

УДК 576.3:615.37: 576.8.97+615.37

РОЛЬ БИОАКТИВНЫХ ПОЛИПЕПТИДОВ В РАЗВИТИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ УГРОЗЕ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Лигидова А.Т., Некрасова М.Г., Друккер Н.А., Погорелова Т.Н., Крукиер И.И.

ФГБУ НИИ акушерства и педиатрии Минздрава России; г. Ростов-на-Дону, Россия (344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43) biochem@niiar.ru

Представлены результаты иммуноферментного анализа содержания биоактивных полипептидов в сыворотке крови женщин с физиологической беременностью и осложнившейся угрозой прерывания в I триместре, а также при преждевременных родах. Выявлены достоверные отличия в продукции активина А, гликоделина А, селектина-Е и сосудисто-эндотелиального фактора роста-А (СЭФР-А) как при угрозе прерывания беременности, так и при преждевременных родах на фоне плацентарной недостаточности относительно контрольных показателей. Обсуждаются причины установленных молекулярных изменений и возможные механизмы их влияния на развитие плацентарной недостаточности и преждевременное прерывание гестации.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности, преждевременные роды, биоактивные полипептиды.

ROLE OF BIOACTIVE POLYPEPTIDES IN THREAT OF PLACENTAL INSUFFICIENCY IN THREATENED MISCARRIAGE AND PREMATURE LABOR

Ligidova A.T., Nekrasova, M.G., Drukker N.A., Pogorelova T.N., Krukier I.I.

FGSFO Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of the Health Ministry of Russian Federation, Rostov-on-Don Russia (344012, Rostov-on-Don, street Mechnikov, 43) biochem@niiar.ru

The results of ELISA of the content of bioactive polypeptides in the serum of women with physiological pregnancy and complicated by threat of termination of pregnancy in I trimester and preterm delivery are presented. The significant differences revealed in the production of activin A, glycodelin A, E selectin and vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) as in threat of termination of pregnancy, as preterm labor on the background of placental insufficiency relative to benchmarks. The reasons of established molecular changes and possible mechanisms of their influence on the development of placental insufficiency and premature termination of gestation are discussed.

Key words: placental insufficiency, threatened miscarriage, premature labor, bioactive polypeptides.

Преждевременные роды, являющиеся одной из важных проблем современного акушерства, во многом обуславливают перинатальную заболеваемость и смертность [4]. Более 70 % случаев перинатальной смертности связано именно с преждевременными родами, представляющими собой проявление комплекса нарушений, как со стороны матери, так и со стороны плода. В их возникновении играют роль многие факторы, в том числе отягощённый репродуктивный анамнез, инфекции, активация иммунной системы, преждевременный разрыв плодных оболочек, недостаточность шейки матки [1,6]. К числу причин преждевременных родов любой этиологии относится также нарушение сократительной активности миометрия [9]. Применительно к преждевременным родам современные методы коррекции

сократительной активности миометрия наиболее эффективно используются не на стадии начавшихся родов, а в период подготовки к ним. Важной причиной самопроизвольного прерывания беременности является плацентарная недостаточность (ПН), развивающаяся в результате отклонений в нормальном течении метаболических реакций плаценты и нарушения механизмов их регуляции [3]. Принимая во внимание современные представления о механизмах инициации родовой деятельности, можно полагать, что роды являются конечным этапом процесса, который начинается на уровне плацентарного комплекса (первичный этап отторжения аллотрансплантата). В настоящее время эта патология рассматривается как важнейшая общемедицинская и социальная проблема, находящаяся под постоянным вниманием ведущих научных школ мира.

Известно, что плацента является органом с активными пептид-синтезирующими системами, обеспечивающими, в частности, экспрессию поли-пептидов: активина А, гликоделина А, Е-селектина – важнейших факторов формирования плаценты и имплантации эмбриона [10]. Существенную роль в обеспечении ангиогенеза, необходимого для развития плаценты, играет сосудисто-эндотелиальный фактор роста А (СЭФР-А) – полипептид, способствующий росту сосудов [2,7].

Изучение названных полипептидов у женщин с ПН, сопровождающейся преждевременным прерыванием беременности, позволит глубже понять механизмы развития этой патологии.

В связи с вышеизложенным, целью настоящей работы явилось изучение содержания активина А, гликоделина А, Е-селектина и СЭФР-А в сыворотке крови у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре и при преждевременных родах на фоне ПН.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 97 женщин, подписавших информированное согласие на проведение обследования и лечения, объем которых одобрен Локальным Этическим Комитетом. По окончании беременности они были разделены на 3 группы. Контрольную группу (I группа) составили 34 женщины, беременность и роды у которых протекали без осложнений и закончились рождением доношенного ребенка. Во вторую группу вошли 37 пациенток с угрозой прерывания беременности в 8–12 недель, доносивших беременность. III группа обследованных представлена 26 женщинами с преждевременными родами в 34–36 недель на фоне ПН.

