОЗ і НАМН України «Патологічна анатомія» (протокол № 2 від 16 травня 2013 р.) та на засіданні

вченої ради ХНМУ (протокол № 4 від 30 травня 2013 р.).

Мета дослідження: виявлення особливостей легеневої артерії (ЛА) та аорти плодів та новонароджених від матерів, вагітність яких ускладнилась преєклампсією (ПЕ) різного ступеня тяжкості та експериментальною хронічною внутрішньоутробною гіпоксією (ХВГ), на підставі комплексного патоморфологічного дослідження.

Завдання дослідження:

1 Провести статистичний аналіз історій пологів та протоколів аутопсій плодів та новонароджених при перебігу вагітності без ПЕ (група порівняння) та вагітності, яка ускладнилася ПЕ різного ступеня тяжкості.

2. Вивчити морфологічний стан ЛА та аорти у плодів та новонароджених від матерів без ПЕ (група порівняння).

3. Визначити морфологічні особливості ЛА у плодів та новонароджених залежно від тяжкості ПЕ матері.

4. Вивчити морфологічні особливості аорти у плодів та новонароджених залежно від тяжкості ПЕ матері.

5. Визначити морфологічний стан ЛА та аорти у плодів та новонароджених під впливом експериментальної ХВГ.

6. Проаналізувати характерні особливості впливу ПЕ та експериментальної ХВГ на морфофункціональні особливості ЛА та аорти.

Об'єкт дослідження: ЛА та аорта у плодів та новонароджених від матерів з ПЕ різного ступеня тяжкості та експериментальною ХВГ.

Предмет дослідження: гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні та морфометричні особливості ЛА та аорти у плодів та новонароджених від матерів з ПЕ різного ступеня тяжкості та за умов експериментальної ХВГ.

Методи дослідження. У роботі були використані такі методи: органометричні, загальногістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, морфометричні, що дозволило визначити стан компенсаторно-приспосувальних та інволютивно-дистрофічних процесів і гемодинамічних розладів у судинах на клітинному, тканинному рівнях. Було зроблено витяги із медичної документації,

за допомогою яких здійснено клінічний аналіз перебігу вагітностей. Було проведено статистичну обробку отриманих даних методами варіаційного, альтернативного та кореляційного аналізів з визначенням достовірності отриманих показників з використанням параметричних та непараметричних методів.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі комплексного патоморфологічного дослідження визначено патоморфологічні особливості ЛА та аорти у плодів та новонароджених від матерів, вагітність яких ускладнилась ПЕ різного ступеня тяжкості, та за умов експериментальної ХВГ. Виявлено характерні особливості впливу ПЕ та експериментальної ХВГ на морфофункціональні особливості ЛА та аорти.

З'ясовано, що ПЕ матері має негативний вплив на морфофункціональний стан ЛА та аорти плодів і новонароджених, що виявляється в потовщенні базальних мембран, яке призводить до порушення трофіки ендотелію та в результаті – до його десквамації; зміні співвідношення відносних об'ємів еластичних та колагенових волокон у бік останніх; зменшенні щільності розташування гладком'язових клітин у полі зору; формуванні та посиленні склеротичних процесів не тільки в базальних мембранах, а й у медії та адвентиції; підвищенні щільності розташування клітин, які експресують рецептори CD₁₆. Усе це може бути розцінено як морфологічне «старіння» судин, бо саме такі процеси відбуваються з віком.

Виявлено, що морфологічні особливості ЛА та аорти у плодів і новонароджених за умов експериментальної ХВГ за багатьма параметрами схожі з такими при ПЕ, проте існує низка відмінностей. Визначено, що ПЕ призводить до збільшення відносного об'єму саме колагенових волокон у стінці ЛА та аорти, а не еластичних, як при ХВГ. Окрім того, особливості колагеноутворення в медії та адвентиції ЛА та аорти за умов впливу ПЕ різних ступенів тяжкості проявляються в збільшенні відносної щільності світіння колагенів III та I типів, тоді як при ХВГ зростає відносна щільність світіння тільки більш зрілого колагену I типу на фоні зниження відносної щільності світіння колагену III типу,

що можливо свідчить про тяжчі склеротичні процеси за умов ПЕ. Кореляційні зв'язки між оптичною щільністю світіння колагену IV типу та ендотеліоцитами, що експресують рецептори CD₃₄, при ПЕ слабкіші на відміну від ХВГ, де вони дещо сильніші. У ЛА плодів та новонароджених від матерів з ПЕ спостерігаються більш виражені компенсаторно-приспосувальні процеси порівняно з аортою, тоді як при ХВГ суттєвої різниці не відмічається.

Інформація про проведення експертизи з питань етики та біоетики

Комісія з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету на своєму засіданні (протокол № 6 від 03.06.2015 р.) розглянула матеріали щодо виконання кандидатської дисертаційної роботи і вважає, що наукові дослідження, проведені здобувачем, відповідають морально-етичним нормам згідно з вимогами Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986 р.), директивою Ради Європейського економічного товариства по захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986 р.), законом України «Про лікарські засоби», 1996 р., ст. 7, 8, 12, принципами ІСН GCP (2008 р.), GLP (2002 р.) та «Типовим положенням про комісію з питань етики», затверджених наказами МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р. та № 616 від 03.08.2012 р.

Практичне значення одержаних результатів. Теоретична й практична цінність роботи полягає в тому, що одержані автором дані про особливості морфологічної структури ЛА та аорти у плодів та новонароджених від матерів з ПЕ та експериментальною ХВГ розширюють та доповнюють інформаційну базу патоморфології щодо внутрішньоутробного розвитку та особливостей будови ЛА та аорти під впливом негативних факторів. Результати дослідження можуть бути застосовані у практичній роботі патологоанатомів, акушерів-гінекологів, неонатологів, педіатрів при проведенні профілактичних, діагностичних та лікувальних заходів у жінок з ускладненою вагітністю та їх нащадків.

Результати роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрах патологічної анатомії Харківського національного медичного університету, Медичного інституту Сумського державного університету, ВДНЗУ «Українська

медична стоматологічна академія» (м. Полтава), Запорізького державного медичного університету, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; у практичну роботу патологоанатомічних відділень Комунального закладу охорони здоров'я (КЗОЗ) «Харківський міський перинатальний центр», КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова для урахування особливостей впливу патології матері на патоморфологічні особливості ЛА та аорти у плодів та новонароджених щодо покращення діагностики судинної патології в даній групі хворих.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно визначено напрям роботи, мету та завдання дослідження, згідно з якими обрано методи дослідження, проведено аналіз сучасної літератури за обраною проблемою, сформовано групи спостереження, порівняння та контролю. Автор здійснив набір матеріалу для морфологічного дослідження, виконав органометричні, загальногістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, морфометричні дослідження, статистичну обробку цифрових даних, написав і оформив усі розділи дисертаційної роботи, підготував і подав до друку наукові публікації. Підготував і подав рукопис до друку.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації та її фрагменти були викладені та обговорені на таких форумах: міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2014, 2015); Міжрегіональній конференції «Актуальные вопросы патологической анатомии», присвяченій 25-річчю організації БУОЗ УР «Республиканское патологоанатомическое бюро МЗ УР» (м. Іжевськ, Росія, 2014); засіданні Харківського наукового товариства патологоанатомів (Харків, 2014); Всеукраїнській мультидисциплінарній конференції з міжнародною участю «Клінічна анатомія на сучасному етапі розвитку. Завдання, можливості та перспективи», присвяченій 130-річчю заснування кафедри оперативної хірургії та топографічної анатомії ХНМУ (Харків, 2014); науково-практичній конференції

студентів та молодих вчених «Морфологія органів і тканин у нормі та під впливом деяких чинників», присвяченій 90-річчю професора В.В. Бобіна (Харків, 2014); ІХ Всеросійській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Здоровье – основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения» (Росія, Санкт-Петербург, 2014), 8th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists (Харків, 2015), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні проблеми сучасної патоморфології та патофізіології», присвяченій 50-річчю кафедри патологічної анатомії та кафедри патофізіології ЗДМУ (Запоріжжя, 2015), засіданні апробаційної ради Харківського національного медичного університету з розгляду дисертаційних робіт з морфології 02 жовтня 2015 р.

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових праць, зокрема 6 статей (у тому числі 3 – одноосібно), з яких 4 – у наукових фахових виданнях України, 2 статті у закордонних наукових періодичних виданнях медичного напрямку (Росія), 6 тез доповідей – у матеріалах Всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференцій (із них 2 – одноосібні).

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Розвиток та морфофункціональні особливості легеневої артерії та аорти плодів та новонароджених

У життєдіяльності організму людини важливе місце посідає кровообіг, система якого представлена великим (системним) та малим (легеневим) колами з головним органом – серцем. Уперше людству про наявність та будову великого та малого кіл кровообігу повідомив римський лікар Клавдій Гарвей у своїй книзі «Анатомічні дослідження про рух серця та крові тварин» ще в 1628 році [37–39].

Мале коло кровообігу бере свій початок у легеновому стовбурі (*truncus pulmonalis*), який потім розгалужується на дві легеневі артерії (ЛА) – праву та ліву (*arteria pulmonalis dextra, sinistra*), вони, як відомо, несуть венозну кров до легених альвеол. Система великого кола кровообігу бере початок в аорті (*aorta*), непарній судині еластичного типу, що починається від гирла на півмісячному клапані лівого шлуночка, далі прямує до рівня L_{IV} та поділяється на висхідну, дугу та низхідну аорту [37].

Висхідна аорта, у сучасному розумінні, являє собою велику артерію, що йде від лівого шлуночка серця та функціонує як еластичний резервуар, який завдяки рівномірному розтягненню та стисканню до вихідних розмірів зберігає кінетичну енергію кров'яного потоку [40]. Морфофункціональні особливості дистального сегменту вивідного тракту лівого шлуночка, аортального клапана та проксимального сегмента висхідного відділу аорти відображає термін «корінь аорти», більш вживаний у хірургії [41]. Так, клапан аорти має передню, праву та ліву задню стулки (згідно з Міжнародною анатомічною номенклатурою) та є єдиною частиною між лівим шлуночком та висхідною аортою. Клапани легеневого стовбура мають ліву передню, праву передню та задню стулки,

поєднують вихід правого шлуночка та стовбур ЛА, перешкоджаючи зворотному потоку крові [169].

Три великі артерії, що живлять голову, шию та верхні кінцівки, відходять від дуги аорти (плечеголовний стовбур – *truncus brachiocephalicus*, ліва сонна артерія – *arteria communis sinistra*, ліва підключична артерія – *arteria subclavia sinistra*). Грудна аорта (*aorta thoracalis*) розташована в задньому середостінні, прилягає до хребта, дає парієтальні та вісцеральні гілки. На рівні Th_{XII} розпочинається черевна аорта (*aorta abdominalis*), що є продовженням грудної, далі доходить до рівня L_{IV}–L_V. Загальні клубові артерії (*arteria iliaca communis dextra*, *arteria iliaca communis sinistra*) є кінцевими гілками черевної аорти [37].

В артеріях еластичного типу (аорта та її великі гілки), головним чином, проводиться кров, на перший план виступає протидія розтягненню масою крові, що набуває в результаті серцевого поштовху [37]. Тиск в артеріях великого кола вищий за легеневий [38]. У ЛА та аорті тиск крові сягає 120–130 мм. рт. ст., а швидкість – 0,5–1,3 м/с.

Деякі автори в різні часи досліджували нормальні окружності ЛА та аорти у дітей різного віку (Ремізова З.А., Саврик М.Е., 1954; Жукова Е.К., 1954). У 1971 році Волченко К.Л. виявив, що показники периметрів правого передсердно-шлуночкового отвору перевищують показники окружності лівого на 0,31–0,63 см, а периметр гирла ЛА більший за окружність аорти на 0,22–0,38 см у недоношених та доношених дітей [42]. Дослідження діаметра ЛА та аорти у плодів людини за допомогою ультразвуку з 14–го до 42–го тижнів гестації встановили, що діаметр ЛА є більшим за діаметр аорти на $8,9 \pm 0,4$ % [170].

Оскільки ЛА та аорта є судинами однотипної гістологічної будови, розглянемо їх будову на прикладі аорти [38, 43, 44]. Мікроскопічно стінка судини складається з трьох оболонок: внутрішньої (*tunica intima*), середньої (*tunica media*) та зовнішньої (*tunica adventitia*). Приблизно 20 % загальної товщі займає перша з них [38, 43, 45]. *Tunica intima*, за свідченнями різних авторів, утворена ендотелієм, його базальною мембраною, внутрішньою еластичною мембраною [38, 43]. До складу еластичного компоненту частини внутрішньої оболонки між

ендотеліальними клітинами та внутрішньою еластичною мембраною входять волокна та несучільні пластинки, що занурені в основну речовину разом з відносно недиференційованим типом гладких міоцитів, фібробластами, макрофагами [171]. Перший вид клітин має здатність до вироблення різних видів проміжної речовини внутрішньої оболонки [38]. Внутрішня еластична мембрана відокремлює інтиму від медії. Слід зазначити, що не завжди можливо розрізнити її через високий рівень вмісту еластину в *tunica intima* [38]. Середня оболонка артерій такого виду складає основну масу їх стінки, до складу якої входять концентрично розташовані фенестровані еластичні мембрани, подібні до внутрішньої еластичної мембрани інтими, відносно недиференційовані гладком'язові клітини, що утворюють закручені вправо та вліво спіралі. Пластична фіброеластична одиниця, що утворена шарами еластину та м'язовими елементами, розташованими по колу, колагеновими та еластичними волокнами. Еластин та мікрофібрили глікопротеїдного походження, середнім діаметром 10 нм, утворюють еластичне волокно. Гладкі міоцити, ендотеліоцити, фіброласти можуть продукувати еластин [45].

Відомо, що кількість еластичних мембран медії має певні вікові особливості, наприклад, у новонародженого їх кількість сягає 40, а у дорослої людини – аж до 70. Міжклітинна речовина *tunica adventitia* багата на сульфатовані глікозаміноглікани. Зовнішня еластична мембрана межує з тонкою адвентицією, яка утворена неоформленою сполучною тканиною з колагеновими та еластичними волокнами. Окрім цього, тут розташовані невеликі за розміром кровоносні судини (*vasa vasorum*), основною функцією яких є забезпечення кровопостачання зовнішньої третини середньої оболонки. Живлення інших ділянок судини вірогідніше за все відбувається за рахунок дифузії речовин із крові в просвіті судини через міжклітинні речовини внутрішньої та більшої частини середньої оболонки. Також у зовнішній оболонці судини розташовуються лімфатичні капіляри [38, 43, 44].

Швейцарський патоморфолог His W. у 1865 році вперше запропонував термін «ендотелій» або «несправжній епітелій». Австралійський патолог Флорі Г.

одним із перших присвятив свої роботи вивченню його функцій [39]. За сучасними уявленнями, ендотелій являє собою активний орган вагою 1,8 кг (один триліон клітин). Він є внутрішнім шаром кровоносних та лімфатичних судин, серця. Окрім цього, виконує багато функцій, серед яких і секреторна (синтез різних типів колагенів, еластину, фібронектину, що складають основу судинної стінки, глікозаміногліканів – основи міжклітинного матриксу, також різноманітних субстанцій, важливих для контролю реологічних властивостей крові, регуляції судинного тону, фільтраційної функції нирок, скорочувальної функції серця, метаболічного забезпечення мозку). У 1996 році Antomucci D. et Fitzpatrick L.A. назвали його ендокринним деревом. Такі процеси, як контроль за дифузиею води, іонів, продуктів метаболізму, ріст клітин, реакція на механічний вплив рідини, що тече, кров'яний тиск, судинна напруга у відповідь, яка реалізується через м'язовий шар судини, також є компетенцією ендотеліоцитів, що чутливі до хімічних та структурних пошкоджень. Ендотелій здатний інгібувати або стимулювати проліферацію та міграцію гладком'язових клітин, адгезію та агрегацію тромбоцитів, контролювати процеси тромбогенезу та фібринолізу [39, 46–50, 172, 173]. Ендотелій виконує бар'єрну функцію, розділяючи циркулюючу кров та субендотеліальний простір між собою [51, 171, 173]. У клітинах ендотелію існують цитоплазматичні включення, які називаються тільцями Вейбеля-Палладе, на честь вчених, що відкрили їх. У цих везикулах зберігаються фактор фон Вілленбранда, важливий компонент згортання крові, та Р-селектин, білок клітинної адгезії, компонент клітинної системи запалення, ліганд для лейкоцитів крові. Окрім двох вищезгаданих речовин у тільцях Вейбеля-Палладе знаходяться інтерлейкін-8, еотоксин-3, ендотелін-1, ангіопоетин-2, остеопоетин [39]. Одночасно ендотеліоцити секретують протилежні за своїми ефектами речовини, серед яких є судинозвужуючі (ендотеліні, ангіотензин II), вазодилатуючі (простациклін, гіперполяризуючий фактор, оксид азоту), антикоагулянтні, антиагрегантні та фібринолітичні (простациклін, оксид азоту, тканинний активатор плазміногену, урокіназа, протеїн S, тромбодулін – активатор первинних антикоагулянтів – протеїнів C та S)

[52]. Фактор росту судинного ендотелію (VEGF) також є речовиною, яку можуть синтезувати ендотеліоцити [174]. Фізіологічна секреторна активність ендотелію представлена двома видами: перша – базальна або постійна, та друга – стимульована. При базальній секреції синтезується оксид азоту (NO), простациклін. У випадках стимуляції або пошкодження ендотелію спостерігається стимульована секреція, при якій вивільняються такі активні речовини, як фактор Віллебранда, активатор тканинного плазміногену та інші [46]. На синтетичну активність ендотеліальних клітин можуть вплинути зміна швидкості судинного кровотоку, що має пошкоджуючу дію, підвищення рівня нейрогормонів, таких, як катехоламіни, вазопресин, ацетилхолін, гістамін та інших, активація тромбоцитів з виділенням серотоніну АДФ, тромбіну [46]. За нормальних умов ендотелію підтримує люмінальну поверхню інтактною, регулює антикоагулянтні, фібринолітичні, антитромботичні механізми, окрім цього, підтримується вазодилатація за рахунок постійної секреції низького рівня NO – готовність протидіяти посиленню тонусу [46, 55]. За нормальних умов спостерігаються дефекти ендотеліального покриву (0,04 % всієї його поверхні), відповідно з віком відбувається збільшення цієї площі та відчутним є порушення функції ендотеліоцитів [53]. Треба відмітити, що клітини ендотелію різної локалізації не однорідні за своєю структурою, отже, мають неоднакову чутливість до ішемічних порушень, дії різноманітних субстанцій чи розвитку набряку [50]. Фізіологічний період повної заміни ендотеліального покриву становить більш ніж сто днів. Однак цей час може скоротитися до 5–ти днів за умов ангіогенезу, патологічних процесів та хірургічних втручань. Здатність ендотеліоцитів до поділу обмежена. Старіючі клітини мають порушену морфологію, мають підвищену секрецію активних кисневих радикалів, знижену продукцію NO та чутливістю до апоптогенних стимулів [175]. Відновлення клітин ендотелію пошкодженої судини в нормі відбувається за рахунок попередників ендотеліоцитів кістково-мозкового походження, яке супроводжується збереженням майже всіх функцій [176]. Однією з умов нормального перебігу вагітності є збережена функція ендотелію [54].

NO є найсильнішим із відомих вазодилататорів, що був відкритий у 1980 році Фешготом Р., Завадски И. Він присутній в ендотелії судин усіх типів і функцій [50]. Висока проникність через клітинні плазматичні мембрани та субклітинні структури цієї нейтральної молекули газу пояснюється її малими розмірами та відсутністю заряду. Крім цього оксид азоту має досить короткий термін життя: так, у тканинах він існує 5,6 секунди, у нирках – 6,4 секунди, у міокарді – 0,1 секунди [56, 57]. Процес його утворення відбувається в ендотеліальних клітинах без участі аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) за умов присутності кисню із L-аргініну за допомогою ферменту NO-синтази, що має три ізоферменти, які кодуються різними генами (ендотеліальна (eNOS), нейрональна, що також звуться конститутивними, експресують постійно оксид азоту з метою підтримки базальних реакцій перфузії тканин та забезпечення клітин усім необхідним; індукцибельна – індукується первинними гуморальними медіаторами біологічної запальної реакції) [56]. Окрім цього, відома ще нітритредуктазна система регенерації оксида азоту, її роль стає значущою за умов гіпоксії [48]. При ПЕ встановлено дефіцит NO, про що свідчить зниження експресії ферменту, відповідального за його синтез (eNOS) в рамках фетоплацентарного комплексу [58]. Оксид азоту підтримує базальний тонус судин, гальмує роботу скорочувального апарату гладком'язових елементів. Збільшення його секреції спостерігається при динамічній напрузі м'язових елементів судини, гіпоксії, у відповідь на викид норадреналіну, ацетилхоліну, брадикініну [50]. Розрізняють базальну та стимульовану секрецію NO під дією eNOS, перша проявляється в регулюванні базального тону системних, коронарних та легневих судин у результаті того, що інгібується синтез ендотеліну-1 та обмежено вивільнення норадреналіну із симпатичних нервових закінчень [59]. Стимульована секреція оксиду азоту тісно пов'язана з активацією внутрішньоклітинної гуанілатциклази та підвищенням рівня внутрішньоклітинного кальцію [60].

Ендотелін, уперше описаний в 1988 році японським вченим Янагасава М., має велику судинозвужуючу дію, синтез якого стимулюється тромбіном, адреналіном, ангіотензином, інтерлейкіном, клітинними ростовими факторами.

Найчастіше він секретується до гладком'язових клітин із ендотелію, там є чутливі до нього ЕТА-рецептори [50, 56]. Термін напіврозпаду ендотеліну становить 40 секунд, а сила його дії в 10 разів перевищує таку в ангіотензину II. Усього розрізняють три ізоформи ендотеліну (ендотелін-1, -2 та -3), за синтез яких відповідальні різні гени. Ендотелін-1 виробляється ендотеліоцитами, не накопичуючись при цьому в них, під впливом адреналіну, ангіотензину II, вазопресину, тромбіну, цитокінів, механічних впливів за короткий термін. За фізіологічних умов ендотелін регулює виділення релаксуючих факторів, впливаючи на ендотеліальні рецептори, а при високих концентраціях – призводить до активації гладких міоцитів, стимулюючи стійкий спазм судин [39]. За фізіологічного перебігу вагітності рівень ендотеліну-1 є високим, проте він швидко знижується протягом першого тижня після народження [173]. Таким чином, основою для розвитку системних захворювань та патологічних змін судинного русла є порушення функції ендотелію [39]. У дорослих людей за нормальних умов ендотеліальні та гладком'язові клітини є мітотично неактивними [61].

Від наявності еластичних волокон та гладких міоцитів залежить артеріальний тонус, перші розподіляються нерівномірно у вигляді еластичного каркасу в судині, а другі мають поздовжнє або циркулярне розташування та продукують еластичні волокна [62, 177, 178]. За даними Horny L. et al. (2010), колагенові волокна та гладком'язові клітини в аорті співвідносяться відповідно один до одного, при цьому колагенові волокна в медії мають циркулярну орієнтацію [179].

На сьогодні відомо про існування розподілу гладких міоцитів судин за функціональною ознакою на такі два типи: а) контрактильні (веретеноподібні, диференційовані) та б) синтетичні (епітеліоїдні, секреторні) [180]. Численні дослідження експериментальної спрямованості свідчать про те, що в медії артерій, ЛА і в системних судинах розташовані різні субпопуляції гладком'язових клітин зі своїми лініями розвитку. Ці клітини мають і фенотипові відмінності, які є невід'ємною частиною їх різних видів [181, 182]. Гладка м'язова тканина

внутрішніх органів має субпопуляції великих, середніх та малих контрактильних лейоміоцитів, що виділяються структурно-метаболическими та лінійними характеристиками [63, 64]. Великих лейоміоцитів найменше серед інших, вони являють собою термінальну ланку міобластичного диферону, середні – найчисельніші, основа популяції, малі – малодиференційовані попередники міоцитів, що ростуть [65]. Згідно з електронно-мікроскопічними характеристиками в гладкій мускулатурі міоцити поділяються на темні та світлі, але обидва є зрілими та знаходяться на різних фазах функціональної активності [66].

Окрім цього, у складі, як судинної стінки, так і багатьох вісцеральних органів, зустрічаються інтерстиціальні клітини Кахаля, що мають дещо відмінну від гладких міоцитів ультраструктуру та можливість формувати тісні контакти з м'язовими клітинами, варикозно-розширеними нервовими терміналами [65]. Пошкоджуючі фактори ініціюють перетворення інтерстиціальних клітин Кахаля на «синтезуючий» тип міоцитів з гіпертрофованим синтетичним апаратом, великою кількістю вільних рибосом, здатністю мігрувати та проліферувати [64, 65, 67]. Результати досліджень під керівництвом Гансбургського А.Н. (2010) на аортах щурів дозволили виявити деякі морфологічні особливості регенерації гладком'язових клітин. Гемодинамічні розлади спричиняють деструктивні зміни в ендотелії, гладком'язових клітинах та клітинах фібробластичного ряду з розвитком відновлювальної реакції у внутрішньоорганних та магістральних судинах. Так, за умов тривалої гіпертензії майже вдвічі збільшується кількість ДНК в ядрах гладких міоцитів з одночасним підвищенням кількості двоядерних клітин [68].

Основними функціями колагенових та еластичних волокон є опорна та структурна. Спадкові, гормональні, обмінні фактори впливають на біосинтетичні процеси фібробластів, що своєю чергою синтезують колаген. Сполучна тканина постійно оновлюється, перебудовується в результаті навантаження та пошкоджень. Різні фактори можуть вплинути на цей процес, такі як гормони, ультрафіолетовий вплив, гіпоксія. Остання є сильним стимулом для синтетичних

процесів колагену, особливо I типу [69]. Специфічною складовою колагену та еластину, білків сполучної тканини слугує природний оксипролін. Не лише еластин входить до складу гнучких еластичних волокон. Їх серцевина складається з еластичних ланцюгів, оточена ззовні глікопротеїнами мікрофібрил, зокрема, фібриліни (гени FBN1, FBN3), фібуліни (гени FBLN1, FBLN2, FBLN5) та еміліни (гени EMILIN1, EMILIN2, EMILIN3, EMILIN4). Ці білки ще малодосліджені. Відомо тільки, що фібуліни – білки теплового шоку – регулюють межові поверхні між еластиною серцевиною та мікрофібрилами, окрім цього, здійснюють тонку підбудову еластичності волокон. Цікавим є той факт, що білки теплового шоку індукуються в умовах стресового впливу на клітину з боку навколишнього середовища, наприклад, холод, нагрівання або ж гіпоксія. При цьому складання еластичних волокон завершується в зрілості, коли припиняється синтез тропоеластину [69]. За даними багатьох авторів, два основні типи колагену можуть бути знайдені в аорті: I та III типи, вони за нормальних умов є основними складовими медії, інтими та адвентиції [178, 183, 184]. Колаген IV типу перш за все розташований в базальній мембрані [183]. При цьому колаген III типу являє собою важливий регуляторний елемент у фібрилогенезі колагену I типу, діаметрі його фібрил [184].

У своїх дослідженнях Сокольцов А.О та співавт. (2014) показали, що іннервація дуги аорти відбувається за рахунок блукаючих нервів та симпатичних стовбурів. Гілки грудного відділу симпатичного стовбура та великих черевних нервів іннервують грудну аорту. При цьому деякі симпатичні гілки поєднуються з гілками блукаючих нервів, утворюючи вагосимпатичні стовбури, гілки яких спрямовуються до аорти. Ці самі автори виявили морфологічні особливості будови адвентиціального сплетіння аорти у вікових аспектах. Відмічається, що воно має двошарову будову у плодів семи місяців, а в процесі розвитку набуває багат шаровості. У м'язовій оболонці сплетіння даної судини з віком стає густішим за рахунок збільшення кількості нервових зв'язків [70]. Інформація про тиск крові на стінку судини, наявність у крові кисню, вуглекислого газу та інших речовин сприймається аферентними закінченнями. У дузі аорти велика кількість

барорецепторних нервових закінчень, що утворені волокнами блукаючого нерва. Волокна верхнього симпатичного ганглію забезпечують еферентну іннервацію [43].

У літературі також є публікації про вікові особливості кровопостачання клапанів серця (Соколов В.В., 2006), що відмічають їх органне утворення, а не просту дуплікатуру ендокарда. Дослідник звертає увагу на існування у півмісяцевих заслінках клапанів аорти та легеневого стовбура у новонароджених і дітей грудного віку артеріальних судин, діаметр яких від 15×10^{-6} м до 20×10^{-6} м. При цьому тільки поряд з їх основою утворюється сітка з густим сплетінням та численними розгалуженнями вищезазначених судин діаметром $6-8 \times 10^{-6}$ м. У підлітків, юнаків та людей першого періоду зрілого віку клапани аорти та легеневого стовбура мають таку саму ангіоархітектоніку. У другому періоді зрілого віку в основі півмісяцевих заслінок клапанів аорти та легеневого стовбура розташовані дрібні артеріальні судини та вузька петельна сітка капілярів [71].

У процесі розвитку організму аорта збільшує свої розміри завдовжки та завширшки. Фенестри – стоншені ділянки еластичних мембран – забезпечують дифузю розчинних речовин для живлення клітин, розташованих досередини від еластичної мембрани, слугують місцем для новоутворення та відкладання еластину, що сприяє збільшенню загальних розмірів мембрани [38].

Основні етапи розвитку судинної системи у плодів та новонароджених вивчалися різними авторами та в різний час, але всі вони описують єдину схему подій [45, 72, 73].

Процеси васкулогенезу (диференціювання ангіобластів в ембріонах у кров'яних острівцях, що, зливаючись, утворюють серцево-судинну систему) та ангіогенезу (проліферація та міграція ендотеліоцитів у первинних васкулярних структурах, процес утворення судин у дорослих) визначають утворення кровоносних судин [185–187].

Згідно з думкою деяких авторів, матриксні металопротеїнази відіграють важливу роль при ангіогенезі [74]. Вони являють собою структурно пов'язані ендопептидази з іонами Zn^{2+} та Ca^{2+} у складі активних центрів. Ендотеліальні та

гладком'язові клітини стінки судин, фібробласти, а також макрофаги, нейтрофіли, хондроцити, остеобласти та інші можуть синтезувати матриксні металопротеїнази, які своєю чергою впливають на функції судинного ендотелію [188, 189]. Позаклітинний матрикс, який зв'язує ендотеліоцити між собою та базальною мембраною, під впливом матриксних металопротеїназ гідролізується і/або піддається конформаційним змінам, у результаті – клітини вивільнюються з міжклітинних контактів, мігрують, проліферують, відбувається ангиогенез. З іншого боку, самі ендотеліоцити продукують матриксні металопротеїнази під впливом позаклітинного матриксу, це є причиною утворення активних мультипротеазних комплексів на поверхні клітини [188, 190].

Згідно з іншими роботами, аорта разом з іншими судинами в період ангиогенезу формується з ангиобластів, останні диференціюються в ендотеліоцити, гладкі міоцити та клітини крові, а далі під впливом VEGF формуються дрібні, середні та великі судини [36]. Багатофункціональний протеїн VEGF бере участь у підтримуванні гомеостазу ендотеліального бар'єру між кров'ю та тканинами, що включає судинну проникність для води та макромолекул, судинний тонус, трансендотеліальну міграцію клітин, має вазопротективні властивості [191]. Фактор росту судинного ендотелію за нормальних умов наявний у тканинах з малою концентрацією, але гіпоксія є стимулом для експресії його гену через індукцію транскрипційного фактора HIF 1 [192]. Відомо, що родина VEGF має 5 факторів, але найбільш дослідженим та основним фактором росту кров'яних судин є VEGF-A. *In vivo* VEGF стимулює ріст кровоносних судин, а *in vitro* – проліферації ендотеліальних клітин. Окрім цього, відіграє важливу роль в ембріогенезі судинного русла, у дорослої людини бере участь у підтримці загального судинного гомеостазу; необхідний для виживання ендотеліоцитів, продукції оксиду азоту та простагліцину, має васкулопротективні властивості; запобігає розвитку апоптозу ендотеліоцитів [75, 191, 193–195].

Судинна система, разом із кровоносною та лімфатичною, є похідною мезенхіми. Ендотеліальна вистилка судин, на думку більшості гістологів та ембріологів, має таке саме походження [72, 73]. Перші судини в ембріона людини

з'являються в мезодермі стінки жовточного міхура у вигляді так званих кров'яних острівців, які являють собою клітинні скупчення, далі зливаються в сітку. Периферичні клітини перекладин цієї сітки сплющуються та дають початок ендотелію, а клітини, що розташовані глибше, округлюються й утворюють кров'яні клітини. У тілі зародка судини не мають клітин первинної крові, формуються у формі трубок. Кров потрапляє із судин жовточного міхура в судини ембріона пізніше, після встановлення зв'язку судин тіла та судин жовточного міхура, з початком серцебиття та виникненням кровотоку. Так зване жовточне коло кровообігу, утворене судинами жовточного міхура, у людини дещо запізнюється у своєму розвитку порівняно з плацентарним колом кровообігу. З кінця третього тижня ембріонального розвитку газообмін між кров'ю матері та кров'ю зародка забезпечується судинами пупкового кола кровообігу, а жовточне коло кровообігу не бере участі в цьому. Серце, аорта та великі, так звані кардіальні вени, формуються раніше за інші судини у тілі ембріона. Венозні судини впадають у задній розширений відділ трубчастого серця (венозний синус), артеріальна протока (*truncus arteriosus*), що дає початок головним артеріальним судинам (аортам) виходить з переднього звуженого кінця. Перетинка розділяє артеріальну протоку на аорту та ЛА, що виходять з лівого та правого шлуночків відповідно. Клапани являють собою складки ендокарда. Дві великі судини – дуги аорти виходять з артеріальної протоки. Вони, огинаючи з боків передню кишку, переходять на дорсальну сторону тіла та спрямовуються до заднього кінця тіла зародка у вигляді правої та лівої спинних аорт, що розташовуються в проміжку між кишкою і хордою. Далі обидві парні аорти зливаються в одну непарну. В ділянці зябрових дуг аорти, яких утворюється всього 6 пар, відбуваються особливо характерні перебудови. Перші дві зяброві дуги повністю редукуються, передні ж кінці вентральних стовбурів аорти, продовжуючись у голову, стають зовнішніми сонними артеріями. З третьої пари зябрових дуг та переднього кінця спинної аорти, втрачаючи зв'язок із заднім її відділом, утворюються внутрішні сонні артерії. Несиметрично розвивається четверта пара аортальних дуг: ліва стає дефінітивною дугою аорти і продовжується в спинну аорту. Безіменна артерія та

права підключична артерія, від якої відходить права загальна сонна артерія, утворюються з правої четвертої дуги. Ліва сонна артерія починається від дефінітивної її дуги. Повністю редукується п'ята пара зябрових дуг аорти, а шоста – частково дає початок легеневи́м артеріям. Майже повністю зникає права шоста дуга, а ліва стає боталовим протоком, який існує у зародка тільки до переходу на легеневи́й тип дихання [72]. Три самостійних анатомічних сегменти беруть участь у формуванні артеріального дерева легень. Так при розподілі ембріонального стовбура артеріальною перетинкою утворюються аорта та легеневи́й стовбур, легеневи́ артерії формуються з правої та лівої аортальної дуг, внутрішньолегеневи́ судини утворюються з пов'язаного з дорсальною аортою легеневого судинного сплетіння. Процес органного ангиогенезу стимулює вrostання ендотеліальних відростків у задаток легені та контакт з їх первинними судинними утвореннями. Починаючи з 2-го місяця ембріогенезу, у результаті впливу генетичних та гемодинамічних факторів відбуваються процеси формування та диференціювання системи легеневи́х артерій [76].

Під час ембріонального розвитку вивідного тракту серця великі артеріальні судини стають у свої кінцеві морфологічні співвідношення, так аорта локалізується центрально справа позаду легеневого стовбура. Під час раннього розвитку серця отвори майбутніх легеневого стовбура та аорти розташовані поряд, а після закінчення процесів розвитку вивідного тракту серця – легеневи́й стовбур займає праве переднє положення [196]. Шаповал К.І. (2008) у ході своїх досліджень, аналізуючи основні етапи розвитку перехідної структури, що формується в процесі кардіогенезу, – випускного тракту, встановив міцний взаємозв'язок між присутністю клітин нервового гребня та місцями перебудов під час та після септації [77]. Цей факт у своїх дослідженнях також підтверджують Машталир М.А. и Твердохлеб И.В. (2012) [78]. Випускний тракт, відомий ще як «конотрункус» і вперше згаданий Keith L. у 1909 році, є попередником аорти та легеневого стовбура у 2–3–тижневого ембріона. Він впливає на різноманітні події в процесі ембріонального розвитку серця. Основні етапи розвитку випускного тракту у нормі включають перебудову аорто-пульмонального септаційного

комплексу, ротацію, формування конусностовбурового переходу, утворення аортального присінка та легеневої лійки, закриття міжшлуночкового отвору [76].

Легеневий стовбур збільшується скачкоподібно та товстішає з другої половини антенатального онтогенезу. На 6–7–му тижні ембріогенезу ендотеліоцити легеневого стовбура мають структури синтетичного апарату, прилеглі до ендотелію мезенхімальні клітини диференціюються в міофібробласти або метаболічні гладкі міоцити. Уже в ранньому періоді внутрішньоутробного розвитку в клітинах ендотелію присутній матрикс – рибонуклеїнова кислота (mPНК) та білок синтетази оксиду азоту, рівень концентрації останніх збільшується відповідно до терміну гестації, а на активність eNOS впливають парціальна напруга кисню в крові, естрадіол, судинний ендотеліальний фактор росту, кількість супероксиду, що інактивує NO [79]. Серед мезенхімальних клітин першими з'являються колагенові, а потім еластичні волокна, які починають формуватися за наявності міофібробластів (незрілі гладком'язові клітини). У 4 місяці легеневий стовбур у медії має окремі прошарки циркулярно розташованого еластину, що розділяються м'язовими елементами, колагеном, тонкими еластичними волокнами. Гладкі міоцити набувають типової для легеневого стовбура будови за 4–5 місяців, тобто мають веретеноподібну форму та скорочувальний апарат. Розвиток та інтенсивність обмінних процесів у легеневій паренхімі, загальні гемодинамічні фактори, дихальні рухи плода мають вплив на розвиток гілок легеневого стовбура. Відомо, що внутрішньоутробно вони мають значну товщину та вузький отвір, а після народження відбувається ціла низка змін. Суттєво збільшується об'ємна щільність колагену, базальної мембрани, еластину в субендотеліальному шарі ЛА в перші три тижні народження. Внутрішня еластична мембрана є незрілою у новонароджених дітей, потовщується та стає у дорослих більш компактною [45].

Аорта розвивається відносно рівномірно протягом усього періоду ембріогенезу. На 5–6 тижнях ембріогенезу артеріальні стовбури мають форму ендотеліальних трубок, що оточені клітинами мезенхіми, які надалі стають гладком'язовими. На 12–му тижні внутрішньоутробного розвитку

прослідковуються оболонки аорти, пластинчасті одиниці в медії, які формуються з 7–10–го тижнів. Уже на 3–4–ому місяці визначається внутрішня еластична мембрана, за цей самий період на 20 % збільшується кількість еластину, окрім цього, на цей термін припадає розвиток колагенових волокон та сполучнотканинних клітин. На 5–му місяці ембріогенезу у плода можливо знайти гладкі міоцити, що фіксуються до еластичних мембран, а у 7–8–місячного ембріона в медії аорти присутні типові фіброеласто-м'язові мембрани. На такому терміні адвентиція має у своєму складі косо орієнтовані колагенові волокна, малу кількість тонких еластичних волокон з різною орієнтацією. Середня та зовнішня аортальні оболонки рівномірно потовщуються та стають більш виразними [45].

Діаметр аорти та легеневого стовбура збільшуються при збільшенні терміну гестації [80].

У літературі існують відомості про гістологічну будову артеріальної протоки плода людини, її структура дуже нагадує легеневий стовбур та аорту [197].

Козловською Г.О. (2007, 2014) було проведено дослідження стосовно зміни клапанного апарату аорти та легеневого стовбура у віковому аспекті [81, 82]. Автором з'ясовано, що на 5–6–му тижнях ембріонального розвитку плода в отворах великих судин серця з'являються вкриті ендотелієм здуття мезенхіми без колагенових та еластичних волокон. Первинні клапани в ембріональний період являють собою пухко розташовані мезенхімальні клітини зі збільшеною основою та кріпленням до стінки судини, вільна поверхня яких звернена до просвіту. Закладка клапанів легеневого стовбура є нижчою від аортальних під час періоду формоутворюючих процесів серця, тоді як механізми утворення цих структур та хронологічні дані збігаються. Цікаво й те, що епікард бере участь у формуванні зовнішньої стінки великих судин. Таким чином, на 6–7–му тижні пренатального розвитку відмічається розподіл ендокардіальних подушок на окремі закладки майбутніх заслінок півмісяцевих клапанів при ще не до кінця сформованих стінках аорти та легеневого стовбура [81, 82]. Згідно з цими дослідженнями, у первинних заслінках півмісяцевих клапанів спочатку відбуваються процеси

утворення колагенових волокон та форми, надалі спостерігається утворення сполучної тканини. Утворення перших колагенових шарів одночасно в стінці судини, по краю півмісяцевої клапанної заслінки з формуванням замкненого кільця з колагену відмічається в плідний період пренатального розвитку людини. Зростання площі, збільшення кількості та щільності колагенових волокон спостерігається на подальших етапах ембріогенезу. У цей самий період у судинах знаходяться перші колагенові пучки зі збільшенням їх концентрації на зовнішній стінці аорти та легеневого стовбура. Козловська Г.О. (2014) у своїх дослідженнях відмічає тенденцію до збільшення низки параметрів клапанів аорти та легеневого стовбура в постнатальному онтогенезі. Наприклад, інтенсивність росту клапанного апарату цих судин у вищезазначений період неоднакова. Йдеться про те, що підлітковий та юнацький періоди характеризуються найбільш інтенсивним ростом, а другий зрілий та похилий – найбільш стабільний час цих параметрів [82].

Аналіз даних літератури виявив декілька точок зору на походження ендотелію [83]. На сьогодні залишається невирішеним питання появи мезенхімальних клітин, з яких власне і походять ендотеліоцити. Так, на думку одних авторів мезодерма, що дає ангіобласт та ендотелій, є похідною мезенхіми [84, 198]. Роботи інших вчених показують, що позазародкова мезодерма є джерелом для утворення мезенхімальних клітин, а далі – ангіобластів [85]. У літературі також є публікації, що клітини так званого субваскулярного шару, які виходять з дорсального та вентрального країв бокових листків мезодерми, беруть участь у формуванні ендотеліального покриву судин [86, 199]. За іншими свідченнями, мезенхімальні клітини, диференціюючись в ендотеліальні клітини, проходять стадію ангіобластів, а згодом вони формують ангіобластичні або кров'яні острівці [83, 198].

