

Сорокина И.В.¹, Мирошниченко М.С.¹, Иванова М.Д.²¹Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина; Миланский университет Бикокка, г. Милан, Италия

Роль эпителиально-мезенхимальной трансформации в развитии склеротических изменений в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией различной степени тяжести

For cite: *Pochki*. 2018;7(3):167-175. doi: 10.22141/2307-1257.7.3.2018.140200

Резюме. Актуальность. Преэклампсия является частым осложнением беременности. Данные литературы и результаты собственных исследований свидетельствуют о возникновении морфофункциональных изменений в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных, развивавшихся в условиях материнской преэклампсии, в частности отмечено развитие в данных органах склеротических процессов, морфогенез которых на сегодняшний день остается неизвестным. **Цель исследования:** поиск признаков эпителиально-мезенхимальной трансформации в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных, развивавшихся в условиях материнской преэклампсии, и оценка ее роли в развитии склеротических изменений в данных органах. **Материалы и методы.** Материалом исследования послужила ткань почек, мочеточников и мочевого пузыря доношенных плодов и новорожденных. Весь материал был разделен на следующие группы: I — плоды и новорожденные от матерей с физиологической беременностью; II — плоды и новорожденные от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией легкой степени тяжести; III — плоды и новорожденные от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией средней степени тяжести; IV — плоды и новорожденные от матерей, беременность которых осложнилась тяжелой преэклампсией. Проводилось иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к виментину, гладкомышечному актину, десмину, цитокератинам 18 и 19. **Результаты.** Комплексный анализ проведенных иммуногистохимических реакций с моноклональными антителами к виментину, гладкомышечному актину, десмину, цитокератинам 18 и 19 позволил выявить в почках, мочеточниках и мочевом пузыре доношенных плодов и новорожденных, развивавшихся в условиях материнской преэклампсии различной степени тяжести, признаки эпителиально-мезенхимальной трансформации, которые нарастали с увеличением возраста детей, утяжелением преэклампсии у матери и характеризовались повышением экспрессии виментина, гладкомышечного актина, десмина и снижением экспрессии цитокератинов 18 и 19. **Выводы.** В почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией различной степени тяжести, развитие склеротических изменений обусловлено процессом эпителиально-мезенхимальной трансформации, который становится более выраженным от плода к новорожденному и с утяжелением материнской преэклампсии. В патогенезе эпителиально-мезенхимальной трансформации в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных, развивавшихся в условиях материнской преэклампсии, вероятно роль хронической внутриутробной гипоксии и активизации макрофагальной системы в данных органах.

Ключевые слова: плод; новорожденный; эпителиально-мезенхимальная трансформация; почка; мочеточник; мочевой пузырь; материнская преэклампсия

Введение

Преэклампсия занимает особое место среди актуальных вопросов современной медицины и определяется как специфическое для второй половины беременности осложнение, которое диагностируется при возникновении *de novo* артериальной гипертензии (артериальное давление (АД) > 140/90 мм рт.ст.) и протеинурии (свыше 0,3 г/сут) после 20 недель беременности [1].

В настоящее время преэклампсия рассматривается как мультифакторное осложнение беременности в связи с существованием более 40 теорий, объясняющих механизм развития данного состояния [2, 3].

В мире в структуре материнской заболеваемости и смертности на протяжении последних десяти лет преэклампсия занимает третье место после кровотечений и сепсиса [4–6]. Частота преэклампсии, по данным различных ученых, составляет от 7 до 23 % и не имеет тенденции к снижению [2]. Каждый год в мире, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, около 70 000 случаев материнской заболеваемости и смертности обусловлены преэклампсией [7]. В последнее время наблюдается увеличение доли малосимптомных и атипических форм течения данного осложнения беременности [2].

Преэклампсия не только увеличивает риск неблагоприятного исхода беременности для матери, но и ведет к нарушению роста и развития плода, рождению недоношенных детей, формированию перинатальных поражений гипоксического характера различных систем ребенка, негативно влияет на состояние здоровья детей в последующие годы жизни [8]. До 18 % случаев антенатальной гибели плода обусловлено гипертензивными осложнениями беременности. Риск смерти новорожденного почти в 5 раз выше у женщин с преэклампсией, а если учитывать вместе с отслойкой плаценты, то он возрастает в 45 раз [9].

Несмотря на внедрение в акушерство и перинатологию высокотехнологичных методов исследования, средств профилактики и лечения преэклампсии, проблемы в этой области по-прежнему далеки от разрешения [8].

При развитии преэклампсии у беременной женщины почки являются одним из основных органов-мишеней, которые повреждаются в той или иной степени в 100 % случаев, поскольку через них фильтруется большое количество крови, что было показано в ходе значительного количества исследований, проведенных отечественными [6, 10] и зарубежными учеными [11, 12]. Некоторые ученые отмечают, что у женщин, которые перенесли преэклампсию, в дальнейшем формируются беременность-ассоциированные заболевания, среди которых на первом месте находится патология почек [9]. В литературе отсутствуют данные о морфофункциональных особенностях мочеточ-

ников и мочевого пузыря у женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией.