Диагноз плацентарной недостаточности был поставлен на основании комплексного динамического обследования. Критериями при постановке диагноза служили выявление анамнестических факторов риска: снижение фето- и маточно-плацентарного кровотока при доплерометрии, обнаружение признаков гипоксии плода при проведении кардиотокографии. При проведении функциональных и лабораторных исследований использовали

ультразвуковой аппарат «Toshiba SSA-340A» (Япония), фетальный кардиомонитор с компьютерной обработкой Oxford Sonicaid Team Duo (США), анализатор Humalyzer 2000 human (Германия).

Данные пациентки находились на неоднократном стационарном лечении. Средний возраст женщин в контрольной группе составил $24,86 \pm 5,17$, во второй – $24,12 \pm 5,07$, в третьей – $24,52 \pm 4,97$. 8 пациенток контрольной группы (23,5 %) были первобеременными, 26 (76,5 %) повторнобеременными. Во второй группе из 37 пациенток 15 (40,5 %) были первобеременными, а 22 (59,5 %) – повторнобеременными. В третьей группе – 11 пациенток (42,3 %) первобеременные и 15 (57,7 %) – повторнобеременные. У женщин II и III групп преобладали заболевания мочевыделительной системы в 31,74 % случаев (хронический пиелонефрит и гестационный пиелонефрит у 9 (24,3 %) и 11 (42,3 %) женщин соответственно). В контрольной группе эти заболевания выявлены у 4 и 1 женщины соответственно. Среди патологии эндокринной системы у 6 (16,2 %) женщин II группы и 8 (30,7 %) – III группы отмечено ожирение I–II степени. В контрольной группе беременных данная патология отсутствовала.

У всех женщин в сыворотке крови определяли концентрацию полипептидов иммуноферментным методом: активина А – наборами фирмы DSL (США), Е селектина – наборами фирмы Bender MedSystems (Европа), гликоделина А – наборами фирмы Bioserv Diagnostics (Германия), СЭФР-А – наборами фирмы Biosource (США). Исследование проводили в соответствии с протоколами фирм разработчиков.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1, фирмы StatSoft. Inc.). Рассчитывали дескриптивные статистики – медиана, 1-й и 3-й квартили (Me; 25,75 %). Статистическую значимость различий между сравниваемыми группами использовали критерий Стьюдента (t-критерий). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что при угрозе прерывания беременности в I триместре имеет место нарушение в балансе изученных биоактивных соединений.

Таблица

Содержание биоактивных полипептидов (в нг/мл) в сыворотке крови у женщин при угрозе прерывания беременности и преждевременных родах

	Физиологическая беременность		Осложненная беременность	
	8-12 недель	34-36 недель	угроза прерывания 8-12 недель	Преждевременные роды 34-36 недель.
Е-селектин				
1 квартиль	26,35	28,00	31,15	34,65
Медиана	33,85	36,82	46,65*	63,14*
3 квартиль	54,00	67,30	66,25	87,20
Гликоделин А				
1 квартиль	108,30	121,40	97,80	92,15
Медиана	128,75	176,51	111,68*	120,43*
3 квартиль	162,85	183,25	137,50	147,14
Активин А				
1 квартиль	0,54	0,72	0,62	0,68
Медиана	1,32	1,86	1,05*	1,18*
3 квартиль	2,40	2,77	1,40	1,50
СЭФР А				
1 квартиль	3,45	3,88	34,40	37,15
Медиана	7,59	8,05	40,40*	47,37*
3 квартиль	16,85	17,50	47,87	50,02

* - отличия достоверны относительно физиологических показателей ($p < 0,05$).

Содержание Е-селектина, обеспечивающего эндovasкулярную инвазию во время ранней гестации [8], в сыворотке крови женщин II группы было выше аналогичной физиологической величины на 37,8 % ($p < 0,01$). Для гликоделина А, осуществляющего локальное подавление иммунного ответа матери на развивающийся эмбрион, характерна обратная динамика: его содержание снижено на 13,3 % ($p < 0,05$). Уровень активина А, являющегося важнейшим фактором развития плаценты и децидуализации в раннем эмбриональном периоде, ниже контрольного показателя на 20,5 % ($p < 0,01$). Что касается СЭФР-А, экспрессия которого усиливается в условиях кислородной недостаточности (низкого pO_2), то его содержание при угрозе прерывания беременности было повышено в 5 раз ($p < 0,001$).

Выявленные изменения уже на ранних стадиях гестации, очевидно, играют важную роль в нарушении процессов плацентации с последующим развитием ПН.