Для кращого розуміння морфофункціональних особливостей аорти та ЛА розглянемо деякі особливості системи кровообігу плода та новонародженого, основні принципи функціонування якого відображені в роботах вітчизняних та іноземних авторів [53, 87, 88, 200]. Відтак, з кінця другого місяця гестації починає

свою роботу система кровообігу плода. Кров, насичена киснем, розподіляється через пупкову вену (80–90 % сатурації кисню) на два потоки: перший – до воротної вени, другий – через аранцієву протоку до нижньої порожнстої вени, де зливається з венозної кров'ю, що йде від тазових органів, печінки, кишківника та ніг. Основна маса крові з нижньої порожнстої вени, яка приходить до правого передсердя, спрямовується через овальне вікно в ліве передсердя (65 % сатурації кисню), лівий шлуночок та аорту. Частина крові, що залишилася з нижньої порожнстої вени, та кров з верхньої порожнстої вени спрямована до правого передсердя і шлуночка, ЛА (12 % від об'єму викиду правого шлуночка), з якої через відкритий артеріальний проток (88 % від об'єму викиду правого шлуночка) ця кров йде до низхідної частини аорти нижче відходження судин, що живлять головний мозок. Таким чином, у плода легеневий кровообіг практично відсутній через велику резистентність легневих судин, потік крові через артеріальну протоку здійснюється справа наліво (приблизно 60 % від загального серцевого викиду), тиск у правому передсерді дещо вищий за такий у лівому, правий шлуночок нагнітає лише дві третини від загального серцевого викиду. Тиск в аорті плоду нижчий за такий у легеневому стовбурі. Ударний об'єм правого та лівого шлуночків неоднаковий при фетальному кровообігу. Перший приймає 65 % венозного повернення, другий – тільки 35 %. Хвилинний об'єм серця плода може розглядатися тільки у розумінні загального шлуночкового викиду, 45 % якого спрямовується на плацентарний кровообіг і 8 % – на мале коло кровообігу. Слід зазначити, що в аорту та легеневий стовбур потрапляє змішана артеріовенозна кров з приблизно однаковим парціальним тиском кисню (P_{aO_2}). Під час пристосування кровообігу новородженого до позаутробного існування, що прийнято називати «перехідним (транзиторним) кровообігом», спостерігається перебудова внутрішньосерцевої та загальної гемодинаміки за рахунок припинення плацентарного кровообігу, початку легеневого кровообігу, становлення легеневого кровотоку та закриття фетальних комунікацій. Після народження в дитини починає функціонувати легеневий тип кровообігу, що характеризується зниженням резистентності судин легень за рахунок збільшення

рівня парціального тиску кисню та збільшенням кровотоку в них (у 8–10 разів). Загальний периферичний легеневий опір у першу добу після народження знижується порівняно з вихідним приблизно на 70 %, при цьому тиск в ЛА залишається на рівні 60–85 % від системного (його нормалізація відбудеться на 14–ту добу, інколи протягом півтора місяця). На 5–6–ий день зазвичай відбувається повна облітерація овального вікна. У результаті підвищення парціальної напруги кисню в крові при переході на легеневе дихання, надлишковий вміст адреналіну та норадреналіну, розростання ендотелію та утворення тромбів закривається артеріальна протока (функціонально – через 10–15 хвилин після народження, морфологічно – процес триває тижнями, з повною облітерацією в 2–3–місячному віці). За умов низького вмісту кисню в крові або під впливом високого перфузійного тиску (90–130 мм.рт.ст.; експериментально відтворено) артеріальна протока залишається відкритою. Кожний шлуночок викидає половину від загального серцевого викиду, кров із правого шлуночка повністю проходить через легені. За даними деяких авторів, фетальні комунікації мають закритися протягом перших трьох діб життя [53, 80, 201, 202]. Зміни після народження не є тільки скачкоподібною перебудовою функцій, що виконуються різними відділами серця, про це свідчать особливості плодової гемодинаміки у другу половину неускладненої вагітності. Лівій шлуночок превалює у підготовці гемодинаміки за умов позаутробного існування [89]. Лівощлуночковий викид збільшується приблизно на чверть, системний артеріальний тиск та периферична резистентність судин великого кола зростає порівняно з тиском в ЛА та резистентністю в легених судинах, морфологічна перебудова яких закінчується в 2–3 місяці. [53, 87, 88, 200].

Відомо, що артеріальна система зазнає вікових змін. Це проявляється в нерівномірному розвитку в процесі онтогенезу, зростанні та старішанні судин. У процесі онтогенезу відмічаються регіональні та фокальні відмінності біохімічних, функціональних і морфологічних характеристик судинної стінки всіх видів артерій. Артеріальні судини великого кола кровообігу змінюються більшою мірою, ніж такі в системі ЛА [45]. Так, з віком збільшується розмір аорти, стінка її

дифузно потовщується здебільшого за рахунок внутрішньої оболонки, співвідношення колагенових та еластичних волокон також стає іншим [90]. Більш за все змінюється з віком інтима, де, окрім зміни клітинного складу, відбувається ще її потовщення. Атрофічні процеси наявні в медії з роками, що проявляється у зменшенні кількості клітин на одиницю площі зрізу. Перші вікові зміни формуються особливо в місцях відходження артеріальних гілок, там зникає внутрішня еластична мембрана. Також з віком піддається перетворенням еластичний каркас судини, він заміщується колагеновими волокнами, які не мають змоги скорочуватися після розтягування. Периметр аорти збільшується однаково рівномірно та на всіх її відділах, при цьому рівномірно зменшується периметр цієї судини від висхідного відділу до черевного в кожному віковому періоді. Еластичні волокна рік у рік стають товщими, кількість їх збільшується через розщеплення, особливо в медії. Колагенові волокна мають можливість замінити еластичні саме з причини появи ділянок для цього в результаті розщеплення [45, 53, 90, 91]. Деякі дослідники відмічають на початок формування атеросклеротичних процесів у великих артеріях вже на 10–14 роках життя людини [92].

Таким чином, процеси ембріогенезу даних судин, їх морфофункціональні особливості у плода та новонародженого за нормальних умов необхідні для виявлення і вивчення морфофункціональних особливостей ЛА та аорти у плодів і новонароджених від матерів з ПЕ та експериментальною ХВГ.

1.2 Зміна морфофункціонального стану легеневої артерії та аорти плодів і новонароджених під впливом негативних факторів перебігу вагітності та патології матері

Відомо, що організм матері невід'ємно пов'язаний з організмом плода, тому здоров'я першої, перебіг її вагітності відбивається безпосередньо на стані майбутнього новонародженого [21]. Дослідження, проведені Віноградовою І.В. та співавт. (2009), доводять, що материнські фактори (соматичні захворювання та її патологічні стани під час вагітності, патологічний перебіг пологів) призводять до зростання частоти народження немовлят з екстремально низькою вагою тіла, впливають на ступінь розвитку тяжкої патології в ранньому неонатальному періоді, а також перебіг періоду адаптації новонародженого до позаутробного існування [21].

Серед факторів ризику для розвитку ПЕ є хронічний стрес, захворювання нирок, вегето-судинна дистонія, ожиріння, артеріальна гіпертензія, ПЕ при попередніх вагітностях, хронічна інтоксикація та інфекції, бронхіальна астма, захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет, мимовільні аборти в анамнезі та запізнілий початок місячних, антифосфоліпідний і метаболічний синдроми, порушення жирового обміну, патологія нирок та ендокринопатії [6, 15, 17, 93–96, 203]. Для тяжкої ПЕ особливе значення, окрім генетичної передумови, мають вік жінки, наявність статевих інфекцій, захворювання серцево-судинної системи, рівень систолічного артеріального тиску до вагітності [7]. Сьогодні є численні свідчення про генетичну схильність ПЕ, при цьому хвороба може наслідуватися як за жіночою, так і за чоловічою лініями, достеменно невідомо материнські, ембріональні гени чи взаємодія їх продуктів призводить до розвитку цього ускладнення вагітності [7, 50, 97–103]. Деякі з дослідників висловлюють припущення щодо наявності зв'язку між розвитком ПЕ та системою HLA [98, 100], інші – прослідковують розвиток цієї патології з дисбалансом в одних і тих самих системах генів «судинної системи» та «ендотеліальної дисфункції» [99, 104, 105].

ПЕ III асоціюється з частішим оперативним розродженням та більшою крововтратою у пологах, передчасними пологами, розвитком гострої гіпоксії плода та перинатальною смертністю, низькими росто-ваговими показниками новонароджених та ускладненим респіраторним дистрес-синдромом, дихальною недостатністю, ателектазами легень, внутрішньоутробним інфікуванням у неонатальному періоді [11, 106]. Тяжка ПЕ матері є причиною розвитку в дітей неврологічних розладів (33,70 %) у формі мінімальних мозкових дисфункцій (32,30 %) та тяжких органічних церебральних порушень, у тому числі дитячого церебрального паралічу (1,40 %) [16]. Жінки, які страждали на ПЕ під час вагітності, складають групу ризику для розвитку ниркових та кардіоваскулярних захворювань, на думку деяких авторів, саме через ендотеліальну дисфункцію [46, 107, 204, 205].

За результатами дослідження Горомова А.М. и соавт. (2011) виявлено чітку закономірність та послідовність динаміки патологічного процесу при ПЕ. Так, легка її форма майже не супроводжується змінами у плодовому кровотоку, при погіршенні матково-плацентарного кровообігу, середня – призводить до зниження матково-плацентарного кровообігу зі збереженням кровопостачання життєвоважливих органів плода, за тяжкої – компенсаторні можливості плода вичерпані, оскільки периферичний спазм його судин максимальний, а діастолічний опір у термінальному судинному руслі перевищує діастолічний перфузійний тиск вагітної жінки. Кровотік у пуповинних та середньомозковій артеріях критичний, що і може стати причиною антенатальної загибелі [108].

Існує думка, що пусковими механізмами ПЕ є пошкодження ендотелію та порушення в тромбоцитарній та прокоагулянтній ланках гемостазу, що своєю чергою призводить до пошкодження ендотеліоцитів [93]. На думку Сидоровой И.С. (2000), гостре пошкодження периферичної судинної системи з вазоконстрикцією, гіповолемією, порушенням реологічних властивостей крові та гіперкоагуляцією з розвитком ДВЗ-синдрому, гіперперфузією тканин різних органів та ішемічними їх пошкодженнями з формуванням поліорганної недостатності відіграють основну роль у патогенезі ПЕ [109, 110]. Головне місце в

цьому процесі посідає функціональний стан судинного ендотелію. У відповідь на гуморальні зміни, що відбуваються навколо ендотеліоцитів, спостерігається продукція судинорозширюючих та судинозвужуючих факторів, що впливають на тонус гладких міоцитів і регулюють артеріальний тиск [111].

Згідно із сучасними уявленнями про розвиток ПЕ, виокремлюють такі теорії виникнення цього патологічного стану вагітних: ішемія плаценти, пов'язана з порушенням інвазії трофобласта, як результат – ендотеліальна дисфункція; порушення обміну та хімічна модифікація ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, що супроводжується їх накопиченням у кровотоці та токсичною дією на клітини; порушення імунної адаптації в системі «мати-плід»; генетична схильність. Деякі автори простежують схильність патогенетичних механізмів між ПЕ та атеросклерозом через зміни в обміні ліпідів, залучення клітин імунної системи в патологічний процес, а також дисфункцію ендотеліальних клітин [112].

За результатами клінічних досліджень щодо вивчення патогенезу ПЕ виявлено наявність взаємозв'язку між розвитком деструктивно-запального процесу та розвитком ендотеліальної дисфункції. Це представлено вираженими імунобіохімічними порушеннями, які проявляються в збільшенні синтезу прозапальних цитокінів та білку гострої фази лактоферину, рівнів умісту маркерів клітинної деструкції аутоантитіл до антигенів нативної ДНК, посиленій експресії молекул адгезії судинного ендотеліну-1 при зниженні протизапального цитокіну-4 та співвідношення прозапальних/протизапальних інтерлейкінів [113]. Це знайшло своє підтвердження і в морфологічних дослідженнях вітчизняних авторів [114]. Відповідні зміни помічено в імунному статусі новонароджених від матерів з гестозом. Збільшення вмісту імуноглобулінів класів А, М, G у пуповинній крові новонароджених корелює з тяжкістю клінічних проявів ПЕ матері. У цитокіновому статусі цих дітей за результатами дослідження пуповинної крові виявлено збільшення інтерлейкіну-1 та інтерферону- γ , зниження вмісту інтерлейкіну-4 [8, 115].

За сучасними уявленнями, ендотеліальна дисфункція – дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів,

з одного боку, та вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів, з іншого [39, 46, 60, 206]. Уперше термін «ендотеліальна дисфункція» був запроваджений Furchgott R.F. et Zawadzki J.V, які описали необхідність присутності клітин ендотелію для опосередкування розслаблюючої дії на гладкі м'язи [207]. Об'єднувальною патогенетичною ланкою, що є супутньою ендотеліальною дисфункцією при різноманітних патологіях є окислювальний стрес [208]. Серед її маркерів виокремлюють інтерлейкіни (інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8), фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), фактор Вілленбранда, селектини, С-реактивний білок [39, 209], а також підвищення в периферичній крові рівня натрійуретичного пептиду (ЦНП), який виробляється клітинами ендотелію та реалізує свою дію лише місцево [39]. Дисбалансу між судинорозширюючими аутокоїдами (простациклін, оксид азоту) та судинозвужуючими агентами (ендотелін, тромбоксан) також відводиться велика роль серед маркерів ендотеліальної дисфункції [50]. Простежується декілька послідовних фаз розвитку ендотеліальної дисфункції: компенсація, проміжна фаза, декомпенсація. Секреторна активність клітин ендотелію підвищена у фазі компенсації за наявності зростаючих вимог до судинної системи. Надалі порушується баланс ендотеліальної секреції із зсувом продукції та інактивацією, порушенням власне бар'єрної функції ендотелію, підвищенням його проникливості для моноцитів, прозапальних цитокінів, ендотеліну-1. Фаза декомпенсації характеризується структурно-метаболічним виснаженням ендотелію, що проявляється у функціональному згасанні, гибелі та десквамації клітин, пригніченні їх регенераторних властивостей [46].

Не виникає сумнівів, що ПЕ супроводжується ендотеліальною дисфункцією [9, 46]. Клінічні дослідження вітчизняних авторів серед вагітних жінок з ПЕ з'ясували, що легка її форма супроводжується переважно функціональним порушенням ендотелію, а ось ПЕ середнього та важкого ступенів – деендотелізацією судин, а діагностичним методом виступає кількість десквамованих ендотеліоцитів (більше $5,0 \times 10^4/\text{л}$) [46]. При легкій формі даної патології в жінок не спостерігається змін в антикоагулянтній та фібринолітичній

активності стінки судин, що свідчить про відсутність ендотеліальної дисфункції, при середній та тяжкій формах – виявлено недостатність антикоагулянтної та фібринолітичної активності стінки судини, розвивається дисфункція ендотеліальних клітин [52, 55]. В роботах зарубіжних авторів також є згадки про збільшення циркулюючих ендотеліоцитів у вагітних з ПЕ, що може бути розцінено як показник порушення ендотеліальної цілісності. Окрім цього, ендотеліозалежні прояви ПЕ, такі, як артеріальна гіпертензія, набряки та протеїнурія, мають кореляційні зв'язки з рівнем циркулюючих у крові клітин ендотелію [9]. На думку цих самих дослідників, на початкових стадіях розвитку ПЕ існує достатня кількість оксиду азоту для збереження ендотеліозалежної вазодилатації, а порушення її спостерігається при прогресуванні даної патології та артеріальній гіпертензії внаслідок зниження рівня оксиду азоту. Щодо етіологічних факторів дисфункції ендотеліальних клітин існує декілька теорій, які відмічають генетичну схильність, гемодинамічні зміни, викликані порушенням інвазії цитотрофобласту та неповною гістологічною перебудовою спіральних артерій, також плацентарну ішемію та оксидативний стрес [46, 206]. Var A. et al. (2003) виявили, що в жінок з ПЕ гіпергомоцистеїнемія, вільні радикали кисню та оксид азоту взаємодіють між собою та безпосередньо асоціюються з ендотеліальною дисфункцією [206]. За результатами досліджень Хецуриани Т. (2006), з'ясовано, що в жінок за умов наявності даного ускладнення вагітності розвивається окислювальний стрес, збільшення рівня ендотеліну-1 крові, це призводить до інтенсифікації окислювального стресу в трофобластах, пошкодження клітинних мембран ендотеліоцитів кровоносних судин, що своєю чергою поглиблює їх дисфункцію [116]. Отже, цілком зрозуміло, що в наш час ПЕ розглядається як прояв генералізованого ендотеліозу [50, 54, 117].

Загалом, виокремлюють декілька можливих етіологічних факторів для порушення функції ендотелію в жінок за умов ПЕ: накопичення в крові метильованих аналогів L-аргініну (ADMA-асиметричний диметиларгінін, MMA – імонометиларгінін), які є ендогенними інгібіторами eNOS; порушення процесів ангиогенезу та апоптозу в плаценті; оксидативний стрес, бо NO легко задіюється в

патологічних реакціях з утворенням пероксинітритів, це, своєю чергою, знижує його біодоступність та сприяє старту наведених вище причин ендотеліальної дисфункції. У такий спосіб утворюється порочне коло, дефіцит NO та ураження клітин вільними радикалами є причиною посилення апоптозу в плаценті, що своєю чергою – посилює дисангіогенез [50, 118, 210]. Окрім вищезазначених чинників, велика увага приділяється ще антиендотеліальним антитілам, молекулам адгезії, цитокінам, ліпопротеїдам низької щільності, перекису ліпідів [50]. Активні кисневі радикали (NO, O₂⁻, гідроксильний радикал (OH), H₂O₂, пероксинітрит (ONOO²⁻)) активують ендотеліоцити, стимулюючи продукцію вазоконстрикторів, ініціюють патологічні реакції в судинній стінці, пригнічують функції вазодилаторів (NO, простагліну, EDHF), що продукуються ендотеліоцитами, посилюючи окислювальний стрес; стимулюють скорочення гладких м'язів та продукцію ендотеліальними клітинами вазоконстрикторів; ініціюють окислювальне перетворення поліненасичених жирних кислот на ізопростани – молекули сімейства простагландинів, які мають вазоконстрикторний ефект завдяки індукції експресії тромбоксан-простагліних рецепторів на гладких м'язах [211]. Накопичення активних кисневих радикалів, зниження активності антиокислювальної системи, підвищення продукції ендотеліну-1 сприяє зростанню окислювального стресу та порушенню функцій клітин ендотелію при гестозі [212]. У результаті досліджень Марущенко Ю.Л. (2008) з'ясовано, що середній рівень вмісту ендотеліну-1 у плазмі крові у вагітних з ПЕ в 1,7 раза перевищує такий у здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Автор наголошує на тому, що ПЕ, особливо з вираженим гіпертензивним синдромом, супроводжується системною дисфункцією ендотеліальних клітин [119]. Ступінь виразності останньої в поєднанні зі ступенем гемодинамічних порушень у системі мати-плацента-плід свідчить про тяжкість перебігу ПЕ та є прогностично негативним щодо стану плода [120].

Одним із основних патологічних чинників, що негативно впливає на організм, який розвивається, та посідає провідні позиції в патогенетичному значенні в перинатальній захворюваності та смертності є киснева недостатність в

системі «мати–плід». Багато ускладнень вагітності, соматичні й інфекційні захворювання жінки, вплив шкідливих зовнішніх факторів супроводжуються синдромом кисневого голодування плода. За даними Леонова Е.В., Висмонт Ф.И. (2003), внутрішньоутробна гіпоксія та асфіксія в пологах посідають перше місце в структурі перинатальної смертності (46,60 %), а гіпоксія плода зустрічається в 4–6 % випадків. Слід зауважити, що наслідки постгіпоксичного порушення мають місце не тільки в перинатальному періоді, але й у більш пізні терміни онтогенезу [121]. Сьогодні існують численні свідчення про те, що постгіпоксичні ускладнення з боку серцево-судинної системи у новонароджених, особливо недоношених, досить часто зустрічаються (40-70 %) [20, 21, 122, 213]. Кожна третя дитина з перинатальною гіпоксією в анамнезі має залишкові явища у вигляді легеневої гіпертензії з мінімальними ознаками, клапанної недостатності, зниженні контрактильних властивостей міокарда. У структурі захворюваності новонароджених дітей, які перенесли асфіксію на фоні ХВГ, домінують дихальні, серцево-судинні порушення та внутрішньошлуночкові крововиливи гіпоксичної етіології. Близько третини (20–30 %) дітей, що зазнали впливу гострої, хронічної або поєднаної гіпоксії, є такими, що часто хворіють, серед їхньої соматичної захворюваності найбільш часто зустрічаються анемія, дисбіоз кишківника та atopічний дерматит [122, 123]. Діти з антенатальною гіпоксією в анамнезі мають затримку фізичного розвитку, зміну вісцеральних систем та біогенних амінів, морфофункціональні ураження головного мозку, серця, легенів [121, 124]. За даними Прониной О.А. (2009), ендотелін-1 є одним із маркерів ХВГ з прогностичним значенням для розвитку неврологічних порушень [123]. Заднипряный И.В. (2013) наголошує, що ефекти антенатальної гіпоксії залежать від тяжкості впливу, індивідуальної толерантності та терміну внутрішньоутробного розвитку на момент впливу цього фактору. Окрім цього, у таких умовах змінюються реологічні властивості крові, що проявляється збільшенням в'язкості та зменшенням її плинності, змінюються властивості еритроцитів [124].

Клінічне дослідження, проведене групою авторів під керівництвом Зимина Н.Н. (2010), що було присвячене впливу гострої та ХВГ плода на формування клітинного складу пуповинної крові доношених новонароджених, виявило статистично значуще збільшення кількості CD₃₄₊ клітин, еритроцитів, концентрації гемоглобіну при незмінності показників життєздатності лейкоцитів та гемопоетичних стовбурових клітин під впливом гострої гіпоксії; зниження кількості CD₃₄₊ клітин, ефективності клонування та зростання рівня спонтанного апоптозу лейкоцитів під впливом хронічної гіпоксемії [125].

Відомо, що в дітей, які зазнали впливу ХВГ, у плазмі крові спостерігається підвищення рівня ендотеліну-1 на 3–5–у добу після народження. При цьому рівень цього показника є незмінним не залежно від наявності клінічних проявів. Даний факт може свідчити про розвиток ендотеліальної дисфункції та збереженні постгіпоксичних порушень у новонародженого [123]. Окрім цього, у крові дітей, що страждали на ХВГ, знайдено достовірне збільшення NO в 1,17 раза порівняно з нормою, а активності ангіотензинперетворюючого ферменту – в 2,3 раза. Тобто NO та ангіотензинперетворюючий фермент беруть участь у патогенезі порушень кровообігу при ХВГ, а оксид азоту – ще й у компенсації зниженого кровотоку [126].

Результати експериментальних досліджень Карповой І.Ю. та співавт. (2011) довели, що ХВГ негативно впливає як на організм матері, так і на організм плода. Крім цього, цей патологічний стан особливо негативно реалізує свою дію в першому триместрі вагітності, здійснюючи вплив на кількість та масу нащадків. У першому та другому триместрах вагітності проявляється окислювальний стрес, саме тоді вільнорадикальні реакції перебувають у дисбалансі з роботою антиоксидантних захисних систем організму [127]. Одним із факторів, що включає генерацію вільних радикалів у перинатальний період, є гіпоксія, підвищене вільнорадикальне пошкодження ліпідів тканин новонароджених у перші 7 днів життя обумовлено дефіцитом антиоксидантів за наявності перинатальної гіпоксії [128].

Відомо, що хронічна гіпоксемія спричиняє значне погіршення плодового кровопостачання, зберігаючи постачання для життєвонеобхідних органів (головний мозок, серце, надниркові залози) якомога довше. Проте, коли механізм компенсації стає неефективним, швидке погіршення стану плоду стає невідворотним [214]. Також хронічна індукована гіпоксія знижує концентрацію в крові глюкози та споживання її організмом, що розвивається. За таких умов оксигенації можлива підтримка процесів окислювального метаболізму. Як результат, гіпоглікемія впливає на затримку росту плоду внаслідок змін плацентарного метаболізму [215]. Мікросудинна ішемія новонароджених як розлад мікроциркуляції в результаті перинатальної гіпоксії, відіграє важливу роль у патогенезі різноманітних захворювань [89]. Недостатність кисню є основним стимулюючим фактором для ангиогенезу за фізіологічних та патологічних умов [216, 217].

Сучасна медична наука накопичила багато клінічних робіт стосовно стану ЛА та аорти за нормальних умов [218] та при різноманітній патології [219–221].

Так, клінічні дослідження Lawlor D.A. et al. (2012) свідчать, що діти від доношеної вагітності, матері яких страждали на ПЕ, мають вищий тиск у ЛА в підлітковому віці, але такі самі показники кров'яного тиску та діаметра плечової артерії у порівнянні з контрольною віковою групою [221]. Результати робіт іноземних авторів фіксують на потовщення стінки аорти за рахунок інтими-медії у новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку [222–224].

Відомо багато робіт морфологічного та експериментального характеру щодо вивчення змін ЛА й аорти та їх структурних компонентів як у дорослих, так і у плодів та новонароджених при різних патологічних станах. Йдеться про аневризму аорти [40], атеросклеротичний процес та його ускладнення [129], зміни в аортальних клапанах при однойменній ваді серця [130], особливості будови периферичних ЛА за умов легеневої гіпертензії [225], структурні особливості аорти у нащадків від батьків–«курців» [131], особливості будови легеневого стовбура та аорти при вроджених вадах серцево-судинної системи в дітей перших 6–ти місяців життя [36], морфологічний стан ендотелію аорти плодів та

новонароджених при артеріальній гіпертензії, ПЕ та цукровому діабеті матері, макросомії [34, 35] та багато інших.

За результатами досліджень Белова Ю.В. та співавт. (2013), виявлено, що патологія середньої оболонки аорти, що проявляється потоншенням, розволокненням, атрофією еластичних волокон та порушенням орієнтації еластичного каркасу, склерозом, лежить в основі розвитку аневризми цієї судини [40].

При легеневої гіпертензії в периферичних ЛА спостерігається потовщення внутрішньої еластичної мембрани та підвищення вмісту еластину [225].

Губина-Вакулик Г.И. и соавт. (2014), у результаті експериментального дослідження на щурах, встановили наявність морфологічних змін в аорті у новонароджених нащадків від батьків—«курців», що проявлялося в максимальному потовщенні стінки судини і розвитку її еластичного каркасу при курінні матері та гальмуванні формування еластичного каркасу при тютюнопалінні батька [131].

Одним із іноземних авторів (Тодовор С.С., 2011) вивчалися питання морфологічних особливостей будови аорти та легеневого стовбура при вроджених вадах серцево-судинної системи в дітей перших шести місяців життя [36]. У результаті цих фундаментальних досліджень було знайдено низку цікавих фактів: порушення еластогенезу, для якого характерний лізис еластичних волокон та їх неповноцінність, що є загальною ознакою вроджених вад аорти та судинних мальформацій; в інтимі та медії аорти при її коарктації спостерігається гіперплазія гладком'язових клітин, міофібробластів, фібробластів із формуванням багатої на клітини м'язово-фіброзної тканини, стенозуючої просвіт; загальний артеріальний стовбур морфологічно представлений хаотично розташованими гладкими міоцитами з домінуванням епітеліоїдних клітин у медії та великою кількістю новоутворених розширених диспластичних судин з формуванням структур, схожих на кавернозні гемангіоми – у зовнішньому шарі; при транспозиції судин у загальному стовбурі ЛА відмічаються диспластичні зміни гладком'язових клітин із порушенням співвідношення веретеноподібних та епітеліоїдних елементів,

фіброз і нерівномірна інфільтрація глікозаміногліканами; синдром Марфана морфологічно представлений поєднанням процесів зниження активності α -актину в гладких міоцитах та еластину в зонах розривів аорти та накопичення в проміжній речовині глікозаміногліканів і формування кіст, некрозом гладком'язових клітин з домінуванням епітеліоїдних клітин; ділянки на межі з розривами аневризм аорти при цьому самому синдромі характеризуються збільшенням кількості переважно контрактильних гладких міоцитів із підвищенням активності в них α -актину [36].

Експериментальна робота Chesler N.C. (2004) на мишах щодо вимірювання біомеханічних властивостей ізольованих ЛА при високому та низькому артеріальному тиску з подальшим гістологічним дослідженням виявила інтактну медію та адвентицію аорти, а також незначну кількісну втрату ендотеліальних клітин інтими [226].

Дослідження Пискуна Р.П. и Савицької А.А. (2009), проведені в ході експерименту на кроликах роду шиншила, з'ясували, що при експериментальному холестериновому атеросклерозі ураження аорти характеризується типовими однойменними змінами її стінки, що морфологічно проявляється в ліпідній інфільтрації інтими з формуванням атеросклеротичних бляшок [129]. На думку Ковалевої О.Н., Демиденко А.В. (2009), показник комплексу інтима-медіа відіграє ключову роль у відображенні розвитку атеросклеротичних процесів та ремоделюванні судин. Цікаво, що збільшення товщини вищезазначеного комплексу зазвичай супроводжується та пов'язано з процесами активації, проліферації та міграції гладких міоцитів, перебудовою клітинних елементів та екстрацелюлярного матриксу судинної стінки. У результаті спостерігається збільшення товщі судинної стінки, зниження еластичних властивостей артерій з розвитком жорсткості та ригідності [44]. Результати експериментальних досліджень на аортах кролів з'ясували можливість оборотних змін у судині за наявності експериментального атеросклерозу у випадку введення кріоконсервованої сироватки крові людини. Про це свідчить збільшення показника суміжності ендотеліоцитів, яке представлено кількістю сусідніх клітин,

що є в контактi з даною клітиною не залежно від її геометричної форми та розмірів (від 4-х до 8-и клітин для непокоджених тканин) [132]. Окрім цього, відома роль недиференційованих гладких міоцитів інтими (їх проліферації) в патогенезі атеросклерозу [38, 227].

Чимало морфологічних досліджень присвячені впливу ХВГ на морфофункціональні особливості різних органів та систем організму, що формується. Так, Кихтенко Е.В. (2009) вже вивчено подібний вплив в гіпофізі плодів [29], Андреевым А.В. (2013) – у надниркових залозах плодів та новонароджених [28], Мирошніченко М.С. (2013) – в органах сечовидільної системи плодів та новонароджених [31], Мекенбаєвой Р.Т. (2013) – у міокарді новонароджених [30], Тянтеревой С.Г. (2007) – у венозній протоці [133].

Морфологічні дослідження Вальковича Э.И., Молчанова В.В. (1985), присвячені патоморфології коронарних судин серця плодів та новонароджених при гострій гіпоксії, виявили, що артеріальні стінки набувають неправильних контурів, мають складчасту фестончасту внутрішню еластичну мембрану, клітини ендотелію часто десвамовані та палісадоподібно розташовані відносно до стінки. В артеріях та артеріолах дітей перенесена гіпоксія призвела до гіперплазії, неправильної орієнтації та набухання ендотеліоцитів, деколи до деформації та часткового руйнування внутрішньої еластичної мембрани з появою під нею фібрил колагену та еластину, підвищення проліферативної активності гладком'язових клітин та змін їх структури з набуханням і збільшенням розмірів ядер [134].

Експериментальне дослідження іноземних авторів на щурах Wistar виявило, що хронічна пренатальна гіпоксія призводить до потовщення стінок аорти плоду й окислювального стресу в серці та судинах наприкінці вагітності [228]. Надалі, у зрілому віці, ці ефекти можуть нівелюватися, проте ХВГ детермінує функціональний дефіцит у серці та судинах периферичного кровообігу. Дослідники роблять висновок, що сучасні діти від матерів з ХВГ мають підвищену скорочувальну здатність міокарда через симпатичне домінування та

НО-залежну ендотеліальну дисфункцію в периферичних резистентних судинах [229].

Відомі роботи іноземних авторів на курячих ембріонах, за результатами яких з'ясовано причетність ХВГ до формування морфологічної та функціональної основи для гіпертонії. Звуження просвіту аорти накладає підвищене навантаження на серце, у результаті чого розвивається гіпертрофія серця з подальшою дисфункцією лівого шлуночка, що підвищує активність симпатичної нервової системи [168].

Thompson J.A. et al. (2011) у своєму експерименті на ембріонах овець з моделюванням хронічної помірно важкої та тяжкої гіпоксії шляхом емболізації судин плаценти протягом 15–ти днів, починаючи з гестаційного віку 116-118 діб (тривалість гестації – 147 днів), досліджували колаген, еластин та гладкі міоцити. У результаті було виявлено, що товщина стінки аорти збільшується на 23 % у групі з помірною гіпоксією та на 33 % – з тяжкою гіпоксією. Окрім цього, наявне збільшення вмісту колагену в 5 разів та утворення неоінтими у групі з тяжкою гіпоксією. Автори висловлюють думку, що ХВГ негативно впливає на розвиток аорти плодів вівці, що проявляється в структурних аномаліях, формуванні характерної артеріальної жорсткості [167].

Як відомо, ендотелій входить до тканин, що є найбільш чутливими до впливу гіпоксії [135]. Так, при гострій гіпоксії поділ ендотеліоцитів у легневих судинах уповільнюється, а за умов хронічної гіпоксії та експериментальної легеневої гіпертензії у щурів спостерігається посилення його проліферативної активності, як в основній ЛА так і в маленьких м'язових артеріях [230]. Посилення експресії молекул клітинної адгезії (ICAM-I, Intracellular CellAdhesion Molecule-I), секреція фактора Вілленбранда, збільшення числа клітин, що містять активовану каспазу-3 (маркер апоптозу) є проявами пошкодження та активації судинного ендотелію [136]. Експериментальні дослідження Антонової Л.В. и соавт. (2012) з'ясували, що в ендотелії за умов посилення гіпоксії некротичні процеси домінують над апоптотичними. На думку цих вчених, даний факт

пояснюється неможливістю використання енергії для процесів запрограмованої загибелі клітин за її дефіциту [137].

Експериментальне дослідження на бройлерних курах щодо визначення впливу перинатальної гіпоксії на реактивність легеневих судин у цих тварин з'ясувало, що хронічна пренатальна помірна гіпоксія спричиняє ендотеліальну дисфункцію в ЛА курчат бройлерів та прискорює розвиток легеневої гіпертензії, в патогенезі якої має значення пошкодження судинного ендотелію та/або гладких міоцитів дрібних ЛА, зниження експресії вазодилататорів (NO та простагліцину) та збільшення експресії судинозвужуючих речовин (ендотелін-1). Усе це впливає на тонус легеневих судин та сприяє їх ремоделюванню [231].

На думку Michiels C. et al. (2000), клітини ендотелію можуть по-різному себе поводити при гіпоксії залежно від її ступеня та тривалості. Так, гостра гіпоксія стимулює ендотеліцити виробляти запальні медіатори та фактори росту, підвищує адгезивні властивості нейтрофілів, а тривала гіпоксія призводить до вивільнення факторів росту, цитокінів, факторів згортання в результаті збільшення експресії генів, що відповідають за цитокіни, фактори росту та VEGF [232].

Окрім цього, у літературі є дані, що хронічна гіпоксія спричиняє посилення продукції ендотелієм фібронектину, ламіліну, еластину, зниження синтезу протеогліканів та речовин, що інгібують ріст гладких міоцитів [138].

За даними іноземних авторів, гіпоксія стимулює колагеноутворення [233]. За таких умов фібробласти підвищують синтез колагену I типу [234]. Існують свідчення, що підвищення кількості колагену в інтимі спричиняє дефекти ендотелію і, як наслідок, агрегацію тромбоцитів [38]. За іншими даними, синтез колагену у свинячій аорті в результаті впливу гіпоксії знижується [235]. Таким чином, не всі лабораторні тварини мають однакову реакцію з боку синтезу колагену в результаті впливу гіпоксії.

Під час вивчення метаболізму колагену та еластину у щурів при гіпоксичній легеневій гіпертензії виявлено, що в перші декілька днів після початку підвищення артеріального тиску синтез еластину та колагену збільшується (у 8 та

9 разів відповідно). На думку Roiani G.J. et al. (1990), можливий вплив механічних факторів (напруженість стінки) на метаболізм колагену та еластину в основній ЛА в умовах гіпоксичної легеневої гіпертензії [236]. Є згадки про те, що потовщення медії ЛА при неонатальній гіпоксичній легеневій гіпертензії є наслідком гіперплазії гладком'язових клітин [181].

У 1986 році Benitz W.E. et al. у дослідженнях на бичачих ембріонах і плодах виявили, що зниження напруги кисню в межах та нижче за фізіологічний діапазон не призводить до гіперплазії або гіпертрофії гладких міоцитів. Замість цього проліферація клітин зменшилася при зниженні кисневої напруги нижче за 60 мм.рт.ст. Цікаво відмітити, що в ЛА та аорті ефекти гіпоксії на проліферацію гладком'язових клітин були ідентичні – пригнічення [237].

Досі немає єдиної точки зору на результати впливу гіпоксії на гладкі міоцити. Так, за одними даними гостра гіпоксія не є стимулом для їх проліферації [238] або навіть знижує проліферативну активність цих клітин [239]. Водночас інші автори вважають, що гостра гіпоксія є ефективним стимулом для розмноження гладком'язових клітин у ЛА [240]. При цьому треба відмітити, що тяжка гіпоксія та аноксія призводять до зниження їх проліферації в ЛА [241].

Морфологічні дослідження Яльцева А.В. и соавт. (2005), присвячені змінам гладких міоцитів в медії сонних артерій при декомпенсованій серцево-судинній недостатності, виявили їх атрофічні зміни, в одній групі, та дистрофічні – в іншій групі. При цьому морфологічна картина дистрофічних змін була представлена гіперхроматозом та набуханням ядер, що своєю чергою відображало інактивіацію активних ділянок транскрипції та було розцінено як патологічне явище і передвісник клітинної загибелі [139].

Експериментальне дослідження на щурах Wistar, присвячене впливу перекисю водню як клітинного метаболіту, що бере участь у патогенезі більш ніж 100 захворювань та патологічних станів, на скорочувальну активність гладком'язових клітин ЛА виявило скорочувальний ефект цієї судини за умов впливу високих концентрацій даної речовини, незважаючи на вихідну механічну напругу та стан ендотелію [140]. Відбувається взаємодія перикису водню з NO,

що призводить до утворення пероксинітриту, а він має судинозвужуючу дію. Такими результатами дослідники (Носарев А.В. и соавт., 2014) частково пояснюють підвищення тиску в малому колі кровообігу при запальних реакціях, наприклад, при легеневій гіпертензії [140]. За даними досліджень інших авторів з'ясовано, що пригнічуюча дія перекису водню на скорочувальну активність гладких міоцитів аорти щура реалізується за участю мікротубул цитоскелету, а скорочення гладком'язових клітин, індукованих гіперкалієвим розчином та активованих перекисом водню, не залежать від стану цитоскелету [141].

Деякі науковці дотримуються думки, що у відповідь на вплив хронічної гіпоксії в ЛА маленького діаметра фіброласти посилюють синтез колагену I типу та еластину [242]. Співвідношення колагенів I та III типів, особливо зниження рівня останнього, має значення в розвитку аневризми аорти, за даними інших авторів. Окрім того, збільшення абсолютного вмісту колагену в аорті може бути наслідком впливу підвищеного тиску на стінку судини [183].

Нефедов В.П., Цибулькин Н.А. (2004) в результаті своїх досліджень припускають, що передумовами для виникнення судинної патології в басейні ЛА з подальшим розвитком легеневої гіпертензії слугують неспроможність сполучної тканини у поєднанні з її дезорганізацією в стінках легневих судин [142].

Експериментальні дослідження на щурах, проведені Андреевой С.А. и Долгих В.Т. (2008), з метою встановлення структурно-функціональних змін артерій малого кола кровообігу у віддалений постгеморагічний період виявили найбільш деструктивні зміни у позаорганних артеріях еластичного типу (легеневий стовбур та ЛА) та великих м'язово-еластичних внутрішньолегневих артеріях. Це морфологічно проявляється в колагенізації медії, деструкції та деформації її еластичних мембран, потовщенні внутрішньої еластичної мембрани, розволокнінні та потоншенні зовнішньої еластинної мембрани, гіпереластозі та потовщенні і гомогенізації колагенових волокон адвентиції, а також ділянками проростання адвентиціальних колагенових волокон вглиб стінки аж до інтими. Автори відмічають значну схожість морфологічних змін артерій малого кола

кровообігу за таких патологічних умов з процесами природнього старіння організму [143].

Слід зауважити, що в наукових джерелах зустрічаються повідомлення про стан судин у жінок, які страждають на ПЕ, лише поодинокі морфологічні роботи, присвячені змінам будови ЛА плодів та новонароджених, тоді як опис морфологічних особливостей цієї судини в нащадків від матерів з ПЕ зовсім відсутній. Зустрічаються публікації, що висвітлюють структурні зміни в периферичних відділах ЛА при гіпоксичному впливі, легеневій гіпертензії, натомість не знайдено інформації стосовно її позалегенової частини. Особливості будови аорти у плодів та новонароджених вивчено за умов впливу гіпоксії та тютюнопаління батьків. Вплив ПЕ матері на аорту нащадків досліджено лише стосовно змін в ендотелії, з боку його люмінальної поверхні.

Не знайдено публікацій, присвячених порівняльним морфологічним характеристикам ЛА та аорти у плодів і новонароджених від матерів з ПЕ та за умов впливу ХВГ.

Таким чином, аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури підтверджує актуальність проблем розвитку питань судинної патології перинатального періоду, обрана тема є актуальною і новою, оскільки в сучасній патоморфології та перинаталогії дана проблема залишається відкритою, та потребує подальших досліджень.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика спостережень

Для досягнення мети та вирішення завдань даної дисертаційної роботи вивчено 42 випадки аутопсій плодів і новонароджених з терміном гестації 38–42 тижні, які було одержано під час секційних досліджень, що проводилися на базі КЗОЗ «Харківський обласний клінічний перинатальний центр» з 2011 до 2012 рр. та КЗОЗ «Харківський міський перинатальний центр» з 2012 до 2015 рр. Забір секційного матеріалу проводився не пізніше 6 годин після смерті плода та новонародженого. Було використано архівний матеріал кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету, зібраний на базі патологоанатомічного відділення КЗОЗ «Харківський міський перинатальний центр» (1995-2006 роки).

Критеріями розподілу випадків на групи були відсутність або наявність у матерів ПЕ легкого, середнього та важкого ступенів, в основу чого покладено діагностичні критерії тяжкості ПЕ, визначені Наказом МОЗ № 676 від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». Так, вивчені випадки розподілено на групи: «ПЕ І», «ПЕ ІІ», «ПЕ ІІІ» (плоди й новонароджені від матерів, вагітність яких була ускладнена ПЕ легкого, середнього й важкого ступеня відповідно) та «ГП» (група порівняння: плоди й новонароджені від матерів без ПЕ за даними карт розвитку вагітності). У групу «ПЕ І» увійшло 12 спостережень, «ПЕ ІІ» – 12 спостережень, а «ПЕ ІІІ» – 5 спостережень. Групу «ГП» сформувало 13 спостережень.

Було вивчено історії вагітностей і пологів, протоколи розтинів, проаналізовано клінічні дані матерів (вік, ступінь тяжкості основного захворювання та його клінічні прояви, раніше перенесені захворювання, екстрагенітальна патологія, кількість попередніх вагітностей та їх результат, перебіг і результат останніх пологів), плодів та новонароджених (вага тіла, зріст, ваго-ростовий показник, тривалість життя, причина смерті згідно з міжнародною класифікацією хвороб і травм X перегляду, ВООЗ, Женева).

Плоди груп «ПЕ I», «ПЕ II», «ПЕ III» загинули антенатально (плід без мацерації) або інтранатально внаслідок асфіксії в результаті гострого порушення матково-плацентарного кровообігу. Новонароджені померли від постнатальної асфіксії та двобічного крововиливу в шлуночки головного мозку. Причиною смерті плодів і новонароджених групи «ГП» стала анте-, інтранатальна асфіксія внаслідок гострого порушення матково-плацентарного кровообігу та двобічний крововилив у шлуночки головного мозку.

З аналізу виключалися плоди та новонароджені з явними вродженими вадами розвитку різних органів і систем, з невизначеним гестаційним віком, з пошкодженими ЛА та аортою під час розтину. Термін гестації визначався за датою останньої менструації в матері з урахуванням даних акушерського нагляду за вагітною, її ультразвукового дослідження.

Розподіл плодів та новонароджених (аутопсійний матеріал) на досліджувані групи залежно від терміну гестації відображено в таблиці 2.1.1.