Давно известен факт о высокой вероятности повреждения одноименных органов матери и ее потомства. Данные литературы [13, 14] и результаты собственных исследований [15] свидетельствуют о возникновении морфофункциональных изменений в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных, развивавшихся в условиях материнской преэклампсии, в частности отмечено развитие в данных органах склеротических процессов, морфогенез которых на сегодняшний день остается неизвестным.

Ряд исследований доказывают роль эпителиально-мезенхимальной трансформации в развитии склероза во многих органах у взрослого человека, в том числе и в органах мочевыделительной системы, в условиях патологии [16, 17].

С учетом вышеизложенного целью настоящего исследования явился поиск признаков эпителиально-мезенхимальной трансформации в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных, развивавшихся в условиях материнской преэклампсии, и оценка ее роли в развитии склеротических изменений в вышеуказанных органах.

Материалы и методы

Материалом исследования послужила ткань почек, мочеточников и мочевого пузыря доношенных плодов и новорожденных от матерей с физиологической беременностью, а также от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией различной степени тяжести. Набор материала проводился во время вскрытий на базе Коммунального учреждения здравоохранения «Харьковский городской перинатальный центр».

В данном исследовании были сформированы следующие группы: I (группа сравнения) — плоды (n = 13) и новорожденные (n = 15) от матерей с физиологической беременностью; исследуемая группа II — плоды (n = 12) и новорожденные (n = 13) от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией легкой степени тяжести; исследуемая группа III — плоды (n = 13) и новорожденные (n = 14) от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией средней степени тяжести; исследуемая группа IV — плоды (n = 13) и новорожденные (n = 13) от матерей, беременность которых осложнилась тяжелой преэклампсией.

Иммуногистохимическое исследование проводилось в соответствии со стандартизированными протоколами с использованием моноклональных антител (МКА) к виментину (клон V9) (маркер мезенхимальных клеток), гладкомышечному актину (ГМА) (клон 1A4) и десмину (клон D33) (маркеры гладкомышечной ткани), цитокератинам 18 (клон СУ-90) и 19 (клон А53-В/А2.26) (маркеры

эпителиальных клеток). МКА к ГМА производства «ДАКО» (Дания). МКА к виментину, десмину, цитокератинам 18 и 19, система детекции UltraVision Quanto HRP, хромоген ДАБ Quanto производства Thermo Fisher Scientific (США).

Изготовленные микропрепараты изучали на микроскопе Olympus VX-41 (Япония). Использовали полуколичественную шкалу для оценки степени выраженности иммуногистохимической реакции: «-» — отрицательная, «+» — слабая, «++» — умеренная, «+++» — выраженная.

Результаты и обсуждение

В группе I при оценке иммуногистохимической реакции с МКА к виментину были выявлены виментин-положительные клетки (коричневый цвет окраски) в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных.

В почках плодов и новорожденных виментин-положительные клетки определялись в капсуле органа, где они располагались равномерно, в нефрогенной зоне и строме органа (рис. 1). В строме почек клетки фибробластического ряда, экспрессирующие виментин, характеризовались местами диффузным расположением, а местами определялось очаговое их скопление. Очаговые скопления виментин-положительных клеток отмечались преимущественно в строме мозгового слоя почек плодов и новорожденных. Кроме того, виментин экспрессировали эндотелиальные клетки сосудов стромы почек (рис. 1).

Виментин-положительные клетки также определялись в гломерулярном аппарате нефрона почек плодов и новорожденных (рис. 1). Так, виментин экспрессировали эпителиальные клетки внутреннего листка капсулы клубочков, некоторые мезангиальные клетки, эндотелиальные клетки капилляров клубочков. Интересно то, что в зрелых почечных тельцах по сравнению с незрелыми было выявлено увеличение количества клеток, экспрессирующих виментин.

В почках в вышеуказанных локализациях было отмечено возрастное увеличение количества виментин-положительных клеток, поэтому иммуногистохимическая реакция у плодов была расценена как слабая («+»), а у новорожденных — как умеренная («++»).

В мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных группы I виментин экспрессировали эндотелиальные клетки сосудов, а также клетки фибробластического ряда, которые локализовались в собственной пластинке слизистой оболочки, подслизистой основе, строме мышечной оболочки и адвентициальной оболочке. В мочеточниках и мочевом пузыре была выявлена возрастная особенность, характеризующаяся увеличением количества виментин-положительных клеток с возрастом, поэтому иммуногистохимическая реакция с данным МКА была расценена

у новорожденных как умеренная («++») и слабая («+») — у плодов.

В почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных групп II–IV экспрессия виментина отмечалась в тех же структурах, что и в группе I, характеризовалась однотипными возрастными изменениями, однако иммуногистохимическая реакция в данных группах была более выраженной и степень ее выраженности нарастала с утяжелением материнской преэклампсии. По сравнению с группой I в группах II–IV иммуногистохимическая реакция у плодов была расценена как умеренная («++»), а у новорожденных — как выраженная («+++»). При сравнении групп II–IV между собой в группе II иммуногистохимическая реакция была расценена как слабая («+»), в группе III — как умеренная («++»), в группе IV — как выраженная («+++»). Также с утяжелением материнской преэклампсии появлялась и нарастала экспрессия виментина некоторыми эпителиальными клетками наружного листка капсулы клубочков, тубулярного отдела нефронов, а также немногочисленными эпителиальными клетками, входящими в состав эпителиального пласта слизистых оболочек мочеточников и мочевого пузыря.