У женщин III группы, беременность которых осложнилась преждевременными родами на фоне ПН, степень изменения продукции биорегуляторных полипептидов, ещё более выражена. Содержание Е-селектина в сыворотке крови пациенток данной группы в III триместре превышало таковое в контрольной группе на 71,5 ($p < 0,01$). Увеличение уровня Е

селектина обусловлено, очевидно, активацией его продукции, контролируемой провоспалительными цитокинами, содержание которых у этого контингента беременных повышено. Е-селектин является одним из факторов, определяющих функцию эндотелиальных клеток, и, следовательно, влияющих на состояние кровеносной системы плаценты.

У наблюдаемых пациенток нами обнаружено снижение уровня гликоделина А на 31,8 % ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными величинами. Уменьшение содержания этого внутриклеточного регулятора, синтезирующегося в децидуальной части плаценты, является признаком преждевременного прерывания беременности [9]. Следует подчеркнуть, что в физиологических концентрациях гликоделин А обладает мощной иммуно-супрессивной активностью [5], в связи с чем снижение его количества может сопровождаться изменением иммунных взаимоотношений между матерью и плодом. Одновременно у женщин с ПН, беременность которых закончилась преждевременными родами, выявлено также снижение на 37 % содержания еще одного полипептида, активно вырабатываемого плацентой и фетальными оболочками – активина А. Изменение уровня СЭФР-А у женщин III группы имеет ту же направленность, что и во II группе, однако, степень его ещё более выражена: он почти в 6 раз превышает физиологическую величину.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о разнонаправленных изменениях продукции изученных биоактивных полипептидов уже в I триместре осложнённой беременности. Учитывая важную роль Е-селектина, активина А, гликоделина А, СЭФР-А в процессах инвазии трофобласта, развитии плаценты, её сосудистой системы, подавлении иммуносупрессорной активности, можно полагать, что их дисбаланс при угрозе прерывания беременности имеет несомненное значение в формировании плацентарной недостаточности, которая в этот период, по-видимому, имеет компенсированный или субкомпенсированный характер. Преждевременная родовая деятельность в 34–36 недель, очевидно, развивается на фоне декомпенсированной формы ПН, верифицированной после родов.

Показатели активина А, гликоделина А, Е-селектина в сыворотке крови могут служить информативными тестами для раннего выявления пациенток с угрозой прерывания беременности.

Список литературы

1. Айламазян Э.К., Павлов О.В., Сельков С.А. Роль иммунной системы фетоплацентарного комплекса в механизмах преждевременного прерывания беременности // Акуш. гинекол. – 2004. – N2. – С. 9-11.
2. Погорелова Т.Н., Орлов В.И., Друккер Н.А. Молекулярные аспекты плацентарной недостаточности. – Р/н/Д.: Изд-во Ростовского ун-та, 1997. – 174 с.

3. Радзинский В.Е., Смалько П.Я. Биохимия плацентарной недостаточности. – М.: Медицина, 2002. – 165 с.
4. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребёнок. – М.: Гэотар-медицина, 2006. – С. 192-206.
5. Тетруашвили Н.К., Сухих Г.Т. Роль цитокинов в невынашивании беременности // V Росс. форум «Мать и дитя». – М., 2003. – С. 231-232.
6. Щербаков В.И., Еремеева Л.И. Преждевременные роды и новые стратегии их коррекции: обзор литературы // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – №3 (131). – С. 38-44.
7. Lyall F., Young L., Macara et al. Vascular endothelial growth factor expression in placenta from normal pregnancies and pregnancies complicated by intrauterine growth retardation umbilical arteries waveforms // Proc. Ann. Meeting of the SGI. – 1995. – N2. – P. 391-404.
8. Saridogan E., Djahanbakhch et al. Placental protein 14 production by human Fallopian tube epithelial cells in vitro // Hum.Reprod. – 1997. – Vol.12, №7. – P.1500-1507.
9. Slattery M.M., Morrison J.J. Preterm delivery // Lancet. – 2002. – Vol. 360, N 9344. – P. 1489–1497.
10. Milstone D.S., Redline R.W., O'Donnell P.E. E-selectin expression and function in a unique placental trophoblast population at the fetal-maternal interface: regulation by a trophoblast-restricted transcriptional mechanism conserved between humans and mice // Dev. Dyn. – 2000. – Vol. 219, №1. – P.63-76.

Рецензенты:

Боташева Т.Л., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела ФГБУ РНИИАП Минздравсоцразвития РФ, г. Ростов-на-Дону.

Авруцкая В.В., д.м.н., зав. поликлиническим отделением ФГБУ РНИИАП Минздравсоцразвития РФ, г. Ростов-на-Дону.