Розподіл досліджуваного секційного матеріалу на групи

Позначення групи	Характеристика групи	Термін гестації
		38–40 тижнів
ПЕ I	ЛА й аорта плодів та новонароджених від матерів з ПЕ легкого ступеня тяжкості	12
ПЕ II	ЛА й аорта плодів та новонароджених від матерів з ПЕ середнього ступеня тяжкості	12
ПЕ III	ЛА й аорта плодів та новонароджених від матерів з ПЕ важкого ступеня	5
ГП	ЛА й аорта плодів та новонароджених від матерів без ПЕ	13
Усього		42

Нами також було вивчено експериментальний матеріал – моделювання впливу ХВГ на розвиток органів та систем плода й новонародженого. Експериментальне дослідження полягало в тому, що вагітних самок щурів лінії WAG піддавали висотному гіпоксичному впливу, це відповідало підйому на висоту 7500 м над рівнем моря, з моменту реєстрації вагітності й до моменту розродження протягом 20 хвилин щодня в один і той же час [144]. Вагітні самиці щурів (19–21-й день вагітності) та самиці, що розродилися, виводилися з експерименту шляхом внутрішньовенного введення в вену хвоста тіопенталу натрію концентрацією 2–2,5 % розчину в дозуванні 7–10 мг на 1 кг маси тіла з подальшою декапітацією; а новонароджені щури – через 24 години після народження шляхом інгаляції під ковпаком 80 % концентрації CO₂ протягом 2–3 хвилин з подальшою декапітацією.

Спосіб реалізовано на щурах лінії WAG, які мають максимально близьку до людської подібність гістоморфологічних параметрів плацентарного бар'єра. Це дозволяє екстраполювати результати дослідів на людський організм з достатньою впевненістю; експерименти можна здійснювати протягом відносно нетривалого терміну, оскільки період вагітності щурів становить 21–22 дні. Крім того, щури мають максимально близький до людини тип взаємовідношень материнського й фетального кровообігу, гемохоріальний характер плацентації та дискоїдний тип плаценти одночасно. Морфофункціональна будова плаценти й плацентарного бар'єра при зовні непорівнянній різниці між організмами щура та людини дуже близькі до ідентичності. Таким чином, використання щурів як лабораторних тварин дозволило проводити екстраполяцію результатів експерименту на людський організм.

Усі вивчені експериментальні випадки було розподілено на групи: «ХВГ» (плоди та новонароджені, які зазнали впливу ХВГ), «К_е» (плоди й новонароджені від матерів з фізіологічним перебігом вагітності). У групу «ХВГ» увійшло 16 спостережень (6 плодів, 10 новонароджених), «К_е» – 18 спостережень (7 плодів, 11 новонароджених).

Розподіл експериментального матеріалу на досліджувані групи відображено в таблиці 2.1.2.

Таблиця 2.1.2

Розподіл досліджуваного експериментального матеріалу на групи

Група	Характеристика групи	Кількість випадків
ХВГ	ЛА й аорта плодів та новонароджених щурів з хронічною внутрішньоутробною гіпоксією	16
К _е	ЛА й аорта плодів та новонароджених щурів від матерів з фізіологічним перебігом вагітності	18
Усього		34

Усі маніпуляції з тваринами, а також виведення їх з експерименту відповідали вимогам нормативних документів (Європейська конвенція по захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986 р.), директива Ради Європейського економічного товариства по захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986 р.), закон України «Про лікарські засоби», 1996 р., ст. 7, 8, 12, керівництво ICH GCP (2008 р.), GLP (2002 р.), відповідно до вимог та норм, типовим положенням з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.).

Окрім секційного та експериментального матеріалів нами ще вивчено архівний матеріал. Джерелом для проведення аналізу архівного матеріалу стали протоколи 420 випадків розтинів плодів, які загинули в період гестації на 22–42 тижні, та 215 випадків розтинів померлих новонароджених (усього 635 спостережень), виконаних на базі міського перинатального патологоанатомічного центру спеціалізованого міського клінічного пологового будинку № 5 міста Харкова за період з 2006 по 2010 роки включно.

Під час дослідження було відібрано 56 плодів та новонароджених від матерів, вагітність яких ускладнилася ПЕ. Вони в подальшому були розділені на три групи: ПЕ легкого ступеня, ПЕ середнього ступеня, ПЕ тяжкого ступеня.

Під час обробки архівного матеріалу серед плодів і новонароджених вищезазначених груп аналізувалися такі дані: гендерні відмінності, гестаційний вік, маса та довжина тіла при народженні, індекс Кетле, тривалість життя, причини смерті; а також вік, місце проживання, гінекологічний, акушерський анамнези й екстрагенітальна патологія жінок з ПЕ.

2.2 Методи дослідження легеневої артерії та аорти

Під час проведення розтину визначали зріст та масу плодів, новонароджених, макроскопічні характеристики ЛА та аорти (еластичність стінки, колір та вид інтими, на клінічному матеріалі – середній периметр гирла судин). Макроскопічне дослідження експериментального матеріалу проводилося за допомогою лупи ($\times 3$, 8 діоптрій).

Для морфологічного дослідження з ЛА та аорти вирізали по одному шматочку судин у надклапанній ділянці. Шматочки тканини фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, піддавали стандартній парафіновій проводці через спирти зростаючої концентрації, рідину Нікіфорова (96 % спирт і діетиловий ефір у співвідношенні 1:1), хлороформ, після чого заливали парафіном. З приготованих у такий спосіб блоків робили серійні зрізи завтовшки $4-5 \times 10^{-6}$ м на Мікротомі-кріостаті МК-25.

Гістологічні й морфометричні дослідження проводили на мікроскопі Olympus BX-41 (Японія) з використанням програм Olympus DP-Soft (Version 3:1) і Microsoft Excel 2010, а також люмінесцентному мікроскопі «Axioskop 40» (Carl Zeiss, ФРН).

Морфологічна обробка включала комплекс гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних, морфометричних методів. Препарати, забарвлені гематоксиліном й еозином, а також пікрофуксином за ван Гізоном, використовували для загальної оцінки стану досліджуваних тканин і морфометричного дослідження. Для виявлення й диференціювання сполучно-тканинних структур застосовували забарвлення за методом ван Гізона та Маллорі.

Усі вищезазначені гістологічні й гістохімічні методики виконувалися за схемами, наведеними в керівництвах з гістологічної та гістохімічної техніки [145, 146].

При мікроскопії описували будову ЛА та аорти, стан ендотелію, оболонки. Для характеристики цих судин оцінювали такі морфометричні параметри: відносні об'єми основних структурних компонентів, середні значення ширини та

висоти ендотеліоцитів, розміри зон десквамації ендоліальних клітин у полі зору ($\times 200$ – клінічний матеріал, $\times 1000$ – експериментальний матеріал), співвідношення колагенових та еластичних волокон у стінці судини (за методом «полів» за Автанділовим Г.Г., 1990.) [147], щільність розташування гладких міоцитів у стінці судини в полі зору ($\times 1000$), відносна щільність світіння колагенів I, III, IV типів, маркера CD₃₄, кількість клітин, експресуючих рецептори CD₁₆, CD₉₅ в полі зору ($\times 600$).

На поверхню зображення накладали сітку з решіткою, яка мала рівновіддалені точки (у нашому дослідженні використовувалася сітка Автанділова Г.Г. зі 100 точок), і робили диференціальний підрахунок точок, що припадають окремо на кожну структурну складову судини. Потрібної кількості підрахунків точок для оержання достовірних даних у 95 % довірчому інтервалі досягали повторним накладанням решітки на різні поля зору. У даній роботі було зроблено по три накладання в кожному досліджуваному препараті.

У кожному випадку під час підрахунку розмірів ендотеліоцитів вивчалася 10 випадково обраних полів зору, а в кожному полі зору виконували по 30 вимірювань.

Імуногістохімічне дослідження проводили двома способами: непрямим методом Кунса та непрямим стрептавідин-пероксидазним методом.

Для імуногістохімічного методу дослідження застосовували непрямий метод Кунса в модифікації Brosman M. (1979). з використанням моноклональних антитіл (МКАт) до колагенів I та III (що є в стінці артерій), IV (що входить до базальних мембран) типів виявляли їх у структурі товщі стінки судин. Колагени I, III і IV типів визначали МКАт фірми Novocastra Laboratories Ltd, UK. Адезивні властивості клітин ендотелію визначали МКАт до CD₃₄, апоптоз клітин – МКАт до CD₉₅, розташування макрофагів у стінці судин – МКАт до CD₁₆ (Novocastra Laboratories Ltd, UK.). Як люмінесцентну мітку використовували Fab-2-фрагменти кролячих антитіл проти імуноглобулінів миші, мічені ФІТЦ (флуоресцеїну ізогіюціанат). Препарати вивчали в люмінесцентному мікроскопі «Axioskop 40» (Carl Zeiss, ФРН). Оптичну щільність імунофлюоресценції

вимірювали за методом Губіної-Вакулик Г.І. та співавт. [148] і виражали в умовних одиницях світіння (ум. од. св.).

Непрямим імунопероксидазним методом проводили імуногістохімічне дослідження на парафінових зрізах завтовшки $5-6 \times 10^{-6}$ м. Як мітку використовували фермент (пероксидаза хрому), який взаємодіє із субстратом, а як барвник ферменту – хромоген, який взаємодіє з пероксидазою. Так поетапно утворювався забарвлений кінцевий продукт реакції. Парафінові зрізи відібраних блоків наносили на спеціальні адгезивні предметні скельця SuperFrost Plus, депарафінували в спиртах та інкубували з 3 % розчином перекису водню протягом 20 хвилин (з метою блокування ендогенної активності пероксидази). Потім для проведення теплової індукції антигенного звороту (відновлення антигенних властивостей після фіксації) так званого HIER (heat induction of epitope retrieval) зрізи були розміщені в цитратному буфері з рН 6,0 і підігрівалися в автоклаві за температури $+121^{\circ}\text{C}$ 8 хвилин. Далі проводили інкубацію зрізів з первинними антитілами у вологих камерах за температури $23-25^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хвилин. Як первинні використовувалися МКАт до Anti-Human Smooth Muscle Actin («ДАКО», Данія) для типування гладких міоцитів. Титр антитіл добирався індивідуально для кожного маркера з використанням у ролі розчинника спеціального розчину antibody diluent (DakoCytomation). Наступний крок – інкубація зрізів з полімерами декстранами, що містять фермент-мітку пероксидазу та вторинні антитіла (надчутлива система візуалізації UltraVision Quanto, LabVision) у вологих камерах близько 30 хвилин за кімнатної температури. Після кожного етапу зрізи промивалися у ТРИС буфері з рН 7,4 протягом 10 хвилин. Далі для ідентифікації реакції наносився розчин хромогену ДАВ (Quanto, LabVision) під контролем мікроскопа протягом від 20 секунд до 3 хвилин, з проявом у вигляді коричневого забарвлення специфічних структур залежно від маркера (у нашому дослідженні – цитоплазматична реакція). Для ідентифікації тканинних структур зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном Майєра протягом 1–3 хвилин. Подальша дегідратація й включення в бальзам здійснювалися згідно з поширеними методиками. Кількісні та якісні показники

експресії маркерів вивчали як мінімум на 8–10 випадково обраних полях зору мікроскопа гістологічних зрізів при збільшенні $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$ та $\times 1000$ (коли це було необхідно).

Отримані дані статистично обробляли на персональному комп'ютері за допомогою ліцензійного пакету прикладних програм «IBM SPSS Statistics» («IBM Corp.») та «Portable Statistica 8.0» («Statsoft, Inc»). Застосовували методи варіаційного, альтернативного (визначення середнього арифметичного, середнього квадратичного відхилення, стандартної похибки середнього арифметичного, оцінки розподілу величин) і кореляційного аналізу. Статистичну значущість відмінностей порівнюваних ознак оцінювали шляхом обчислення t – критерію Стьюдента для груп з нормальним розподілом ознаки. Для малих вибірок застосовували непараметричний U –тест Манна-Уїтні. Якісні ознаки оцінювали за допомогою точного критерію Фішера. Відмінності вважалися статистично достовірними при рівні значущості $p < 0,05$, що відповідає 95% вірогідності безпомилкового прогнозу.

Оцінку морфофункціональних взаємодій між показниками проводили за допомогою непараметричних методів з використанням коефіцієнта кореляції Спірмена (r_s). Якщо коефіцієнт кореляції був у межах 1,0–0,70; 0,69–0,3; 0,29–0,01, то взаємозв'язок між досліджуваними параметрами називався міцним, помірним і слабким відповідно [149–151].

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ АРХІВНОГО МАТЕРІАЛУ

Для виявлення частоти зустрічаності ПЕ в місті Харкові та Харківській області, а також встановлення чинників, що створюють передумови для досліджуваної нозології, проаналізовано архівний матеріал за період з 1 січня 2006 року по 31 грудня 2010 року включно, що являв собою протоколи 420 випадків розтинів плодів, які загинули в терміні гестації 22–42 тижні, та 215 випадків розтинів померлих новонароджених (усього 635 спостережень), виконаних на базі міського перинатального патологоанатомічного центру спеціалізованого міського клінічного пологового будинку № 5 міста Харкова. У результаті було відібрано 56 плодів та новонароджених від матерів, вагітність яких була ускладнена ПЕ. Ці випадки роздіпили на три групи: ПЕ легкого ступеня, ПЕ середнього ступеня, ПЕ тяжкого ступеня.

Частота даного ускладнення вагітності серед усіх випадків аутопсій склала 8,82 %. Виявлено, що з року в рік кількість летальних випадків плодів і новонароджених від матерів з ПЕ в місті Харкові та Харківській області зменшувалася: 2006 рік – 23 випадки (15,54 %), 2007 рік – 13 випадків (8,97 %), 2008 рік – 10 випадків (7,19 %), 2009 рік – 8 випадків (6,66 %), 2010 рік – 2 випадки (2,41 %) (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1

Частота летальних випадків плодів і новонароджених від матерів з
пreekламписією в місті Харкові та Харківській області

Рік	Усього		ПЕ I	ПЕ II	ПЕ III	Усього
2006	148	Абс. число/%	10/6,76	7/4,73	6/4,05	23/15,54
2007	145	Абс. число/%	8/5,52	4/2,76	1/0,69	13/8,97
2008	139	Абс. число/%	5/3,59	3/2,16	2/1,44	10/7,19
2009	120	Абс. число/%	4/3,33	4/3,33	-/-	8/6,66
2010	83	Абс. число/%	1/1,2	-/-	1/1,2	2/2,41

Дане ускладнення вагітності зустрічалося частіше серед випадків смерті дітей першого року життя (13,02 %) порівняно з мертвонародженням (6,66 %). Переважно летальні випадки відмічалися за легкої ПЕ (4,41 %), тоді як за середньої та тяжкої ПЕ (2,83 % і 1,57 % відповідно) – рідше (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2

Частота пreekламписії серед мертвонароджених плодів і померлих дітей
першого року життя в місті Харкові та Харківській області

Назва групи	ПЕ I	ПЕ II	ПЕ III	Разом
	Абс. число/%	Абс. число/%	Абс. число/%	Абс. число/%
Мертвонароджені плоди (420 випадків)	20/4,76	3/0,71	5/1,19	28/6,66
Діти, які померли протягом 1 року життя (215 випадків)	8/3,72	15/6,97	5/2,33	28/13,02
Усього (635 випадків)	28/4,41	18/2,83	10/1,57	56/8,82

Серед усіх випадків смерті плодів та новонароджених від матерів з ПЕ кількість мертвонароджених (40 випадків, 71,43 %) домінувала над кількістю летальних випадків серед дітей першого року життя (16 випадків, 28,57 %). У результаті гендерного аналізу плодів та новонароджених від матерів з цим ускладненням вагітності встановлено, що частіше помирали хлопчики (31 випадок, 55,36 %), ніж дівчата (25 випадків, 44,64 %). З'ясовано, що серед дітей чоловічої статі спостерігалось більше випадків мертвонародження (77,42 %), ніж випадків смерті дітей впродовж перших 12 місяців життя (22,58 %). Серед дітей жіночої статі також більше мертвонароджень (64,00 %), ніж смерті дітей на першому році життя (36,00 %) (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3

Розподіл плодів та новонароджених від матерів з прееклампсією різного ступеня тяжкості за статевими ознаками

Стать дитини	Усього	Мертвонароджені			Діти, які померли протягом 1 року життя		
		ПЕ I	ПЕ II	ПЕ III	ПЕ I	ПЕ II	ПЕ III
Хлопчики	31/ 55,36 %	14/ 58,33	7/ 29,17	3/ 12,50	5/ 71,42	1/ 14,29	1/ 14,29
Дівчата	25/ 44,64 %	6/ 37,50	8/ 50,00	2/ 12,50	3/ 33,33	2/ 22,22	4/ 44,45

Аналіз вікових особливостей жінок, вагітності яких ускладнилися ПЕ, показав, що їх вік коливався в межах 18–47 років ($29,34 \pm 0,93$). Найбільш часто вона виникала у віці 18–25 років (21 випадок, 37,50 %) та 31–35 років (13 випадків, 23,22 %). У вікові періоди 26–30 років (11 випадків, 19,64 %), 36–40 років (7 випадків, 12,50 %), 41–47 років (4 випадки, 7,14 %) дане ускладнення вагітності спостерігалось рідше. Цікаво, що серед молодих жінок 18–25 років легка ПЕ зустрічалася частіше за середню та тяжку її форми (таблиця 3.4).

Вік матерів серед випадків мертвонародження та смерті дітей першого року
життя

Вік матерів	ПЕ I	ПЕ II	ПЕ III	Усього (м-н/н*)
	Абс. число (м-н/н*)/%	Абс. число (м-н/н*)/%	Абс. число (м-н/н*)/%	
18–25 років	15(9/6)/26,78	5(4/1)/8,93	1(0/1)/1,79	21(13/8)/37,50
26–30 років	5(4/1)/8,93	4(4/0)/7,14	2(2/0)/3,57	11(10/1)/19,64
31–35 років	5(5/0)/8,93	6(6/0)/10,71	2(1/1)/3,57	13(12/1)/23,22
36–40 років	3(2/1)/5,36	-/-	4(1/3)/7,14	7(3/4)/12,50
41–47 років	-/-	3(1/2)/5,36	1(1/0)/1,79	4(2/2)/7,14

Примітка. м-н/н* – мертвонароджені плоди / новонароджені, що померли протягом першого року життя.

Окрім цього, було проаналізовано місце проживання вагітних жінок з ПЕ. Так, у місті загальна кількість випадків мертвонародження серед жінок із цим ускладненням вагітності була більшою від відповідного показника в області, а також випадки виникнення ПЕ I та II домінували в місті (таблиця 3.5).

Загальна частота випадків смерті дітей у перший рік життя від матерів з ПЕ та окремо за ступенями її тяжкості була більшою в мешканок міста, ніж області (таблиця 3.6).

Таблиця 3.5

Місце проживання жінок з ПЕ серед випадків мертвонародження

Місце проживання	ПЕ I	ПЕ II	ПЕ III	Усього
	Абс. число/%	Абс. число/%	Абс. число/%	
місто	14/35,00	12/30,00	2/5,00	28/70,00 %
область	6/15,00	3/7,50	3/7,50	12/30,00 %

Таблиця 3.6

Місце проживання жінок з прееклампсією серед випадків смерті дітей першого року життя

Місце проживання	ПЕ I	ПЕ II	ПЕ III	Усього
	Абс. число/%	Абс. число/%	Абс. число/%	
місто	4/26,67	2/13,33	3/20,00	9/60,00 %
область	3/20,00	1/6,67	2/13,33	6/40 %

За даними нашого аналізу, наявність абортів в анамнезі в жінок не є фактором ризику для розвитку ПЕ. У домінуючій більшості жінок (35 випадків, 62,50 %) не було згадувань про аборти у минулому, тоді як аборти мала в анамнезі 21 жінка (37,50 %). Серед жінок з абортами 10 (17,86 %) страждали на ПЕ I, 4 (7,14 %) – на ПЕ II, 7 (12,50 %) – на ПЕ III.

Лише в 2 жінок (3,57 %) було згадування про ПЕ за попередньої вагітності. Дані акушерсько-гінекологічного анамнезу свідчили про наявність у 2 жінок (3,57 %) випадків антенатальної загибелі плоду та ще в 2 жінок (3,57 %) – позаматкової вагітності.

Для 34 жінок (60,71 %) дані пологи були першими, для 18 жінок (32,14 %) – другими, для 4 жінок (7,15 %) – третіми. У 5 випадках мала місце двійня (8,93 %).

Аналіз гестаційного віку окремо серед мертвонароджених плодів та дітей, померлих упродовж 1 року життя (таблиці 3.7 та 3.8) установив його коливання від 22 до 40 тижнів (31,00±0,66 тижні). Мертвонародження частіше за все

спостерігалися на 30–33 тижні (11 випадків, 19,64 %) та на 34–37 тижні (10 випадків, 17,87 %).

Аналіз гестаційного віку та триваості життя новонароджених виявив, що на 26–29 тижні гестації частіше за все відбувалися передчасні пологи (7 випадків, 12,50 %).

Найчастіше діти помирали віком 6–10 діб (5 випадків, 8,92 %).

Таблиця 3.7

Гестаційний вік мертвонароджених плодів від матерів з прееклампсією

	Термін гестації					Усього
	22–25 тижнів	26–29 тижнів	30–33 тижнів	34–37 тижнів	38–40 тижнів	
Абс. число/%	6/10,71	7/12,50	11/19,64	10/17,87	6/10,71	40/71,43

Під час визначення частоти зустрічаності ПЕ за ступенем тяжкості в рамках нашого аналізу встановлено, що ПЕ I мала місце в 28 випадках (50,00 %), ПЕ II – у 18 випадках (32,14 %) та ПЕ III – у 10 випадках (17,86 %).

Таблиця 3.8

Гестаційний вік та тривалість життя померлих новонароджених від матерів з прееклампсією

Вік (доби)	Термін гестації					Усього
	22-25 тижнів	26-29 тижнів	30-33 тижнів	34-37 тижнів	38-40 тижнів	
до 1 доби	1/1,79 %	-/-	2/3,57 %	-/-	-/-	3/5,36 %

2–5 діб	1/1,79 %	1/1,79 %	-/-	-/-	-/-	2/3,57 %
6–10 діб	-/-	2/3,57 %	1/1,79 %	1/1,79 %	1/1,79 %	5/8,92 %
11-20 діб	-/-	2/3,57 %	-/-	-/-	1/1,79 %	3/5,36 %
більше 20 діб	-/-	2/3,57 %	1/1,79 %	-/-	-/-	3/5,36 %
Усього	2/3,57 %	7/12,50 %	4/7,14 %	1/1,79 %	2/3,57 %	16/28,57 %

У жінок із зазначеним ускладненням вагітності було знайдено екстрагенітальну патологію (таблиця 3.9), серед якої найчастіше відмічалось ожиріння різних ступенів (21,21 %), гіпертонічна хвороба різних ступенів (15,20 %), захворювання щитоподібної залози, серед яких аутоімунний тиреоїдит, дифузний зоб, (13,63 %), вегето-судинна дистонія по гіпертонічному та змішаному типам (12,12 %), вади серця (9,09 %), хронічний пієлонефрит та цистит (7,57 %). При цьому в більшості жінок мало місце поєднання декількох патологій – як генітальної, так і екстрагенітальної.

Таблиця 3.9

Екстрагенітальна патологія в жінок з прееклампсією

Назва патології	Абсолютне число/%
Ожиріння	14/21,21
Гіпертонічна хвороба	10/15,20
Аутоімунний тиреоїдит, дифузний зоб	9/13,63
Вегето-судинна дистонія	8/12,12

Вади серця	6/9,09
Хронічний пієлонефрит, цистит	5/7,57
Міопія	3/4,54
Дисплазія сполучної тканини	2/3,03
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	1/1,51
Хронічний панкреатит	1/1,51
Гангренозно-перфоративний апендицит з перитонітом	1/1,51
Цукровий діабет	1/1,51
Інфекційна патологія матері (вірус простого герпесу, цитомегаловірус, токсоплазмоз)	4/6,06
ВІЧ-інфекція	1/1,51

Серед генітальної патології в жінок із нашого дослідження (таблиця 3.10) найчастіше спостерігалися інфекції статевих шляхів (58,33 %). У 8 жінок (14,29 %) відмічалися ще й інші ускладнення вагітності, серед яких анемія (60,88 %), гестаційний пієлонефрит (17,39 %) тощо (таблиця 3.11). У 2 жінок (3,57 %) мали місце шкідливі звички (ін'єкційна наркоманія та тютюнопаління).

Таблиця 3.10

Генітальна патологія жінок з преєклампсією

Назва патології	Абсолютне число/%
Інфекція статевих шляхів	7/58,33
Фіброміома матки	3/25,00
Ерозія шийки матки	2/16,67

Ускладнення вагітності жінок з преєклампсією

Назва патології	Абсолютне число/%
Анемія	14/60,88
Гестаційний пієлонефрит	4/17,39
Резус-конфлікт	2/8,69
Токсикоз 1 триместру вагітності	2/8,69
Післяпологова еклампсія	1/4,35

У 17-ти випадках (30,35 %) за медичними показаннями було виконано операцію кесаревого розтину. Відповідно в 39 жінок (69,65 %) пологи відбувалися через природні пологові шляхи.

Нами був проведений аналіз патологоанатомічних діагнозів мертвонароджених плодів та новонароджених, померлих протягом першого року життя (таблиця 3.12).

Встановлено, що частіше за все мертвонароджені плоди гинули внаслідок асфіксії (37 випадків, 92,50 %).

Таблиця 3.12

Аналіз патологоанатомічних діагнозів мертвонароджених плодів від матерів з преєклампсією

Патологоанатомічний діагноз	ПЕ I	ПЕ II	ПЕ III
	Абс. число/%	Абс. число/%	Абс. число/%
Асфіксія	20/50,00	13/32,50	4/10,00
Гемолітична хвороба плоду	-/-	1/2,50	-/-
Двобічний крововилив у шлуночки мозку	-/-	1/2,50	1/2,50

У результаті аналізу патологоанатомічних діагнозів померлих новонароджених від матерів з ПЕ встановлено, що найчастіше діти помирали від мозкового крововиливу (4 випадки, 25,00 %), пренатальної пізньої неінфекційної, діабетичної (в 1 випадку) фетопатії (3 випадки, 18,75 %) та хвороби гіалінових мембран (2 випадки, 12,50 %) (таблиця 3.13).

Таблиця 3.13

Аналіз патологоанатомічних діагнозів дітей, померлих протягом першого року життя, від матерів з прееклампсією

Патологоанатомічний діагноз	ПЕ I	ПЕ II	ПЕ III
	Абс. число/%	Абс. число/%	Абс. число/%
Мозковий крововилив	3/18,75	-/-	1/6,25
Пренатальна фетопатія	1/6,25	1/6,25	1/6,25
Хвороба гіалінових мембран	-/-	2/12,50	-/-
Ателектаз легенів	1/6,25	-/-	1/6,25
Двобічна аспіраційна bronхопневмонія	1/6,25	-/-	-/-
Внутрішньоутробна інфекція	1/6,25	-/-	-/-
Асфіксія	-/-	-/-	1/6,25
Постгеморагічна оклюзійна гідроцефалія	-/-	-/-	1/6,25
Постгіпоксична енцефалопатія	1/6,25	-/-	-/-

При аналізі маси тіла, зросту мертвонароджених та живонароджених дітей при народженні виявлено, що маса тіла та зріст прогресивно збільшувалися відповідно до терміну гестації (таблиця 3.14). Індекс Кетле мав динаміку до

зростання згідно зі збільшенням терміну гестації, за винятком 28–29, 30–31 тижнів, коли його показники мали тенденцію до зниження.

Таблиця 3.14

Маса тіла при народженні, зріст та індекс Кетле мертвонароджених і живонароджених дітей від матерів з прееклампсією

Термін гестації (тижні)	Маса тіла, $\times 10^{-3}$ кг	Зріст, $\times 10^{-2}$ м	Індекс Кетле
22–23	546,67 \pm 99,39	30,00 \pm 0,58	6,03 \pm 0,91
24–25	802,86 \pm 101,18	32,71 \pm 1,02	7,32 \pm 0,52
26–27	911,43 \pm 85,48	33,07 \pm 1,15	8,38 \pm 1,00
28–29	1075,00 \pm 177,06	35,83 \pm 1,82	8,05 \pm 0,75
30–31	1306,67 \pm 130,64	39,44 \pm 0,83	8,12 \pm 0,54
32–33	1823,33 \pm 279,61	42,80 \pm 1,88	10,11 \pm 0,95
34–35	1941,43 \pm 227,09	43,57 \pm 1,49	10,23 \pm 1,11
36–37	2769,67 \pm 398,34	48,00 \pm 2,31	12,01 \pm 1,03
38–40	3200,00 \pm 320,49	51,88 \pm 1,41	12,05 \pm 1,03

При дослідженні стану новонароджених, який визначався за шкалою Апгар, встановлено, що діти від матерів з легкою ПЕ мали нижчу кількість балів на 1 та 5 хвилинах життя, ніж діти від матерів із середньою та тяжкою ПЕ (таблиця 3.15). Новонароджені від жінок з ПЕ III також мали меншу кількість балів за Апгар на 1–ій та 5–ій хвилинах життя ніж діти, народжені від матерів з ПЕ II.

У результаті порівняння стану новонароджених на 1 та 5 хвилинах виявлено, що на 5 хвилині життя кількість балів за Апгар збільшувалася у всіх дітей від матерів з різними ступенями тяжкості ПЕ.

Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар

Назва групи	1 хвилина (кількість балів)	5 хвилина (кількість балів)
ПЕ I	2,29±0,36	4,14±0,51
ПЕ II	5,00±0,58	6,33±0,67
ПЕ III	3,40±0,68	4,60±0,68

Резюме. Частота ПЕ в період 2006–2010 років мала значну тенденцію до зниження. У жінок, вагітності яких ускладнилися ПЕ, переважно траплялося мертвонародження. Хлопчики помирали частіше. Найвища частота виникнення ПЕ (37,50 %) припадала на 18–25 років життя вагітних жінок. У матерів, які проживали в місті, спостерігалось більше випадків мертвонародження та смерті дітей першого року життя. При цьому мертвонародження частіше траплялося на 30–33 тижні та 34–37 тижні вагітності, а передчасні пологи – на 26–29 тижні. Найбільша кількість новонароджених дітей загинула в перші 6–10 діб життя. Жінки з ПЕ мали екстрагенітальну, генітальну патології, подекуди їх поєднання. Причиною мертвонароджень переважно була пре- та інтранатальна асфіксія, а смерть новонароджених наступала частіше за все в наслідок мозкового крововиливу, пренатальної фетопатії та хвороби гіалінових мембран. Стан новонароджених дітей за шкалою Апгар був кращим при ПЕ II як на 1, так і на 5 хвилинах життя.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ КЛІНІЧНОГО МАТЕРІАЛУ

4.1 Статистичний аналіз даних історій пологів і протоколів аутопсій плодів та новонароджених

4.1.1 Статистичний аналіз даних історій пологів і протоколів аутопсій плодів та новонароджених група порівняння

У ГП увійшло 13 випадків. Серед плодів і новонароджених цієї групи було 7 хлопчиків (53,85 %) та 6 дівчат (46,15 %). Середня вага тіла становила $3354 \pm 70,93 \times 10^{-3}$ кг, зокрема для хлопчиків – $3272 \pm 91,64 \times 10^{-3}$ кг, для дівчат – $3450 \pm 104,88 \times 10^{-3}$ кг, останні показники недостовірно відрізнялися один від одного ($p \geq 0,05$). Середній зріст становив $52,20 \pm 0,72 \times 10^{-2}$ м (для хлопчиків – $52,00 \pm 0,76 \times 10^{-2}$ м, для дівчат – $52,50 \pm 1,36 \times 10^{-2}$ м), без достовірних відмінностей між статями ($p \geq 0,05$). Ваго-ростовий показник (індекс Кетле) дорівнював $12,35 \pm 0,35$ у цій групі, що мав значення $12,11 \pm 0,31$ для хлопчиків і $12,63 \pm 0,69$ для дівчат, та недостовірно ($p \geq 0,05$) різнився між ними (таблиця 4.1.1).

Таблиця 4.1.1

Показники маси тіла, зросту та ваго-ростового показнику (індексу Кетле) у плодів і новонароджених групи порівняння та від матерів з преєклампсією різного ступеня тяжкості

Показник	ГП			ПЕ I			ПЕ II			ПЕ III		
	Загальна	Хлопчики	Дівчата	Загальна	Хлопчики	Дівчата	Загальна	Хлопчики	Дівчата	Загальна	Хлопчики	Дівчата
Маса тіла, $\times 10^{-3}$ кг	3354 \pm 70,93	3272 \pm 91,64	3450 \pm 104,88 $p_1 \geq 0,05$	3395 \pm 130 $p_2 \geq 0,05$	3404 \pm 174 $p_2 \geq 0,05$	3367 \pm 88 $p_1 \geq 0,05$ $p_2 \geq 0,05$	2917 \pm 219 $p_2 < 0,05$	2775 \pm 111 $p_2 \geq 0,05$	2988 \pm 330 $p_1 \geq 0,05$ $p_2 \geq 0,05$	2384 \pm 286 $p_2 < 0,05$	2010 \pm 110 $p_2 < 0,05$	2633 \pm 437 $p_1 \geq 0,05$ $p_2 \geq 0,05$
Зріст, $\times 10^{-2}$ м	52,20 \pm 0,72	52,00 \pm 0,76	52,50 \pm 1,36 $p_1 \geq 0,05$	52,3 \pm 0,59 $p_2 \geq 0,05$	52,11 \pm 0,79 $p_2 \geq 0,05$	52,70 \pm 0,33 $p_1 \geq 0,05$ $p_2 \geq 0,05$	48,25 \pm 1,21 $p_2 < 0,05$	50,25 \pm 1,38 $p_2 \geq 0,05$	47,25 \pm 1,61 $p_1 \geq 0,05$ $p_2 < 0,05$	47,60 \pm 1,44 $p_2 < 0,05$	47,50 \pm 2,50 $p_2 \geq 0,05$	47,67 \pm 2,19 $p_1 \geq 0,05$ $p_2 \geq 0,05$
Індекс Кетле	12,35 \pm 0,35	12,11 \pm 0,31	12,63 \pm 0,69 $p_1 \geq 0,05$	12,41 \pm 0,38 $p_2 \geq 0,05$	12,49 \pm 0,50 $p_2 \geq 0,05$	12,13 \pm 0,18 $p_1 \geq 0,05$ $p_2 \geq 0,05$	13,39 \pm 2,10 $p_2 \geq 0,05$	11,07 \pm 0,77 $p_2 \geq 0,05$	14,54 \pm 3,12 $p_1 \geq 0,05$ $p_2 \geq 0,05$	10,42 \pm 0,79 $p_2 \geq 0,05$	8,93 \pm 0,45 $p_2 < 0,05$	11,41 \pm 0,87 $p_1 \geq 0,05$ $p_2 \geq 0,05$

Примітка. p_1 – достовірність відмінностей між хлопчиками та дівчатами однієї групи;

p_2 – достовірність відмінностей з ГП.

Гестаційний вік плодів та новонароджених у ГП становив 38–42 тижні, у середньому – $39,58 \pm 0,29$ тижнів.

6 плодів (46,15 %) загинуло антенатально (4 хлопчики, 2 дівчинки), 6 плодів (46,15 %) – інтранатально (3 хлопчики, 3 дівчинки) та 1 новонароджений (7,70 %) – постнатально (дівчинка), тривалість життя якого становила 2 години.

Усі антенатально померлі плоди загинули через антенатальну асфіксію (6 випадків, 100,00 %). Смерть інтранатально померлих плодів настала унаслідок антенатальної асфіксії (6 випадків, 100,00 %), яка була спричинена відшаруванням нормально розташованої плаценти або розривом аномально розташованих судин пуповини. Один новонароджений загинув у результаті двобічного крововиливу в шлуночки головного мозку (7,70 %).

Вік матерів знаходився в діапазоні 19–34 роки, у середньому – $25,54 \pm 1,33$ роки.

У 3 жінок (23,08 %) було діагностовано екстрагенітальну патологію, зокрема ожиріння II і III ступенів (2 випадки, 15,38 %) та міопія високого ступеня (7,69 %).

Дві вагітні цієї групи страждали на анемію I ступеня (15,38 %). При цьому одна з них (7,69 %) мала поєднання двох нозологій одночасно (анемія та міопія) (таблиця 4.1.2).

Аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу виявив, що в 6 жінок (46,15 %) дана вагітність була першою, у 4 жінок (30,77 %) – другою, у 3 жінок (23,08 %) – третьою та більше. При цьому в 6 (46,15 %) матерів в анамнезі існувала інформація про наявність одного та більше абортів.

Генітальна патологія та інші ускладнення вагітності матерів групи порівняння та груп з преєклампсією I, II та III

Патологія		ГП	ПЕ I	ПЕ II	ПЕ III
Екстрагенітальна	ожиріння	15,38 %	16,67 %	8,33 %	40,00 %
	міопія	7,69 %	-/-	-/-	-/-
	дифузний зоб	-/-	16,67 %	-/-	-/-
	гіпертонічна хвороба	-/-	-/-	8,33 %	-/-
	вегето-судинна дистонія	-/-	-/-	16,67 %	-/-
	сечокам'яна хвороба	-/-	8,33 %	-/-	-/-
Інші ускладнення вагітності	анемія	15,38 %	25,00 %	-/-	-/-
	гестаційний пієлонефрит	-/-	8,33 %	-/-	-/-

Дані пологи відбувалися вперше в 10 жінок (76,92 %), удруге – у 2 жінок (15,39 %) та втретє – в 1 жінки (7,69 %). При цьому двоє жінок мали живих дітей у результаті попередніх вагітностей та пологів (15,38 %), а в однієї – унаслідок передчасних пологів (28 тижнів) дитина померла (7,69 %).

У 10 випадках (76,92 %) пологи проходили через природні родові шляхи, а в 3 випадках (23,08 %) розродження відбулося в результаті операції кесаревого розтину за медичними показаннями (кровотеча через передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – 2 випадки, міопія високого ступеня – 1 випадок.). При цьому в 1 випадку (7,69 %) застосовувалася медикаментозна стимуляція пологів. Третій період пологів пройшов без особливостей, за винятком одного випадку (7,69 %), коли виконували епізіотомію та епізіорафію.

4.1.2 Статистичний аналіз даних історій пологів і протоколів аутопсій плодів та новонароджених від матерів, вагітність яких ускладнилась преєклампсією різного ступеня тяжкості

Групу ПЕ I склало 12 випадків. У цій групі було 9 хлопчиків (75,00 %) і 3 дівчинки (25,00 %). Вага тіла плодів та новонароджених дорівнювала в середньому $3395 \pm 130 \times 10^{-3}$, для хлопчиків – $3404 \pm 174 \times 10^{-3}$, для дівчат – $3367 \pm 88 \times 10^{-3}$, різниця між якими була недостовірною ($p \geq 0,05$). Середній зріст плодів та новонароджених був $52,30 \pm 0,59 \times 10^{-2}$ м ($52,11 \pm 0,79 \times 10^{-2}$ м – у хлопчиків, $52,70 \pm 0,33 \times 10^{-2}$ м – у дівчат), достовірної різниці в зрості між дітьми різної статі не знайдено ($p \geq 0,05$). Ваго-ростовий показник (індекс Кетле) у цій групі становив $12,41 \pm 0,38$, для хлопчиків – $12,49 \pm 0,50$ і для дівчат – $12,13 \pm 0,18$, різниця між якими була недостовірною ($p \geq 0,05$) (таблиця 4.1.1).

Гестаційний вік плодів та новонароджених групи ПЕ I був у середньому $39,33 \pm 0,33$ тижня (38–42 тижні).

2 плоди (16,67 %) загинули антенатально (2 хлопчики) в результаті антенатальної асфіксії (16,67 %).

Інтранатально померли 4 (33,33 %) плоди (2 хлопчики та 2 дівчинки) через інтранатальну асфіксію (33,33 %), що розвилася в результаті передчасного відходження навколоплідних вод (2 випадки, 16,67 %), передчасного відшарування нормально розташованої плаценти (1 випадок, 8,33 %), фетоплацентарної недостатності (1 випадок, 8,33 %).

Новонароджені – 6 дітей (50,00%, 5 хлопчиків, 1 дівчинка) – померли в результаті двобічного крововиливу в шлуночки головного мозку (4 випадки, 33,33 %), пренатальної фетопатії (1 випадок, 8,33 %).

Новонароджені прожили від 2,5 до 10 годин (у середньому – $6,33 \pm 1,17$ годин).

Вік матерів коливався від 18 до 35 років, у середньому – $25,67 \pm 1,68$ роки.

У всіх жінок цієї групи було діагностовано ПЕ легкого ступеня.

Чотири жінки страждали на екстрагенітальну патологію, серед якої мали місце ожиріння I та III ступенів (2 випадки, 16,67 %), дифузний зоб I ступеня (2 випадки, 16,67 %), сечокам'яна хвороба (1 випадок, 8,33 %). При цьому в однієї жінки (8,33 %) було поєднання двох нозологій одночасно.

У 3-х матерів із цієї групи (25,00 %), окрім ПЕ, спостерігалися ще й інші ускладнення вагітності, а саме: гестаційний пієлонефрит (1 випадок, 8,33 %), анемія I та II ступенів (3 випадки, 25,00 %). Слід відмітити, що в 1 із жінок цієї групи (1 випадок, 8,33 %) було поєднання екстрагенітальної патології та ускладнення вагітності одночасно, не враховуючи ПЕ (таблиця 4.1.2).

Під час аналізу даних акушерсько-гінекологічного анамнезу з'ясувалося, що дана вагітність була першою для 8 жінок (66,66 %), для 2 жінок (16,67 %) – другою, ще для 2 жінок (16,67 %) – третьою та більше. При цьому 3 (25,00 %) жінки в анамнезі мали один і більше абортів.

Пологи були першими в житті для 10 жінок (83,33 %), другими – для 2 жінок (16,67 %), які вже мали живих дітей.

Через природні родові шляхи пологи відбувалися в 11-ти випадках (91,67 %), та лише в одному (8,33 %) було проведено операцію кесаревого розтину за медичними показаннями (наявність рубця на матці через перші пологи шляхом оперативного втручання). При цьому, в 1 випадку (8,33 %) застосовувалася медикаментозна стимуляція пологів. Жодного разу не відмічено ускладнень у третьому періоді пологів.

У групу ПЕ II увійшло 12 плодів та новонароджених, з них 4 хлопчики (33,33 %) та 8 дівчат (66,67 %). Середня маса тіла плодів та новонароджених становила в середньому $2917 \pm 219 \times 10^{-3}$ кг і була дещо нижчою за дві попередні групи. Для хлопчиків ці показники становили $2775 \pm 111 \times 10^{-3}$ кг, для дівчат – $2988 \pm 330 \times 10^{-3}$ кг і недостовірно відрізнялися одне від одного ($p \geq 0,05$). Зріст плодів та новонароджених цієї групи в середньому дорівнював $48,25 \pm 1,21 \times 10^{-2}$ м, зокрема для хлопчиків – $50,25 \pm 1,38 \times 10^{-2}$ м, для дівчат – $47,25 \pm 1,61 \times 10^{-2}$ м, що мало недостовірну різницю між статями ($p \geq 0,05$). Ці значення також були

нижчими, ніж у ГП та ПЕ I. Ваго-ростовий показник (індекс Кетле) у групі дорівнював $13,35 \pm 2,11$, для хлопчиків – $11,07 \pm 0,77$ і для дівчат – $14,49 \pm 3,12$, що також мало недостовірні ($p \geq 0,05$) розбіжності (таблиця 4.1.1).

Середній гестаційний вік плодів та новонароджених групи ПЕ II був $39,5 \pm 0,29$ тижня (38-41 тиждень).