При постановке иммуногистохимической реакции с ГМА была выявлена экспрессия данного МКА в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных групп I–IV.

В группе I в почках ГМА равномерно экспрессировали миофибробласты, расположенные в капсуле и строме данного органа, гладкомышечные клетки сосудов стромы, мезангиальные клетки гладкомышечного типа. Миофибробласты, экспрессирующие ГМА, располагались местами диффузно, а местами образовывали скопления, которые преимущественно определялись в мозговом слое почек плодов и новорожденных. В корковом слое почек миофибробласты располагались преимущественно в нефрогенной зоне. В почках у плодов иммуногистохимическая реакция с ГМА была расценена как слабая («+»), а у новорожденных — как умеренная («++»), что было обусловлено возрастным увеличением количества гладкомышечных клеток сосудов стромы, мезангиальных клеток гладкомышечного типа, однако количество миофибробластов в строме уменьшалось.

В мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных группы I ГМА равномерно экспрессировали миофибробласты, расположенные в собственной пластинке слизистой оболочки, подслизистой основе, гладкомышечные клетки сосудов и мышечного слоя. У новорожденных иммуногистохимическая реакция была оценена как умеренная («++»), а у плодов — как слабая («+»), что также было обусловлено возрастным увеличением количества гладкомышечных клеток сосу-

дов и мышечного слоя на фоне уменьшения количества миофибробластов.

В группах II–IV были выявлены определенные особенности экспрессии ГМА в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожден-

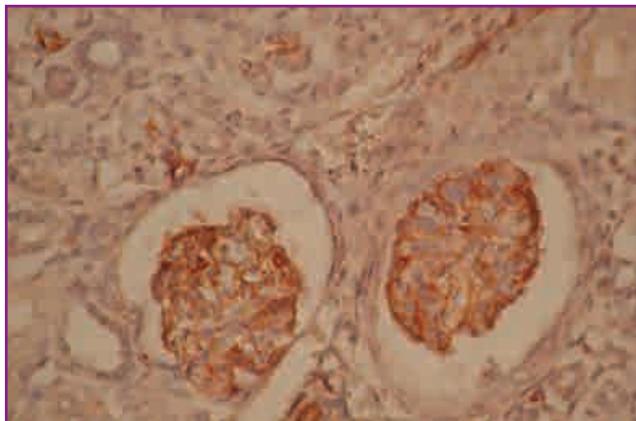


Рисунок 1. Почка новорожденного группы I. Виментин-положительные клетки в гломерулярном аппарате нефрона, в строме и сосудах. Иммуногистохимическая реакция с МКА к виментину, × 400

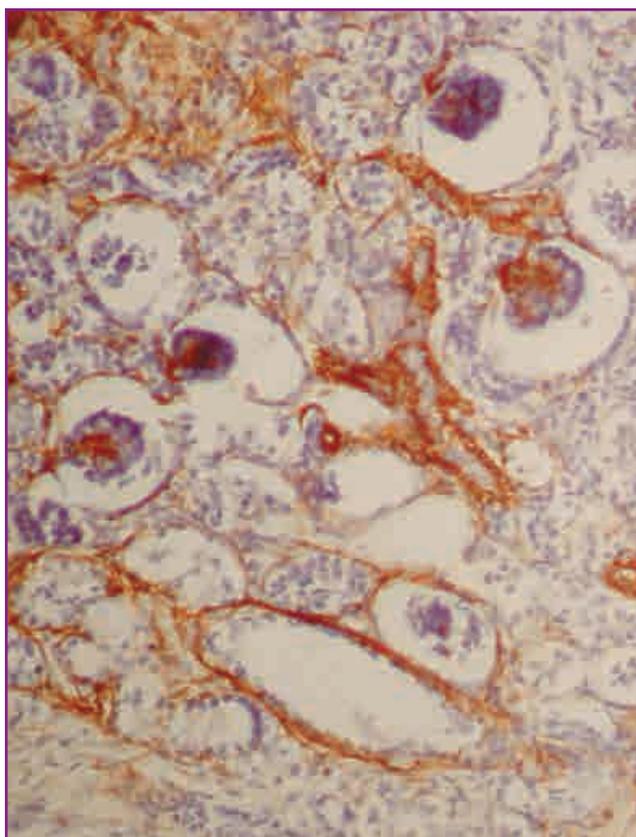


Рисунок 2. Почка новорожденного группы III. Экспрессия ГМА эпителиальными клетками наружного листка капсулы Боумена, мезангиальными клетками гладкомышечного типа, гладкомышечными клетками сосудов стромы и миофибробластами. Иммуногистохимическая реакция с МКА к ГМА, × 200

ных. В почках ГМА экспрессировали в клубочке немногочисленные эпителиальные клетки наружного листка капсулы Боумена, мезангиальные клетки гладкомышечного типа, гладкомышечные клетки сосудов стромы, а также расположенные в строме органа миофибробласты (рис. 2). Миофибробласты располагались как диффузно, так и очагово, образуя скопления клеток, причем очаговое расположение данных клеток было одинаково выраженным в корковом и мозговом слоях почек. В группе III и особенно в группе IV в тубулярном аппарате нефронов появлялись эпителиальные клетки, экспрессирующие ГМА. С возрастом количество клеток, экспрессирующих ГМА, увеличивалось. По сравнению с группой I в группах II–IV иммуногистохимическая реакция была расценена у плодов как умеренная («++»),

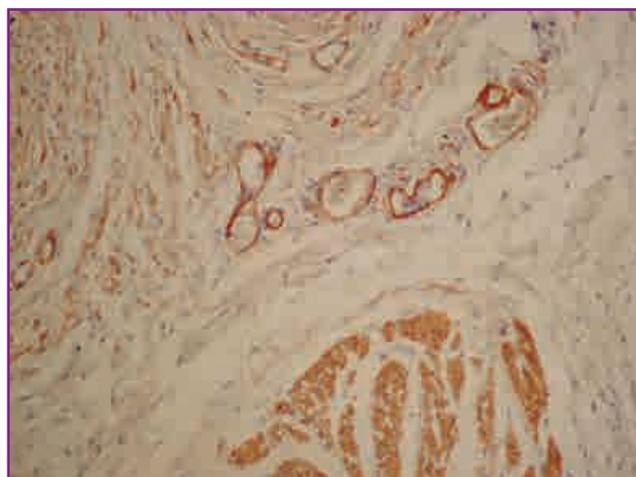


Рисунок 3. Мочеточник плода группы II. Экспрессия ГМА миофибробластами, гладкомышечными клетками сосудов и мышечного слоя. Иммуногистохимическая реакция с МКА к ГМА, × 200

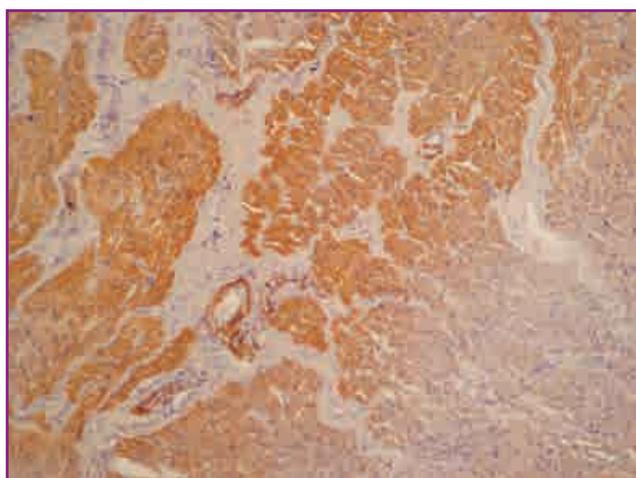


Рисунок 4. Мочевой пузырь плода группы III. Неравномерная экспрессия ГМА гладкомышечными клетками мышечного слоя. Иммуногистохимическая реакция с МКА к ГМА, × 200

а у новорожденных — как выраженная («+++»). При анализе степени выраженности иммуногистохимической реакции среди групп II–IV в группе II она была расценена как слабая («+»), в группе III — как умеренная («++»), в группе IV — как выраженная («+++»).

В мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных ГМА экспрессировали некоторые эпителиальные клетки, входящие в состав эпителиального пласта слизистых оболочек, миофибробласты, расположенные в собственной пластинке слизистой оболочки, подслизистой основе, гладкомышечные клетки сосудов и мышечного слоя (рис. 3). С возрастом количество клеток, экспрессирующих ГМА, как и в почках, увеличивалось. Иммуногистохимическая реакция в данных органах в группах II–IV была более выраженной по сравнению с группой I, поэтому у новорожденных она была расценена как выраженная («+++»), а у плодов — как умеренная («++»). При сравнении выраженности данной реакции среди групп II–IV в группе II она была расценена как слабая («+»), в группе III — как умеренная («++»), в группе IV — как выраженная («+++»).

Интересно то, что в мышечном слое данных органов была выявлена гетерогенность экспрессии ГМА гладкомышечными клетками (рис. 4). Так, были выявлены гладкомышечные клетки, которые местами хорошо экспрессировали вышеуказанное МКА, а местами — умеренно либо слабо. Выявленная гетерогенность экспрессии ГМА в мышечном слое мочеточников и мочевого пузыря плодов и новорожденных обусловлена развитием в данном слое дистрофических, ишемических и некротических изменений, что было отмечено нами в ранее проведенных исследованиях [18, 19].

В почках (рис. 5), мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных групп I–IV при анализе иммуногистохимической реакции с МКА к десмину было отмечено, что данное МКА, во-первых, экспрессируется в тех же структурах, что и ГМА; во-вторых, характеризуется схожими с ГМА изменениями степени выраженности иммуногистохимической реакции с возрастом, в группах II–IV по сравнению с группой I, а также с увеличением степени тяжести материнской преэклампсии; в-третьих, в группах II–IV начинает экспрессироваться в местах, где ГМА не определяется (в почках в эпителии канальцев и наружного листка капсулы клубочков, в мочеточниках и мочевом пузыре в эпителиальных клетках, входящих в состав эпителиального пласта слизистых оболочек).