7 плодів (58,33 %) загинули антенатально (2 хлопчики та 5 дівчат) через антенатальну асфіксію (58,33 %).

В результаті інтранатальної асфіксії (16,67 %) інтранатально померли 2 плоди (16,67 %), серед яких 1 хлопчик та 1 дівчинка.

3 новонароджені (25,00 %) дитини (1 хлопчик, 2 дівчинки) померли в результаті тяжкої асфіксії новонародженого (25,00 %).

Новонароджені прожили в середньому $7,70 \pm 1,70$ годин (від 4,5 до 10,30 годин).

Вік матерів коливався від 19 до 39 років ($25,33 \pm 1,70$ років).

Усі жінки цієї групи страждали на ПЕ середнього ступеня тяжкості. Окрім цього мала місце екстрагенітальна патологія в 3 матерів (25,00 %) із досліджуваної групи: гіпертонічна хвороба II ступеня (1 випадок, 8,33 %), вегето-судинна дистонія за гіпертонічним типом (2 випадки, 16,67 %) та ожиріння II ступеня (1 випадок, 8,33 %). Слід відмітити, що в однієї з них відмічено одночасно дві нозології (вегето-судинна дистонія й ожиріння), не враховуючи ПЕ (таблиця 4.1.2).

Аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу показав, що дана вагітність була першою для 9 жінок (75,00 %), для 1 жінки (8,33 %) – другою, ще для 2 жінок (16,67 %) – третьою та більше. При цьому в анамнезі 2 (16,67 %) жінок існувала інформація про один і два аборти.

Для 9 жінок ці пологи були першими (75,00 %), для 3 жінок – другими (25,00 %), вони вже мали живих дітей.

У всіх випадках пологи відбувалися через природні родові шляхи (100,00 %) та без ускладнень у третьому періоді. При цьому, лише в 2 випадках (16,67 %) застосовувалася медикаментозна стимуляція пологової діяльності.

У групу тяжкої ПЕ увійшло 5 плодів та новонароджених, з яких 2 хлопчики (40,00 %) і 3 дівчинки (60,00 %). Плоди та новонароджені важили в середньому $2384 \pm 286 \times 10^{-3}$ кг, ці показники були нижчими за дві попередні групи. Хлопчики мали вагу в середньому $2010 \pm 110 \times 10^{-3}$ кг, дівчата – $2633 \pm 437 \times 10^{-3}$ кг, що недостовірно відрізнялося одне від одного ($p \geq 0,05$). Показник зросту плодів та новонароджених у групі тяжкої ПЕ дорівнював у середньому $47,60 \pm 1,44 \times 10^{-2}$ м, зокрема для хлопчиків – $47,50 \pm 2,50 \times 10^{-2}$ м, для дівчат – $47,67 \pm 2,19 \times 10^{-2}$ м, що між статями недостовірно відрізнявся ($p \geq 0,05$) та був нижчим порівняно ГП, ПЕ I та II. Ваго-ростовий показник (індекс Кетле) у цій групі склав $10,42 \pm 0,79$, у хлопчиків – $8,93 \pm 0,45$, у дівчат – $11,41 \pm 0,87$, без достовірної різниці ($p \geq 0,05$) між ними (таблиця 4.1.1).

Гестаційний вік плодів та новонароджених групи ПЕ III склав у середньому $39,0 \pm 0,42$ тижнів (38-40 тижнів).

Через антенатальну асфіксію (80,00 %) загинуло 4 плоди (80,00 %), 2 хлопчики та 2 дівчинки.

Одна новонароджена дівчинка (20,00 %), проживши 3 години, померла в результаті асфіксії (20,00 %).

Вік матерів коливався від 21 до 35 років, що в середньому складало $27,60 \pm 2,82$ років.

Усі жінки досліджуваної групи страждали на ПЕ тяжкого ступеня. Окрім цього, екстрагенітальна патологія була тільки у 2 матерів (40,00 %): ожиріння II ступеня (таблиця 4.1.2).

Аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу виявив, що дана вагітність була першою для 1 жінки (20,00 %), другою – для 3 жінок (60,00 %), третьою – ще для 1 жінки (20,00 %). При цьому 1 мати мала один аборт в анамнезі (20,00 %).

Пологи відбувалися вперше для 2 жінок (40,00 %), удруге – для 2 жінок (40,00 %) та втретє – для 1 жінки (20,00 %), при цьому вони вже мали живих дітей від попередніх вагітностей.

У 4 випадках пологи відбувалися через природні родові шляхи ($80,00 \pm 17,89\%$) та без ускладнень у третьому періоді. Лише в одному випадку проведено операцію кесаревого розтину ($20,00\%$). Медикаментозна стимуляція пологової діяльності не застосовувалася.

Таким чином, плоди та новонароджені з ГП були доношеними, мали нормальні показники ваги тіла та зросту, індексу Кетле [152], вагітності матерів не були ускладнені ПЕ, а отже, вони можуть бути використані як випадки порівняння.

Усі плоди й новонароджені групи ПЕ I були доношеними, з нормальними показниками ваги тіла та зросту, індексу Кетле [152], їх матері під час вагітності страждали на ПЕ легкого ступеня, що мало вплив на її перебіг та розвиток майбутніх дітей, проте без суттєвих відмінностей від показників ГП.

Усі плоди й новонароджені груп ПЕ II та III – доношені, з нижчими показниками ваги тіла та зросту, індексу Кетле порівняно зі значеннями ГП та групи ПЕ I. Їх матері страждали на ПЕ середнього й тяжкого ступенів під час вагітності, що вплинуло на її перебіг та розвиток майбутніх дітей.

4.2 Морфологічна характеристика легеневої артерії у плодів та новонароджених від матерів з прееклампсією різного ступеня тяжкості

4.2.1 Морфологічний стан легеневої артерії у плодів та новонароджених групи порівняння

Макроскопічне дослідження ЛА плодів та новонароджених з ГП виявило, що стінка її еластична, з білуватою, гладкою йа блискучою інтимою. Середній периметр гирла ЛА складав $2,50 \pm 0,02 \times 10^{-2}$ м. При мікроскопічному дослідженні при забарвленні гематоксиліном та еозином чітко візуалізувалися всі три оболонки судини: внутрішня (*tunica intima*), середня (*tunica media*) та зовнішня (*tunica adventitia*) (рис. 4.2.1).

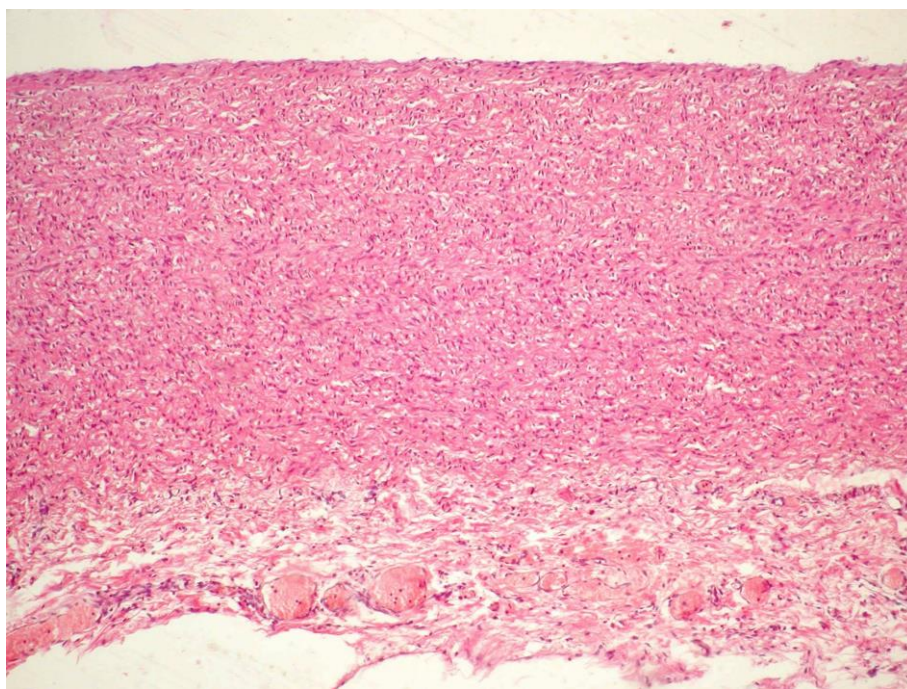


Рис. 4.2.1. ЛА новонародженого ГП віком 2 години. Судина має інтиму, медію та адвентицію, у якій розташовано помірно повнокровні судини. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$.

Внутрішня оболонка була представлена ендотелієм, підендотеліальним шаром, сплетінням еластичних волокон. Ендотелій являв собою переважно одноядерні клітини, різні за величиною та формою, розташовані на базальних

мембранах. Ендотеліальні клітини – великі, мали полігональну чи круглясту форму, завширшки в середньому $12,67 \pm 0,82 \times 10^{-6}$ м та заввишки в середньому $5,69 \pm 0,21 \times 10^{-6}$ м, щільно прилягали одна до одної. Ядро рівномірно інтенсивно забарвлювалося гематоксиліном, розташовувалося в центральній зоні (де спостерігалось незначне випинання в просвіт судини), було переважно овальної форми, з одним ядром. Цитоплазма забарвлювалася еозином рівномірно однорідно. Подекуди виявлялися поодинокі поля десквамації ендотелію площею 0–2 ($1,31 \pm 0,12$) клітини в полі зору ($\times 200$). Адгезивні властивості ендотеліоцитів відображав маркер CD₃₄, оптична щільність інтенсивності світіння якого становила $0,620 \pm 0,03$ ум. од. св. для даної групи. Клітини були відокремлені від сполучної тканини, що підлежала, добре вираженими тонкими базальними мембранами, які рівномірно забарвлювалися еозином, однаково накопичували колаген IV типу (рис. 4.2.2). Останній виявлявся у вигляді імунофлюоресценції помірної інтенсивності та становив $0,560 \pm 0,02$ ум. од. св.

До складу підендотеліального шару (шару Лангханса) входила пухка тонкофібрилярна сполучна тканина, що рівномірно накопичувала переважно колаген III типу. Колаген I типу був у вигляді дуже слабкого світіння (таблиця 4.2.1).

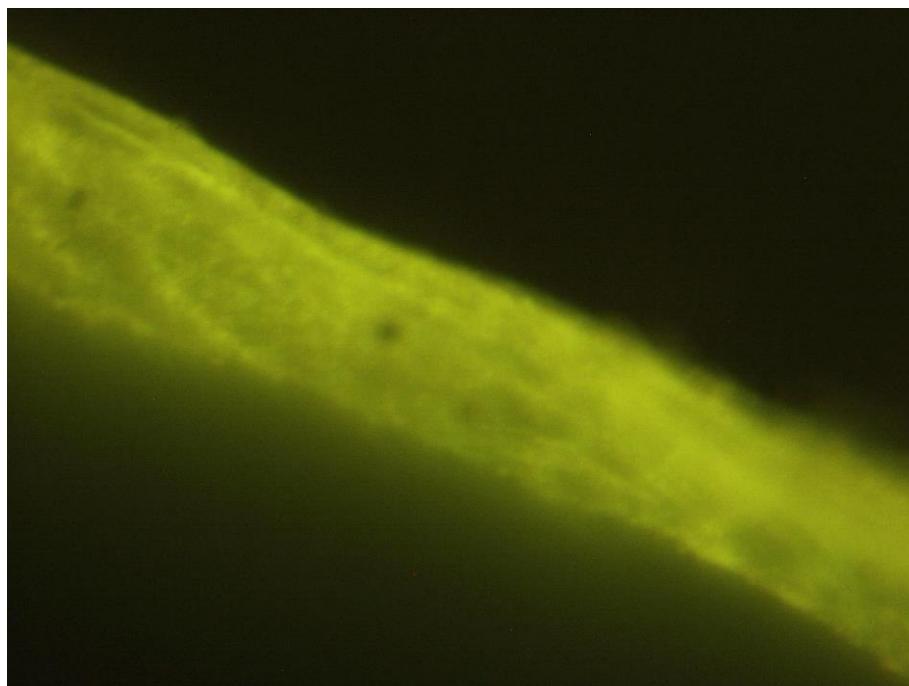


Рис. 4.2.2. ЛА плода терміном гестації 40 тижнів ГП. Імунофлюоресценція помірної інтенсивності колагену IV типу в базальних мембранах ендотелію. Непрямий метод Кунса з МКАт до колагену IV типу, $\times 1000$.

Таблиця 4.2.1

Оптична щільність інтенсивності світіння колагенів та ендотелію CD₃₄ у легеневій артерії групи порівняння (ум. од. св.)

	Колаген I типу	Колаген III типу	Колаген IV типу	Ендотелій CD ₃₄
ГП	0,291 \pm 0,02	0,385 \pm 0,02	0,560 \pm 0,02	0,620 \pm 0,03

Також тут була розташована велика кількість клітин зірчастої форми, поодинокі гладкі міоцити, які визначалися при забарвленні МКАт до Monoclonal Anti-Human Smooth Muscle Actin. Глибше підендотеліального шару у складі внутрішньої оболонки розташовувалося густе сплетіння еластичних волокон, останні добре виявлялися при забарвленні за Маллорі, це відповідало внутрішній еластичній мембрані.

Ураховуючи те, що внутрішня оболонка в ЛА плодів та новонароджених дуже тонка, складалася з ендотелію, підендотеліального шару, сплетіння

еластичних волокон та без чітких меж переходила в медію, визначали відносний об'єм tunica intima та tunica media разом й окремо tunica adventitia (таблиця 4.2.2).

Середню оболонку (tunica media) ЛА формували колагенові й еластичні волокна, гладком'язові клітини, вікончасті еластичні мембрани.

Таблиця 4.2.2

Відносні об'єми основних структурних компонентів легеневої артерії групи порівняння (%)

	Внутрішня та середня оболонки	Зовнішня оболонка
ГП	62,00±8,09	38,00±8,09

На відносний об'єм tunica intima та tunica media припадало 62,00±8,09% стінки судини. Відносний об'єм еластичних та колагенових волокон становив 48,00±9,12% та 52,00±9,12% відповідно.

Гладкі міоцити довгастої форми з помірною інтенсивністю експресії маркера в цитоплазмі були розташовані в стінці ЛА рівномірно, їх щільність у полі зору ($\times 1000$) становила 27,03±0,49 клітини. Окрім інтими та медії, вони ще були визначені в стінках судин адвентиції.

При визначенні апоптозу клітин за допомогою маркера CD₉₅ у стінці ЛА даної групи встановлено 19,82±0,97 клітини в полі зору ($\times 600$).

При дослідженні кількості макрофагів у стінці судини за допомогою маркера CD₁₆ було знайдено 27,42±1,18 клітини в полі зору ($\times 600$).

Зовнішню оболонку (tunica adventitia), що займала 38,00±8,09% відносного об'єму щодо загальної товщі судини, утворювали колагенові й еластичні волокна. Також адвентиція мала у своєму складі малі кровоносні та лімфатичні судини (vasa vasorum), окрім цього – нервові волокна (nervi vasorum). Кровоносні судини помірно повнокровні. Нервові волокна без ознак дистрофічних змін.

При забарвленні стінки судини пікрофуксином за ван Гізоном виявлено помірну фуксинофілію в адвентиції.

Таким чином, морфологічний стан стінки ЛА в плодів та новонароджених ГП відповідав загальноновизнаному уявленню про фізіологічну норму й міг бути використаний для співставлення при вивченні морфологічних особливостей цієї судини в плодів та новонароджених від матерів з ПЕ різного ступеня тяжкості.

4.2.2 Патоморфологічні особливості легеневої артерії у плодів та новонароджених від матерів з прееклампсією різного ступеня тяжкості

У групі ПЕ I при макроскопічному дослідженні стінка ЛА була еластичною, інтима – білуватою, гладкою та помірно блискучою. При забарвленні гематоксиліном та еозином мікроскопічне дослідження виявляло три оболонки судини: внутрішню (*tunica intima*), середню (*tunica media*) та зовнішню (*tunica adventitia*). Периметр гирла ЛА складав $2,48 \pm 0,02 \times 10^{-2}$ м у середньому.

Внутрішня оболонка була представлена ендотелієм, підендотеліальним шаром та сплетінням еластичних волокон. На базальних мембранах розташовувалися ендотеліоцити різної величини та з одним ядром. Сплющені клітини видовженої овальної форми прилягали одна до одної, подекуди мали палісадоподібне розташування відносно стінки судини. Середня ширина клітин ендотелію склала $11,38 \pm 0,45 \times 10^{-6}$ м, середня висота – $3,92 \pm 0,15 \times 10^{-6}$ м. Ядро було розташовано центрально, переважно овальної форми, мало одне ядрце, гематоксиліном забарвлювалося інтенсивно. Еозин відносно рівномірно накопичувався цитоплазмою. По 0–2 десквамованих ендотеліоцити ($\times 200$, $1,31 \pm 0,12$) було визначено в полі зору. Порівняно з ГП дещо слабкіше накопичувався маркер CD₃₄, про це свідчило зниження показника його оптичної щільності світіння ($0,580 \pm 0,01$ ум. од. св.). Потовщені порівнянно з ГП, подекуди гофровані базальні мембрани відокремлювали клітини від сполучної тканини, яка підлежала (рис. 4.2.3).

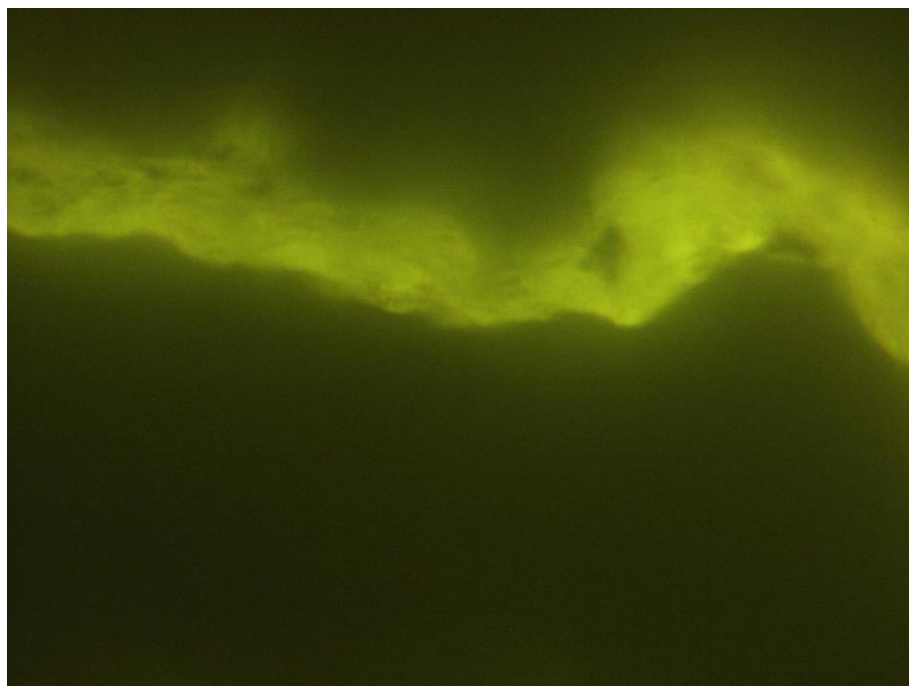


Рис. 4.2.3. ЛА плода від матері з легкою ПЕ терміном гестації 39 тижнів. Нерівномірна експресія колагену IV типу в базальних мембранах ендотелію. Непрямий метод Кунса з МКАт до колагену IV типу, $\times 1000$.

Вони інтенсивно забарвлювалися еозином, дифузно помірно інтенсивно експресували колаген III типу ($0,390 \pm 0,035$ ум. од. св.). Колаген IV типу базальні мембрани накопичували нерівномірно порівняно з ГП (таблиця 4.2.3).

Таблиця 4.2.3

Оптична щільність інтенсивності світіння колагенів та ендотелію CD_{34} у легеневій артерії групи легкої преєклампсії (ум. од. св.)

	Колаген I типу	Колаген III типу	Колаген IV типу	Ендотелій CD_{34}
ПЕ I	$0,308 \pm 0,04$	$0,390 \pm 0,035$	$0,520 \pm 0,03$	$0,580 \pm 0,01$

Пухка тонкофібрилярна сполучна тканина, яка накопичувала колаген III та I типів, і клітини зірчастої форми входили до підендотеліального шару (шару Лангханса). Колаген I типу виявлявся у вигляді інтенсивного світіння. Розташовані тут гладком'язові клітини ідентифікувалися забарвленням МКАт до

Monoclonal Anti-Niman Smooth Muscle Actin. Глибше підендотеліального шару розташовувалося густе сплетіння еластичних волокон у складі внутрішньої оболонки, добре визначалося при забарвленні за Маллорі, що відповідало внутрішній еластичній мембрані.

Ураховуючи те, що внутрішня оболонка в ЛА плодів та новонароджених дуже тонка, складалася з ендотелію, підендотеліального шару, сплетіння еластичних волокон та без чітких меж переходила в медію, ми визначали відносний об'єм tunica intima та tunica media разом й окремо tunica adventitia (таблиця 4.2.4).

Таблиця 4.2.4

Відносні об'єми основних структурних компонентів легеневої артерії групи легкої преєклампсії (%)

	Внутрішня та середня оболонки	Зовнішня оболонка
ПЕ I	64,00±8,00	36,00±8,00

Tunica intima та tunica media становили 64,00±8,00 % відносного об'єму основних структурних компонентів стінки судини. В середній оболонці розташовувалися колагенові й еластичні волокна, гладко-м'язові клітини, вікончасті еластичні мембрани. Гладкі міоцити мали довгасту форму, з помірною інтенсивністю експресували маркер у цитоплазмі, розташувалися зі щільністю 25,83±0,44 клітини в полі зору (×1000), що менше порівнянно з ГП. При цьому найбільшу кількість клітин виявлено в третині середньої оболонки, що ближче до інтими. Також, окрім інтими та медії, гладком'язові клітини ще визначалися в стінках судин адвентиції. Відносний об'єм еластичних і колагенових волокон у ЛА становив 47,20±9,11 % та 52,80±9,11 % відповідно (рис. 4.2.4).

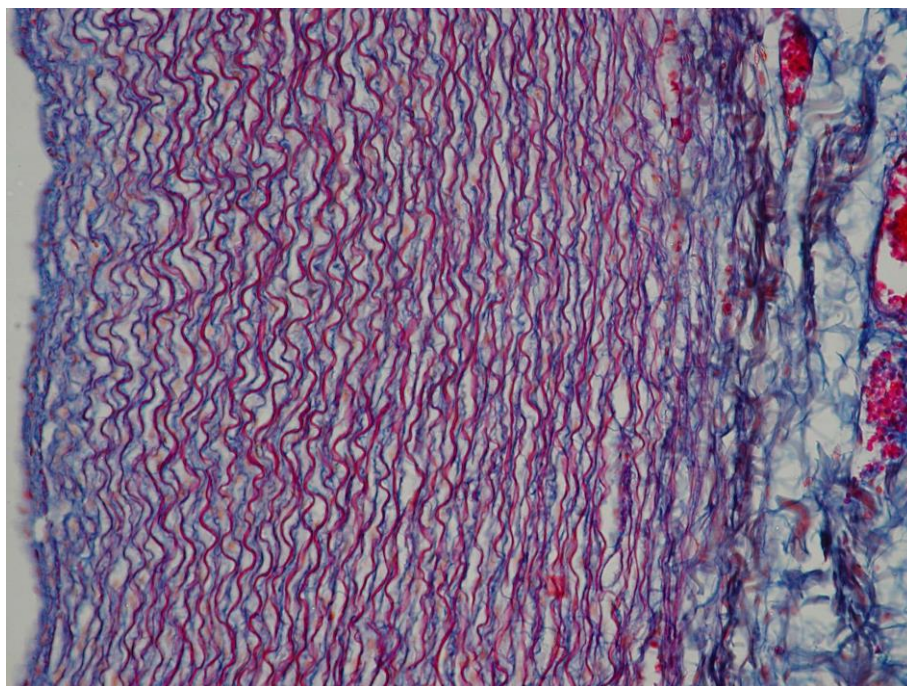


Рис. 4.2.4. ЛА новонародженого групи легкої ПЕ віком 7 годин. Колагенові й еластичні волокна в стінці судини. Забарвлення за Маллорі, $\times 200$.

При визначенні апоптозу клітин за допомогою маркера CD₉₅ у стінці ЛА даної групи було встановлено $22,19 \pm 1,76$ клітин в полі зору ($\times 600$).

При дослідженні кількості макрофагів у стінці судини за допомогою маркера CD₁₆ було знайдено $29,77 \pm 0,73$ клітини в полі зору ($\times 600$).

Tunica adventitia ($36,00 \pm 8,00$ % відносного об'єму щодо загальної товщі судини) складалася з колагенових та еластичних волокон з ознаками набряку. Також тут виявлено малі кровоносні та лімфатичні судини (vasa vasorum), нервові волокна (nervi vasorum). Кровоносні судини помітно повнокровні, розширені. Нервові волокна без ознак дистрофічних змін.

Спостерігалось посилення фуксинофілії в адвентиції при забарвленні ЛА пікрофуксином за ван Гізоном.

ЛА в групі ПЕ II при макроскопічному дослідженні була еластичною, з білуватою, гладкою та помірно блискучою інтимою. Периметр гирла ЛА в середньому складав $2,44 \pm 0,01 \times 10^{-2}$ м. Мікроскопічно при забарвленні

гематоксиліном та еозином виявлено три оболонки судини: внутрішню (tunica intima), середню (tunica media) та зовнішню (tunica adventitia).

Внутрішня оболонка складалася з ендотелію, підендотеліального шару та сплетіння еластичних волокон. На базальних мембранах розташовувалися різні за величиною ендотеліоцити з одним ядром. Сплющені клітини видовженої овальної форми прилягали одна до одної, інколи мали палісадоподібне розташування відносно стінки судини. Ширина клітин ендотелію становила в середньому $13,53 \pm 0,49 \times 10^{-6}$ м, висота – $3,43 \pm 0,09 \times 10^{-6}$ м. Ядро з одним центрально розташованим ядерцем, переважно овальної форми, інтенсивно забарвлювалося гематоксиліном. Цитоплазма відносно рівномірно накопичувала еозин. В одному полі зору ($\times 200$) визначено по 4–5 десквамованих ендотеліоцити ($4,34 \pm 0,09$). На відміну від ГП слабкіше накопичувався маркер CD₃₄, про це свідчило зниження рівня його оптичної щільності світіння ($0,508 \pm 0,02$ ум. од. св.). Від сполучної тканини, що підлежала, клітини відокремлювали подекуди гофровані, потовщені порівняно з ГП базальні мембрани. Вони інтенсивно забарвлювалися еозином, експресували колаген III типу помірно інтенсивно ($0,408 \pm 0,02$ ум. од. св.). Колаген IV типу накопичувався базальними мембранами менш рівномірно, ніж у ГП (таблиця 4.2.5).

Таблиця 4.2.5

Оптична щільність інтенсивності світіння колагенів та ендотелію CD₃₄ у легеневій артерії групи прееклампсії середньої тяжкості (ум. од. св.)

	Колаген I типу	Колаген III типу	Колаген IV типу	Ендотелій CD ₃₄
ПЕ II	$0,356 \pm 0,02$	$0,408 \pm 0,02$	$0,442 \pm 0,04$	$0,508 \pm 0,02$

Підендотеліальний шар (шар Лангханса) був утворений пухкою тонкофібрилярною сполучною тканиною, яка накопичувала колаген III і I типів, та клітинами зірчастої форми. Колаген I типу виявлявся у вигляді помірно

інтенсивного світіння (рис. 4.2.5). Забарвлення МКАт до Monoclonal Anti-Human Smooth Muscle Actin ідентифікувало розташовані тут гладкі міоцити. Глибше підендотеліального шару було густе сплетіння еластичних волокон у складі внутрішньої оболонки, що добре визначалося при забарвленні за Маллорі та відповідало внутрішній еластичній мембрані.

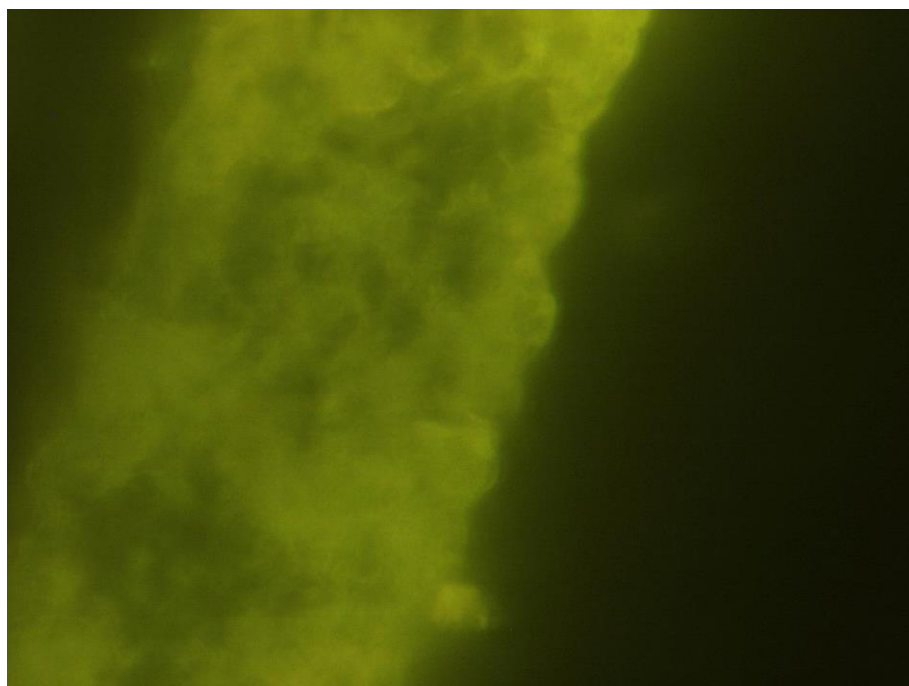


Рис. 4.2.5. ЛА плода від матері з середньою ПЕ терміном гестації 38 тижнів. Помірно інтенсивна експресія колагену I типу в стінці судини. Непрямий метод Кунса з МКАт до колагену I типу, $\times 100$.

Ураховуючи те, що внутрішня оболонка в ЛА плодів та новонароджених дуже тонка, складалася з ендотелію, підендотеліального шару, сплетіння еластичних волокон та без чітких меж переходила в медію, ми визначали відносний об'єм tunica intima та tunica media разом й окремо tunica adventitia (таблиця 4.2.6).

Відносні об'єми основних структурних компонентів легеневої артерії групи прееклампсії середньої тяжкості (%)

	Внутрішня та середня оболонки	Зовнішня оболонка
ПЕ II	66,00±7,89	34,00±7,89

Tunica intima та tunica media займали 66,00±7,89% відносного об'єму щодо основних структурних компонентів стінки судини. У середній оболонці виявлено колагенові й еластичні волокна, гладком'язові клітини, кількість яких була зменшена порівняно з ГП, вікончасті еластичні мембрани. Відносний об'єм еластичних і колагенових волокон у ЛА становив 44,50±9,07 % та 55,50±9,07 % відповідно. Гладкі міоцити, що мали продовгувату форму й помірно інтенсивно експресували маркер у цитоплазмі, розташовувалися нерівномірно, з перевагою у внутрішній третині медії, зі щільністю 15,83±0,64 клітини в одному полі зору, ×1000. Також вони локалізувалися в стінках судин адвентиції.

При визначенні апоптозу клітин за допомогою маркера CD₉₅ у стінці ЛА даної групи було встановлено 23,97±1,63 клітини в полі зору (×600).

При дослідженні кількості макрофагів у стінці судини за допомогою маркера CD₁₆ знайдено 31,52±0,61 клітини в полі зору (×600).

Tunica adventitia (34,00±7,89 % відносного об'єму щодо загальної товщі судини) була представлена колагеновими й еластичними волокнами з ознаками набряку. Окрім цього, тут розташовувалися малі кровоносні та лімфатичні судини (vasa vasorum), нервові волокна (nervi vasorum). Кровоносні судини помітно повнокровні, розширені. Нервові волокна не змінені.

Забарвлення аорти пікрофуксином за ван Гізоном виявляло посилення фуксинофілії в адвентиції.

Дослідження макроскопічної картини ЛА в групі плодів та новонароджених від матерів з ПЕ III виявило, що стінка її була еластичною, з білуватою, гладкою й

помірно блискучою інтимою. Середній периметр гирла ЛА складав $2,40 \pm 0,01 \times 10^{-2}$ м. При мікроскопічному дослідженні при забарвленні гематоксиліном та еозином візуалізувалися всі три оболонки судини: внутрішня (tunica intima), середня (tunica media) та зовнішня (tunica adventitia).

Ендотелій, підендотеліальний шар, сплетіння еластичних волокон складала внутрішню оболонку. На базальних мембранах знаходилися одноядерні, різні за величиною клітини ендотелію. Вони сплющені, витягнутої овальної форми, прилягали одна до одної, подекуди розташовувалися палісадоподібно до стінки судини. Ширина ендотеліоцитів становила в середньому $13,61 \pm 0,49 \times 10^{-6}$ м, висота – $3,15 \pm 0,08 \times 10^{-6}$ м. Ядро інтенсивно забарвлювалося гематоксиліном, було розташовано в центральній зоні, переважно овальної форми, з одним ядрцем. Цитоплазма забарвлювалася еозином майже рівномірно. Виявлено поля десквамації ендотелію площею до 6–7 клітин у полі зору ($6,34 \pm 0,09$, $\times 200$). Оптична щільність інтенсивності світіння маркера CD₃₄ в ендотеліальних клітинах становила $0,401 \pm 0,01$ ум. од. св. для даної групи, що було нижчим за відповідні показники в ГП та ПЕ I, II. Клітини були відокремлені від сполучної тканини, що підлежала, добре вираженими потовщеними, порівняно з ГП, місцями гофрованими, базальними мембранами, які інтенсивно забарвлювалися еозином, добре накопичували колаген III типу. Останній виявлено у вигляді дифузного інтенсивного світіння з оптичною щільністю світіння $0,452 \pm 0,03$ ум. од. св. Колаген IV типу нерівномірно накопичувався базальною мембраною порівняно з ГП та ПЕ I, II (таблиця 4.2.7).

Підендотеліальний шар (шар Лангханса) складала пухка тонкофібрилярна сполучна тканина, що накопичувала переважно колаген III та I типів, клітини зірчастої форми.

Колаген I типу виявлено у вигляді інтенсивного світіння. Також тут розташовувалися гладкі міоцити, визначені при забарвленні МКАт до Monoclonal Anti-Human Smooth Muscle Actin. Глибше підендотеліального шару в складі внутрішньої оболонки знаходилося густе сплетіння еластичних волокон, що добре

ідентифікувалося при забарвленні за Маллорі, це відповідало внутрішній еластичній мембрані.

Таблиця 4.2.7

Оптична щільність інтенсивності світіння колагенів та ендотелію CD₃₄ у легеневій артерії групи тяжкої прееклампсії (ум. од. св.)

	Колаген I типу	Колаген III типу	Колаген IV типу	Ендотелій CD ₃₄
ПЕ III	0,380±0,03	0,452±0,03	0,321±0,05	0,401±0,01

Ураховуючи те, що внутрішня оболонка в ЛА плодів та новонароджених дуже тонка, складалася з ендотелію, підендотеліального шару, сплетіння еластичних волокон та без чітких меж переходила в медію, ми визначали відносний об'єм tunica intima та tunica media разом й окремо tunica adventitia (таблиця 4.2.8).

Таблиця 4.2.8

Відносні об'єми основних структурних компонентів легеневої артерії групи тяжкої прееклампсії (%)

	Внутрішня та середня оболонки	Зовнішня оболонка
ПЕ III	68,00±7,77	32,00±7,77

Tunica intima та tunica media разом склали 68,00±7,77 % відносного об'єму щодо основних структурних компонентів стінки судини. До складу медії входили колагенові й еластичні волокна, зменшені в кількості порівнянно з ГП та ПЕ I, II, гладком'язові клітини, вікончасті еластичні мембрани. Відносний об'єм еластичних і колагенових волокон у ЛА становив 44,00±9,06 % та 56,00±9,06 % відповідно. Гладкі міоцити являли собою клітини продовгуватої форми, що помірно інтенсивно експресували маркер у цитоплазмі. Щільність їх

розташування складала $14,41 \pm 0,58$ клітини в одному полі зору, $\times 1000$ (рис. 4.2.6). При цьому необхідно зазначити, що вони були розподілені неоднорідно, з домінуванням у внутрішній третині медії. Окрім інтими та медії, гладком'язові клітини ще визначено в стінках судин адвентиції.

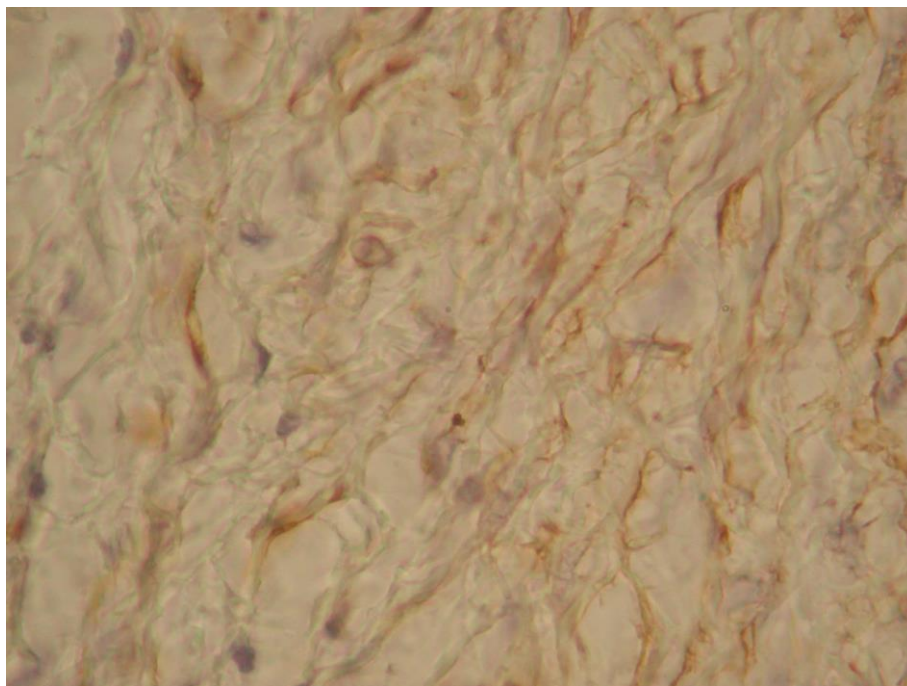


Рис. 4.2.6. ЛА плода з терміном гестації 38 тижнів, мати якого страждала на тяжку ПЕ. Розташування гладких міоцитів у товщі стінки. Непрямий імунопероксидазний метод з використанням МКАт до Anti-Human Smooth Muscle Actin, $\times 1000$.

При визначенні апоптозу клітин за допомогою маркера CD₉₅ у стінці ЛА даної групи було встановлено $25,23 \pm 1,45$ клітини в полі зору ($\times 600$).

При дослідженні кількості макрофагів у стінці судини за допомогою маркера CD₁₆ знайдено $32,65 \pm 0,54$ клітини в полі зору ($\times 600$).

До складу зовнішньої оболонки (tunica adventitia) ЛА, що становила $32,00 \pm 7,77$ % відносного об'єму щодо загальної товщі судини, входили колагенові й еластичні волокна з ознаками набряку. Також адвентиція мала у своєму складі малі кровоносні та лімфатичні судини (vasa vasorum), окрім цього – нервові

волокна (nervi vasorum). Кровоносні судини помітно повнокровні, розширені. Нервові волокна без патологічних змін.

При забарвленні стінки судини пікрофуксином за ван Гізоном виявлено посилення фуксинофілії в адвентиції.

Таким чином, ЛА в плодів та новонароджених у групах з ПЕ I, II та III мала певні патоморфологічні зміни. Вони проявлялися в потовщенні базальних мембран (унаслідок наявності у їх складі нехарактерного колагену III типу при дефіциті колагену IV типу); зниженні адгезивних властивостей ендотеліоцитів (зниження оптичної щільності інтенсивності світіння маркера CD₃₄), зонах деендотелізації; формуванні склеротичних змін у стінці судини (зростання показника оптичної щільності інтенсивності світіння колагену I типу, посилення фуксинофілії при забарвленні за ван Гізоном); зменшенні кількості гладких міоцитів; зміненні відносного об'єму колагенових й еластичних волокон у бік зменшення останніх; збільшенні апоптозу клітин і кількості макрофагів у стінці судини; набряканні адвентиції, повнокров'ї та розширенні її кровоносних судин. Усе це призводило до збільшення середньої товщини судини переважно за рахунок внутрішньої та зовнішньої оболонки, що, своєю чергою може відобразитися на погіршенні трофіки, зниженні еластичності її стінки й негативно вплинути на гемодинаміку в цілому. Однак, всі вищевказані показники несуттєво відрізнялися від ГП у групі ПЕ I, що вказувало на нетяжкі зміни та можливість їх оборотності після усунення патогенного чинника. На нашу думку, ПЕ легкого ступеня стимулює початок розвитку компенсаторно-адаптивних змін у ЛА плодів та новонароджених. Тоді як у групах ПЕ II всі вищезазначені показники значно більше відрізнялися від ГП, що вказувало на тяжчі зміни. Імовірно, ПЕ середнього ступеня закріплює компенсаторно-адаптивні зміни в ЛА плодів та новонароджених і робить їх необоротними. Тим часом, у групі ПЕ важкого ступеня частина з вивчених нами показників різко відрізнялася від відповідних у групі ПЕ II та була дещо нижчою за їх значення, що може свідчити про різкий зрив компенсаторно-адаптивних механізмів.

4.3 Морфологічна характеристика аорти у плодів та новонароджених від матерів з преєклампсією різного ступеня тяжкості

4.3.1 Морфологічний стан аорти у плодів та новонароджених групи порівняння

У плодів та новонароджених ГП при макроскопічному дослідженні стінка аорти мала еластичну консистенцію, гладку й блискучу інтиму кольору «слонової кістки». Середній периметр гирла аорти складав $2,16 \pm 0,01 \times 10^{-2}$ м. Мікроскопічне дослідження при забарвленні гематоксиліном та еозином виявило три оболонки судини: внутрішню (*tunica intima*), середню (*tunica media*) та зовнішню (*tunica adventitia*).

Внутрішню оболонку утворювали ендотелій, підендотеліальний шар, сплетіння еластичних волокон. Ендотелій представлено переважно одноядерними клітинами різної величини та форми, які розташовувалися на базальних мембранах. Ендотеліоцити були крупними й мали полігональну чи округлу форму шириною в середньому $15,78 \pm 0,44 \times 10^{-6}$ м та висотою в середньому $5,72 \pm 0,21 \times 10^{-6}$ м, що щільно прилягали одна до одної. Гематоксилін рівномірно інтенсивно забарвлював центрально розташоване овальне ядро з одним ядерцем у складі. У місці розташування ядра клітини спостерігалось незначне випинання в просвіт судин. Цитоплазма була однорідною та помірно еозинофільною. Місцями виявлено поодинокі клітини ендотелію, які були десквамовані (0–1 клітина в полі зору, або $0,69 \pm 0,09$, $\times 200$). Адгезивні властивості ендотеліоцитів відображав маркер CD₃₄, оптична щільність інтенсивності світіння якого становила $0,615 \pm 0,03$ ум. од. св. для даної групи. Тонкі базальні мембрани рівномірно забарвлювалися еозином, відокремлювали ендотеліальні клітини від сполучної тканини, яка підлежала. Базальні мембрани ендотелію однаково накопичували колаген IV типу. Він був у вигляді імунофлюоресценції помірної інтенсивності світіння та становив $0,556 \pm 0,02$ ум. од. св.