Выявленная нами экспрессия десмина в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных групп II–IV в местах, где ГМА не определяется, обусловлена тем, что десмин является эволюционно более ранним гладкомышечным маркером по сравнению с ГМА [16].

Известно, что эпителиальные клетки различных отделов канальцевой системы нефрона экспрессируют разные молекулярные формы цитокератина, поэтому в данном исследовании мы использовали цитокератин 18 и 19. Анализируя иммуногистохимические реакции с цитокератинами в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных групп I–IV, было отмечено, что цитокератин 19 в почках экспрессируется эпителиальными клетками дистальных канальцев, петель Генле и собирательных трубочек (рис. 6), а в мочеточниках и мочевом пузыре — переходным эпителием слизистых оболочек. Цитокератин 18 экспрессируется в почках эпители-

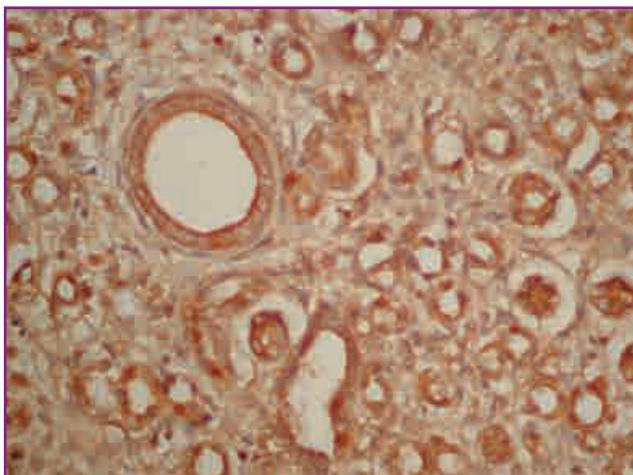


Рисунок 5. Почка новорожденного группы IV. Экспрессия десмина гладкомышечными клетками сосудов стромы, миофибробластами, эпителием канальцев. Иммуногистохимическая реакция с МКА к десмину, × 400

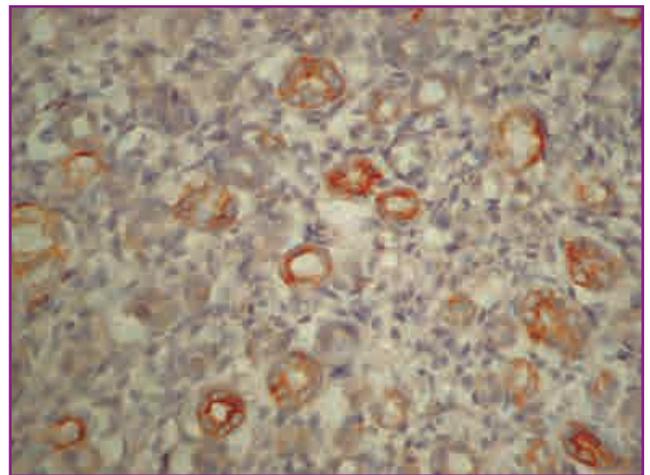


Рисунок 6. Почка новорожденного группы IV. Экспрессия цитокератина 19 эпителием канальцев. Иммуногистохимическая реакция с МКА к цитокератину 19, × 400

альными клетками проксимальных и дистальных канальцев, нисходящих и восходящих тонких канальцев, собирательных трубочек, а в мочеточниках и мочевом пузыре — переходным эпителием слизистых оболочек.

В группе I было выявлено возрастное увеличение степени выраженности иммуногистохимической реакции с цитокератином 18 и 19, поэтому у плодов она была расценена как умеренная («++»), а у новорожденных — как выраженная («+++»). В группах II–IV также было выявлено возрастное увеличение степени выраженности иммуногистохимической реакции с цитокератином 18 и 19, однако по сравнению с группой I данная реакция была менее выраженной, поэтому у новорожденных она была расценена как умеренная («++»), а у плодов — как слабая («+»). Анализируя степень выраженности данной реакции в группах II–IV, было отмечено местами умеренное, а местами — выраженное ее снижение с утяжелением материнской преэклампсии, поэтому в группе II она была расценена как выраженная («+++»), в группе III — как умеренная («++»), в группе IV — как слабая («+») (рис. 6). Интересно то, что в почках плодов и новорожденных групп II–IV снижение экспрессии цитокератинов 18 и 19 определялось не только в эпителии канальцев с дистрофическими и некротическими изменениями, но и в местах неповрежденного эпителия.

Комплексный анализ проведенных иммуногистохимических реакций с МКА к виментину, ГМА, десмину, цитокератинам 18 и 19 позволил выявить в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных, развивавшихся в условиях материнской преэклампсии различной степени тяжести, признаки эпителиально-мезенхимальной трансформации, под которой понимают процесс утраты клетками эпителиального фенотипа и приобретение мезенхимального фенотипа [20].

В настоящее время ключевыми эффекторными клетками в развитии склероза в любом органе признаны миофибробласты [21], продуцирующие ряд ключевых компонентов внеклеточного матрикса, к которым относятся коллагены I, III, V, VII типов. Доказана возможность продукции миофибробластами также компонентов базальной мембраны — коллагена IV типа и ламинина. Кроме того, данная линия клеток продуцирует широкий спектр сульфатированных протеогликанов матрикса и базальной мембраны (в частности, декорин, перлекан и нидоген), влияющих на пролиферативные и миграционные способности клеток соединительной ткани и эпителия. Важным продуктом секреции миофибробластов являются фибронектин и тенасцин С. Помимо компонентов внеклеточного матрикса, миофибробласты продуцируют также множество металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, играющих существен-

ную роль в ремоделировании матрикса, регуляции миграционной активности клеток [19, 22].