До складу підендотеліального шару (шару Лангханса) входили пухка тонкофібрилярна сполучна тканина, яка переважно накопичувала колаген III типу

(рис. 4.3.1), велика кількість клітин зірчастої форми. Колаген I типу візуалізувався як дуже слабке світіння (таблиця 4.3.1).

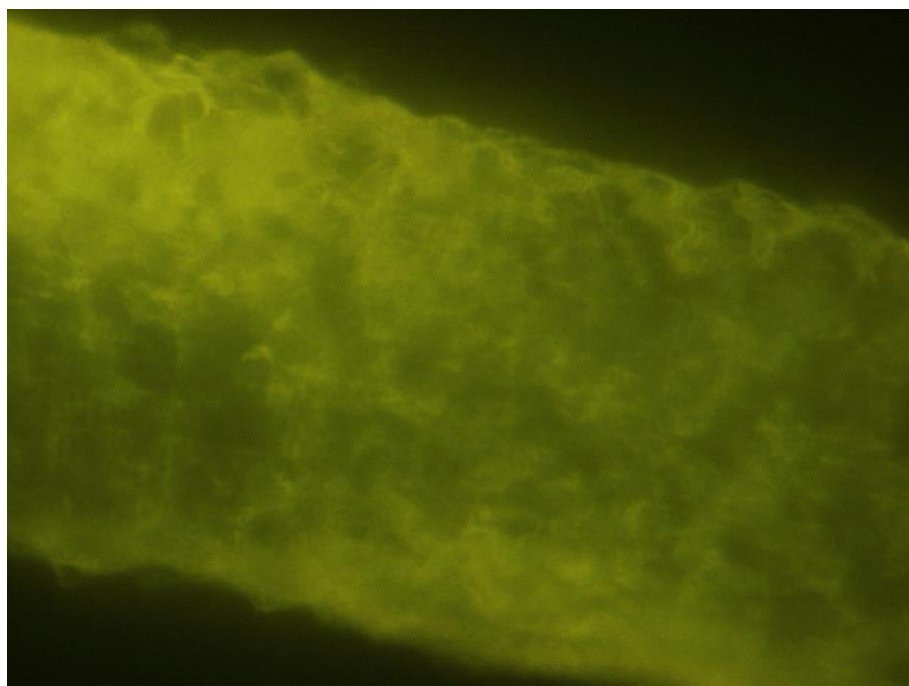


Рис. 4.3.1. Аорта плода ГП терміном гестації 38 тижнів. Експресія колагену III типу в стінці судини. Непрямий метод Кунса з МКАт до колагену III типу, $\times 100$.

Таблиця 4.3.1

Оптична щільність інтенсивності світіння колагенів й ендотелію CD₃₄ в аорті групи порівняння (ум. од. св.)

	Колаген I типу	Колаген III типу	Колаген IV типу	Ендотелій CD ₃₄
ГП	0,289±0,02	0,383±0,02	0,556±0,02	0,615±0,03

Окрім цього при забарвленні МКАт до Monoclonal Anti-Human Smooth Muscle Actin виявлено поодинокі гладком'язові клітини. При забарвленні за методом Маллорі визначалося густе сплетіння еластичних волокон у складі внутрішньої оболонки, яке розташовувалося глибше підендотеліального шару, та відповідало внутрішній еластичній мембрані.

Ураховуючи те, що внутрішня оболонка в аорті плодів та новонароджених дуже тонка, складалася з ендотелію, підендотеліального шару, сплетіння еластичних волокон та без чітких меж переходила в медію, ми визначали відносний об'єм tunica intima та tunica media разом й окремо tunica adventitia (таблиця 4.3.2). Відносний об'єм tunica intima та tunica media становив $70,00 \pm 7,64$ % стінки судини.

Таблиця 4.3.2

Відносні об'єми основних структурних компонентів аорти групи порівняння (%)

	Внутрішня та середня оболонки	Зовнішня оболонка
ГП	$70,00 \pm 7,64$	$30,00 \pm 7,64$

Колагенові й еластичні волокна, гладкі міоцити, вікончасті еластичні мембрани входили до складу середньої оболонки. Відносний об'єм еластичних і колагенових волокон в аорті становив $50,90 \pm 9,13$ % та $49,10 \pm 9,13$ % відповідно. Щільність розташування в стінці аорти гладком'язових клітин, що являли собою клітини продовгуватої форми з помірно інтенсивною експресією маркера в цитоплазмі, становила $28,76 \pm 0,68$ клітини в полі зору ($\times 1000$), при цьому вони були розподілені рівномірно по всій товщі судини й визначені, окрім інтими та медії, ще в стінках судин адвентиції (рис. 4.3.2).

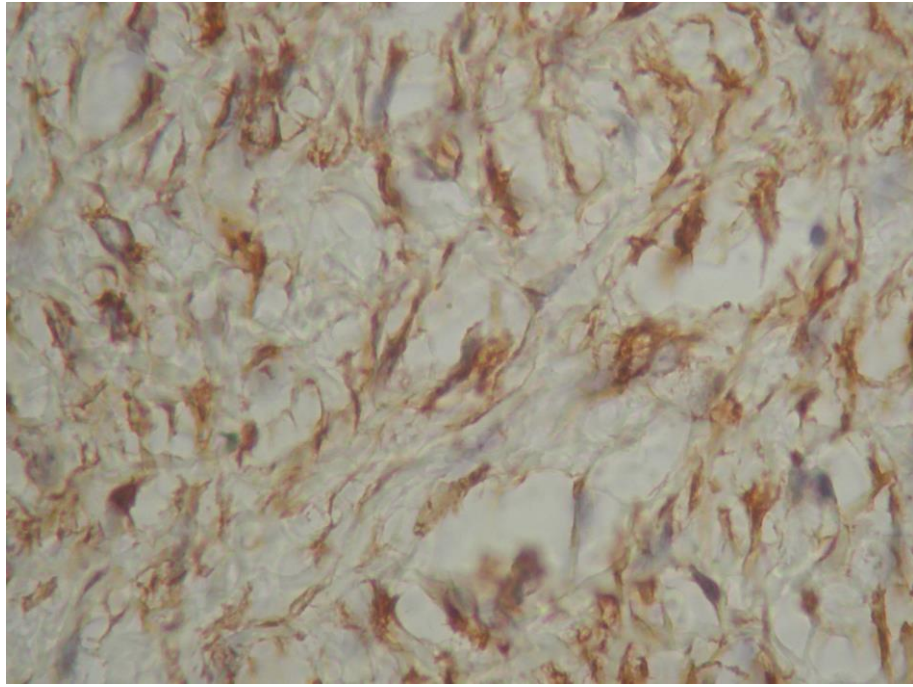


Рис. 4.3.2. Аорта плода ГП терміном гестації 39 тижнів. Розташування гладких міоцитів у стінці судини. Непрямий імунопероксидазний метод з використанням МКАт до Anti-Human Smooth Muscle Actin, $\times 1000$.

При визначенні апоптозу клітин за допомогою маркера CD₉₅ у стінці аорти даної групи було встановлено $20,64 \pm 0,91$ клітин у полі зору ($\times 600$).

При дослідженні кількості макрофагів у стінці судини за допомогою маркера CD₁₆ знайдено $29,13 \pm 1,11$ клітин в полі зору ($\times 600$).

Зовнішня оболонка (tunica adventitia) аорти складала $30,00 \pm 7,64$ % відносного об'єму щодо загальної товщі судини. В її складі виявлено колагенові й еластичні волокна, окрім цього, малі кровоносні й лімфатичні судини (vasa vasorum) та нервові волокна (nervi vasorum). У судинах судин відзначено помірне повнокрів'я. У нервових волокнах ознак дистрофічних змін знайдено не було.

Забарвлення стінки аорти пікрофуксином за ван Гізоном виявило в адвентиції помірну фуксинофілію.

Таким чином, морфологічний стан стінки аорти у плодів та новонароджених ГП відповідав загальновизнаному уявленню про фізіологічну норму та міг бути використаний для співставлення при вивченні морфологічних особливостей аорти в плодів та новонароджених від матерів з ПЕ різного ступеня тяжкості.

4.3.2 Патоморфологічні особливості аорти у плодів та новонароджених від матерів з прееклампсією різного ступеня тяжкості

Стінка аорти в групі ПЕ I при макроскопічному дослідженні була еластичною, з білуватою, гладкою та помірно блискучою інтимою. Периметр гирла аорти в середньому складав $2,15 \pm 0,02 \times 10^{-2}$ м. Мікроскопічне дослідження при забарвленні гематоксиліном та еозином виявило три оболонки судини: внутрішню (*tunica intima*), середню (*tunica media*) та зовнішню (*tunica adventitia*).

Ендотелій, підендотеліальний шар і сплетіння еластичних волокон склали внутрішню оболонку. Ендотеліоцити різної величини та з одним ядром розташовувалися на базальних мембранах. Сплющені клітини витягнутої овальної форми прилягали одна до одної, подекуди мали палісадоподібне розташування відносно стінки судини. Ширина ендотеліальних клітин становила в середньому – $10,85 \pm 0,44 \times 10^{-6}$ м, висота в середньому – $4,78 \pm 0,15 \times 10^{-6}$ м. Центральне розташоване ядро з одним ядерцем, переважно овальної форми, гематоксиліном забарвлювалося інтенсивно. Цитоплазма відносно рівномірно накопичувала еозин. У полі зору визначено по 0–1 десквамованому ендотеліоциту ($\times 200$, $0,69 \pm 0,09$ клітин). На відміну від ГП, дещо слабкіше накопичувався маркер CD₃₄, про це свідчило зниження його оптичної щільності світіння ($0,572 \pm 0,01$ ум. од. св.). Від сполучної тканини, яка підлежала, клітини відокремлювали товстіші, ніж у ГП, подекуди гофровані, базальні мембрани. Вони інтенсивно забарвлювалися еозином та дифузно помірно інтенсивно експресували колаген III типу, оптична щільність світіння якого складала $0,387 \pm 0,035$ ум. од. св. Колаген IV типу базальними мембранами накопичувався нерівномірно порівняно з ГП (таблиця 4.3.3).

Таблиця 4.3.3

Оптична щільність інтенсивності світіння колагенів та ендотелію CD₃₄ в аорті групи легкої прееклампсії (ум. од. св.)

	Колаген I типу	Колаген III типу	Колаген IV типу	Ендотелій CD ₃₄
ПЕ I	0,307±0,04	0,387±0,035	0,516±0,03	0,572±0,01

До підендотеліального шару (шару Лангханса) входили пухка тонкофібрилярна сполучна тканина, яка накопичувала колаген III та I типів, та клітини зірчастої форми. Колаген I типу виявляли у вигляді інтенсивного світіння. Забарвлення МКАт до Monoclonal Anti-Human Smooth Muscle Actin ідентифікувало розташовані тут гладкі міоцити. Глибше підендотеліального шару в складі внутрішньої оболонки знаходилося густе сплетіння еластичних волокон, які добре визначалися при забарвленні за Маллорі, що відповідало внутрішній еластичній мембрані.

Ураховуючи те, що внутрішня оболонка в аорті плодів та новонароджених дуже тонка, складалася з ендотелію, підендотеліального шару, сплетіння еластичних волокон та без чітких меж переходила в медію, ми визначали відносний об'єм tunica intima та tunica media разом й окремо tunica adventitia (таблиця 4.3.4).

Таблиця 4.3.4

Відносні об'єми основних структурних компонентів аорти групи легкої прееклампсії (%)

	Внутрішня та середня оболонки	Зовнішня оболонка
ПЕ I	68,00±7,77	32,00±7,77

Внутрішня та середня оболонки складали 68,00±7,77 % відносного об'єму щодо основних структурних компонентів стінки судини. У медії розташовувалися

колагенові й еластичні волокна, гладком'язові клітини, кількість яких зменшена порівнянно з ГП, вікончасті еластичні мембрани. Відносний об'єм еластичних і колагенових волокон в аорті становив $53,50 \pm 9,11$ % та $46,50 \pm 9,11$ % відповідно (рис. 4.3.3).

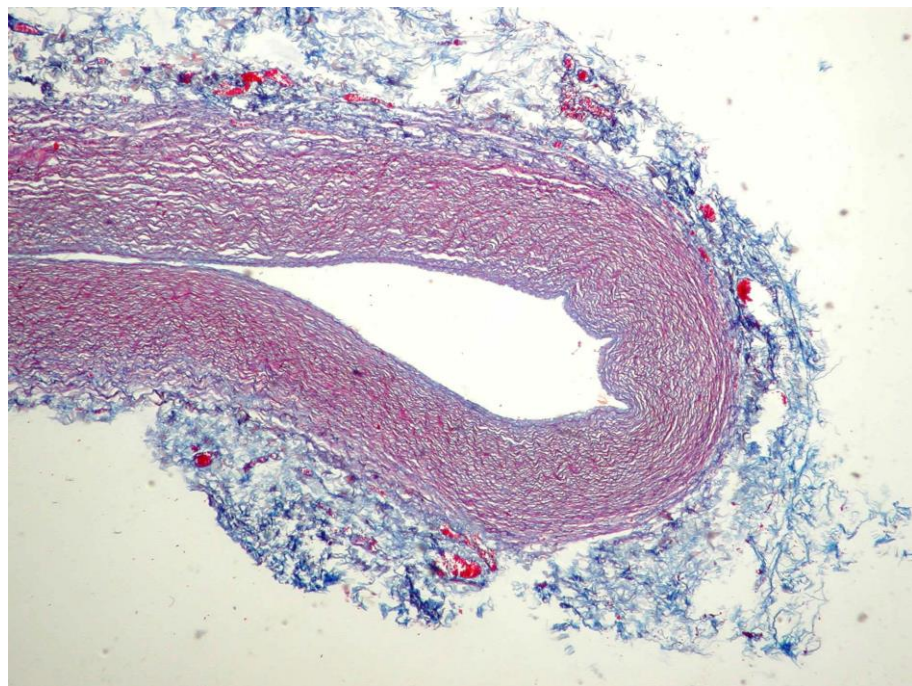


Рис. 4.3.3. Аорта плода групи легкої ПЕ терміном гестації 40 тижнів. Розташування колагенових і еластичних волокон у стінці судини. Забарвлення за Маллорі, $\times 40$.

Гладкі міоцити розташовані в стінці нерівномірно, переважно в ближчій до просвіту третині медії. Окрім інтими та медії вони ще були визначені в стінках судин адвентиції. Клітини мали довгасту форму, помірно інтенсивно експресували маркер у цитоплазмі. Щільність розташування їх в одному полі зору складала $27,72 \pm 0,67$ клітини, $\times 1000$.

При визначенні апоптозу клітин за допомогою маркера CD₉₅ у стінці аорти даної групи було встановлено $22,81 \pm 1,71$ клітини в полі зору ($\times 600$).

При дослідженні кількості макрофагів у стінці судини за допомогою маркеру CD₁₆ знайдено $30,48 \pm 0,68$ клітин в полі зору ($\times 600$).

Tunica adventitia ($32,00 \pm 7,77$ % відносного об'єму щодо загальної товщі судини) була представлена колагеновими й еластичними волокнами з ознаками набряку. Також тут були малі кровоносні й лімфатичні судини (*vasa vasorum*), нервові волокна (*nervi vasorum*). Кровоносні судини помітно повнокровні, розширені. Нервові волокна без ознак дистрофічних змін.

Забарвлення аорти пікрофуксином за ван Гізоном виявляло посилення фуксинофілії в адвентиції.

Стінка аорти в групі ПЕ II при макроскопічному дослідженні була еластичною, з білуватою, гладкою та помірно блискучою інтимою. Мікроскопічне дослідження при забарвленні гематоксиліном та еозином виявило три оболонки судини: внутрішню (*tunica intima*), середню (*tunica media*) та зовнішню (*tunica adventitia*). Периметр гирла аорти в середньому складав $2,13 \pm 0,01 \times 10^{-2}$ м.

Ендотелій, підендотеліальний шар і сплетіння еластичних волокон утворювали внутрішню оболонку. Ендотеліоцити різної величини та з одним ядром знаходилися на базальних мембранах. Сплющені клітини витягнутої овальної форми прилягали одна до одної, подекуди мали палісадоподібне розташування відносно стінки судини. Середній показник ширини клітин ендотелію становив $12,16 \pm 0,86 \times 10^{-6}$ м, висоти – $3,47 \pm 0,18 \times 10^{-6}$ м. Центральне розташоване ядро з одним ядерцем, переважно овальної форми, гематоксиліном забарвлювалося інтенсивно. Цитоплазма відносно рівномірно накопичувала еозин. У полі зору визначено по 3–4 десквамованих ендотеліоцити ($3,34 \pm 0,09, \times 200$). Слабкіше накопичувався маркер CD₃₄ ($0,501 \pm 0,02$ ум. од. св) порівняно з ГП та ПЕ I. Від сполучної тканини, яка підлежала, клітини відокремлювали потовщені, на відміну від ГП, подекуди гофровані, базальні мембрани. Вони інтенсивно забарвлювалися еозином, дифузно інтенсивно експресували колаген III типу, оптична щільність світіння якого складала $0,406 \pm 0,02$ ум. од. св. Базальними мембранами колаген IV типу накопичувався нерівномірно порівняно з ГП (таблиця 4.3.5).

Таблиця 4.3.5

Оптична щільність інтенсивності світіння колагенів та ендотелію CD₃₄ в аорті групи прееклампсії середньої тяжкості (ум. од. св.)

	Колаген I типу	Колаген III типу	Колаген IV типу	Ендотелій CD ₃₄
ПЕ II	0,359±0,02	0,406±0,02	0,438±0,038	0,501±0,02

До підендотеліального шару (шару Лангханса) входили пухка тонкофібрилярна сполучна тканина, яка накопичувала колаген III та I типів, та клітини зірчастої форми. Колаген I типу виявлявся у вигляді інтенсивного світіння. Забарвлення МКАт до Monoclonal Anti-Human Smooth Muscle Actin виявило тут гладкі міоцити. Глибше підендотеліального шару розташовувалося густе сплетіння еластичних волокон у складі внутрішньої оболонки, що добре було виявлено при забарвленні за Маллорі та відповідало внутрішній еластичній мембрані.

Ураховуючи те, що внутрішня оболонка в аорті плодів та новонароджених дуже тонка, складалася з ендотелію, підендотеліального шару, сплетіння еластичних волокон та без чітких меж переходила в медію, ми визначали відносний об'єм tunica intima та tunica media разом й окремо tunica adventitia (таблиця 4.3.6).

Таблиця 4.3.6

Відносні об'єми основних структурних компонентів аорти групи прееклампсії середньої тяжкості (%)

	Внутрішня та середня оболонки	Зовнішня оболонка
ПЕ II	62,00±8,09	38,00±8,09

На внутрішню та середню оболонки припадає 62,00±8,09 % відносного об'єму основних структурних компонентів судини. В останній розташовувалися

колагенові та еластичні волокна, гладком'язові клітини, кількість яких зменшена порівнянно з ГП, вікончасті еластичні мембрани. Відносний об'єм еластичних і колагенових волокон в аорті становив $52,30 \pm 9,12$ % та $47,70 \pm 9,12$ % відповідно. Гладкі міоцити мали довгасту форму, помірно інтенсивно експресували маркер у цитоплазмі, були визначені нерівномірно, з перевагою у внутрішній третині медії, а також у стінках адвентиціальних судин. Щільність їх розташування складала $25,72 \pm 0,67$ клітини в одному полі зору, $\times 1000$.

При встановленні апоптозу клітин за допомогою маркера CD₉₅ у стінці аорти даної групи було встановлено $24,58 \pm 1,54$ клітини в полі зору ($\times 600$).

При дослідженні кількості макрофагів у стінці судини за допомогою маркера CD₁₆ знайдено $31,84 \pm 0,57$ клітини в полі зору ($\times 600$).

Tunica adventitia ($38,00 \pm 8,09$ % відносного об'єму щодо загальної товщі судини) була представлена колагеновими й еластичними волокнами з ознаками набряку. Також тут розташовувались малі кровоносні й лімфатичні судини (vasa vasorum), нервові волокна (nervi vasorum). Кровоносні судини помітно повнокровні, розширені. Нервові волокна без патологічних змін.

Забарвлення аорти пікрофуксином за ван Гізоном виявило посилення фуксинофілії в адвентиції (рис. 4.3.4).

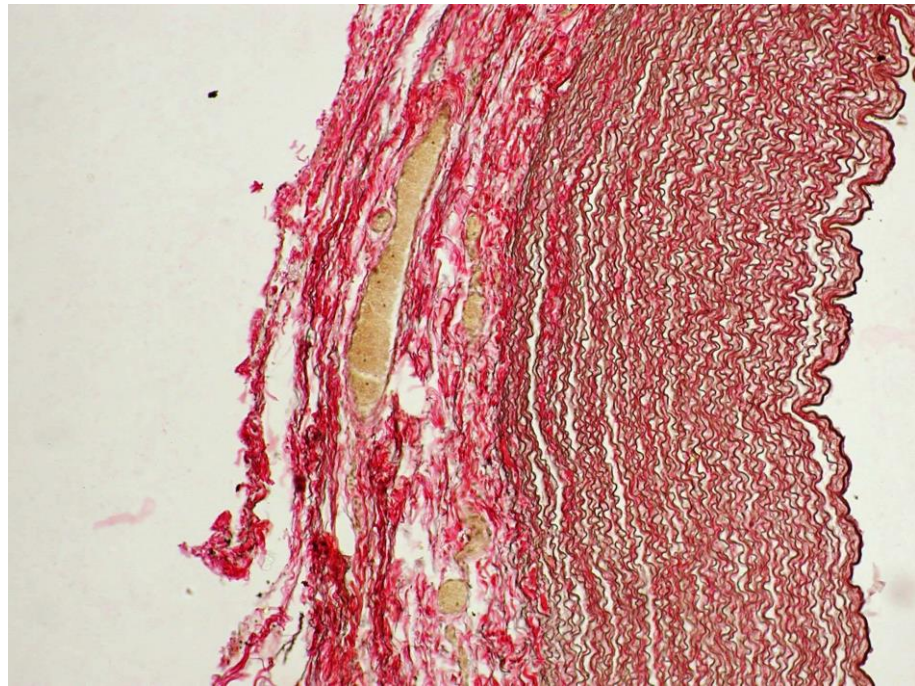


Рис. 4.3.4. Аорта плода терміном гестації 38 тижнів від матері з середньою ПЕ. Посилення фуксинофілії в адвентиції судини. Забарвлення за ван Гізоном, $\times 100$.

Стінка аорти в групі ПЕ III макроскопічно була еластичною, мала білувату, гладку та помірно блискучу інтиму. Середній периметр гирла аорти складав $2,11 \pm 0,01 \times 10^{-2}$ м. Мікроскопічне дослідження при забарвленні гематоксиліном та еозином виявило три оболонки судини: внутрішню (*tunica intima*), середню (*tunica media*) та зовнішню (*tunica adventitia*).

Внутрішня оболонка була представлена ендотелієм, підендотеліальним шаром і сплетінням еластичних волокон. Ендотеліоцити різної величини та з одним ядром розташовувалися на базальних мембранах. Клітини були сплющені, форма наближена до витягнутої овальної, прилягали одна до одної, у деяких полях зору мали палісадоподібне розташування відносно стінки судини. Ширина ендотеліальних клітин у середньому становила $12,23 \pm 0,86 \times 10^{-6}$ м, висота в середньому – $3,38 \pm 0,18 \times 10^{-6}$ м. Ядро локалізувалося центрально, було переважно овальної форми, інтенсивно забарвлювалося гематоксиліном. Цитоплазма відносно рівномірно накопичувала еозин. У полі зору визначено по 5–6 десквамованих ендотеліоцитів ($5,69 \pm 0,09$, $\times 200$). Маркер CD₃₄ накопичувався

слабкіше, порівняно з ГП, ПЕ I та II ($0,398 \pm 0,03$ ум. од. св.). Від сполучної тканини, яка підлежала, клітини відокремлювали потовщені порівняно з ГП, подекуди гофрованого вигляду, базальні мембрани. Останні інтенсивно забарвлювалися еозином та дифузно інтенсивно експресували колаген III типу, оптична щільність світіння якого складала $0,449 \pm 0,03$ ум. од. св. Колаген IV типу ($0,319 \pm 0,048$ ум. од. св.) накопичувався базальними мембранами нерівномірно на відміну від ГП (таблиця 4.3.7).

Таблиця 4.3.7

Оптична щільність інтенсивності світіння колагенів та ендотелію CD₃₄ в аорті групи тяжкої прееклампсії (ум. од. св.)

	Колаген I типу	Колаген III типу	Колаген IV типу	Ендотелій CD ₃₄
ПЕ III	$0,375 \pm 0,03$	$0,449 \pm 0,03$	$0,319 \pm 0,048$	$0,398 \pm 0,03$

До складу підендотеліального шару (шару Лангханса) входили пухка тонкофібрилярна сполучна тканина, що накопичувала колаген III та I типів, клітини зірчастої форми. Колаген I типу виявлявся у вигляді інтенсивного світіння. Забарвлення МКАт до Monoclonal Anti-Human Smooth Muscle Actin виявило розташовані тут гладкі міоцити. Густе сплетіння еластичних волокон у складі внутрішньої оболонки було розташовано глибше підендотеліального шару, добре визначалося при забарвленні за Маллорі, це відповідало внутрішній еластичній мембрані.

Ураховуючи те, що внутрішня оболонка в аорті плодів та новонароджених дуже тонка, складалася з ендотелію, підендотеліального шару, сплетіння еластичних волокон та без чітких меж переходила в медію, ми визначали відносний об'єм tunica intima та tunica media разом й окремо tunica adventitia (таблиця 4.3.8).

Відносні об'єми основних структурних компонентів аорти групи тяжкої
пreekлампсії (%)

	Внутрішня та середня оболонки	Зовнішня оболонка
ПЕ III	60,00±8,16	40,00±8,16

Внутрішня та середня оболонки складала 60,00±8,16 % відносного об'єму щодо структурних компонентів стінки судини. У tunica media розташовувалися колагенові й еластичні волокна, гладком'язові клітини, кількість яких зменшена порівняно з ГП, вікончасті еластичні мембрани. Відносний об'єм еластичних і колагенових волокон в аорті становив 49,10±9,13 % та 50,90±9,13 % відповідно. Гладкі міоцити, які мали продовгувату форму та помірно інтенсивно експресували маркер у цитоплазмі, локалізувалися зі щільністю 22,28±0,68 клітини в одному полі зору, ×1000, що значно менше за такі показники в ГП, ПЕ I та II. Найбільша їх кількість зосереджувалася у внутрішній третині середньої оболонки. Окрім інтими та медії, гладком'язові клітини ще спостерігалися в стінках судин адвентиції (рис. 4.3.5).

При визначенні апоптозу клітин за допомогою маркера CD₉₅ у стінці аорти даної групи було встановлено 26,13±1,38 клітини в полі зору (×600).

При дослідженні кількості макрофагів у стінці судини за допомогою маркера CD₁₆ знайдено 33,06±0,56 клітини в полі зору (×600).

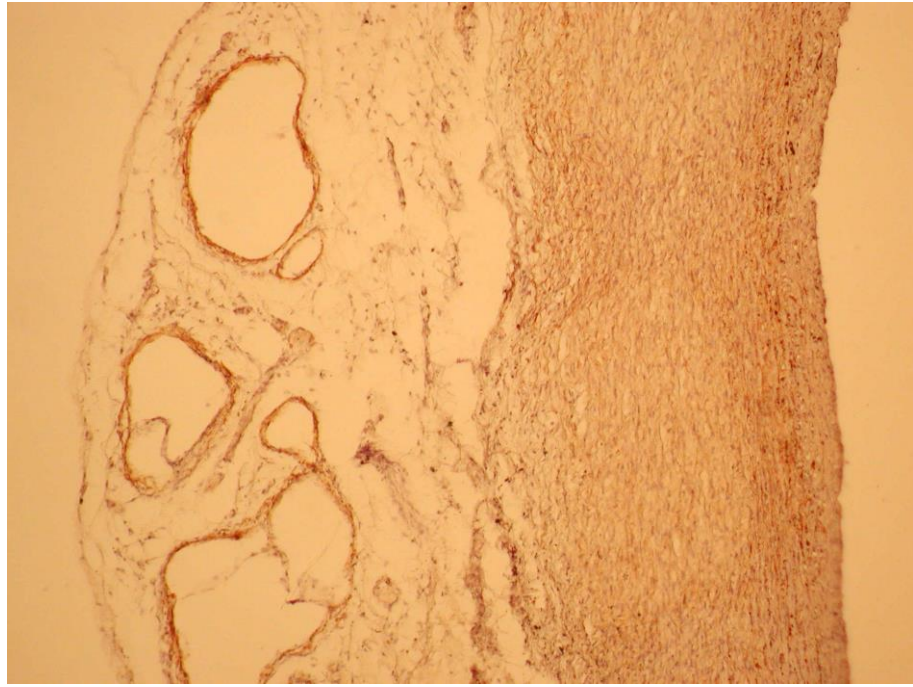


Рис. 4.3.5. Аорта новонародженого, мати якого страждала на тяжку ПЕ, віком 3 години. Нерівномірне розташування гладких міоцитів у стінці судини. Непрямий імунопероксидазний метод з використанням МКАт до Anti-Human Smooth Muscle Actin, $\times 100$.

Tunica adventitia ($40,00 \pm 8,16$ % відносного об'єму щодо загальної товщі судини) була представлена колагеновими й еластичними волокнами з ознаками набряку. Окрім останніх, тут були малі кровоносні й лімфатичні судини (vasa vasorum), нервові волокна (nervi vasorum). Кровоносні судини помітно повнокровні, розширені. Нервові волокна без ознак дистрофічних змін.

Забарвлення аорти пікрофуксином за ван Гізоном виявило посилення фуксинофілії в адвентиції.

Таким чином, аорта у плодів та новонароджених у групі ПЕ I, II та III мала певні патоморфологічні зміни. Останні проявлялися в потовщенні базальних мембран (унаслідок наявності в складі нехарактерного для їх будови інтерстиціального колагену III типу при дефіциті колагену IV типу); зниженні адгезивних властивостей ендотеліоцитів (зниженні оптичної щільності інтенсивності світіння маркера CD₃₄), зонах деендотелізації; формуванні склеротичних змін у стінці судини (зростання показника оптичної щільності інтенсивності світіння колагену I типу, посилення фуксинофілії при забарвленні за ван Гізоном); зменшенні кількості гладких міоцитів; зміненні відносного об'єму колагенових та еластичних волокон у бік зменшення останніх; збільшенні апоптозу клітин та кількості макрофагів у стінці судини; набряканні адвентиції, повнокров'ї та розширенні її кровоносних судин. Наслідком всіх цих процесів стало збільшення середньої товщини аорти, головним чином за рахунок внутрішньої та зовнішньої оболонки. Це, своєю чергою може відобразитися на погіршенні трофіки аорти, зниженні еластичності її стінки.

Проте всі вищеназвані показники в групі легкої ПЕ несуттєво відрізнялися від значень ГП, що вказує на нетяжкі зміни та можливість їх оборотності після усунення патогенного чинника. На нашу думку, ПЕ I стимулює початок розвитку компенсаторно-адаптивних змін в аорті плодів та новонароджених. У групах середньої ПЕ вищезазначені показники дослідження аорти відрізнялися значно більше від ГП, що вказувало на утяжеління змін. Ми припускаємо, що ПЕ II закріплює компенсаторні процеси в аорті плодів та новонароджених і робить їх необоротними. Проте в групі тяжкої ПЕ деякі досліджувані показники аорти мали тенденцію до зниження порівняно з середньою ПЕ, залишаючись вищими за ГП та легку ПЕ. Цей факт, на нашу думку, може свідчити про різкий зрив компенсаторно-адаптивних механізмів.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МАТЕРІАЛУ

5.1 Морфологічна характеристика легеневої артерії у плодів та новонароджених під впливом хронічної внутрішньоутробної гіпоксії

5.1.1 Морфологічний стан легеневої артерії у плодів та новонароджених від матерів з фізіологічною вагітністю (група контролю)

Стінка ЛА в групі плодів та новонароджених від матерів з фізіологічною вагітністю при макроскопічному дослідженні за допомогою лупи ($\times 3$, 8 діоптрій) була еластичною, мала гладеньку інтиму білувато-сіруватого кольору. Мікроскопічно при забарвленні гематоксиліном та еозином визначено всі три оболонки судини: внутрішню (*tunica intima*), середню (*tunica media*) та зовнішню (*tunica adventitia*) (рис. 5.1.1).

Інтима складалася з ендотелію, базальних мембран, сплетіння еластичних волокон. Ендотелій являв собою пласт одноядерних клітин різної величини й форми, що щільно прилягали одна до одної та розташовувалися на базальних мембранах. Середня ширина ендотеліоцитів становила $7,12 \pm 0,15 \times 10^{-6}$ м, висота – $3,20 \pm 0,04 \times 10^{-6}$ м. Центральне розташоване овальне ядро рівномірно інтенсивно забарвлювалося гематоксиліном. У місці його локалізації клітини мали незначне випинання в просвіт судин. Цитоплазма була однорідною та помірно еозинофільною. В одному полі зору ($\times 1000$) розмір полів десквамації складав $2,40 \pm 0,09$ клітини. Адгезивні властивості ендотеліоцитів відображав маркер CD₃₄, оптична щільність інтенсивності світіння якого становила $0,495 \pm 0,01$ ум. од. св. для даної групи. Тонкі, еозинофільні базальні мембрани відокремлювали клітини ендотелію від сполучної тканини, що підлежала, однаково накопичували

колаген IV типу, який було виявлено у вигляді імунофлюоресценції помірної інтенсивності світіння та становив $0,526 \pm 0,02$ ум. од. св.



Рис. 5.1.1. ЛА новонародженого щура K_e віком 1 доба. Наявність внутрішньої, середньої та зовнішньої оболонок у стінці судини. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 200$.

Підендотеліальний шар утворювався тонкофібрилярною сполучною тканиною, що переважно накопичувала колаген III типу, клітинами зірчастої форми, гладкими міоцитами, які було визначено при забарвленні МКАт до Monoclonal Anti-Human Smooth Muscle Actin. Колаген I типу візуалізувався як дуже слабке світіння (таблиця 5.1.1).

Ураховуючи те, що внутрішня оболонка ЛА в плодів та новонароджених дуже тонка, складалася з ендотелію, підендотеліального шару, сплетіння еластичних волокон і без чітких меж переходила в медію, ми визначали відносні об'єми tunica intima та tunica media разом і tunica adventitia окремо.

Таблиця 5.1.1

Оптична щільність інтенсивності світіння колагенів та ендотелію CD₃₄ легеневої артерії групи контролю (ум. од. св.)

	Колаген I типу	Колаген III типу	Колаген IV типу	Ендотелій CD ₃₄
K _e	0,530±0,01	0,498±0,01	0,526±0,02	0,495±0,01

Відносний об'єм tunica intima та tunica media становив 62,25±11,43 % стінки судини (таблиця 5.1.2).

Таблиця 5.1.2

Відносні об'єми основних структурних компонентів ЛА групи контролю (%)

	Внутрішня та середня оболонки	Зовнішня оболонка
K _e	62,25±11,43	37,75±11,43

До складу tunica media входили колагенові й еластичні волокна, що були визначені при забарвленні за методом Маллорі, гладкі міоцити. Гладком'язові клітини мали продовгувату форму, з помірною інтенсивністю експресували маркер у цитоплазмі, рівномірно розташовувалися в товщі стінки ЛА зі щільністю 28,20±0,63 клітини у полі зору (×1000). Окрім інтими та медії, вони ще розташовувалися в стінках судин адвентиції. Відносний обсяг еластичних і колагенових волокон складав 59,57±11,57 % та 40,43±11,57 % відповідно.

При визначенні апоптозу клітин за допомогою маркера CD₉₅ у стінці ЛА даної групи було встановлено 16,86±1,03 клітин в полі зору (×600).

При дослідженні кількості макрофагів у стінці судини за допомогою маркера CD₁₆ знайдено 26,35±1,42 клітин в полі зору (×600) (рис. 5.1.2).

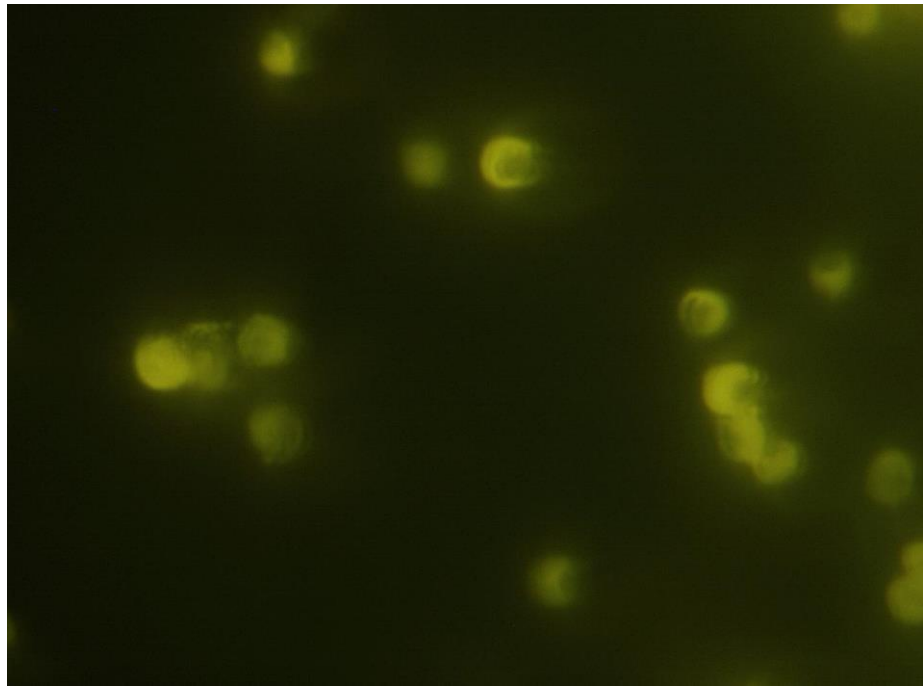


Рис. 5.1.2. Стінка ЛА новонародженого К_с віком 1 доба. Експресія клітин, що мають рецептори CD₁₆. Непрямий метод Кунса з МКАт до CD₁₆, ×1000.

Зовнішня оболонка (*tunica adventitia*) складала $37,75 \pm 11,43$ % відносного об'єму щодо загальної товщі судини. Вона формувалася колагеновими й еластичними волокнами, помірно повнокровними кровоносними судинами (*vasa vasorum*), нервовими волокнами (*nervi vasorum*) без ознак дистрофічних змін.

В адвентиції при забарвленні ЛА пікрофуксином за ван Гізоном спостерігалася помірна фуксинофілія.

Таким чином, морфологічний стан стінки ЛА в плодів та новонароджених К_с відповідав загальновизнаному уявленню про фізіологічну норму й міг бути використаний як ГП при вивченні морфологічних особливостей ЛА у плодів та новонароджених від матерів з ХВГ.

5.1.2 Патоморфологічні особливості легеневої артерії у плодів та новонароджених під впливом хронічної внутрішньоутробної гіпоксії

Стінка ЛА в групі плодів та новонароджених, які зазнали впливу ХВГ, при макроскопічному дослідженні за допомогою лупи ($\times 3$, 8 діоптрій) була еластичною, інтима її гладенькою, білувато-сіруватого кольору. Мікроскопічно визначено всі три оболонки судини при забарвленні гематоксиліном та еозином: внутрішню (*tunica intima*), середню (*tunica media*) та зовнішню (*tunica adventitia*).

Ендотелій, базальні мембрани, сплетіння еластичних волокон утворювали інтиму. Ендотеліальні клітини були одноядерні, мали різну величину й форму. Вони щільно прилягали одна до одної, розташовувалися на базальних мембранах. Середня ширина ендотеліоцитів сягала $7,94 \pm 0,11 \times 10^{-6}$ м, а висота – $2,96 \pm 0,03 \times 10^{-6}$ м. Ядро знаходилося центрально, було овальної форми, при забарвленні гематоксиліном у ньому виявлено оптичні пустоти. Цитоплазма однорідна та помірно еозинофільна. По 4–6 десквамованих клітин ($4,87 \pm 0,15$) спостерігалось в одному полі зору ($\times 1000$). Дещо слабкіше, порівняно з K_e , накопичувався маркер CD_{34} , про це свідчило зниження його оптичної щільності світіння ($0,397 \pm 0,02$ ум. од. св.) (рис. 5.1.3).

Базальні мембрани були потовщені порівняно з контролем, відокремлювали клітини від сполучної тканини, що підлежала. Вони інтенсивно забарвлювалися еозином, дифузно не дуже інтенсивно експресували колаген III типу, оптична щільність світіння якого складала $0,351 \pm 0,02$ ум. од. св. Базальна мембрана накопичувала колаген IV типу нерівномірно порівняно з K_e (таблиця 5.1.3).

Тонкофібрилярна сполучна тканина, яка накопичувала колаген III та I типів, клітини зірчастої форми, гладкі міоцити, що були виявлені при забарвленні МКАт до Monoclonal Anti-Human Smooth Muscle Actin, формували підендотеліальний шар.

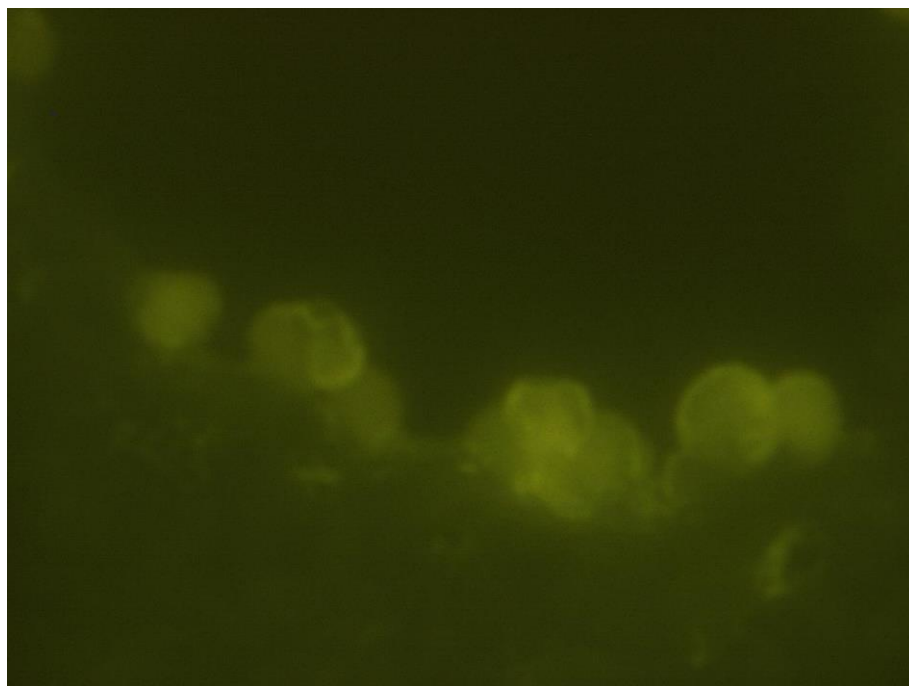


Рис. 5.1.3. ЛА новонародженого щура, що зазнав впливу ХВГ, віком 1 доба. Слабка експресія ендотеліоцитами маркера CD₃₄. Непрямий метод Кунса з МКАт до CD₃₄, ×1000.

Таблиця 5.1.3

Оптична щільність інтенсивності світіння колагенів та ендотелію CD₃₄ легеневої артерії групи хронічної внутрішньоутробної гіпоксії (ум. од. св.)

	Колаген I типу	Колаген III типу	Колаген IV типу	Ендотелій CD ₃₄
ХВГ	0,660±0,02	0,351±0,02	0,497±0,02	0,397±0,02

Нами визначено відносні об'єми tunica intima та tunica media разом і tunica adventitia окремо через те, що внутрішня оболонка ЛА в плодів та новонароджених дуже тонка, складалася з ендотелію, підендотеліального шару, сплетіння еластичних волокон і без чітких меж переходила в медію. Відносний об'єм tunica intima та tunica media становив 76,39±10,62 % стінки судини (таблиця 5.1.4).

Відносні об'єми основних структурних компонентів легеневої артерії групи хронічної внутрішньоутробної гіпоксії (%)

	Внутрішня та середня оболонки	Зовнішня оболонка
ХВГ	76,39±10,62	23,61±10,62

Колагенові й еластичні волокна, які визначалися при забарвленні за методом Маллорі, гладком'язові клітини формували tunica media. Зі щільністю 20,00±0,35 клітини в полі зору (×1000) рівномірно розташовувалися гладкі міоцити у товщі стінки ЛА, що було нижче від контрольних значень. Гладком'язові клітини мали продовгувату форму, з помірною інтенсивністю експресували маркер у цитоплазмі. Окрім інтими та медії, вони ще були визначені в стінках судин адвентиції. Відносний обсяг еластичних і колагенових волокон складав 65,65±11,87 % і 34,35±11,87 % відповідно.

При визначенні апоптозу клітин за допомогою маркера CD₉₅ у стінці ЛА даної групи було встановлено 20,77±1,69 клітини в полі зору (×600).

При дослідженні кількості макрофагів у стінці судини за допомогою маркера CD₁₆ знайдено 29,45±0,84 клітини в полі зору (×600).

Адвентиція вищезазначеної судини складала 23,61±10,62 % відносного об'єму щодо загальної її товщі. До складу tunica adventitia входили колагенові й еластичні волокна, помірно повнокровні кровоносні судини (vasa vasorum) і нервові волокна (nervi vasorum) без ознак дистрофічних змін.

При забарвленні ЛА пікрофуксином за ван Гізоном у зовнішній оболонці спостерігалось посилення фуксинофілії.

Таким чином, порівняно з контрольною групою ЛА у плодів та новонароджених, які перенесли ХВГ, мала певні патоморфологічні зміни. Це проявлялося в потовщенні базальних мембран (унаслідок наявності у їх складі нехарактерного колагену III типу при дефіциті колагену IV типу); зниженні адгезивних властивостей ендотеліоцитів (зниження оптичної щільності інтенсивності світіння маркера CD₃₄), зонах деендотелізації; наявності склеротичних змін у стінці судини (зростання показника оптичної щільності інтенсивності світіння колагену I типу, посилення фуксинофілії при забарвленні за ван Гізоном); зниженні кількості гладких міоцитів; зміненні відносного об'єму колагенових й еластичних волокон у бік збільшення останніх; збільшенні апоптозу клітин й кількості макрофагів у стінці судини; набряканні адвентиції, повнокров'ї та розширенні її кровоносних судин. Як наслідок, збільшувалася середня товщина ЛА, переважно за рахунок внутрішньої та середньої оболонок, що своєю чергою може відобразитися на погіршенні трофіки, зниженні еластичності її стінки.

5.2 Морфологічна характеристика аорти у плодів та новонароджених під впливом хронічної внутрішньоутробної гіпоксії

5.2.1 Морфологічний стан аорти у плодів та новонароджених від матерів з фізіологічною вагітністю (група контролю)

Стінка аорти в групі плодів та новонароджених від матерів з фізіологічною вагітністю при макроскопічному дослідженні за допомогою лупи ($\times 3$, 8 діоптрій) була еластичною, мала гладеньку інтиму кольору «слонової кістки». Мікроскопічне дослідження при забарвленні гематоксиліном та еозином виявило всі три оболонки судини: внутрішню (*tunica intima*), середню (*tunica media*) та зовнішню (*tunica adventitia*) (рис. 5.2.1).

Ендотелій, базальні мембрани, сплетіння еластичних волокон утворювали інтиму. Ендотеліальні клітини одноядерні, мали різну величину й форму, щільно прилягали одна до одної та розташовувалися на базальних мембранах. Середній показник ширини ендотеліоцитів складав $7,25 \pm 0,18 \times 10^{-6}$ м, висоти – $3,44 \pm 0,06 \times 10^{-6}$ м. Рівномірно інтенсивно забарвлене гематоксиліном ядро розташовувалося центрально, мало овальну форму. Спостерігалось незначне випинання клітини в просвіт судини в місці знаходження ядра. Цитоплазма була однорідною та помірно еозинофільною. Визначено 1–3 десквамовані клітини в одному полі зору ($2,15 \pm 0,15$ клітини, $\times 1000$).

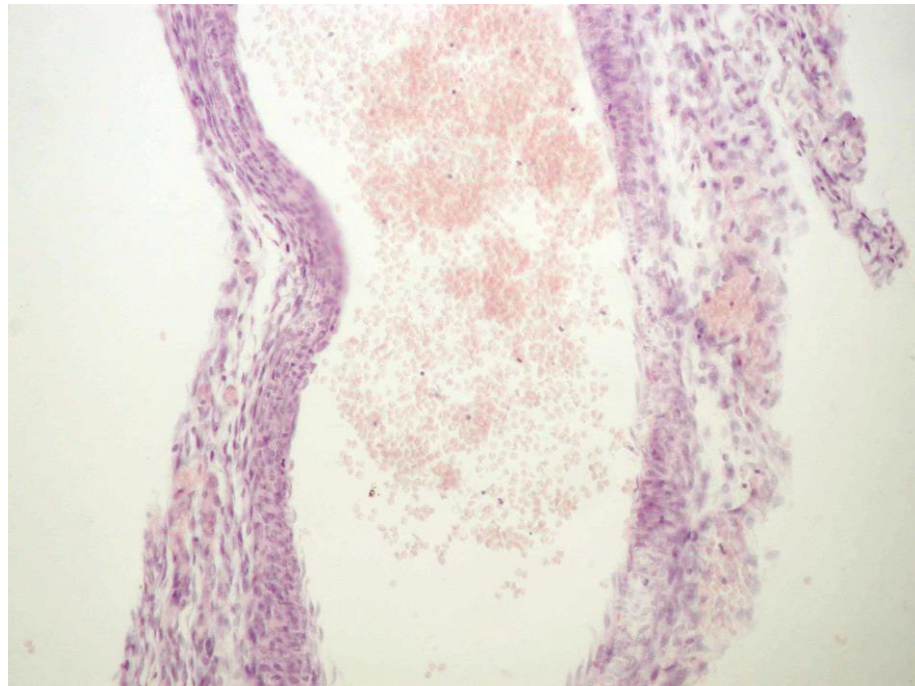


Рис. 5.2.1. Аорта новонародженого щура K_e віком 1 доба. Наявність внутрішньої, середньої та зовнішньої оболонок у стінці судини з помірним повнокрів'ям *vasa vasorum*. У просвіті судини визначаються еритроцити. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 200$.

Адгезивні властивості ендотеліоцитів відображав маркер CD_{34} , оптична щільність інтенсивності світіння якого становила $0,476 \pm 0,01$ ум. од. св. для даної групи. Тонкі, еозинофільні базальні мембрани відокремлювали ендотеліальний покрив від сполучної тканини, що підлежала. Колаген IV типу однаково накопичувався базальними мембранами ендотелію, виявлявся у вигляді імунофлюоресценції помірної інтенсивності світіння ($0,531 \pm 0,02$ ум. од. св.).

Тонкофібрилярна сполучна тканина, що накопичувала переважно колаген III типу, клітини зірчастої форми та гладкі міоцити, типовані при забарвленні МКАт до Monoclonal Anti-Human Smooth Muscle Actin, формували підендотеліальний шар. У вигляді дуже слабкого світіння визначався колаген I типу (таблиця 5.2.1).

Таблиця 5.2.1

Оптична щільність інтенсивності світіння колагенів та ендотелію CD₃₄ аорти групи контролю (ум. од. св.)

	Колаген I типу	Колаген III типу	Колаген IV типу	Ендотелій CD ₃₄
K _e	0,540±0,01	0,638±0,02	0,531±0,02	0,476±0,01

Ми встановили відносний обсяг tunica intima та tunica media разом і tunica adventitia окремо через те, що внутрішня оболонка аорти плодів та новонароджених дуже тонка, складалася з ендотелію, підендотеліального шару, сплетіння еластичних волокон і без чітких меж переходила в медію (таблиця 5.2.2). Відносний об'єм tunica intima та tunica media становив 70,09±10,79 % стінки судини.

Таблиця 5.2.2

Відносні об'єми основних структурних компонентів аорти групи контролю (%)

	Внутрішня та середня оболонки	Зовнішня оболонка
K _e	70,09±10,79	29,91±10,79

Визначені при забарвленні за методом Маллорі колагенові й еластичні волокна, гладком'язові клітини утворювали tunica media. Зі щільністю 24,62±0,76 клітини в полі зору (×1000) рівномірно розташовуються гладкі міоцити в товщі стінки вказаної судини. Вони мали продовгувату форму, з помірною інтенсивністю експресували маркер у цитоплазмі. Окрім інтими та медії, ці клітини ще було визначено в стінках судин адвентиції. Відносний обсяг еластичних волокон склав 57,74±11,64 %, а колагенових – 42,26±11,64 %.

При встановленні апоптозу клітин за допомогою маркера CD₉₅ у стінці аорти даної групи виявлено 14,85±1,45 клітини в полі зору (×600).

При дослідженні кількості макрофагів у стінці судини за допомогою маркера CD₁₆ знайдено $26,00 \pm 1,36$ клітини в полі зору ($\times 600$).

Адвентиція аорти складала $29,91 \pm 10,79$ % відносного об'єму щодо загальної товщі. До її складу входили колагенові й еластичні волокна, кровоносні судини (vasa vasorum) з ознаками помірного повнокрів'я, нервові волокна (nervi vasorum) без ознак дистрофічних змін.

При забарвленні аорти пікрофуксином за ван Гізоном спостерігалася помірна фуксинофілія зовнішньої оболонки (рис. 5.2.2).

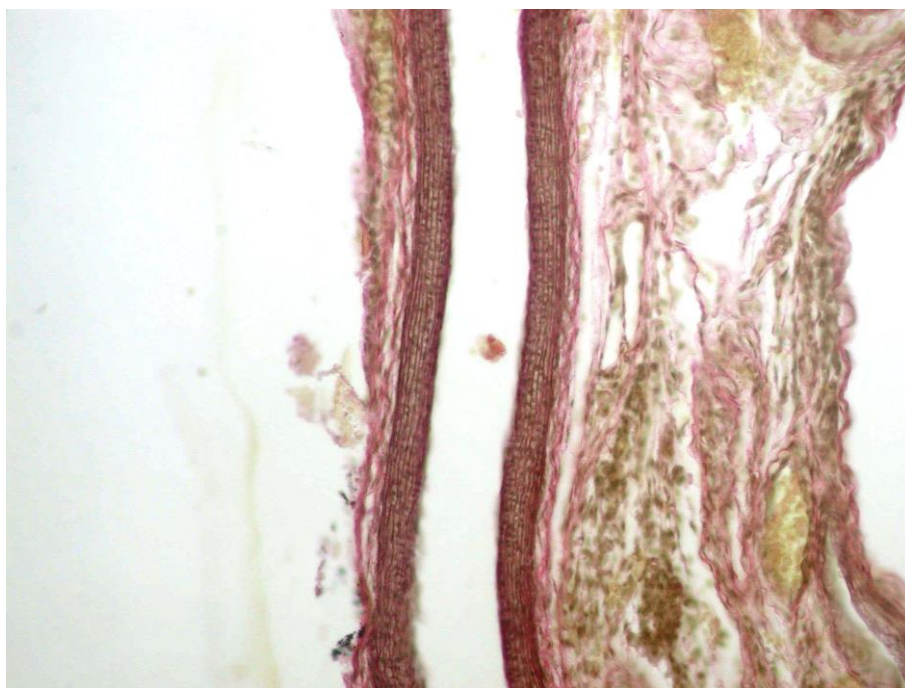


Рис. 5.2.2. Аорта новонародженого щура групи контролю віком 1 доба. Помірна фуксинофілія адвентиції судини. Забарвлення за ван Гізоном, $\times 200$.

Таким чином, морфологічний стан стінки аорти в плодів та новонароджених К_с відповідав загальновизнаному уявленню про фізіологічну норму й міг бути використаний як група порівняння при вивченні морфологічних особливостей аорти в плодів та новонароджених від матерів з ХВГ.

5.2.2 Патоморфологічні особливості аорти у плодів та новонароджених під впливом хронічної внутрішньоутробної гіпоксії

Стінка аорти в групі плодів та новонароджених, які зазнали впливу ХВГ, при макроскопічному дослідженні за допомогою лупи ($\times 3$, 8 діоптрій) була еластичною, інтима її гладенькою, мала колір «слонової кістки». Усі три оболонки судини визначалися мікроскопічно при забарвленні гематоксиліном та еозином: внутрішня (*tunica intima*), середня (*tunica media*) та зовнішня (*tunica adventitia*).

Внутрішню оболонку формували ендотелій, базальні мембрани, сплетіння еластичних волокон. Одноядерні ендотеліоцити різні за величиною та формою щільно прилягали один до одного, розташовувалися на базальних мембранах. Їх середня ширина складала $5,95 \pm 0,10 \times 10^{-6}$ м, а висота – $3,06 \pm 0,06 \times 10^{-6}$ м. При забарвленні гематоксиліном у центрально розташованому ядрі овальної форми виявлено оптичні пустоти. Цитоплазма була однорідною та помірно еозинофільною. В одному полі зору ($\times 1000$) визначено по 4–6 ($4,60 \pm 0,16$) десквамованих клітин. Маркер CD₃₄ накопичувався дещо слабкіше порівняно з K_e, про що свідчило зниження його оптичної щільності світіння ($0,379 \pm 0,02$ ум. од. св.). Потовщені порівняно з контролем базальні мембрани відокремлювали клітини від сполучної тканини, що підлежала. Вони інтенсивно забарвлювалися еозином, дифузно не дуже інтенсивно експресували колаген III типу, оптична щільність світіння якого складала $0,526 \pm 0,01$ ум. од. св. При цьому колаген IV типу накопичувався базальними мембранами нерівномірно порівняно з групою без гіпоксії (таблиця 5.2.3).

До складу підендотеліального шару входили тонкофібрилярна сполучна тканина, що накопичувала колаген III та I типів, клітини зірчастої форми, гладкі міоцити, які ідентифікувалися при забарвленні МКАт до Monoclonal Anti-Human Smooth Muscle Actin.

Таблиця 5.2.3

Оптична щільність інтенсивності світіння колагенів та ендотелію CD₃₄ аорти групи хронічної внутрішньоутробної гіпоксії (ум. од. св.)

	Колаген I типу	Колаген III типу	Колаген IV типу	Ендотелій CD ₃₄
ХВГ	0,600±0,01	0,526±0,01	0,495±0,03	0,379±0,02

Оскільки внутрішня оболонка в аорті плодів та новонароджених була дуже тонкою, складалася з ендотелію, підендотеліального шару, сплетіння еластичних волокон і без чітких меж переходила в медію, визначено відносні обсяги tunica intima та tunica media разом і tunica adventitia окремо. Відносний об'єм tunica intima та tunica media становив 68,72±11,59 % стінки судини (таблиця 5.2.4).

Таблиця 5.2.4

Відносні об'єми основних структурних компонентів аорти групи хронічної внутрішньоутробної гіпоксії (%)

	Внутрішня та середня оболонки	Зовнішня оболонка
ХВГ	68,72±11,59	31,28±11,59

Медіа складалася з колагенових й еластичних волокон, що розрізнялися при забарвленні за методом Маллорі, гладком'язових клітин. Останні в товщі аорти розташовувалися рівномірно зі щільністю 18,67±0,56 клітини в полі зору (×1000), що нижче від контрольних показників (рис. 5.2.3). Вони мали довгасту форму, з помірною інтенсивністю експресували маркер у цитоплазмі. Окрім інтими та медії, ще локалізувалися в стінках судин адвентиції. Відносний обсяг еластичних волокон становив 61,69±12,15 %, а колагенових – 38,31±12,15 %.



Рис. 5.2.3. Аорта новонародженого щура віком 1 доба групи ХВГ. Рівномірне розташування гладких міоцитів у стінці судини. Непрямий імунопероксидазний метод з використанням МКАт до Anti-Human Smooth Muscle Actin, $\times 600$.

При визначенні апоптозу клітин за допомогою маркера CD_{95} у стінці аорти даної групи було встановлено $19,80 \pm 1,88$ клітини в полі зору ($\times 600$).

При дослідженні кількості макрофагів у стінці судини за допомогою маркера CD_{16} знайдено $28,45 \pm 0,68$ клітини в полі зору ($\times 600$) (рис. 5.2.4).

Tunica adventitia складала $31,28 \pm 11,59$ % відносного об'єму щодо загальної товщі вищезазначеної судини. До її складу входили колагенові й еластичні волокна, помірно повнокровні кровоносні судини (*vasa vasorum*) і нервові волокна (*nervi vasorum*) без ознак дистрофічних змін.

Визначено посилення фуксинофілії зовнішньої оболонки аорти при забарвленні пікрофуксином за ван Гізоном.

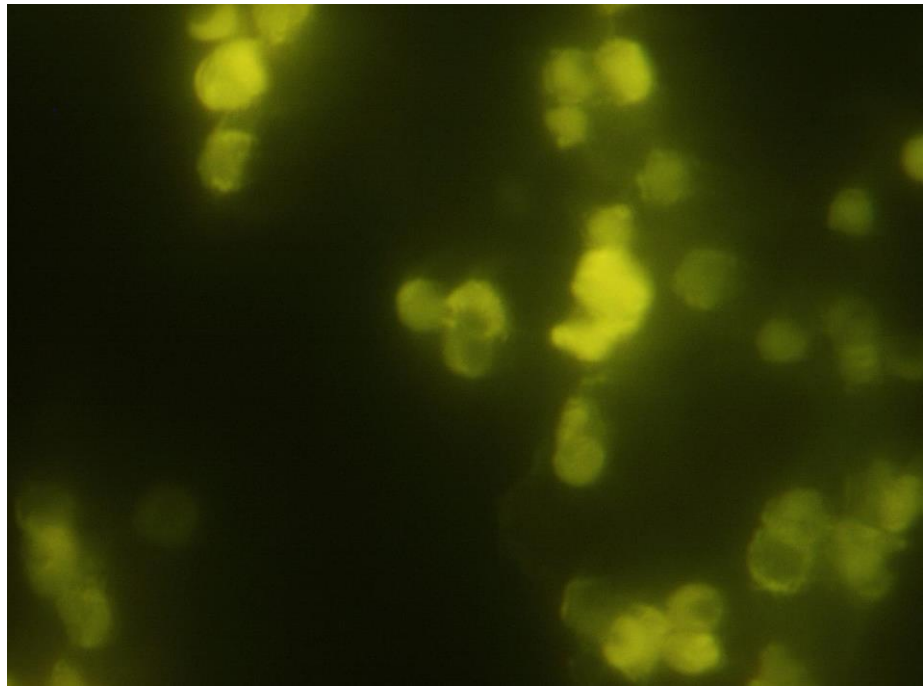


Рис. 5.2.4. Стінка аорти новонародженого щура віком 1 доба з групи ХВГ. Експресія клітин, що мають рецептори CD₁₆. Непрямий метод Кунса з МКАт до CD₁₆, ×1000.

Таким чином, аорта в плодів та новонароджених щурів, що зазнали впливу ХВГ, мала певні патоморфологічні зміни. Вони проявлялися в потовщенні базальних мембран (унаслідок наявності у їх складі нехарактерного колагену III типу при дефіциті колагену IV типу); зменшенні адгезивних властивостей ендотеліоцитів (зниження оптичної щільності інтенсивності світіння маркера CD₃₄), зонах деендотелізації; наявності склеротичних змін у стінці судини (зростання показника оптичної щільності інтенсивності світіння колагену I типу, посилення фуксинофілії при забарвленні пікрофуксином за ван Гізоном); зменшенні кількості гладких міоцитів; змінненні відносного об'єму колагенових й еластичних волокон з домінуванням останніх; збільшенні апоптозу клітин та кількості макрофагів у стінці судини; набряканні адвентиції, повнокров'ї та розширенні її кровоносних судин. Унаслідок цього збільшувалася середня товщина аорти переважно за рахунок внутрішньої й середньої оболонки, це своєю чергою може відобразитися на погіршенні трофіки, зниженні еластичності її стінки.

РОЗДІЛ 6

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчивши дані літератури та дані власних спостережень, ми переконалися в негативному впливі ПЕ на ЛА та аорту у плодів та новонароджених, що своєю чергою відіграє роль у процесах морфогенезу й функціонування даних структур з можливістю формування судинної патології в майбутньому.

За результатами досліджень архівного матеріалу (2006–2010 роки) 8,82 % вагітностей були ускладнені ПЕ, що не суперечить даним літератури [116, 153, 204]. При цьому відмічалася стійка тенденція до зниження частоти виникнення серед плодів та новонароджених летальних випадків, спричинених даним ускладненням вагітності у матерів, це можна пояснити проведенням своєчасних профілактичних, діагностичних і лікувальних заходів (рис. 6.1) [153].

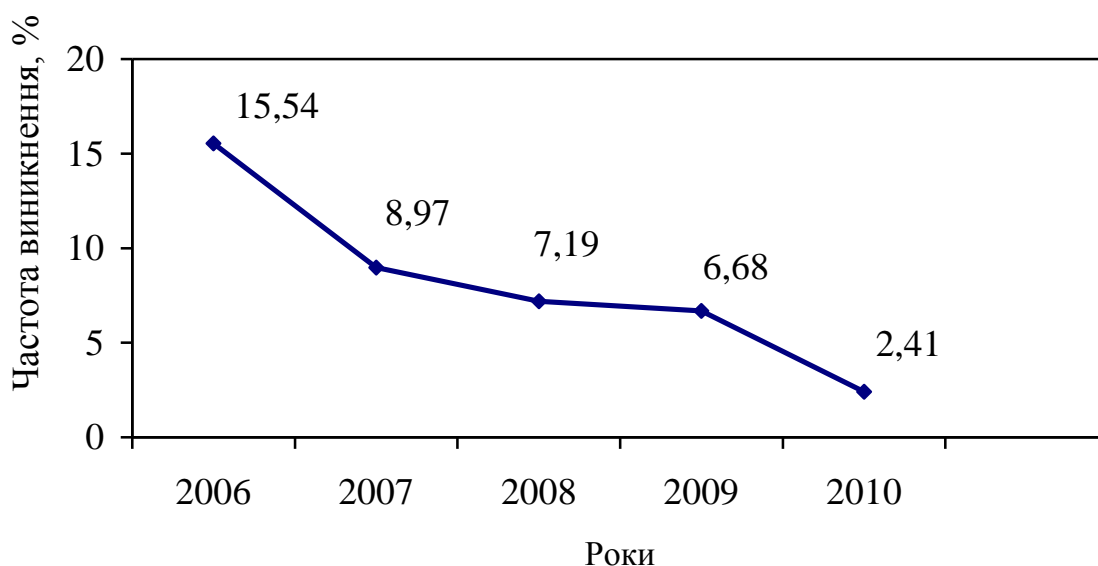


Рис. 6.1. Частота виникнення випадків мертвородження та смерті дітей першого року життя від матерів з ПЕ в місті Харкові та Харківській області за період 2006–2010 років

Мертвонародження (71,43 %) домінували над випадками смерті дітей першого року життя (28,57 %). Імовірно, даний факт спричинено тяжкими гіпоксичними умовами й змінами в плодовому кровообігу на тлі перебігу ПЕ в матері, про що є неодноразові свідчення різних учених [11, 106, 108]. Нами виявлено вищий рівень смертності серед хлопчиків порівняно з дівчатами (55,36 % та 44,64 % відповідно), що можна пояснити статевими відмінностями, про які є згадано у літературі [154].

ПЕ найчастіше зустрічалася у молодих жінок (18–25 років), тим часом як найбільша кількість випадків тяжкої ПЕ спостерігалася у жінок старших вікових періодів (36–40 років), що знаходить своє відображення в роботах іноземних дослідників [7]. При цьому у жінок-мешканок міста частіше виникали як мертвонародження (70,00 %), так і смертельні випадки у дітей першого року життя (60,00 %), порівняно з жінками, що проживали в області (30,00 % та 40,00 % відповідно). На нашу думку це явище можна пов'язати з частішим виникненням стресових ситуацій та гіршими екологічними умовами в місті, які, як відомо, негативно впливають і на перебіг вагітності, і на розвиток самої ПЕ [17, 155].

За нашими даними, найбільша кількість випадків мертвонародження припадало на період 30–33 (19,64 %) та 34–37 (17,87 %) тижнів вагітності, що збігається з небезпечними періодами для розвитку фетоплацентарної недостатності [156]. Остання, як відомо, супроводжує ПЕ та може спричинити загибель плоду [157]. Найбільша частота передчасних пологів спостерігалася в терміні 26-29 тижнів гестації (12,50 %), що означає народження дітей глибоко недоношеними з несприятливим прогнозом для здоров'я та життя в цілому [243, 244].

Отримані нами результати щодо екстрагенітальної та генітальної патології жінок, вагітність яких ускладнилася ПЕ, підтверджують дані, представлені в сучасній літературі. Так, серед екстрагенітальної патології найчастіше зустрічалися ожиріння (21,21 %), гіпертонічна хвороба (15,20 %), захворювання щитоподібної залози, серед яких аутоімунний тиреоїдит та дифузний зоб,

(13,63 %), вегето-судинна дистонія (12,12 %), вади серця (9,09 %) та хронічний пієлонефрит, цистит (7,57 %), а серед генітальної патології – інфекції статевих шляхів (58,33 %). Подекуди спостерігалось їх поєднання. За свідченнями низки авторів, вищезазначені нозології належать до факторів ризику розвитку ПЕ [6, 15, 17, 93–96].

Основною причиною смерті серед мертвонароджених плодів виступала анте-, інтранатальна асфіксія (92,50 %), що не суперечить даним Леоновой Е.В., Висмонт Ф.И. (2003), дослідження яких вказують на перевагу внутрішньоутробної гіпоксії й асфіксії під час пологів серед причин перинатальної смерті [121]. Новонароджені в межах даного дослідження найчастіше помирали в результаті мозкового крововиливу (25,00 %), пренатальної пізньої неінфекційної, діабетичної (в 1 випадку) фетопатії (18,75 %) та хвороби гіалінових мембран (12,50 %), що на нашу думку, пов'язано з наслідками у тому числі й гіпоксичного впливу на плід під час вагітності та пологів. Показники зросту мертвонароджених та дітей першого року життя також збільшувалися від тижня до тижня. Індекс Кетле мав динаміку до зростання у міру збільшення терміну гестації, за винятком 28–29, 30–31 тижнів, коли його показники мали тенденцію до зниження, що скоріше за все пов'язано з наявністю декількох випадків із затримкою внутрішньоутробного розвитку плоду. При цьому найвищу кількість балів за шкалою Апгар одержали діти, народжені від матерів з ПЕ середнього ступеня тяжкості, як на 1-й, так і на 5-й хвилині життя. Найвірогіднішою причиною цього є негативний вплив на стан новонароджених не тільки ПЕ, але й іншої патології матері.

Таким чином, незважаючи на тенденцію до зниження частоти ПЕ у жінок з перинатальними втратами, залишається високою частота мертвонароджень, особливо серед дітей чоловічої статі. Значну роль у виникненні даного ускладнення вагітності відіграють фактори ризику.

Плоди та новонароджені, які склали клінічну ГП, були доношеними, мали нормальні показники ваги тіла, зросту та індексу Кетле [152]. Це дозволило їх

використовувати для порівняння з плодами та новонародженими, матері яких страждали на ПЕ різних ступенів тяжкості.

У результаті аналізу досліджуваного клінічного матеріалу з'ясовано, що жінки з груп різних ступенів тяжкості ПЕ мали ще й екстрагенітальну патологію, серед якої ожиріння (ПЕ I – 16,67 %, ПЕ II – 8,33 %, ПЕ III – 40,00 %), дифузний зоб (ПЕ I – 16,67 %), сечокам'яна хвороба (ПЕ I – 8,33 %), гіпертонічна хвороба (ПЕ II – 8,33 %), вегето-судинна дистонія (ПЕ II – 16,67 %). Усі вони, як відомо з наукових джерел, є серед факторів ризику розвитку ПЕ [6, 15, 17, 93–96, 203].

У групі ПЕ I плоди та новонароджені були також доношені. Їх загальні та гендерні показники маси тіла, зросту та індексу Кетле не відрізнялися від значень ГП та між собою всередині групи ($p \geq 0,05$). Цей факт ще раз підтверджує нетяжкий вплив патогенних чинників на плід за умов розвитку легкої ПЕ у матері, що знаходить своє відображення в публікаціях вітчизняних та іноземних дослідників [46, 52, 55, 108]. Плоди та новонароджені з групи ПЕ середнього ступеня тяжкості були доношеними, але загальні показники їх маси тіла та зросту були достовірно нижчими від ГП ($p < 0,05$). Тоді як, величини маси тіла у хлопчиків та дівчат цієї групи відрізнялися недостовірно від ГП відповідної статі ($p \geq 0,05$), тільки зріст дівчат був достовірно меншим порівняно зі значеннями ГП ($p < 0,05$). Гендерних відмінностей у зрості та масі тіла в групі ПЕ II не знайдено ($p \geq 0,05$). Значення індексу Кетле відрізнялися недостовірно від ГП ($p \geq 0,05$), навіть були трохи вищими за нього у дівчат та загальній величині. Скоріше за все це можна пояснити наявністю випадків затримки внутрішньоутробного розвитку у трьох дівчат. Усі плоди та новонароджені групи тяжкої ПЕ – доношені, з нижчими показниками маси тіла та зросту, індексу Кетле за значення ГП, ПЕ I та II, що знаходить своє підтвердження і в сучасній літературі [11, 106]. У групі ПЕ III наявні достовірно менші показники маси тіла плодів та новонароджених серед загальних значень та у хлопчиків порівняно з ГП ($p < 0,05$). Зріст тіла плодів та новонароджених від матерів з ПЕ III був достовірно меншим за ГП ($p < 0,05$), хоча окремо цей показник у дівчат, хлопчиків та між ними не мав

суттєвих відмінностей всередині групи ($p \geq 0,05$). Загальне значення індексу Кетле в цій групі не було достовірно меншим від ГП ($p \geq 0,05$), лише у хлопчиків спостерігалися достовірні відмінності ($p < 0,05$), вірогідніше за все через випадки гіпотрофії. Показники індексу Кетле у дівчат не мали суттєвих відмінностей ні від значень ГП, ні від значень хлопчиків всередині групи ($p \geq 0,05$).

Отже, ПЕ матері, особливо середнього та важкого ступенів, негативно впливає на розвиток дітей [11, 16, 106, 108], що безпосередньо за нашими результатами відображається в прогресивному зниженні маси тіла, зросту та індексу Кетле у плодів та новонароджених.

У даному дослідженні при аналізі морфологічних особливостей ЛА та аорти у плодів та новонароджених ГП і з різними ступенями тяжкості ПЕ не знайдено макроскопічних відмінностей. Середній периметр гирла ЛА в ГП був достовірно більшим за аорту ($p < 0,05$), що знайшло своє підтвердження в дослідженнях Cartier M.S. et al. (1987) [170]. У міру зростання тяжкості ПЕ у матері діаметр вищезазначених судин у плодів та новонароджених зменшувався, при цьому в групі легкої ПЕ їх показники недостовірно відрізняються від ГП ($p \geq 0,05$), а при середній та важкій ПЕ – зменшення було достовірним ($p < 0,05$) (таблиця 6.1). Слід зазначити, що в цьому випадку не йдеться про формування стенозу гирл ЛА та аорти. Вірогідніше за все даний факт можна пояснити потовщенням стінки судин.

Таблиця 6.1

Середній периметр гирла легеневої артерії та аорти у плодів та новонароджених (клінічний матеріал)

	Середній периметр гирла легеневої артерії ($10^{-2}m$)	Середній периметр гирла аорти ($10^{-2}m$)
ГП	$2,50 \pm 0,02$	$2,16 \pm 0,01$ $p_2 < 0,05$
ПЕ I	$2,48 \pm 0,02$ $p_1 \geq 0,05$	$2,15 \pm 0,02$ $p_1 \geq 0,05$; $p_2 < 0,05$

ПЕ II	2,44±0,01 p ₁ <0,05	2,13±0,01 p ₁ <0,05; p ₂ <0,05
ПЕ III	2,40±0,01 p ₁ <0,05	2,11±0,01 p ₁ <0,05; p ₂ <0,05

Примітка. p₁ – достовірність різниці двох середніх між ГП та досліджуваною групою; p₂ – достовірність різниці двох середніх між ЛА та аортою в одній групі.

Мікроскопічне дослідження виявило відмінності між ЛА та аортою в групі порівняння та групах з ПЕ.

Ендотеліальні клітини в ЛА ГП були дещо нижчими (p≥0,05) та вузькими (p<0,05) за аортальні (таблиця 6.2). Можна припустити, що це пов'язано з впливом більш високого артеріального тиску в судинах малого кола за умов внутрішньоутробного існування та ще деякий час після народження [51, 80, 201, 202]. У міру зростання тяжкості ПЕ висота ендотеліоцитів в ЛА ставала достовірно менше за значення ГП (p<0,05), тоді як ширина клітин в ПЕ I мала лише тенденцію до зниження (p≥0,05), а в ПЕ II та III – зростала, достовірно перевищуючи ГП (p<0,05). В аорті клітини ендотелію прогресивно сплющувалися з наростанням тяжкості ПЕ (p<0,05), водночас показники їх ширини зменшувалися в легкій ПЕ (p<0,05), а в середній та тяжкій ПЕ були ширші за легку, проте достовірно меншими за значення ГП (p<0,05). Такі зміни висоти клітин, можливо, пов'язані з погіршенням плодового кровообігу у міру прогресування даної патології матері [108].

Розміри ендотеліоцитів легеневої артерії та аорти (клінічний матеріал)

	Розміри ендотеліоцитів легеневої артерії		Розміри ендотеліоцитів аорти	
	Ширина ($\times 10^{-6}\text{м}$)	Висота ($\times 10^{-6}\text{м}$)	Ширина ($\times 10^{-6}\text{м}$)	Висота ($\times 10^{-6}\text{м}$)
ГП	12,67 \pm 0,82	5,69 \pm 0,21	15,78 \pm 0,44 $p_2 < 0,05$	5,72 \pm 0,21 $p_2 \geq 0,05$
ПЕ I	11,38 \pm 0,45 $p_1 \geq 0,05$	3,92 \pm 0,15 $p_1 < 0,05$	10,85 \pm 0,44 $p_1 < 0,05$; $p_2 \geq 0,05$	4,78 \pm 0,15 $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$
ПЕ II	13,53 \pm 0,49 $p_1 < 0,05$	3,43 \pm 0,09 $p_1 < 0,05$	12,16 \pm 0,86 $p_1 < 0,05$; $p_2 \geq 0,05$	3,47 \pm 0,18 $p_1 < 0,05$; $p_2 \geq 0,05$
ПЕ III	13,61 \pm 0,49 $p_1 < 0,05$	3,15 \pm 0,08 $p_1 < 0,05$	12,23 \pm 0,86 $p_1 < 0,05$; $p_2 \geq 0,05$	3,38 \pm 0,18 $p_1 < 0,05$; $p_2 \geq 0,05$

Примітка. p_1 – достовірність різниці двох середніх між ГП та досліджуваною групою; p_2 – достовірність різниці двох середніх між ЛА та аортою в одній групі.

У ГП, як в ЛА, так і в аорті, були знайдені поля деендотелізації (у ЛА – 1,31 \pm 0,12 клітин, в аорті – 0,69 \pm 0,09 клітин; $p \geq 0,05$), що не суперечить існуючим уявленням про норму [53]. Розміри полів десквамації прогресивно збільшувалися в групах з ПЕ. Так, якщо в ПЕ I цей показник збігався зі значеннями ГП (для ЛА – 1,31 \pm 0,12 клітин, для аорти – 0,69 \pm 0,09 клітин, $p \geq 0,05$), то в ПЕ II та III – значно відрізнявся (для ЛА: ПЕ II – 4,34 \pm 0,09 клітин, ПЕ III – 6,34 \pm 0,09 клітин; для аорти: ПЕ II – 3,34 \pm 0,09 клітин, ПЕ III – 5,69 \pm 0,09 клітин). Слід зазначити, що десквамативні зміни в ЛА достовірно відрізнялися від аорти ($p < 0,05$), що вірогідніше за все пов'язано з підвищенням артеріального тиску та особливостями функціонування судин малого кола внутрішньоутробно та в перші дні після народження [53, 80, 87, 88, 200–202]. Відтак, даний факт може бути розцінений як морфологічне підтвердження наявності ендотеліальної дисфункції за середньої та

тяжкої ПЕ у плодів та новонароджених, а не тільки у матерів, про що свідчать клінічні роботи багатьох вчених [9, 46, 52, 55].

Дані, отримані Потаповой Н.И. (1990) та Марковським В.Д. (1992) щодо розмірів ділянок деендотелізації в аорті у плодів та новонароджених від матерів з ПЕ дещо відрізняються від одержаних нами даних. Це пов'язано з тим, що вищезазначені дослідники вивчали лише люмінальну поверхню ендотелію, на відміну від даного дослідження, в якому будова судини вивчалася в сагітальній площині з візуалізацією всіх оболонок ЛА та аорти [34, 35].

Окрім цього нами вивчалися адгезивні властивості ендотеліальних клітин (таблиця 6.3). З'ясовано, що в препаратах досліджуваних судин, оброблених МКАт до CD₃₄, оптична щільність світіння ендотелію у міру збільшення тяжкості ПЕ знижувалася порівняно з ГП, при легкій ПЕ – недостовірно ($p \geq 0,05$), при середній та тяжкій ПЕ – достовірно ($p < 0,05$). При цьому достовірна різниця між судинами не була знайдена ($p \geq 0,05$).

Цікаво, що в базальних мембранах оптична щільність світіння колагену IV типу у міру зростання тяжкості ПЕ прогресивно знижувалася, так в ПЕ I це було недостовірно ($p \geq 0,05$), в ПЕ II та III – достовірно ($p < 0,05$), як в ЛА, так і в аорті, при цьому без суттєвих відмінностей між собою ($p \geq 0,05$). Водночас починаючи вже з легкої ПЕ в складі базальних мембран ендотелію, де має бути колаген IV типу, загальновизнана складова цих структур, виявлявся інтерстиціальний колаген III типу, що свідчить про формування склеротичних процесів у них [158, 159].

Для виявлення зв'язку між оптичною щільністю світіння колагену IV типу в базальних мембранах та оптичною щільністю інтенсивності світіння ендотеліоцитів CD₃₄ проведено кореляційний аналіз, у результаті якого між цими показниками встановлено прямий слабкий зв'язок у ГП (для ЛА – $r_s = +0,159$, $p < 0,05$; для аорти – $r_s = +0,174$, $p < 0,05$). За умов ПЕ спостерігається зростаючий слабкий односпрямований зв'язок між цими показниками в ЛА та аорті (ПЕ I: для ЛА – $r_s = +0,067$, $p < 0,05$; для аорти – $r_s = +0,073$, $p < 0,05$; ПЕ II: для ЛА – $r_s = +0,196$,

$p < 0,05$; для аорти - $r_s = +0,180$, $p < 0,05$; ПЕ III: для ЛА - $r_s = +0,277$, $p < 0,05$; для аорти - $r_s = +0,283$, $p < 0,05$).

Таблиця 6.3

Оптична щільність інтенсивності світіння ендотелію CD₃₄ у стінці легеневої артерії та аорти у плодів та новонароджених (клінічний матеріал)

	Оптична щільність інтенсивності світіння ендотелію CD ₃₄ (ум. од. св.)	
	легенева артерія	аорта
ГП	0,620±0,03	0,615±0,03 $p_2 \geq 0,05$
ПЕ I	0,580±0,01 $p_1 \geq 0,05$	0,572±0,01 $p_1 \geq 0,05$; $p_2 \geq 0,05$
ПЕ II	0,508±0,02 $p_1 < 0,05$	0,501±0,02 $p_1 < 0,05$; $p_2 \geq 0,05$
ПЕ III	0,401±0,01 $p_1 < 0,05$	0,398±0,03 $p_1 < 0,05$; $p_2 \geq 0,05$

Примітка. p_1 – достовірність різниці двох середніх між ГП та досліджуваною; p_2 – достовірність різниці двох середніх між ЛА та аортою в одній групі.

Таким чином, як надлишок, так і дефіцит колагену IV типу в базальних мембранах призводить до зниження адгезивних властивостей ендотеліальних клітин. Склеротичні процеси, що проявляються в їх потовщенні, неодмінно відображаються на ендотеліальному покриві, спричиняючи дистрофічні, а надалі – десквамативні зміни. Цей факт знайшов своє підтвердження у дослідженнях Liliensiek S.J. et al. (2009) [245].

Отримані результати змін відносних об'ємів основних структурних компонентів ЛА та аорти були різноспрямовані в групах з ПЕ (таблиця 6.4). Так, у

ЛА залежно від тяжкості ПЕ спостерігалася тенденція до зростання відносного об'єму tunica intima + tunica media ($p \geq 0,05$) та відповідно зменшення відносного об'єму tunica adventitia ($p \geq 0,05$). Одночасно в аорті – зменшувався відносний об'єм внутрішньої та середньої оболонок ($p \geq 0,05$), тоді як зростав відносний об'єм зовнішньої оболонки ($p \geq 0,05$). Вірогідніше за все, ці результати можна пояснити особливостями кровообігу плода. Оскільки, як відомо, внутрішньоутробно в ЛА артеріальний тиск значно вищий порівняно з аортою. Можливо саме це і є етіологічним субстратом для подібних змін в стінці ЛА у плодів та новонароджених. Після народження й початку повноцінного функціонування малого кола кровообігу артеріальний тиск починає вирівнюватися, а потім – зростати в аорті [53, 80, 87, 88, 200–202].

Згідно з даними літератури, ЛА та аорта є еластичними судинами [37]. При дослідженні відносних об'ємів еластичних та колагенових волокон в ГП було виявлено домінування колагенових волокон в ЛА, тоді як в аорті еластичних волокон було більше, ніж колагенових, хоча і недостовірно між собою ($p \geq 0,05$). Це може бути пов'язано з різницею артеріального тиску в них.

Таблиця 6.4

Відносні об'єми основних структурних компонентів легеневої артерії та аорти (клінічний матеріал)

	Відносні об'єми основних структурних компонентів легеневої артерії (%)		Відносні об'єми основних структурних компонентів аорти (%)	
	Внутрішня та середня оболонки	Зовнішня оболонка	Внутрішня та середня оболонки	Зовнішня оболонка
ГП	62,00±8,09	38,00±8,09	70,00±7,64 $p_2 \geq 0,05$	30,00±7,64 $p_2 \geq 0,05$

ПЕ I	64,00±8,00 $p_1 \geq 0,05$	36,00±8,00 $p_1 \geq 0,05$	68,00±7,77 $p_1 \geq 0,05; p_2 \geq 0,05$	32,00±7,77 $p_1 \geq 0,05; p_2 \geq 0,05$
ПЕ II	66,00±7,89 $p_1 \geq 0,05$	34,00±7,89 $p_1 \geq 0,05$	62,00±8,09 $p_1 \geq 0,05; p_2 \geq 0,05$	38,00±8,09 $p_1 \geq 0,05; p_2 \geq 0,05$
ПЕ III	68,00±7,77 $p_1 \geq 0,05$	32,00±7,77 $p_1 \geq 0,05$	60,00±8,16 $p_1 \geq 0,05; p_2 \geq 0,05$	40,00±8,16 $p_1 \geq 0,05; p_2 \geq 0,05$

Примітка. p_1 – достовірність різниці двох середніх між групою порівняння та досліджуваною групою; p_2 – достовірність різниці двох середніх між ЛА та аортою в одній групі.