В нашем исследовании в органах мочевыделительной системы плодов и новорожденных от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией различной степени тяжести, было отмечено увеличение количества миофибробластов с нарастанием материнской преэклампсии, что происходило как из резидентных фибробластов, так и в результате эпителиально-мезенхимальной трансформации.

В ходе проведенного исследования было установлено, что эпителиально-мезенхимальная трансформация в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных становилась более выраженной с утяжелением материнской преэклампсии, и это в результате приводило к развитию и нарастанию склеротических изменений в вышеуказанных органах, что было отмечено в проведенных нами ранее исследованиях [15].

Основными иницирующими факторами, запускающими программу эпителиально-мезенхимальной трансформации, являются факторы роста и цитокины, кислородный стресс и активные формы кислорода, гипоксия, механический стресс, компоненты внеклеточного матрикса, в том числе образующиеся при его деградации продукты конечного гликозилирования, микробные патогены [20].

В проведенном исследовании индуцирующим фактором, запускающим процесс эпителиально-мезенхимальной трансформации в органах мочевыделительной системы плодов и новорожденных, с нашей точки зрения, является хроническая внутриутробная гипоксия, которая возникает в связи с развитием хронической плацентарной недостаточности у женщин, беременность которых осложняется преэклампсией [23]. Гипоксия, как известно, может вызывать эпителиально-мезенхимальную трансформацию посредством индукции Snail, но Snail не специфичен для гипоксии, и другие основные гены, задействованные в данном процессе, каждый отдельно, могут быть индуцированы гипоксией [24].

Трансформирующий фактор роста β (TGF- β) — наиболее сильный индуктор эпителиально-мезенхимальной трансформации. Источником TGF- β являются, как известно, преимущественно моноциты и макрофаги, содержащие его постоянно, но секретирующие только при активации [25]. Учитывая, что в проведенных нами ранее исследованиях было установлено, что преэклампсия легкой степени тяжести, средней степени тяжести, а также тяжелая преэклампсия приводят к чрезмерной активации макрофагальной системы, Т-клеточного и В-клеточного иммунитета в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных, что проявляется увеличением абсолютного количества CD 3,

CD 20, CD 68 клеток [26], возможно, в данных органах процесс развития эпителиально-мезенхимальной трансформации обусловлен не только за счет действия гипоксического фактора, но и активизации макрофагальной системы, в результате чего продуцируется TGF- β . В модели фиброза почек, воспроизводимой на мышах, было установлено, что TGF- β является мощным индуктором Snail, транскрипционного фактора, который, в свою очередь, запускает эпителиально-мезенхимальную трансформацию [27].

Выводы

1. В почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией различной степени тяжести, развитие склеротических изменений обусловлено процессом эпителиально-мезенхимальной трансформации, который становится более выраженным от плода к новорожденному и с утяжелением материнской преэклампсии.

2. В патогенезе эпителиально-мезенхимальной трансформации в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных, развивавшихся в условиях материнской преэклампсии, вероятно роль хронической внутриутробной гипоксии и активизации макрофагальной системы в данных органах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Рецензенты: проф. Дядык Е.А., проф. Шерстюк С.А.

References

1. Veropotvelyan PN, Veropotvelyan NP, Smorodskaya EP. Modern approaches to diagnostics of preeclampsia. *Health of woman.* 2013;(84):79-84. (in Russian).
2. Tskhai VB, Yametova NM, Domracheva MYa. Current concepts in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Hepatobiliary system functional disorders in pregnant women. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya.* 2017;11(1):49-55. (in Russian).
3. Craici IM, Wagner SJ, Weissgerber TL, Grande JP, Garovic VD. Advances in the pathophysiology of pre-eclampsia and related podocyte injury. *Kidney Int.* 2014 Aug;86(2):275-85. doi: 10.1038/ki.2014.17.
4. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from pre-eclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012 Feb;36(1):56-9. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.011.
5. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global cause of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014 Jun;2(6):e323-33. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
6. Veropotvelyan PN, Tsekhmistrenko IS, Veropotvelyan NP. The modern view of the practicing physician in the pathogenesis of renal damage in preeclampsia. *Health of woman.* 2016;(111):67-72. (in Russian).
7. Yi Y, Jing J, Gang Z, et al. Potential risk factor of pre-eclampsia among healthy Chinese women: a retrospective case control study. *Biomedical Research.* 2017;28(3):1183-1188.
8. Perfilova VN, Mikhailova LI, Tyurenkov IN. Consequences of gestosis (preeclampsia). *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii.* 2014;59(2):13-18. (in Russian).
9. Kon'kov DG, Tytarenko NV, Kukuruza IL. Preeclampsia and eclampsia: in focus -infusion therapy. *Zdorov'ja Ukrainy. Ginekologija, Akusherstvo, Reproduktologija.* 2016;(21):46-47. (in Ukrainian).
10. Sidorova IS, Milovanov AP, Nikitina NA, Rzaeva AA. Path morphological changes in the kidney in severe preeclampsia. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2014;14(1):4-9. (in Russian).
11. Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Aug;18(8):2281-4. doi: 10.1681/ASN.2007020255.
12. Munkhaugen J, Vikse BE. New aspects of pre-eclampsia: lessons for the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Oct;24(10):2964-7. doi: 10.1093/ndt/gfp341.
13. Panakhova NF, Gasanov SSh, Akhundova AA, Aleskerova SM, Polukhova AA. Functional characterization of the kidneys of preterm infants born to mothers with preeclampsia. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii.* 2014;59(3):57-62. (in Russian).
14. Naumova OV. Morfofunktsional'noe sostoyanie почек плодов от матери с поздним гестозом, сахарным диабетом I типа и хроническим гломерулонефритом в условиях Харьковской области. *Diss. kand. med. [Morphofunctional state of kidneys of fetuses from mothers with late gestosis, type I diabetes and chronic glomerulonephritis in conditions of the Kharkiv region. PhD diss.].* Kharkiv; 1999. 16 p. (in Russian).
15. Sorokina IV, Myroshnychenko MS, Kapustnyk NV, Khamova TO, Dehtiarova OV, Danylchenko SI. Morphological characteristics of kidneys connective tissue of mature fetuses and newborns from mothers, whose pregnancy was complicated by preeclampsia of varying degrees of severity. *Wiad Lek.* 2018;71(3 pt 1):579-587. (in Russian).
16. Monogarova NE, Vasilenko IV. The role of epithelial-mesenchymal transformation (EMT) in the idiopathic fibrosing alveolitis pathogenesis (ordinary interstitial pneumonia). *Pathologia.* 2010;7(1):80-83. (in Russian).
17. Djadyk OO, Ivanova MD, Hmara OV, et al. Epithelial-mesenchymal transdifferentiation in the development of interstitial fibrosis in various forms of glomerulonephritis. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine.* 2009;(12):16. (in Ukrainian).
18. Myroshnychenko MS. Pathohistological features of the heart and urinary system organs in fetuses and newborns with intrauterine growth retardation. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis.* 2013;(39 Suppl 1):77-81. (in Russian).
19. Sorokina IV, Myroshnychenko MS, Korneyko IV. The features of smooth muscle actin expression in the kidneys, ureters and bladder of the newborns exposed to chronic intrauterine, acute postnatal and mixed hypoxia. *New Armenian Medical Journal.* 2017;11(2):33-39.
20. Pasechnik DG. The role of epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of chronic kidney disease and re-

nal cell carcinoma (problems and prospects). *Scientific Herald of International Humanitarian University*. 2014;(6):30-33. (in Russian).

21. Khorinko AV, Amarantov DG, Kosareva PV. The role of the disorders of cell matrix interactions in the pathogenesis of pulmonary fibrosis progression. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2016;5(3):84-89. (in Russian).

22. Barinov EF, Sulayeva ON. Gastrointestinal myofibroblasts: role in regulation of physiological activity and repair of gastro-intestinal tract. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2010;20(3):9-18. (in Russian).

23. Ivanov II, Cheripco MV, Kosolapova NV, Prochan EN. Preeclampsia: speciality of pathogenesis and therapeutic tactics. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2012;15(58):273-286. (in Russian).

24. Galichon P, Hertig A. Epithelial to mesenchymal transition as a biomarker in renal fibrosis: are we ready for the bedside? *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2011 Apr 6;4:11. doi: 10.1186/1755-1536-4-11.

25. Moskalev AV, Rudoy AS, Apchel AV, Zueva VO, Kazimova OE. Features of biology of transforming growth factor and immunopathology. *Vestnik Rossiiskoi voenno-medit-sinskoii akademii*. 2016;(54):206-216. (in Russian).

26. Sorokina I, Myroshnychenko M, Sherstiuk S, Zubova Y, Nakonechna S, Panov S. The morphological picture of local immune responses in the kidneys, ureters and bladder of the fetuses and newborns, who developed in conditions of maternal preeclampsia. *Georgian Med News*. 2018 Feb;(275):123-132.

27. Potapov VE, Sinelnik EA, Akimenko MA, et al. Current understanding of the role of epithelial-mesenchymal transition in the progression of chronic kidney disease. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016;(161):104-109. (in Russian).