Цікаво, що за умов впливу ПЕ в досліджуваних судинах спостерігалася прогресивне збільшення відносних об'ємів колагенових волокон від ПЕ I до ПЕ III ($p \geq 0,05$), тимчасом як відносні об'єми еластичних волокон відповідно зменшувалися в тому самому напрямку ($p \geq 0,05$) (таблиця 6.5). Даний факт можна розцінити як реакцію на гіпоксію за умов розвитку вищезгаданого ускладнення вагітності [108].

Таблиця 6.5

Відносні об'єми еластичних та колагенових волокон легеневої артерії та аорти у плодів та новонароджених (клінічний матеріал)

	Відносні об'єми еластичних та колагенових волокон легеневої артерії (%)		Відносні об'єми еластичних та колагенових волокон аорти (%)	
	Еластичні волокна	Колагенові волокна	Еластичні волокна	Колагенові волокна
ГП	48,00±9,12	52,00±9,12	50,90±9,13 $p_2 \geq 0,05$	49,10±9,13 $p_2 \geq 0,05$

Продовження таблиці 6.5

ПЕ I	47,20±9,11 $p_1 \geq 0,05$	52,80±9,11 $p_1 \geq 0,05$	53,50±9,11 $p_1 \geq 0,05; p_2 \geq 0,05$	46,50±9,11 $p_1 \geq 0,05; p_2 \geq 0,05$
ПЕ II	44,50±9,07 $p_1 \geq 0,05$	55,50±9,07 $p_1 \geq 0,05$	52,30±9,12 $p_1 \geq 0,05; p_2 \geq 0,05$	47,70±9,12 $p_1 \geq 0,05; p_2 \geq 0,05$
ПЕ III	44,00±9,06 $p_1 \geq 0,05$	56,00±9,06 $p_1 \geq 0,05$	49,10±9,13 $p_1 \geq 0,05; p_2 \geq 0,05$	50,90±9,13 $p_1 \geq 0,05; p_2 \geq 0,05$

Примітка. p_1 – достовірність різниці двох середніх між групою порівняння та досліджуваною групою; p_2 – достовірність різниці двох середніх між ЛА та аортою в одній групі.

При дослідженні вмісту колагенів в ЛА та аорті плодів та новонароджених ГП в медії та адвентиції знайдено помірно інтенсивне світіння колагенів III та I типів, що є нормальним, за свідченнями багатьох дослідників [178, 183, 184]. Тимчасом як, при зростанні тяжкості ПЕ відносна щільність світіння цих колагенів прогресивно збільшувалася як в ЛА, так і в аорті (ПЕ I – $p \geq 0,05$, ПЕ II та III – $p < 0,05$) без достовірних відмінностей між собою ($p \geq 0,05$) (таблиця 6.6).

Таблиця 6.6

Відносна щільність світіння колагену IV типу в базальних мембранах, інтерстиціальних колагенів I та III типів у середній та зовнішній оболонках легеневої артерії та аорті (клінічний матеріал)

	Відносна щільність світіння колагенів у легеневій артерії (ум. од. св.)			Відносна щільність світіння колагенів в аорті (ум. од. св.)		
	I тип	III тип	IV тип	I тип	III тип	IV тип
ГП	0,291± 0,02	0,385± 0,02	0,560± 0,02	0,289±0,02 $p_2 \geq 0,05$	0,383±0,02 $p_2 \geq 0,05$	0,556±0,02 $p_2 \geq 0,05$

Продовження таблиці 6.6

ПЕ I	0,308± 0,04 $p_1 \geq 0,05$	0,390± 0,035 $p_1 \geq 0,05$	0,520± 0,03 $p_1 \geq 0,05$	0,307±0,04 $p_1 \geq 0,05$; $p_2 \geq 0,05$	0,387±0,035 $p_1 \geq 0,05$; $p_2 \geq 0,05$	0,516±0,03 $p_1 \geq 0,05$; $p_2 \geq 0,05$
ПЕ II	0,356± 0,02 $p_1 < 0,05$	0,408± 0,02 $p_1 \geq 0,05$	0,442± 0,04 $p_1 < 0,05$	0,359±0,02 $p_1 < 0,05$; $p_2 \geq 0,05$	0,406±0,02 $p_1 \geq 0,05$; $p_2 \geq 0,05$	0,438±0,038 $p_1 < 0,05$; $p_2 \geq 0,05$
ПЕ III	0,380± 0,03 $p_1 < 0,05$	0,452± 0,03 $p_1 < 0,05$	0,321± 0,05 $p_1 < 0,05$	0,375±0,03 $p_1 < 0,05$; $p_2 \geq 0,05$	0,449±0,03 $p_1 < 0,05$; $p_2 \geq 0,05$	0,319±0,048 $p_1 < 0,05$; $p_2 \geq 0,05$

Примітка. p_1 – достовірність різниці двох середніх між групою порівняння та досліджуваною групою; p_2 – достовірність різниці двох середніх між ЛА та аортою в одній групі.

Такі зміни, на думку Серова В.В., Шехерта А.Б. (1984) та Камоевой С.В. (2013), також вказують на склеротичні процеси в стінці судин [69, 159]. На користь цього ще свідчило посилення фуксинофілії при забарвленні за методом ван Гізоном в ЛА та аорті в групах з ПЕ [160].

Відомо, що в стінці ЛА та аорти міститься багато гладких міоцитів, які структурно та функціонально пов'язані з клітинами ендотелію, колагеновими та еластичними волокнами [50, 56, 62, 177–179]. Нами встановлено, що зі збільшенням тяжкості даного ускладнення вагітності прогресивно зменшувалася кількість гладком'язових клітин в одному полі зору ($\times 1000$) в обох судинах ($p < 0,05$) (таблиця 6.7). При цьому в ЛА достовірно менше гладких міоцитів в усіх групах, порівняно з аортою ($p < 0,05$).

Цікаво, що чим більше було гладком'язових клітин, тим клітин, що експресували рецептори до CD₉₅ (як відомо, серед клітин, що експресують рецептори CD₉₅, наявна також популяція гладких міоцитів) [161, 246]. Знайдено односпрямований зв'язок середньої сили між кількістю клітин CD₉₅ та кількістю гладких міоцитів, як в ЛА ($r_s = +0,646$, $p < 0,05$), так і в аорті ($r_s = +0,684$, $p < 0,05$).

Надалі при легкій ПЕ в досліджуваних судинах цей зв'язок стає слабким (ЛА – $r_s=+0,163$, $p<0,05$; аорта – $r_s=+0,215$, $p<0,05$). За умов середньої ПЕ в ЛА встановлено односпрямований середній зв'язок ($r_s=+0,449$, $p<0,05$). Вірогідніше за все посилення зв'язку відбувалося через напруження компенсаторно-приспосувальних процесів при ПЕ середньої тяжкості, хоча він і не сягав сили ГП. В аорті в цій групі спостерігалась зміна спрямованості зв'язку та сили ($r_s=-0,046$, $p<0,05$). За тяжкої ПЕ в ЛА цей зв'язок стає середнім та різноспрямованим ($r_s=-0,670$, $p<0,05$), а в аорті – слабким та також різноспрямованим ($r_s=-0,258$, $p<0,05$). Скоріше за все це пов'язано зі зривом компенсаторних механізмів в обох судинах групи ПЕ III [108].

Таблиця 6.7

Щільність розташування гладких міоцитів у стінці легеневої артерії та аорти
(клінічний матеріал)

	Щільність розташування гладких міоцитів у стінці легеневої артерії в полі зору ($\times 1000$)	Щільність розташування гладких міоцитів у стінці аорти в полі зору ($\times 1000$)
ГП	27,03 \pm 0,49	28,76 \pm 0,68 $p_2<0,05$
ПЕ I	25,83 \pm 0,44 $p_1<0,05$	27,72 \pm 0,67 $p_1<0,05$; $p_2<0,05$
ПЕ II	15,83 \pm 0,64 $p_1<0,05$	25,72 \pm 0,67 $p_1<0,05$; $p_2<0,05$
ПЕ III	14,41 \pm 0,58 $p_1<0,05$	22,28 \pm 0,68 $p_1<0,05$; $p_2<0,05$

Примітка. p_1 – достовірність різниці двох середніх між групою порівняння та досліджуваною групою; p_2 – достовірність різниці двох середніх між ЛА та аортою в одній групі.

На думку багатьох авторів, у патогенезі розвитку ПЕ відіграють суттєву роль імунні механізми [112–114]. При цьому є роботи, що вказують на порушення імунного статусу у плодів та новонароджених від матерів, що страждали на таке ускладнення вагітності [8, 115]. Через це цікаво було дослідити кількість макрофагів, що визначалися за допомогою маркера МКАт до CD₁₆ [247, 248]. У результаті знайдено, що щільність клітин, експресуючих маркер CD₁₆ в одному полі зору ($\times 600$) прогресивно збільшувалася порівняно з ГП, як в ЛА (ПЕ I – $p \geq 0,05$; ПЕ II і III – $p < 0,05$), так і в аорті (ПЕ I і II – $p \geq 0,05$; ПЕ III – $p < 0,05$), що не мало достовірних відмінностей між собою ($p \geq 0,05$) (таблиця 6.8).

Таблиця 6.8

Щільність розташування клітин, експресуючих маркери CD₁₆, у стінці легеневої артерії та аорти у плодів та новонароджених (клінічний матеріал)

	Щільність розташування клітин, експресуючих маркер CD ₁₆ ($\times 600$)	
	легенева артерія	аорта
ГП	27,42 \pm 1,18	29,13 \pm 1,11 $p_2 \geq 0,05$
ПЕ I	29,77 \pm 0,73 $p_1 \geq 0,05$	30,48 \pm 0,68 $p_1 \geq 0,05$; $p_2 \geq 0,05$
ПЕ II	31,52 \pm 0,61 $p_1 < 0,05$	31,84 \pm 0,57 $p_1 \geq 0,05$; $p_2 \geq 0,05$
ПЕ III	32,65 \pm 0,54 $p_1 < 0,05$	33,06 \pm 0,56 $p_1 < 0,05$; $p_2 \geq 0,05$

Примітка. p_1 – достовірність різниці двох середніх між групою порівняння та досліджуваною групою; p_2 – достовірність різниці двох середніх між ЛА та аортою в одній групі.

Таким чином, у результаті комплексного морфологічного дослідження встановлено, що в ЛА та аорті у плодів та новонароджених від матерів з ПЕ спостерігається потовщення базальних мембран, що призводить до порушення трофіки ендотелію, та як наслідок – його десквамації; змінення співвідношення відносних об'ємів еластичних і колагенових волокон в бік останніх; зменшення щільності розташування гладком'язових клітин у полі зору; формування та посилення склеротичних процесів не тільки в базальних мембранах, а й у медії та адвентиції; підвищення щільності розташування кількості макрофагів в стінці судини. Усе це може бути розцінено як морфологічне «старіння» судин, бо саме такі процеси відбуваються з віком [45, 53, 90, 91]. Адже відомо, що порушення морфогенезу судини, зокрема аорти (Губина-Вакулик Г.И. и соавт., 2014), та ранній розвиток компенсаторних реакцій можуть призвести до зниження адаптаційних можливостей судини в подальшому житті та до розвитку судинної патології з великою вірогідністю [131].

Ряд науковців зазначає, що внутрішньоутробна гіпоксія плоду супроводжує багато ускладнень вагітності, у тому числі ПЕ, соматичні й інфекційні захворювання матері, тютюнопаління та вплив інших шкідливих факторів [16, 19–23, 165, 166]. У той же час відомо, що ПЕ є складним захворюванням, у патогенезі якого відіграє роль низка факторів, зокрема судинні, імунні, плацентарні та інші [109, 110, 112, 113]. Для виявлення специфічного, так званого «чистого», впливу ХВГ та встановлення особливостей впливу ПЕ на морфологію ЛА та аорти плоду та новонародженого було проведено експериментальне дослідження на щурах.

Макроскопічних відмінностей між ЛА та аортою в групі з фізіологічним перебігом вагітності та групі з ХВГ не знайдено. При мікроскопічному дослідженні в K_e показники ширини та висоти клітин ендотелію в аорті були більшими за такі в ЛА ($p \geq 0,05$ і $p < 0,05$ відповідно), що збігалось з відповідною групою клінічного матеріалу (таблиця 6.9). При цьому в групі з гіпоксією в ЛА ендотеліоцити ставали ширшими та нижчими, що достовірно відрізнялося від контролю ($p < 0,05$), в аорті – вужчими та нижчими ($p < 0,05$). При цьому, слід

вказати, що ширина клітин в аорті достовірно менша за ЛА ($p < 0,05$), чого не відмічалось з показниками висоти між судинами ($p \geq 0,05$).

Із наукової літератури відомо, що перенесена гостра гіпоксія призводить до гіперплазії, неправильної орієнтації та набухання ендотеліоцитів в артеріях та артеріолах коронарних судин серця плодів та новонароджених [134]. Проте у нашому дослідженні гіпоксія є хронічною, що може спричинити виснаження компенсаторних можливостей ендотеліальних клітин і проявитися їх сплюсненням. При порівнянні з клінічним матеріалом характер процесів був подібний.

Таблиця 6.9

Розміри ендотеліоцитів легеневої артерії та аорти у плодів та новонароджених (експериментальний матеріал)

	Розміри ендотеліоцитів легеневої артерії		Розміри ендотеліоцитів аорти	
	Ширина (10^{-6}м)	Висота (10^{-6}м)	Ширина (10^{-6}м)	Висота (10^{-6}м)
К _е	7,12±0,15	3,20±0,04	7,25±0,18 $p_2 \geq 0,05$	3,44±0,06 $p_2 < 0,05$
ХВГ	7,94±0,11 $p_1 < 0,05$	2,96±0,03 $p_1 < 0,05$	5,95±0,10 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,05$	3,06±0,06 $p_1 < 0,05; p_2 \geq 0,05$

Примітка. p_1 – достовірність різниці двох середніх між контрольною та досліджуваною групами; p_2 – достовірність різниці двох середніх між ЛА та аортою в одній групі.

Розміри зон десквамації ендотелію в К_е експериментального матеріалу майже не відрізнялися ($p \geq 0,05$) між ЛА (2,40±0,09 клітин) та аортою (2,15±0,15 клітин). Тоді як у групі ХВГ кількість десквамованих клітин була достовірно більшою ($p < 0,05$), як в ЛА (4,87±0,15 клітин), так і в аорті (4,60±0,16 клітин), що недостовірно відрізнялося між собою ($p \geq 0,05$). При цьому адгезивні властивості ендотеліоцитів в групі з гіпоксією порівняно з контролем

мали достовірно нижчі показники ($p < 0,05$) в обох судинах, без суттєвих відмінностей між собою ($p \geq 0,05$) (таблиця 6.10). Таким чином, зміни ендотелію при ПЕ та впливі ХВГ схожі.

Таблиця 6.10

Оптична щільність світіння ендотелію CD₃₄ в стінці легеневої артерії та аорти у плодів та новонароджених (експериментальний матеріал)

	Оптична щільність світіння ендотелію CD ₃₄ (ум. од. св.)	
	легенева артерія	аорта
К _e	0,495±0,01	0,476±0,01 p ₂ ≥0,05
ХВГ	0,397±0,02 p ₁ <0,05	0,379±0,02 p ₁ <0,05; p ₂ ≥0,05

Примітка. p₁ – достовірність різниці двох середніх між контрольною та досліджуваною групами; p₂ – достовірність різниці двох середніх між ЛА та аортою в одній групі.

При дослідженні стану базальних мембран за умов впливу хронічної недостатності кисню з'ясовано, що вміст колагену IV типу достовірно зменшувався порівняно з контролем в аорті ($p < 0,05$) та недостовірно в ЛА ($p \geq 0,05$), при цьому в ЛА його суттєво менше в порівнянні з аортою ($p < 0,05$). Окрім цього під впливом ХВГ спостерігається поява інтерстиціального колагену III типу в структурі базальних мембран досліджуваних судин, що є ознакою формування склеротичних процесів [67, 159]. Відомо, що гіпоксія стимулює колагеноутворення [233]. За деякими свідченнями, підвищення кількості колагену в інтимі спричиняє дефекти ендотелію і, як наслідок, агрегацію тромбоцитів [38].

Слід відмітити, що у міру зменшення вмісту колагену IV типу в базальних мембранах адгезивні властивості ендотеліоцитів, експресуючих рецептори CD₃₄,

зменшувалися, про що свідчив виявлений помірний односпрямований кореляційний зв'язок між цими показниками в групі ХВГ (для ЛА: $r_s=+0,443$, $p<0,05$; для аорти: $r_s=+0,425$, $p<0,05$). У K_e між оптичною щільністю світіння колагену IV типу та оптичною щільністю світіння ендотелію, експресуючого рецептори CD_{34} , у ЛА та аорті прослідковувався односпрямований слабкий зв'язок (для ЛА: $r_s=+0,274$, $p<0,05$; для аорти: $r_s=+0,147$, $p<0,05$). Таким чином, ХВГ змінює силу взаємовідношень між досліджуваними показниками.

Порівняльний аналіз кореляційних зв'язків вищезазначених показників у плодів та новонароджених від матерів з ПЕ та під впливом експериментальної ХВГ встановив подібність у спрямованості зв'язку та розбіжність у його силі. Він слабкий односпрямований в ГП клінічного (в ЛА: $r_s=+0,159$, $p<0,05$; в аорті: $r_s=+0,174$, $p<0,05$) і K_e експериментального (в ЛА: $r_s=+0,274$, $p<0,05$; в аорті: $r_s=+0,147$, $p<0,05$) матеріалу, у групах з ПЕ: односпрямований слабкий (ЛА: ПЕ I – $r_s=+0,067$, $p<0,05$; ПЕ II – $r_s=+0,196$, $p<0,05$; ПЕ III – $r_s=+0,277$, $p<0,05$; аорта: ПЕ I – $r_s=+0,073$, $p<0,05$; ПЕ II – $r_s=+0,180$, $p<0,05$; ПЕ III – $r_s=+0,283$, $p<0,05$), в групах з ХВГ: середній односпрямований (в ЛА: $r_s=+0,443$, $p<0,05$; в аорті: $r_s=+0,425$, $p<0,05$). Даний факт можна пояснити тим, що за умов ПЕ на ендотеліоцити та базальні мембрани впливає не лише гіпоксія, а й циркулюючі імунні комплекси, що призводить до нестабільності базальних мембран та спричиняє зниження адгезивних властивостей клітин ендотелію.

Дослідження відносних об'ємів основних структурних компонентів стінки ЛА та аорти в експериментальних тварин виявило домінування інтими-медії над адвентицією у вказаних судинах, що не суперечило результатам дослідження клінічного матеріалу. Під впливом ХВГ спостерігалася тенденція до потовщення інтими-медії в ЛА ($p\geq 0,05$) та, відповідно, стоншення її адвентиції ($p\geq 0,05$). В аорті за умов ХВГ спостерігалися процеси іншої спрямованості, так інтима-медія ставала тоншою ($p\geq 0,05$), а адвентіція – товстішою ($p\geq 0,05$) порівняно з контролем (таблиця 6.11). При цьому достовірних відмінностей цих показників між судинами в експерименті не знайдено ($p\geq 0,05$). Скоріше за все такі зміни спричинені різним рівнем артеріального тиску та особливостями функціонування

даних судин в ембріональний та ранній постнатальний періоди [53, 80, 87, 88, 200–202]. Такі самі процеси відзначаються і в досліджуваних судинах у плодів та новонароджених від матерів з ПЕ.

Таблиця 6.11

Відносні об'єми основних структурних компонентів легеневої артерії та аорти у плодів та новонароджених (експериментальний матеріал)

	Відносні об'єми основних структурних компонентів (%)			
	легенева артерія		аорта	
	Внутрішня та середня оболонки	Зовнішня оболонка	Внутрішня та середня оболонки	Зовнішня оболонка
К _е	62,25±11,43	37,75±11,43	70,09±10,79 p ₂ ≥0,05	29,91±10,79 p ₂ ≥0,05
ХВГ	76,39±10,62 p ₁ ≥0,05	23,61±10,62 p ₁ ≥0,05	68,72±11,59 p ₁ ≥0,05; p ₂ ≥0,05	31,28±11,59 p ₁ ≥0,05; p ₂ ≥0,05

Примітка. p₁ – достовірність різниці двох середніх між контрольною та досліджуваною групами; p₂ – достовірність різниці двох середніх між ЛА та аортою в одній групі.

Відносні об'єми еластичних волокон в експериментальних тварин К_е домінували в досліджуваних судинах над колагеновими без достовірної різниці між ЛА та аортою (p≥0,05). При порівнянні даних показників у лабораторних тварин-щурів та людини встановлено, що еластичні волокна превалюють у перших, при цьому їх відносний об'єм більший, ніж у людини (у людини: у ЛА – 48,00±9,12 %, в аорті – 50,90±9,13 %; у щурів: у ЛА – 59,57±11,57 %, в аорті – 57,74±11,64 %). Це можна пояснити фізіологічними особливостями щура. При ХВГ збільшується відносний об'єм еластичних волокон (p≥0,05), тоді як колагенових – зменшується (p≥0,05). У людини спростерігається протилежна динаміка, відносні об'єми еластичних волокон зменшуються (p≥0,05), а

колагенових – збільшуються в обох судинах ($p \geq 0,05$). Вищезазначені зміни можна пояснити особливостями реакцій на гіпоксію саме цих лабораторних тварин, адже не у всіх лабораторних тварин спостерігаються ідентичні морфологічні зміни в судинах за умов впливу хронічної гіпоксії [167, 230, 235, 236]. У той же час це також може бути спричинено активацією білків теплового шоку, що беруть участь у синтезі еластичних волокон за умов гіпоксії [242].

Нами були відмічені особливості колагеноутворення в медії та адвентиції ЛА та аорти в нормі та за умов впливу ХВГ у плодів та новонароджених щурів. За даними літератури відомо, що в середній та зовнішній оболонках обох судин у нормі визначаються колаген III та I типу [178, 183, 184]. Це було підтверджено й у нашому дослідженні, також в рамках цієї роботи з'ясовано, що показники вищезазначених типів колагенів домінували в аорті (колаген I типу – $p \geq 0,05$, колаген III типу – $p < 0,05$) порівняно з ЛА. У групі ХВГ рівень колагену I типу зростав в обох судинах (у ЛА – $p < 0,05$, в аорті – $p < 0,05$), а рівень колагену III типу, навпаки, зменшувався як у ЛА ($p < 0,05$), так і в аорті ($p < 0,05$). При цьому показники колагену I типу в ЛА трохи перевищували такі ж в аорті ($p \geq 0,05$), тоді як колаген III типу в аорті достовірно був більше ніж в ЛА ($p < 0,05$). Такі зміни, вірогідно, спричинені швидким дозріванням інтерстиціального колагену III типу в більш зрілий колаген I типу [184]. Вищезазначені зміни свідчать про склеротичні процеси в стінці судин [69, 159]. Підтвердженням цьому було посилення фуксинофілії при забарвленні за методом ван Гізоном в ЛА та аорті [160]. Одночасно при зіставленні значень відносної щільності світіння колагенів III та I типів у людини та експериментальних тварин з'ясовано, що в людини рівні обох колагенів збільшуються на відміну від тварин.

У літературі існують дві теорії щодо формування колагену I типу за умов впливу гіпоксії: 1) фібробласти посилюють продукцію протоколагенів до колагену I типу [67, 234, 242]; 2) незрілий колаген III типу швидко дозріває в більш зрілий колаген I типу [184]. Можливо, саме другий процес і мав місце в даному випадку.

Дослідження морфологічних особливостей гладком'язових клітин в стінці судин у лабораторних тварин виявило, що їх кількість в ЛА за нормальних умов перевищує таку в аорті ($p < 0,05$), тоді як при впливі ХВГ кількість гладких міоцитів у досліджуваних судинах достовірно зменшувалася ($p < 0,05$), хоча і без суттєвої різниці між ЛА та аортою ($p \geq 0,05$) (таблиця 6.12).

Таблиця 6.12

Щільність розташування гладких міоцитів у стінці легеневої артерії та аорти у плодів та новонароджених (експериментальний матеріал)

	Щільність розташування гладких міоцитів в стінці легеневої артерії у полі зору ($\times 1000$)	Щільність розташування гладких міоцитів в стінці аорти у полі зору ($\times 1000$)
К _e	28,20 \pm 0,63	24,62 \pm 0,76 $p_2 < 0,05$
ХВГ	20,00 \pm 0,35 $p_1 < 0,05$	18,67 \pm 0,56 $p_1 < 0,05$; $p_2 \geq 0,05$

Примітка. p_1 – достовірність різниці двох середніх між контрольною та досліджуваною групами; p_2 – достовірність різниці двох середніх між ЛА та аортою в одній групі.

Таку саму тенденцію можна помітити у плодів та новонароджених від матерів з ПЕ (ЛА: ПЕ I, II, III – $p < 0,05$; аорта: ПЕ I, II, III – $p < 0,05$). За нечисленними даними літератури відомо, що тяжка гіпоксія, аноксія спричиняє зниження проліферації гладких міоцитів в ЛА [241]. Стосовно поводження гладком'язових клітин судин при дії гострої гіпоксії думки науковців різняться. Частина з них указує, що проліферація гладких міоцитів підвищується [238] безпосередньо в ЛА [240], а інші навпаки, говорять про зниження розмноження цих клітин у ЛА за таких умов [239].

Слід зазначити, що проведений кореляційний аналіз у ЛА та аорті у щурів K_e виявив наявність односпрямованого міцного зв'язку між показниками кількості гладком'язових клітин та клітин, експресуючих рецептори до CD_{95} (ЛА: $r_s=+0,836$, $p<0,05$; аорта: $r_s=+0,791$, $p<0,05$). За умов впливу ХВГ встановлено, що в обох судинах змінювалася тільки сила зв'язку на слабку (ЛА: $r_s=+0,107$, $p<0,05$; аорта: $r_s=+0,225$, $p<0,05$). Можливо, це пов'язано з адаптацією гладких міоцитів до тривалої дії гіпоксії, що дає можливість закріпитися компенсаторним процесам. При цьому за умов дії середньої ПЕ в ЛА та аорті виявлено зв'язок різного характеру та сили, тоді як тяжка ПЕ супроводжується зв'язком однакового характеру та різної сили.

При вивченні кількості макрофагів в стінці судини за умов впливу хронічної недостатності кисню встановлено, що щільність розташування клітин, які експресують маркер CD_{16} , в стінці судини мала тенденцію до збільшення в групі ХВГ порівняно з контролем, як у ЛА ($p\geq 0,05$), так і в аорті ($p\geq 0,05$), також без відмінностей між судинами ($p\geq 0,05$) (таблиця 6.13).

Таблиця 6.13

Щільність розташування клітин експресуючих маркери CD_{16} у стінці легеневої артерії та аорти у плодів та новонароджених (експериментальний матеріал)

	Щільність розташування клітин, експресуючих маркер CD_{16} ($\times 600$)	
	легенева артерія	аорта
K_e	26,35 \pm 1,42	26,00 \pm 1,36 $p_2\geq 0,05$
ХВГ	29,45 \pm 0,84 $p_1\geq 0,05$	28,45 \pm 0,68 $p_1\geq 0,05$; $p_2\geq 0,05$

Примітка. p_1 – достовірність різниці двох середніх між контрольною та досліджуваною групами; p_2 – достовірність різниці двох середніх між ЛА та аортою в одній групі.

Ці показники були подібні до відповідних у плодів та новонароджених від матерів з ПЕ, що може свідчити про те, що макрофагальна реакція задіяна в обох випадках впливу патогенних чинників: і ПЕ, і ХВГ.

Таким чином, у результаті комплексного морфологічного дослідження ЛА та аорти у плодів та новонароджених за умов впливу експериментальної ХВГ встановлено порушення трофічних процесів в ендотеліоцитах з розвитком їх десквамації в результаті формування склерозу в базальних мембранах з їх потовщенням; збільшення відносних об'ємів еластичних волокон над колагеновими; зменшення щільності розташування гладком'язових клітин у полі зору; розвиток склеротичних процесів в медії та адвентиції; накопичення кількості макрофагів в стінці судин. Ці зміни також вказують на морфологічне «старіння» судин. Вищенаведені особливості при ХВГ за багатьма параметрами схожі з такими при ПЕ, проте можливо прослідкувати відмінності.

Так, ПЕ призводить до збільшення відносного об'єму саме колагенових волокон у стінці ЛА та аорти, а не еластичних, як при ХВГ. Окрім того, особливості колагеноутворення в медії та адвентиції ЛА та аорти за умов впливу ПЕ різного ступеня тяжкості проявляються в збільшенні відносної щільності світіння колагенів III та I типів, тоді як при ХВГ зростає відносна щільність світіння тільки більш зрілого колагену I типу на фоні зниження відносної щільності світіння колагену III типу, що, можливо, вказує на тяжчі склеротичні процеси за умов ПЕ. Кореляційні зв'язки між оптичною щільністю світіння колагену IV типу й ендотеліоцитами, що експресують рецептори CD₃₄, при ПЕ слабкіші, на відміну від ХВГ, де вони дещо сильніші.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі подано теоретичне обґрунтування та нове вирішення наукового завдання, що дозволило виявити морфофункціональні особливості легеневої артерії та аорти у плодів та новонароджених від матерів з преєклампсією та за умов експериментальної хронічної внутрішньоутробної гіпоксії на підставі комплексного патоморфологічного дослідження.

1. Аналіз архівного матеріалу протоколів аутопсій плодів та новонароджених за 2006–2010 роки в місті Харкові та Харківській області виявив частоту преєклампсії в жінок з перинатальними втратами, яка в середньому становила 8,82 %, з тенденцією до зниження частоти зустрічності цього ускладнення вагітності з року в рік та домінуванням мертвонародження (71,43 % проти 28,57 % живонародження). Екстрагенітальна та генітальна патологія впливали на виникнення преєклампсії.

2. Аналіз даних історій пологів та протоколів аутопсій плодів та новонароджених від матерів з преєклампсією різного ступеня тяжкості виявив достовірне ($p < 0,05$) зменшення загальних показників маси тіла та зросту нащадків у групах середньої та тяжкої преєклампсії на відміну від групи порівняння.

3. Морфологічно встановлено в легеневій артерії у нащадків від матерів з преєклампсією склеротичні процеси в базальних мембранах (експресія колагену III типу), медії та адвентиції судини, достовірне ($p < 0,05$) зниження адгезивних властивостей ендотеліоцитів, збільшення розмірів зон десквамації ендотелію, збільшення апоптозу клітин за середньої та тяжкої преєклампсії, достовірне ($p < 0,05$) зменшення кількості гладких міоцитів у міру прогресування тяжкості преєклампсії (ПЕ I – $25,83 \pm 0,44$ клітин у полі зору, ПЕ II – $15,83 \pm 0,64$ клітин у полі зору, ПЕ III – $14,41 \pm 0,58$ клітин у полі зору).

4. Морфологічне дослідження аорти у плодів та новонароджених від матерів з преєклампсією різних ступенів тяжкості виявило склеротичні зміни

базальних мембран, у медії та адвентиції судини, достовірне ($p < 0,05$) зниження адгезивних властивостей ендотеліальних клітин, збільшення кількості десквамованих ендотеліоцитів та апоптозу клітин у групі середньої та тяжкої прееклампсії, прогресивне достовірне ($p < 0,05$) зменшення кількості гладких міоцитів у міру прогресування тяжкості прееклампсії (ПЕ I – $27,72 \pm 0,67$ клітин у полі зору, ПЕ II – $25,72 \pm 0,67$ клітин у полі зору, ПЕ III – $22,28 \pm 0,68$ клітин у полі зору).

5. Морфологічні зміни легеневої артерії та аорти нащадків за умов впливу хронічної внутрішньоутробної гіпоксії проявились у потовщенні базальних мембран (наявність у їх складі нехарактерного колагену III типу при дефіциті колагену IV типу), склеротичних змінах у медії та адвентиції судин, достовірному ($p < 0,05$) зниженні адгезивних властивостей ендотеліоцитів та збільшенні розмірів зон деендотелізації, збільшенні апоптозу клітин, зниженні кількості гладких міоцитів у досліджуваних судинах. Зазначені зміни між легеневою артерією та аортою відрізнялись недостовірно ($p \geq 0,05$).

6. Патоморфологічними особливостями впливу прееклампсії порівняно з впливом хронічної внутрішньоутробної гіпоксії на легеневу артерію та аорту у нащадків стало збільшення відносного об'єму колагенових волокон, збільшення оптичної щільності світіння колагенів III і I типів в медії та адвентиції досліджуваних судин за умов впливу різних ступенів тяжкості прееклампсії, тоді як при хронічній внутрішньоутробній гіпоксії зростала оптична щільність світіння тільки колагену I типу при зниженні оптичної щільності світіння колагену III типу. Кореляційні зв'язки між оптичною щільністю світіння колагену IV типу та ендотеліоцитами, що експресують рецептори CD_{34} , при прееклампсії слабкіші на відміну від хронічної внутрішньоутробної гіпоксії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Отримані в дисертаційній роботі дані про патоморфологічні зміни в тканині ЛА та аорти плодів та новонароджених під впливом ХВГ і від матерів з ПЕ дозволяють рекомендувати неонатологам, педіатрам включати цих дітей у групу ризику можливих уроджених порушень функціонування ЛА та аорти з подальшим комплексним обстеженням та спостереженням для виявлення судинних порушень у більш ранні терміни для їх своєчасної корекції.

2. Вивчені гістологічні, гістохімічні та імуногістохімічні особливості, морфометричні показники ЛА та аорти можна використовувати в практичній патологічній анатомії для поліпшення патологоанатомічної діагностики впливу ХВГ та ПЕ матері на зміни в стінці ЛА та аорти у нащадків.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Юлиш Е.И. Еще раз о младенческой смертности. Взгляд педиатра / Е.И. Юлиш //Здоровье ребенка. – 2006. – № 1. – Режим доступа до журн. : <http://www.mif-ua.com/archive/article/211>.
2. Знаменская Т.К. Приоритетные направления развития перинатальной службы в Украине / Т.К. Знаменская // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 6–11.
3. Проценко О.С. Патологічна анатомія гепатобіліарної системи плодів та новонароджених від матерів з ускладненою вагітністю : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.03.02 «Патологічна анатомія» / О.С. Проценко ; Харківський національний медичний університет. – Харків, 2013. – 39 с.
4. Хамидуллина З.Г. Современный взгляд на патогенез преэклампсии / З.Г. Хамидуллина // Наука и здравоохранение. – 2010. – № 5. – С. 4–6.
5. Преэклампсия беременных: особенности патогенеза, тактики ведения / И.И. Иванов, М.В. Чепирко, Н.В. Косолапова [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 5, № 2 (58). – С. 273–286.
6. Факторы риска развития тяжелой преэклампсии / А.В. Слободина, Е.Б. Рудакова, В.Т. Долгих [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 5. – С. 68–71.
7. Тверская А.В. Изучение роли генов-кандидатов фолатного обмена в формировании преэклампсии : автореф. дисс. на соискание научн. степени канд. мед. наук : спец. 03.02.07 «Генетика» / А.В. Тверская ; Белгородский государственный национальный исследовательский университет. – Белгород, 2014. – 18 с.
8. Яхамова Н.Н. Состояние иммунного статуса новорожденного при осложненном гестозом течении беременности у матерей / Н.Н. Яхамова,

Н.П. Чеснокова // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 16, № 1. – С. 99–100.

9. Киселева Н.И. Вазорегулирующие свойства сосудистого эндотелия при неосложненном течении беременности и беременности, осложненной гестозом / Н.И. Киселева // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2006. – Т. 5, № 4. – Режим доступа до журн. : <http://cyberleninka.ru/article/n/vazoreguliruyuschie-svoystva-sosudistogo-endoteliya-pri-neoslozhnennom-techenii-beremennosti-i-beremennosti-oslozhnennoy-gestozom>.

10. Раднаева Э.В. Анализ состояния здоровья новорожденных с низкой массой тела от матерей с преэклампсией / Э.В. Раднаева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 2 (66). – С. 74–75.

11. Структура акушерской патологии у беременных с преэклампсией / Е.Г. Сяндюкова, Б.И. Медведев, С.Л. Сашенков [и др.] // Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2013. – Т. 13, № 1. – С. 90–95.

12. Венцківський Б.М. Гестози вагітних: Навчальний посібник / Венцківський Б.М., Запорожан В.М., Сенчук А.Я. – Київ : Аконт, 2002. – 112 с.

13. Зелинский А.А. Перинатальные потери и факторы риска акушерко-гинекологической патологии / А.А. Зелинский, Е.А. Карауш // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України: К., 2005. – С. 183–187.

14. Поздние токсикозы (гестозы) беременных (Клиническая лекция, часть 1) / Е.В. Коханевич, С.В. Дутка, В.В. Каминский [и др.] // Здоровье женщины. – 2004. – № 1 (19). – С. 20–23.

15. Білоусов О.Г. Прогнозування, рання діагностика та профілактика тяжких форм преєклампсії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / О.Г. Білоусов ; Донецький державний медичний університет ім. М. Горького. – Донецьк, 2006. – 22 с.

16. Шаряпова О.Ш. Тяжелый гестоз. Исходы для детей: автореф. дисс. на соискание научн. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / О.Ш. Шаряпова ; Российский государственный медицинский

университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Москва, 2008. – 26 с.

17. Калиматова Д.М. Современные представления о роли маркеров дисфункции эндотелия в развитии патологии беременности при острых респираторных заболеваниях / Д.М. Калиматова, Е.П. Шатунова // Практическая медицина. – 2015. – № 1 (86). – С. 21–25.

18. Шевченко Л.И. Влияние гипоксических состояний различного генеза на развитие плода и течение раннего неонатального периода у новорожденных / Л.И. Шевченко, Т.К. Знаменская, Е.В. Розова // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т. 1, № 1. – С. 113–118.

19. Полиорганные нарушения у новорожденных детей с гипоксическими ишемическими поражениями мозга / О.И. Галянт, О.А. Сенькевич, Л.В. Сацко [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 58–60.

20. Актуальные проблемы перинатальной кардиологии / В.А. Таболин, Н.П. Котлукова, Л.В. Симонова [и др.] // Педиатрия. — 2000. — № 5. — С. 13–18.

21. Виноградова И.В. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных с экстремально низкой массой тела / И.В. Виноградова, М.В. Краснов, Н.Н. Иванова // Современные технологии в медицине. – 2009. – № 2. – С. 82–86.

22. Виноградова И.В. Постнатальная адаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных с экстремально низкой массой тела / И.В. Виноградова, М.В. Краснов // Вестник Чувашского университета. – 2010. – № 3. – С. 63–69.

23. Бессолова Н.А. Медико-социальные аспекты беременности и родов у женщин с никотиновой зависимостью / Н.А. Бессолова, Л.Г. Киселева, А.Г. Соловьев // Экология человека. – 2008. – № 46–49.

24. Галата Д.І. Патоморфологічні особливості імунної системи плодів та новонароджених від матерів з преєклампсією : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.02 «Патологічна анатомія» / Д.І. Галата ; Харківський національний медичний університет. – Харків, 2011. – 20 с.

25. Потапов С.М. Патоморфологічні особливості сім'яних залоз плодів та новонароджених від матерів з преєклампсією : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.02 «Патологічна анатомія» / С.М. Потапов ; Харківський національний медичний університет. – Харків, 2012. – 20 с.

26. Гольєва Н.В. Патологічна анатомія провідної системи серця плодів та новонароджених від матерів з артеріальною гіпертензією, пізнім гестозом, цукровим діабетом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.03.02 «Патологічна анатомія» / Н.В. Гольєва ; Харківський державний медичний університет. – Харків, 2004. – 34 с.

27. Кихтенко О.В. Патологічна анатомія епіфізу мозку і гіпофізу плодів та новонароджених від матерів з гестозами : автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. мед. наук : спец. 14.03.02 «Патологічна анатомія» / О.В. Кихтенко ; Харківський державний медичний університет. – Харків, 2003. – 18 с.

28. Андреев А.В. Перинатальная гипоксия как причина патологических изменений надпочечников плодов и новорожденных / А.В. Андреев, Г.И. Губина-Вакулик // Международный медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 65–69.

29. Кихтенко Е.В. Особенности эмбриогенеза адренкортикотропцитов аденогипофиза плода в условиях хронической внутриутробной гипоксии / Е.В. Кихтенко // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 34–36.

30. Мекенбаева Р.Т. Клинические и морфологические изменения в миокарде у умерших новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / Р.Т. Мекенбаева // Clinical medicine of Kazakhstan. – 2013. – № 3 (29). – С. 11–15.

31. Мирошниченко М.С. Влияние хронической внутриутробной гипоксии на морфофункциональные особенности органов мочевыделительной системы плодов и новорожденных / М.С. Мирошниченко, В.Д. Марковский, И.В. Сорокина // Морфологія. – 2013. – Т. VII, № 2. – С. 57–60.

32. Постгипоксическая дисфункция сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей / М.В. Нароган, Л.К. Баженова, Е.И. Капранова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 42–46.

33. Кабиева С.М. Изменения функционального состояния миокарда новорожденных детей, перенесших гипоксию в перинатальном периоде / С.М. Кабиева // Российский педиатрический журнал. – 2010. – № 2. – С. 25–27.

34. Потапова Н.И. Морфология сосудистых изменений в системе «плацента-плод» при заболеваниях матери с риском атеросклероза : автореф. дисс. на соиск. научн. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.15 «Патологическая анатомия» / Н.И. Потапова ; Харьковский медицинский институт. – Харьков, 1990. – 24 с.

35. Марковський В.Д. Морфофункціональні особливості серця плодів і новонароджених від матерей при артеріальній гіпертонії у вагітних : автореф. дисс. на соиск. научн. степени докт. мед. наук : спец. 14.00.15 «Патологическая анатомия» / В.Д. Марковский ; Харьковский медицинский институт. – Харьков, 1992. – 34 с.

36. Тодоров С.С. Патоморфологические изменения аорты при врожденных заболеваниях сердечно-сосудистой системы у детей первого полугодия жизни : автореф. дисс. на соиск. научн. степени докт. мед. наук : спец. 14.03.02 «Патологическая анатомия» / С.С. Тодоров ; ФГУ Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина Минздравсоцразвития РФ. – Новосибирск, 2011. – 27 с.

37. Хомутов А.Е. Ангиология: Учебно-методическое пособие / Хомутов А.Е., Крылова Е.В., Копылова С.В. – Нижний Новгород : Нижегородский университет, 2012. – 77 с.

38. Хэм А. Гистология : пер с англ. / А. Хэм, Д. Кормак. – М. : Мир, 1983. – Т. 4. – 245 с.

39. Эндотелий – структурная основа системы кровообращения: история проблемы / Ю.Л. Шевченко, П.Е. Асташев, С.А. Матвеев [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 9–15.

40. Особенности гистологического строения стенки восходящей аорты при аневризме / Ю.В. Белов, Д.Н. Федоров, Б.К. Тааев [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – № 2. – С. 34–36.

41. Реконструктивная хирургия корня аорты / Караськов А.М., Горбатов Ю.Н., Синельников Ю.С. [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 56–62.

42. Волченко К.Л. Вес сердца и периметры предсердно-желудочковых отверстий, легочной артерии и аорты у детей первых трех месяцев жизни в зависимости от веса тела при рождении / К.Л. Волченко // Архив патологии. – 1971. – № 7. – С. 65–67.

43. Куперина М.М. Анатомия человека: учебник для вузов / Куперина М.М., Ожигова А.П., Никитина А.А. – Москва : Владос, 2003. – 384 с.

44. Ковалева О.Н. Диагностическое значение определения комплекса интима-медиа для оценки особенностей ремоделирования и атеросклеротического поражения сосудов / О.Н. Ковалева, А.В. Демиденко // Практическая ангиология. – 2009. – № 1 (20). – Режим доступа до журн. : <http://angiology.com.ua/article/194.html>.

45. Бобрик И.И. Развитие кровеносных и лимфатических сосудов / Бобрик И.И., Шевченко Е.А., Черкасов В.Г. – Киев : Здоровья, 1991. – 206 с.

46. Грищенко О.В. Роль матрикса соединительной ткани в обеспечении функциональной активности эндотелия беременных / О.В. Грищенко, А.В. Сторчак, Б.С. Тоан // Репродуктивная эндокринология. – 2011. – № 1. – С. 36–41.

47. Головченко Ю.И. Современные представления о физиологии и патологии эндотелия сосудов головного мозга / Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – № 1-2 (22). – С. 22–28.

48. Лисицина Н.В. Медикаментозные средства, влияющие на синтез оксида азота и их место в патогенетической терапии

преэклампсии / Н.В. Лисицина // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2010. – № 10 (81). – С. 46–54.

49. Блощинская И.А. Вазорегулирующая функция сосудистого эндотелия при физиологической беременности и гестозе / И.А. Блощинская, Т.А. Петричко, И.М. Давидович // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Т. LI, № 1. – С. 26–32.

50. Антошина Н.Л. Современные представления об этиологии и патогенезе гестоза / Н.Л. Антошина, С.И. Михалевич // Медицинские новости. – 2005. – № 3. – С. 23–28.

51. Ультраструктура эндотелия аорты в условиях регресса экспериментального атеросклероза и после введения криоконсервированной плаценты / Т.П. Говоруха, Л.Н. Марченко, Н.В. Репин [и др.] // Теоретична і експериментальна медицина. – 2009. – № 4. – С. 33–36.

52. Эндотелиальная дисфункция – один из ведущих патогенетических факторов развития гестоза / Г.С. Салахеева, Е.В. Понукалина, Т.Н. Понукалина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 5. – С. 12–14.

53. Маляренко Ю.Е. Онтогенетические особенности кровообращения у человека / Ю.Е. Маляренко, Т.Н. Маляренко, Е.П. Громыко // Вестник томского государственного университета. – 1996. – Т. 1, № 1. – С. 39–50.

54. Иванова О.Ю. Состояние вазорегулирующей функции эндотелия при физиологическом и осложненном течении беременности / О.Ю. Иванова, М.Г. Газазян, Н.А. Пономарева // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 4. – С. 68–73.

55. Хрипунова Г.И. О роли дисфункции эндотелия в развитии гестоза / Г.И. Хрипунова, Е.В. Понукалина, Г.С. Сахалиева // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3 (17). – С. 60–62.

56. Титов В.Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин / В.Н. Титов // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 1 (69). – С. 71–85.

57. Марков Х.М. Роль оксида азота в патогенезе болезней детского возраста / Х.М. Марков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 4. – С. 43–47.

58. Малаховская Е.А. Доноры оксида азота в терапии гестоза: влияние на состояние эндотелия и гемодинамику в функциональной системе мать-плацента-плод / Е.А. Малаховская, М.С. Зайнулина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. LIII, № 4. – С. 42–46.

59. Кузьминова Н.В. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью / Н.В. Кузьминова, В.К. Серкова // Український терапевтичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 21–27.

60. Ярмыш Н.В. Эндотелиальная дисфункция и ее регуляторные факторы / Н.В. Ярмыш, Л.Н. Грозная // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 2 (111), № 3. – С. 37–43.

61. Бойків Н.Д. Роль ендотелію в патогенезі гострих розладів мозкового кровообігу / Н.Д. Бойків // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2013. – Т. 13, № 4 (44). – С. 220–225.

62. Проскурня С.А. Особливості еластичного каркасу кровоносних судин легень в нормі / С.А. Проскурня // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 1 (98), № 1. – С. 196–198.

63. Зашихин А.Л. Структура популяции гладких миоцитов (аспекты внутриорганной организации гладкой мышечной ткани) / А.Л. Зашихин, Ю.В. Агафонов // Морфология. – 1997. – Т. 112, № 4. – С. 61–67.

64. Зашихин А.Л. Висцеральная гладкая мышечная ткань / А.Л. Зашихин, Я. Селин. – Архангельск : Изд. Центр СГМУ, 2001. – 195 с.

65. Зашихин А.Л. К вопросу о фенотипических различиях гладких миоцитов, входящих в состав висцеральной и сосудистой гладкой мышечной ткани / А.Л. Зашихин, Ю.В. Агафонов // Вопросы морфологии XXI века. – 2010. – № 2. – С. 134–138.

66. Зашихин А.Л. Структурно-функциональная организация темных и светлых миоцитов в составе мускулатуры висцеральных органов / А.Л. Зашихин, Я. Селин, Ю.В. Агафонов // Морфология. – 2004. – Т. 126, № 5. – С. 41–45.

67. Агафонов Ю.В. Тканевые механизмы адаптации гладкой мускулатуры к различным физиологическим нагрузкам / Ю.В. Агафонов // Актуальные аспекты жизнедеятельности человека на Севере : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Архангельск, 2006. – С. 343–344.

68. Гансбургский А.Н. Закономерности физиологической и репаративной регенерации гладкомышечного дифферона кровеносных сосудов / А.Н. Гансбургский, А.В. Яльцев, Н.Л. Овчинников // Вопросы морфологии XXI века. – 2010. – № 2. – С. 86–89.

69. Камоева С.В. Ферментные и генетические аспекты патогенеза пролапса тазовых органов и дисфункции тазового дна у женщин / С.В. Камоева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 3. – С. 31–35.

70. Сокольников А.О. Некоторые особенности иннервации аорты и перикарда / А.О. Сокольников, И.В. Ладная, Ю.В. Кривченко. // Медицина третьего тысячелетия : збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, 14 січня 2014 р. – Х., 2014. – С. 45.

71. Соколов В.В. Возрастные особенности кровоснабжения клапанов сердца / В.В. Соколов // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 59–60.

72. Кнорре А.Г. Краткий очерк эмбриологии человека с элементами сравнительной, экспериментальной и патологической эмбриологии. 2-е издание / Кнорре А.Г. – Ленинград : Медицина, 1967. – 267 с.

73. Волкова О.В. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека / О.В. Волкова, М.И. Пекарский. – М. : Медицина, 1976. – 412 с.

74. Диагностическое значение исследования фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови / Н.Б. Захарова, Д.А. Дурнов, В.Ю. Михайлов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С. 215–220.

75. Фактор роста сосудистого эндотелия и иммунная система / Е.П. Киселева, А.В. Крылов, Э.А. Старикова [и др.] // Успехи современной биологии. – 2009. – № 4. – С. 1–12.

76. Алекян Б.Г. Атрезия легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки / Б.Г. Алекян, М.Г. Пурсанов, В.В. Верин // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2003. – № 1 (11). – С. 26–29.

77. Шаповал К.І. Нормальний та аномальний розвиток випускного тракту ембріонального серця: участь клітин нервового гребня / К.І. Шаповал // Морфологія. – 2008. – Т. 2, № 3. – С. 5–16.

78. Машталир М.А. Гистохимические, лектингистохимические и иммуногистохимические методы в эмбриологическом исследовании сердца / М.А. Машталир, И.В. Твердохлеб // Морфологія. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 39–44.

79. Иванов Д.О. Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных / Д.О. Иванов, Д.Н. Сурков, М.А. Цейтлин // Педиатрия. – 2013. – № 2. – С. 141–150.

80. Динамика изменений фетальных коммуникаций новорожденных в зависимости от срока гестации / М.Н. Михайлова, А.Н. Белова, А.И. Шептухина [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 9. – С. 56–58.

81. Козловська Г.О. Пренатальний розвиток клапанів аорти та легеневого стовбура / Г.О. Козловська // Морфологія. – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 67–69.

82. Козловская А.А. Морфофункциональные особенности строения и развития клапанов аорты и легочного ствола в онтогенезе / А.А. Козловская // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – № 1 (106). – С. 251–255.

83. Развитие сосудистого эндотелия в раннем периоде эмбриогенеза млекопитающих / О.Ю. Гурина, Я.В. Гурина, Е.Р. Павлович [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 9. – С. 129–131.

84. Шевченко Н.А. Эмбриональный гистогенез эндотелия / Н.А. Шевченко // Архив анатомии. – 1981. – Т. 81, № 2. – С. 5–18.

85. Хлопин Н.Г. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии / Н.Г. Хлопин. – М. : Издательство Академии наук СССР, 1946. – 491 с.
86. Борисов И.М. К вопросу об ангиобласте позвоночных / И.М. Борисов // Архив анатомии. – 1972. – № 11. – С. 71–77.
87. Кожарская Л.Г. Сердечно-сосудистая система у новорожденных : учебно-методическое пособие / Л.Г. Кожарская, Г.Л. Качан. – Минск : БелМАПО, 2006. – 50 с.
88. Шарыкин А.С. Перинатальная кардиология. Руководство для педиатров, акушеров, неонатологов / А.С. Шарыкин. – Москва : «Волшебный фонарь», 2007. – 264 с.
89. Шнитков А.М. Структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы плодов и новорожденных при хронической плацентарной недостаточности / А.М. Шнитков, Е.А. Конкина, Е.В. Шниткова // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 4. – С. 154–160.
90. Ефимов А.А. Применение микроморфометрических показателей стенки грудной аорты человека для определения биологического возраста / А.А. Ефимов, Г.Н. Маслякова // Судебная экспертиза. – 2005. – № 3. – С. 107–111.
91. Ефимов А.А. Морфологический анализ возрастных изменений артериальной стенки / А.А. Ефимов // Российский медико-биологический вестник имени акад. И.П. Павлова. – 2011. – № 3. – С. 8–12.
92. Репин В.С. Клеточные механизмы атеросклероза / В.С. Репин // Соросовский образовательный журнал. – 1998. – № 9. – С. 34–38.
93. Карпенко Т.В. Периоперационное ведение женщин с преэклампсией (обзор литературы) / Т.В. Карпенко, Т.Л. Смирнова // Акушерство, гинекология и репродуктология. – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 74–79.
94. Триггерные механизмы при гестозе в реализации исходов для плода / И.О. Буштырева, М.П. Курочка, О.В. Гайда [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 2 (107). – С. 56–59.

95. Савельева И.В. Метаболический синдром и беременность: возможность прогноза и профилактики гестационных осложнений / И.В. Савельева, С.В. Баринов, А.А. Летучих // Омский научный вестник. – 2012. – № 1 (108). – С. 60–65.

96. Алексеева Л.Л. Исходы беременности, осложненной хронической артериальной гипертензией / Л.Л. Алексеева // Вестник бурятского университета. – 2010. – № 12. – С. 161–166.

97. Пикаускайте Д.О. Клинико-генетическая характеристика преэклампсии: автореф. дисс. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 03.00.15 «Генетика», 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Д.О. Пикаускайте ; Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава. – Москва, 2006. – 11 с.

98. Связь системы HLA с развитием и степенью тяжести гестоза / Р.А. Нурутдинова, Л.Е. Мурашко, Г.Т. Сухих [и др.] // АГ-инфо. – 2006. – № 4. – С. 16–17.

99. Демин Г.С. Анализ ассоциации полиморфизма генов «сосудистой системы» и «эндотелиальной дисфункции» с развитием преэклампсии : автореф. дисс. на соискание науч. степени канд. биол. наук : спец. 03.00.03 «Молекулярная биология» / Г.С. Демин ; Институт цитологии РАН. – Санкт-Петербург, 2008. – 25 с.

100. Михайлин Е.С. Роль полиморфных вариантов гена HLA-G плода в развитии гестоза у матери / Е.С. Михайлин, Т.Э. Иващенко, Э.К. Айламазян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, № 2. – С. 4–11.

101. Елыкова А.В. Ассоциации молекулярно-генетических маркеров с морфологическими характеристиками плаценты у беременных с преэклампсией / А.В. Елыкова // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 5. – С. 17–21.

102. Демин Г.С. Генетические аспекты предрасположенности к гестозу / Г.С. Демин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVI, № 4. – С. 74–86.

103. Мальцева Л.И. Генетические аспекты гестоза / Л.И. Мальцева, Т.В. Павлова // Практическая медицина. – 2011. – № 6 (54). – С. 7–11.
104. Мозговая Е.В. Исследование генетической предрасположенности к гестозу: полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции эндотелия / Е.В. Мозговая // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Т. LII, № 2. – С. 25–34.
105. Радьков О.В. Анализ ассоциации полиморфизма вазоактивных генов с преэклампсией // О.В. Радьков, В.В. Заварин, М.Н. Калинин // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 5 (81). – С. 109–112.
106. Василенко Л.В. Преждевременные роды, морфология последа и задержка развития плода / Л.В. Василенко, С.А. Степанов, Т.Л. Василенко // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 103–105.
107. Шлейсснер Э. Гипертензивные заболевания во время беременности и преэклампсия / Э. Шлейсснер // Вятский медицинский вестник. – 2010. – № 3. – С. 21–27.
108. Динамика изменения кровотока в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах при преэклампсии / А.М. Громова, В.К. Лихачев, Л.Н. Добровольская [и др.] // Світ медицини та біології. – 2011. – № 2. – С. 111–114.
109. Сидорова И.С. Гестоз : Учебное пособие / И.С. Сидорова. – Москва : Медицина, 2003. – 416 с.
110. Кустаров В.Н. Гестоз / В.Н. Кустаров, В.А. Линде – Санкт-Петербург : Гиппократ, 2000. – 160 с.
111. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром / Е.М. Шифман. – Петрозаводск : “Интел-Тек”, 2003. – 432 с.
112. Айламазян Э.К. Гестоз и атеросклероз: общность патогенетических механизмов / Э.К. Айламазян, Д.И. Соколов, С.А. Сельков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, № 1. – С. 4–15.

113. Поздний гестоз беременных – значимость иммунобиохимических нарушений / Л.А. Трунова, О.Г. Пекарев, О.О. Обухова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, № 4 (2). – С. 112–114.

114. Яворський П.В. Імуноцитокінові особливості фетоплацентарного комплексу у вагітних із преєклампсією / П.В. Яворський // Вісник морфології. – 2008. – № 14 (2). – С. 292–296.

115. Чеснокова Н.П. Особенности цитокинового статуса плода при беременности, осложненной гестозом / Н.П. Чеснокова, Н.Н. Яхамова // Научный журнал «Фундаментальные исследования». – 2008. – № 6. – Режим доступа до журн. : <http://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-tsitokinovogo-statusa-ploda-pri-beremenosti-oslozhennoy-gestozom>.

116. Хецуриани Т. Роль оксидативного стресса и σ_1 -рецепторов в развитии преэклампсии и ее патогенетическое лечение : автореф. дисс. на соискание научн. степени докт. мед. наук : спец. 14.00.16 «Патофизиология» / Т. Хецуриани ; Тбилисский государственный медицинский университет. – Тбилиси, 2006. – 38 с.

117. Гуреев В.В. Роль INOS в коррекции эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобном гестозе короткими эпизодами ишемии-реперфузии в эксперименте / В.В. Гуреев // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8. – С. 298–301.

118. Гуреев В.В. Эндотелиальная дисфункция – центральное звено в патогенезе гестоза / В.В. Гуреев // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2012. – № 4 (123). – С. 5–12.

119. Марущенко Ю.Л. Характер метаболічних порушень у вагітних жінок з преєклампсією / Марущенко Ю.Л. // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 1. – С. 24–27.

120. Марущенко Ю.Л. Оцінка стану плода в залежності від метаболічних змін у вагітних з преєклампсією / Ю.Л. Марущенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, Ч. 2 (58). – С. 138–140.

121. Леонова Е.В. Патологическая физиология внутриутробного развития : учебно-методическое пособие / Е.В. Леонова, Ф.И. Висмонт. – Минск : БГМУ, 2003. – 20 с.

122. Шейбак Л.Н. Влияние фактора гипоксии на сердце новорожденного / Л.Н. Шейбак // Медицинские новости. – 2008. – № 2. – С. 12–22.

123. Пронина О.А. Развитие детей, перенесших острую и хроническую гипоксию : автореф. дисс. на соискание научн. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия» / О.А. Пронина ; ГОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Росздрава. – Воронеж, 2009. – 24 с.

124. Заднипрный И.В. Применение антигипоксантов в коррекции антенатальной гипоксии с позиции ее морфофункциональных особенностей / И.В. Заднипрный, Т.П. Сатаева // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 13–21.

125. Влияние острой и хронической внутриутробной гипоксии плода на формирование клеточного состава пуповинной крови доношенных новорожденных / Н.Н. Зими́на, С.А. Румянцева, О.А. Майорова [и др.] // Современные технологии в диагностике и лечении. – 2010. – № 2. – С. 48–57.

126. Вишнякова Ж.С. Активность ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови новорожденных детей при хронической внутриутробной гипоксии плода / Ж.С. Вишнякова, О.П. Петрушова, А.С. Купрюшин // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 5. – С. 735–737.

127. Изучение влияния хронической гипоксии на течение беременности и развитие потомства в эксперименте / И.Ю. Карпова, В.В. Паршиков, А.А. Миронов [и др.] // Медицинский альманах. – 2011. – № 6 (19). – С. 55–57.

128. Оксидативный стресс и антиоксидантная способность у недоношенных новорожденных с перинатальной гипоксией при рождении и на седьмые сутки жизни / Ю.В. Кореновский, Е.В. Горбено, О.В. Ремнева [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 19–22.

129. Пискун Р.П. Состояние аорты при атеросклерозе в эксперименте / Р.П. Пискун, А.А. Савицкая // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 223–226.

130. Степанчук А.П. Морфометрические особенности строения клапана аорты при аортальном пороке / А.П. Степанчук // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 216–219.

131. Губина-Вакулик Г.И. Особенности развития аорты и сосудов микроциркуляторного русла у новорожденных потомков родителей-«курильщиков» / Г.И. Губина-Вакулик, В.Ю. Юнусов, Е.М. Лукьянова // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2014. – № 3 (64). – С. 56–60.

132. О коррекции дисфункции эндотелия аорты при экспериментальном атеросклерозе с помощью криоконсервированной сыворотки плацентарной крови / О.В. Фалько, О.В. Липина, В.В. Волина [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2012. – Т. 13, № 1. – С. 122–125.

133. Тянтерева С.Г. Морфогенез и патологическая анатомия венозного протока в норме и в условиях развития внутриутробной гипоксии плода : автореф. дис. на соиск. научн. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.15 «Патологическая анатомия» / С.Г. Тянтерева ; Самарский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Саратов, 2007. – 27 с.

134. Валькович Э.И. Морфологические изменения коронарных сосудов сердца плодов и новорожденных в условиях гипоксии / Э.И. Валькович, В.В. Молчанова // Значение биопсии в педиатрии, морфология болезней перинатального периода и детских инфекционных болезней : III всесоюзная научная конференция детских патологоанатомов, 1-2 октября 1985 г. : тезисы докладов. – Х., 1985. – С. 59–60.

135. Критерии оценки дисфункции эндотелия артерии и пути ее коррекции (обзор литературы) / А.А. Рунович, Т.Е. Курильская, Ю.И. Пивоваров [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 5. – С. 3–7.

136. Активация и повреждение эндотелиальных клеток при гипоксии/реоксигенации. Влияние внеклеточного рН / О.А. Антонова, С.А. Локтионова, Ю.А. Романов [и др.] // Биохимия. – 2009. – Т. 74, № 6. – С. 744–752.

137. Изменение пролиферативной активности и жизнеспособности эндотелиальных клеток человека в условиях гипоксии и последующей реоксигенации / Л.В. Антонова, В.Г. Матвеева, А.В. Понасенко [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7. – С. 273–277.

138. Замечник Т.В. Гипоксия как пусковой фактор развития эндотелиальной дисфункции и воспаления сосудистой стенки (обзор литературы) / Т.В. Замечник, Л.Н. Рогова // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 393–394.

139. Яльцев А.В. Гладкие миоциты сонных артерий при сердечно-сосудистой декомпенсации / А.В. Яльцев, Н.Л. Овчинников, А.Е. Поршнева // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 7. – С. 96.

140. Носарев А.В. Влияние перекиси водорода на сократительную активность гладких мышц легочной артерии крысы / А.В. Носарев, А.М. Кеденова, Т.А. Кироненко // Современная наука: актуальные проблемы и пути их решения. – 2014. – № 9. – Режим доступа до журн. : <http://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-perekisi-vodoroda-na-sokratitelnyuyu-aktivnost-gladkih-myshts-legochnoy-arterii-krysy>.

141. Влияние перекиси водорода на сократительную активность гладкомышечных клеток: роль цитоскелета / И.В. Ковалев, С.В. Гусакова, О.С. Мельник [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 4. – С. 41–47.

142. Нефедов В.П. Легочная гипертензия и патология легочной артерии / В.П. Нефедов, Н.А. Цибульский // Казанский медицинский журнал. – 2004. – Т. 85, № 4. – С. 249–251.

143. Андреева С.А. Структурно-функциональные изменения артерий малого круга кровообращения в отдаленном постгеморрагическом периоде /

С.А. Андреева, В.Т. Долгих // Общая реаниматология. – 2008. – Т. IV, № 6. – С. 27–33.

144. Патент на корисну модель № 88459 Україна G 09B 23/28 Спосіб моделювання внутрішньоутробної гіпоксії з асфіксією новонародженого в пологах / Марковський В.Д., Сорокіна І.В., Губіна-Вакулик Г.І., Омельченко О.А., Кихтенко О.В., Мирошніченко М.С., Плітень О.М. заявник та патентовласник «ХНМУ». – №u 201313681; заявл. 25.11.2013; опубл. 11.03.2014. Бюлетень № 5.

145. Пирс Э. Гистохимия (теоретическая и прикладная) / Пирс Э. – М. : Иностранная литература, 1962. – 962 с.

146. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники / Меркулов Г.А. – Ленинград : «Медицина», 1969. – 423 с.

147. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов ; Москва : Медицина, 1990. – 382 с.

148. Патент на корисну модель № 46489 Україна G01N33/00. Спосіб кількісного визначення вмісту антигену в біологічних тканинах / Губіна-Вакулик Г.І., Сорокіна І.В., Марковський В.Д., Кихтенко О.В., Купріянова Л.С., Сидоренко Р.В. заявник та патентовласник «ХНМУ». – №u 200906730; заявл. 26.06.2009; опубл. 25.12.2009. Бюлетень № 4.

149. Райскина М.Е. Статистическая обработка медицинских данных / М.Е. Райскина, Д.-М.А. Акялене. – Вильнюс : Мокслас, 1989. – 102 с.

150. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – Москва : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

151. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я: підручник для студентів вищих навчальних закладів / [Ю. В. Вороненко, В. Ф. Москаленко, О. Г. Процек та ін.] ; під ред. Ю. В. Вороненка, В. Ф. Москаленка. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. – 680 с.

152. Шабалов Н.П. Неонатология : Учебн. пособие : в 2 т. / Н.П. Шабалов. — М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 608 с.

153. Лоскутова Т.О. Тактика ведення вагітних групи ризику прееклампсії / Т.О. Лоскутова // Медичні перспективи. – 2015. – Т. XX, № 15. – С. 62–69.

154. Щербак И.Б. Гендерные различия в выживаемости и заболеваемости недоношенных новорожденных (мини-обзор зарубежной литературы) / И.Б. Щербак // Український медичний часопис. – 2011. – Режим доступу до журн. : <http://www.umj.com.ua/article/23782/gendernye-aspekty-vyzhivaemosti-i-zabolevaemosti-detej-rodivshixsya-v-rezultate-prezhdevremennyx-rodov-mini-obzor-zarubezhnoj-literatury?pdf>.

155. Курочка М.П. Анализ факторов риска преэклампсии и эклампсии в случаях материнских смертей / М.П. Курочка // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 230–234.

156. Чепка Ю.Л. Прогнозування фетоплацентарної недостатності та обґрунтування лікувально-профілактичних заходів при ній : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.01.01 «Акушерство і гінекологія» / Ю.Л. Чепка ; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. – Київ, 2003. – 20 с.

157. Кузьоменська М.Л. Стан фетоплацентаного комплексу при прееклампсії легкого ступеня тяжкості / М.Л. Кузьоменська, Л.В. Покутня // Вісник СумДУ. Серія Медицина. – 2007. – № 1. – С. 168–171.

158. Пальцев М.А. Межклеточные взаимодействия / М.А. Пальцев, А.А. Иванов. – М. : Медицина, 1995. – 224 с.

159. Серов В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В.В. Серов, А.Б. Шехтер. – М.: Медицина, 1984. – 312 с.

160. Побережник Г.А. Морфологические изменения слизистой оболочки гайморовой пазухи в зависимости от причины верхнечелюстного синусита / Г.А. Побережник, О.А. Омельченко // Екологічні проблеми експериментальної та клінічної медицини. – 2013. – № 1. – С. 325–338.

161. Усиление апоптоза CD95+-лимфоцитов под влиянием септического пептида из альфа-фетопротеина человека (АФП14-20) / А.А. Терентьев,

Г.В. Порядин, Ж.М. Салмаси [и др.] // Современные наукоемкие технологии. – 2005. – № 10. – С. 66–68.

162. Eiland E. Preeclampsia 2012 / E. Eiland, Nzerue C., Faulkner M. // Journal of pregnancy. – 2012. – Article Id 586578. – DOI:10.1155/2012/586578.

163. Hakim J. Preeclampsia is a biomarker for vascular disease in both mother and child: the need for a medical alert system / J. Hakim, M.K. Senterman, A.M. Hakim // International Journal of Pediatrics. – 2013. – Vol. 2013. – Режим доступа до журн. : <http://dx.doi.org/10.1155/2013/953150>.

164. Poston L. Endothelial dysfunction in pre-eclampsia / L. Poston // Pharmacological reports. – 2006. – № 58. – P. 69–74.

165. Guissani D.A. Hypoxia, fetal growth and developmental origins of health and disease / D.A. Giussana // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2006. – Vol. 573. – P. 219–224.

166. Experimental modeling of hypoxia in pregnancy and early postnatal life / M. Mach, M. Dybovicky, J. Navarova [et al.] // Interdisciplinary toxicology. – 2009. – Vol. 2 (10). – P. 28–32.

167. Chronic intrauterine hypoxia interferes with aortic development in the late gestation ovine fetus / Thompson J.A., Richardson B.S., Gagnon R., Regnault T.R. [et al.] // Journal of Physiology. – 2011. – № 589 (Pt. 13). – P. 3319–3332. – Режим доступа до журн. : [Doi:10.1113/jphysiol.2011.210625](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.210625).

168. Hypoxia induces aortic hypertrophic growth, left ventricular dysfunction, and sympathetic hyperinnervation of peripheral arteries in the chick embryo / E.V. Rouwet, A.N. Tintu, M.W.M. Schellings [et al.] // Circulation. – 2002. – № 105. – P. 2791–2796.

169. Misfeld M. Heart valve macro- and microstructure / M. Misfeld, H.-H. Sievers // Philosophical transactions of the royal society. Biological sciences. – 2007. – № 362. – P. 1421–1436.

170. The normal diameter of the fetal aorta and pulmonary artery: echocardiographic evaluation in utero / M.S. Cartier, A. Davidoff, L.A. Warneke [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 1987. – № 149. – P. 1003–1007.

171. The effect of hypoxia on the cells of the pulmonary vasculature / O. Pak, A. Aldashev, D. Welsh [et al.] // *European respiratory journal*. – 2007. – Vol. 30, № 2. – P. 364–372.

172. Davignon J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109, № 23, Suppl. 1. — P. 11127–11132.

173. Haworth S.G. Pulmonary endothelium in the perinatal period / S.G. Haworth // *Pharmacological reports*. – 2006. – Vol. 57. – P. 153–164.

174. Inhibition of fibronectin-activated migration of microvascular endothelial cells by interleukin-1alpha, tumour necrosis factor alpha and interferon gamma / J.A. Maier, D. Morelli, D. Lazzerini [et al.] // *Cytokine*. – 1999. – Vol. 11, № 2. – P. 134-139.

175. Brandes R.P. Endothelial aging / R.P. Brandes, I. Fleming, R. Busse // *Cardiovascular Research* — 2005. — Vol. 66. — P. 286–294.

176. Gulati R. Autologous culture-modified mononuclear cells confer vascular protection after endothelial injury / R. Gulati // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — P. 1520–1526.

177. Kielty C.M. Elastic fibres / C.M. Kielty, M.J. Sherratt, C.A. Shuttleworth // *Journal of cell science*. – 2002. – № 115. – P. 2817–2828.

178. Arteaga-Solis E. Elastic and collagenous networks in vascular diseases / E. Arteaga-Solis, B. Gayraud, F. Ramirez // *Cell structure and function*. – 2000. – Vol 25 (2). – P. 69–72.

179. Orientations of collagen fibers in aortic histological section / L. Horny, J. Kronek, H. Chlup [et al.] // *Bulletin of applied mechanics*. – 2010. – Vol. 6 (22). – P. 25–29.

180. Thyberg J. Differences in caveolae dynamics in vascular smooth muscle cells of different phenotypes / J. Thyberg // *Laboratory investigation*. – 2000. – Vol. 80, № 6. – P. 915–929.

181. Hypoxia selectively induces proliferation in a specific subpopulation of smooth muscle cells in the bovine neonatal pulmonary arterial media / J.D. Wohrley,

M.G. Frid, E.P. Moiseeva [et al.] // The journal of clinical investigation. – 1995. – № 96 (1). – P. 273–281.

182. Smooth muscles cell heterogeneity in pulmonary and systemic vessels / M.G. Frid, E.C. Dempsey, A.G. Durmowicz [et al.] // Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology. – 1997. – № 17 (7). – P. 1203–1209.

183. Berillis P. The role of collagen in the aorta's structure / P. Berillis // The Open Circulation and Vascular Journal. – 2013. – № 6 – P. 1–8.

184. Type III collagen is crucial for collagen I fibrillogenesis and for normal cardiovascular development / X. Liu, H. Wu, M. Byrne [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1997. – Vol. 94. – P. 1852–1856.

185. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis / P. Carmeliet // Nature medicine. – 2000. – Vol. 6 (4). – P. 389–395.

186. Dhanabal M. Endogenous angiogenesis inhibitors as therapeutic agents: historical perspectives and future direction / M. Dhanabal, N. Sethuraman // Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery. – 2006. – Vol. 1, № 2. – P. 223–236.

187. Powe C.E. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease / C.E. Powe, R.J. Levine, S.A. Karumanchi // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – P. 2856–2869.

188. Haas T.L. Endothelial cell regulation of matrix metalloproteinases / T.L. Haas // Canadian journal of physiology and pharmacology. – 2005. – Vol. 83, № 1. – P. 1–7.

189. Nagase H. Matrix metalloproteinases / H. Nagase, J.F. Woessner // The journal of biological chemistry. – 1999. – Vol. 274, № 31. – P. 21491–21494.

190. Bellon G. Matrix metalloproteinases and matrikiness in angiogenesis / G. Bellon, L. Martiny, A. Robiner // Critical reviews in oncology/hemathology. – 2004. – Vol. 49, № 3. – P. 203–220.

191. Vascular endothelial growth factors: biology and current status of clinical applications in cardiovascular medicine / S. Ylä-Herttuala, T.T. Rissanen, I. Vajanto [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – Vol. 49, № 10. – P. 1015–1026.

192. Safran M. HIF hydroxylation and the mammalian oxygen-sensing pathway / M. Safran, WG. Kaeli // *The Journal of clinical investigation*. – 2003. – Vol. 111 (6). – P. 779–783.

193. Vascular endothelial growth factor localization in the adult / ASR. Maharaj, M. Saint-Geniez, A.E. Maldonado [et al.] // *The American journal of pathology*. – 2006. – Vol. 168, № 2. – P. 639–648.

194. Neagoe P.E. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A165-induced prostacyclin synthesis requires the activation of VEGF receptor-1 and -2 heterodimer / P.E. Neagoe, C. Lemieux, MG. Sirois // *The journal of biological chemistry*. – 2005. – Vol. 280, № 11. – P. 9904–9912.

195. Crivellato E. The role of angiogenic growth factors in organogenesis / E. Crivellato // *The International journal of developmental biology*. – 2011. – Vol. 55, № 4-5. – P. 365–375.

196. Morphogenesis of outflow tract rotation during cardiac development : The pulmonary push concept / R.W.C. Scherptong, M.R.M. Jongbloed, L.J. Wisse [et al.] // *Developmental dynamics*. – 2012. – Vol. 241, Iss. 9. – P. 1413–1422.

197. Szyszka-Mroz J. A histological study of human ductus arteriosus during the last embryonic week / J. Szyszka-Mroz, W. Wozniak // *Folia Morphologica*. – 2003. – Vol. 62, № 4. – P. 365–367.

198. Wagner R. Endothelial cell embryology and growth / R. Wagner // *Advanced Microcirculation*. – 1980. – Vol. 9. – P. 45–75.

199. Reiss K.Z., Noden D.M. SEM characterization of a cellular layer separating blood vessels from endoderm in the quail embryo / K.Z. Reiss, D.M. Noden // *Anatomical record*. – 1989. – Vol. 225 (2). – P. 165–175.

200. Murphy P.J. The fetal circulation / P.J. Murphy // *Continuing education in anaesthesia*. – 2005. – Vol. 5, № 4. – P. 107–112.

201. Hermes-DeSantis E.R. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management / E.R. Hermes-DeSantis, R.I. Clyman // *Journal of Perinatology*. – 2006. – № 26. – P. S14–S18.

202. Ronald I. Ibuprofen and patent ductus arteriosus / I. Ronald, M.D. Clyman // *The New England Journal of Medicine*. – 2000. – № 7. – P. 728–730.

203. Duckitt K. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies / K. Duckitt, D. Harrington // *BMJ*. – 2005. – Vol. 330(7491):565. – Режим доступа до журн. : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15743856>.

204. Sibai B. Pre-eclampsia / B. Sibai, G. Dekker, M. Kupferminc // *Lancet*. – 2005. – № 365. – P. 785–799.

205. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study / J.G. Ray, M.J. Vermeulen, M.J. Schull [et al.] // *Lancet*. – 2005. – № 366. – P. 1797–1803.

206. Endothelial dysfunction in preeclampsia / A. Var, Y. Yildirim, E. Onur [et al.] // *Gynecologic and obstetric investigation*. – 2003. – № 56. – P. 221–224.

207. Furchgott R.F. The obligatory role of the endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R.F. Furchgott // *Nature*. — 1980. — Vol. 288. — P. 373–376.

208. Griendling K.K. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part II. Animal and human studies / K.K. Griendling, G.A. Fitzgerald // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — P. 2034–2040.

209. Mechanisms involved in the aging-induced vascular dysfunction / M.E. Assar, J. Angulo, S. Vallejo [et al.] // *Frontiers in physiology*. – 2012. – Vol. 3. – P. 132. – Режим доступа до журн. : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3361078/>.

210. The role of nitric oxide synthase inhibition by asymmetric dimethylarginine in the pathophysiology of preeclampsia / R.H. Böger, A. Diemert, E. Schwedhelm [et al.] // *Gynecologic and obstetric investigation*. – 2010. – № 69 (1). – P. 1–13.

211. Yang D. NO and inactivation of the endothelium-dependent contracting factor released by acetylcholine in SHR / D. Yang // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*— 2004. — Vol. 43. — P. 815–820.

212. Touyz R.M. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress and redox signaling in hypertension. What is the clinical significance? / R.M. Touyz // *Hypertension*. — 2004. — Vol. 44. — P. 248–252.

213. Antenatal hypoxia induces programming of reduced arterial blood pressure response in female rat offspring: role of ovarian function / D. Xiao, X. Huang, Q. Xue [et al.] // *Plos One*. — 2014. — Vol. 9, № 6. — P. 1–8.

214. Clerici G. Chronic hypoxemia and fetal hemodynamics / G. Clerici, M.C. Spataru, G.C. Di Renzo // *Timisoara Medical Journal*. — 2009. — Vol. 59, № 2. — P. 143–147.

215. Hypoglycemia and the origin of hypoxia-induced reduction in human fetal growth / Zamudio S., Torricos T., Fik E. [et al.] // «*PloS One*» Open Access Journal. — 2010. — Vol. 5, № 1. — Режим доступа до журн. : doi:10.1371/journal.pone.0008551.

216. Folkman J. A new link in ovarian cancer angiogenesis: lysophosphatidic acid and vascular endothelial growth factor expression / J. Folkman // *Journal of the National Cancer Institute*. — 2001. — Vol. 93, № 10. — P. 734–735.

217. Vascular endothelial growth factor signaling in endothelial cell survival: a role for NFKappB / J. Grosjean, S. Kiriakidis, K. Reilly [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. — 2006. — Vol. 340 (3). — P. 984–994.

218. Cartier M.S. Fetal aortic and pulmonary artery diameters: sonographic measurements in growth-retarded fetuses / M.S. Cartier, P.M. Doubilet // *American Journal of Roentgenology*. — 1988. — № 151. — P. 991–993.

219. Pulmonary artery/aorta ratio in simple screening for fetal outflow tract abnormalities during the second trimester / S.F. Wong, C. Ward, A. Lee-Tannock [et al.] // *Ultrasound in obstetrics gynecology*. — 2007. — № 30. — P. 275–280.

220. Naeije R. Modern hemodynamic evaluation of the pulmonary circulation. Application to pulmonary arterial hypertension and embolic pulmonary hypertension / R. Naeije, D. Vizza // *Italian Heart Journal*. — 2005. — Vol. 6 (10). — P. 784–788.

221. Cardiovascular biomarkers and vascular function during childhood in the offspring of mothers with hypertensive disorders of pregnancy: findings from the Avon

Longitudinal Study of Parents and Children / *European Heart Journal*. – 2012. – № 33 (3). – P. 335–345. – Режим доступа до журн. : doi: 10.1093/eurheartj/ehr300.

222. Increased aortic intima-media thickness is related to lipid profile in newborns with intrauterine growth restriction / E. Koklu, S. Kurtoglu, M. Akcokus [et al.] // *Hormone Research*. – 2006. – № 65. – P. 269–275.

223. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction / Skilton MR., Evans N., Griffiths KA. [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365, № 9469. – P. 1484–1486.

224. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children / F. Crispi, B. Bijnens, F. Figueras [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P. 2427–2436.

225. Morphology of the internal elastic lamina in arteries from pulmonary hypertensive patients: a confocal laser microscopy study / V.D. Aiello, P.S. Gitierrez, M.J.F. Chaves [et al.] // *Modern Pathology*. – 2003. – Vol. 16 (5). – P. 411–416.

226. Chesler N.C. Measurements of mouse pulmonary artery biomechanics / N.C. Chesler // *Journal of biomechanical engineering*. – 2004. – Vol. 126. – P. 309–314.

227. Rudijanto A. The role of vascular smooth muscle cells on the pathogenesis of atherosclerosis / A. Rudijanto // *Acta Medica Indonesiana*. – 2007. – Vol. 39, № 2. – P. 86–93.

228. Morphological and functional alterations in the aorta of the chronically hypoxic fetal rat / E.A. Herrera, E.J. Camm, C.M. Cross [et al.] // *Journal of vascular research*. – 2012. – № 49. – P. 50–58.

229. Developmental programming of cardiovascular dysfunction by prenatal hypoxia and oxidative stress / D.A. Giussani, Emily J. Camm, Youguo Niu [et al.] // *PLoS ONE*. – 2012. – V. 7, I. 2: e31017. – Режим доступа до журн. : doi:10.1371/journal.pone.0031017.

230. Howell K. Chronic hypoxia causes angiogenesis in addition to remodeling in the adult rat pulmonary circulation / K. Howl, PJ. Preston, P. Mcloughlin // *The Journal of Physiology*. – 2003. – Vol. 547. – P. 133–145.

231. Effects of prenatal hypoxia on pulmonary vascular reactivity in chickens prone to pulmonary hypertension / B. Zoer, L. Kessels, A. Vereijken [et al.] // *Journal of physiology and pharmacology*. – 2009. – № 60 (1). – P. 119–130.

232. Michiels C. Endothelial cell responses to hypoxia: initiation of cascade of cellular interactions / C. Michiels, T. Arnould, J. Remacle // *Biochimica et biophysica acta*. – 2000. – Vol. 1497. – P. 1–10.

233. Falanga V. Low oxygen tension stimulates collagen synthesis and COL1A1 transcription through the action of TGF- β 1 / V. Falanga, L. Zhou, T. Yufit // *Journal of Cellular Physiology*. – 2002. – Vol. 191, Issue 1. – P. 42–50.

234. Agocha A. Hypoxia regulates basal and induced DNA synthesis and collagen type I production in human cardiac fibroblasts: effects of transforming growth factor-beta1, thyroid hormone, angiotensin II and basic fibroblast growth factor / A. Agocha, H.W. Lee, M. Eghbali-Webb // *Journal of Molecular and cellular cardiology*. – 1997. – № 29 (8). – P. 2233–2244.

235. Effect of hypoxia and carbon monoxide on collagen synthesis in cultured porcine and bovine aortic endothelium / C.I. Levene, C.P. Bartlet, C. Fornieri [et al.] // *British journal of experimental pathology*. – 1985. – № 66. – P. 399–408.

236. Collagen and elastin metabolism in hypertensive pulmonary arteries of rats / G.J. Poiani, C.A. Tozzi, S.E. Yohn [et al.] // *Circulation research*. – 1990. – № 66. – P. 968–978.

237. Hypoxia inhibits proliferation of fetal pulmonary arterial smooth muscle cells in vitro / W.E. Benitz, J.D. Coulson, D.S. Lessler [et al.] // *Pediatric Research*. – 1986. – № 20 (10). – P. 966–972.

238. Heterogenic G proteins and platelet-derived growth factor receptor – contribute to hypoxic proliferation of smooth muscle cells / M.C. Lanner, M. Raper, W.M. Pratt [et al.] // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 2005. – Vol. 33. – P. 412–419.

239. Bovine distal pulmonary arterial media is composed of a uniform population of well-differentiated smooth muscle cells with low proliferative capabilities / L. Stiebellehner, M. Frid, J. Reeves [et al.] // *The American Journal of*

Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology. – 2003. – Vol. 285. – P. L825–L828.

240. The role of 12-lipoxygenase in hypoxia-induced rat pulmonary artery smooth muscle cell proliferation / IR. Preston, NS. Hill, RR. Warburton [et al.] // The American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology. – 2006. – Vol. 290. – P. L367–L374.

241. Induction of serotonin transporter by hypoxia in pulmonary vascular smooth muscle cells relationship with the mitogenic action of serotonin / S. Eddahibi, V. Fabre, C. Boni [et al.] // Circulation Research. – 1999. – Vol. 84. – P. 329–336.

242. Excess collagen in hypertensive pulmonary arteries decreases vascular distensibility / CA. Tozzi, DL. Christiansen, GJ. Poiani [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 1994. – Vol. 149. – P. 1317–1326.

243. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System / MS. Kramer, K. Demissie, H. Yang [et al.] // JAMA. – 2000. – № 284 (7). – P. 843–849.

244. Clinical outcomes of near-term infants / ML. Wang, DJ. Dorer, MP. Fleming [et al.] // Pediatrics. – 2004. – № 114 (2). – P. 372–376.

245. Liliensiek S.J. Characterization of endothelial basement membrane nanotopography in rhesus macaque as a guide for vessel tissue engineering / S.J. Liliensiek, P. Nealey, C.J. Murphy // TISSUE ENGINEERING. – 2009. – № 9 (15). – P. 2643–2651.

246. The role of CD95 and CD95 ligand in cancer / ME. Peter, A. Hadji, AE. Murmann [et al.] // Cell Death and Differentiation. – 2015. - № 22. – P. 549–559; doi:10.1038/cdd.2015.3; published online 6 February 2015

247. Immunohistochemical study of immunological markers: HLAG, CD16, CD25, CD56 and CD68 in placenta tissues in recurrent pregnancy loss / T. Papamitsou, A. Toskas, K. Papadopoulou [et al.] // Histology and histopathology. – 2014. – № 29. – P. 1047–1055.

248. CD14+ CD16+ monocytes in coronary artery disease and their relationship to serum TNF-alpha levels / Schlitt A., Heine G.H., Blankenberg S. [et al.] // Thrombosis and haemostasis. – 2004. – № 92 (2) – P. 419–424.