Получено 26.04.2018 ■

Сорокіна І.В.¹, Мирошніченко М.С.¹, Іванова М.Д.²

¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна; Міланський університет Бікокка, м. Мілан, Італія

Роль епітеліально-мезенхімальної трансформації в розвитку склеротичних змін у нирках, сечоводах і сечовому міхурі плодів і новонароджених від матерів, вагітність яких ускладнилася преєклампсією різного ступеня тяжкості

Резюме. Актуальність. Преєклампсія є частим ускладненням вагітності. Дані літератури та результати власних досліджень свідчать про виникнення морфофункціональних змін у нирках, сечоводах і сечовому міхурі плодів і новонароджених, які розвивалися в умовах материнської преєклампсії, зокрема відзначено розвиток у даних органах склеротичних процесів, морфогенез яких на сьогодні залишається невідомим. **Мета дослідження:** пошук ознак епітеліально-мезенхімальної трансформації в нирках, сечоводах і сечовому міхурі плодів і новонароджених, які розвивалися в умовах материнської преєклампсії, і оцінка її ролі в розвитку склеротичних змін в даних органах. **Матеріали та методи.** Матеріалом дослідження була тканина нирок, сечоводів і сечового міхура доношених плодів і новонароджених. Весь матеріал був розділений на наступні групи: I — плоди та новонароджені від матерів із фізіологічною вагітністю; II — плоди та новонароджені від матерів, вагітність яких ускладнилася преєклампсією легкого ступеня тяжкості; III — плоди та новонароджені від матерів, вагітність яких ускладнилася преєклампсією середнього ступеня тяжкості; IV — плоди та новонароджені від матерів, вагітність яких ускладнилася тяжкою преєклампсією. Проводилося імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами до віментину, гладеньком'язового актину, десміну, цитокератинів 18 та 19. **Результати.** Комплексний аналіз проведе-

них імуногістохімічних реакцій з моноклональними антитілами до віментину, гладеньком'язового актину, десміну, цитокератинів 18 та 19 дозволив виявити в нирках, сечоводах і сечовому міхурі доношених плодів і новонароджених, які розвивалися в умовах материнської преєклампсії різного ступеня тяжкості, ознаки епітеліально-мезенхімальної трансформації, які наростали зі збільшенням віку дітей, ступеня тяжкості преєклампсії у матері та характеризувалися підвищенням експресії віментину, гладеньком'язового актину, десміну і зниженням експресії цитокератинів 18 та 19. **Висновки.** У нирках, сечоводах і сечовому міхурі плодів і новонароджених від матерів, вагітність яких ускладнилася преєклампсією різного ступеня тяжкості, розвиток склеротичних змін обумовлений процесом епітеліально-мезенхімальної трансформації, який становиться більш вираженим від плода до новонародженого і зі збільшенням ступеня тяжкості материнської преєклампсії. У патогенезі епітеліально-мезенхімальної трансформації в нирках, сечоводах і сечовому міхурі плодів і новонароджених, які розвивалися в умовах материнської преєклампсії, імовірна роль хронічної внутрішньоутробної гіпоксії та активізації макрофагальної системи в даних органах.

Ключові слова: плід; новонароджений; епітеліально-мезенхімальна трансформація; нирка; сечовід; сечовий міхур; материнська преєклампсія

I.V. Sorokina¹, M.S. Myroshnychenko¹, M.D. Ivanova²

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; University of Milano-Bicocca, Milano, Italy

The role of epithelial-mesenchymal transition in sclerotic changes in the kidneys, ureters and bladder of fetuses and newborns from mothers, whose pregnancy was complicated by preeclampsia of varying severity

Abstract. Background. Preeclampsia is a frequent complication of pregnancy. The literature data and the results of our own studies indicate the development of morphofunctional changes in the kidneys, ureters and bladder of fetuses and newborns that developed under maternal preeclampsia, in particular, sclerotic processes in these organs, morphogenesis of which is currently unknown. The purpose of the study was to search for the signs of epithelial-mesenchymal transition in the kidneys, ureters and bladder of fetuses and newborns, which developed under the conditions of maternal preeclampsia, and to evaluate its role in the development of sclerotic changes in these organs. **Materials and methods.** Study materials were the tissues of the kidneys, ureters and bladder of full-term fetuses and newborns. All materials were divided into the following groups: I — fetuses and newborns from mothers with physiological pregnancy; II — fetuses and newborns from mothers, whose pregnancy was complicated by mild preeclampsia; III — fetuses and newborns from mothers, whose pregnancy was complicated by moderate preeclampsia; IV — fetuses and newborns from mothers, whose pregnancy was complicated by severe preeclampsia. An immunohistochemical study was performed with monoclonal antibodies to vimentin, smooth muscle actin, desmin, cytokeratins 18 and 19.

Results. A comprehensive analysis of the immunohistochemical reactions with monoclonal antibodies to vimentin, smooth muscle actin, desmin, cytokeratins 18 and 19 allowed to reveal in the kidneys, ureters and bladder of fetuses and newborns developed under the conditions of maternal preeclampsia of varying severity the signs of epithelial-mesenchymal transition, which increased with the increasing age of the child, aggravation of maternal preeclampsia. Epithelial-mesenchymal transition was characterized by increased expression of vimentin, smooth muscle actin, desmin and decreased expression of cytokeratins 18 and 19. **Conclusions.** In the kidneys, ureters and bladder of fetuses and newborns from mothers, whose pregnancy was complicated by preeclampsia of varying severity, the sclerotic changes are caused by the process of epithelial-mesenchymal transition, which becomes more significant from fetus to newborn and with the increasing severity of maternal preeclampsia. Chronic intrauterine hypoxia and activation of the macrophage system in these organs may influence the pathogenesis of epithelial-mesenchymal transition in the kidneys, ureters and bladder of fetuses and newborns developing under maternal preeclampsia.

Keywords: fetus; newborn; epithelial-mesenchymal transition; kidney; ureter; bladder; maternal preeclampsia