

УДК 618.36+616-074+612.015.3

РОЛЬ ДИСБАЛАНСА РЕГУЛЯТОРНЫХ ПОЛИПЕПТИДОВ В РАЗВИТИИ УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Друккер Н. А., Погорелова Т. Н., Крукиер И. И., Дегтярева А. С.

ФГБУ "Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии" Министерства здравоохранения России, Ростов-на-Дону (344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43) biochem@rniiap.ru

Представлены результаты иммуноферментного анализа биоактивных полипептидов в сыворотке крови женщин с физиологической беременностью и плацентарной недостаточностью. Выявлены достоверные отличия в продукции фоллистатина, активина А, ИЛ-1 β , ФНО- α у женщин с плацентарной недостаточностью относительно контрольных показателей. Обнаруженный дисбаланс внутриклеточных регуляторных полипептидов приводит к изменению их взаимодействия, обуславливающего нарушение имплантации эмбриона, отклонение развития и роста капилляров во время инвазии трофобласта, изменение формирования элементов плодного яйца, что является одним из механизмов развития плацентарной недостаточности у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре.

Ключевые слова: угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность, полипептиды.

THE ROLE OF THE IMBALANCE OF REGULATORY POLYPEPTIDES IN THE DEVELOPMENT THREAT OF TERMINATION OF PREGNANCY IN WOMEN WITH PLACENTAL INSUFFICIENCY

Drukker N. A., Pogorelova T. N., Krukier I. I., Degtyareva A. S.

FGSFO "Research Institute of Obstetrics and Pediatrics" of the Ministry of Health of the Russia, Rostov-on-Don Russia (344012, Rostov-on-Don, st. Mechnikov, 43) biochem@rniiap.ru

The results of the ELISA bioactive polypeptides in the serum of women with physiological pregnancy and placental insufficiency. Significant differences were revealed regarding the benchmarks in products follistatin, activin A, IL-1 β , TNF- α in women with placental insufficiency. The observed imbalance of intracellular regulatory polypeptides leads to a change of them interaction that causes the violation of the implantation of the embryo, the deviation of development and growth of capillaries during trophoblast invasion, changing the formation of the elements of the ovum, that is one of the mechanisms of development placental insufficiency in women with threatened miscarriage in I trimester.

Key words: the threat of termination of pregnancy, placental insufficiency, polypeptides.

Преждевременное прерывание беременности – одно из наиболее частых и серьёзных осложнений процесса гестации. В настоящее время эта патология рассматривается как важнейшая общемедицинская и социальная проблема и находится под постоянным вниманием ведущих школ мира [3, 1]. Из статистических данных следует, что 85 % выкидышей приходится на долю I триместра беременности. В России самопроизвольно прерывается каждая пятая желанная беременность, что приводит не только к медицинским, но и демографическим потерям.

Проблемы этиологии и патогенеза угрозы прерывания беременности относятся к наиболее актуальным в современном акушерстве. Имплантация эмбриона, рост и развитие в полости матки – сложный, многоступенчатый процесс, его успех во многом зависит от синхронности обмена сигнальными молекулами между матерью и эмбрионом в ходе «диалога», который характеризуется интенсивными молекулярными взаимодействиями

между клетками и тканями, а также экспрессией эффекторных молекул, факторов роста и цитокинов, осуществляющих регуляцию столь сложного процесса. Известно, что в основе физиологического обеспечения беременности лежит обязательная взаимосвязь регуляторных пептидов (фоллистатина, активина А, ИЛ-1 β , ФНО- α), позволяющая на ранних сроках обеспечить имплантацию эмбриона и развитие хориона.

В связи с вышеизложенным целью исследования явилось изучение фоллистатина, активина А, ИЛ-1 β и ФНО- α у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре.

Материал и методы исследования. Основу публикации составили итоги обследования 106 женщин со сроком беременности от 8 до 12 недель. Из них 54 женщины с диагностированной плацентарной недостаточностью, составившие основную группу, проходили лечение в отделении патологии беременных ФГБУ «РНИИАП» по поводу угрозы прерывания беременности (I группа). Диагноз плацентарной недостаточности поставлен на основании комплексного клинико-лабораторного обследования, включающего гормональное, ультразвуковое, доплерометрическое исследования. В контрольную группу включены 52 женщины с физиологическим течением беременности в те же гестационные сроки – II группа. Средний возраст женщин в контрольной группе составил $24,86 \pm 5,17$, во второй – $24,12 \pm 5,07$. 8 пациенток контрольной группы (15,38 %) были первобеременными, 44 (84,6 %) – повторно беременными. В основной группе из 54 пациенток 15 (27,7 %) были первобеременными, а 39 (72,3 %) – повторно беременными. У женщин I группы преобладали заболевания мочевыделительной системы в 31,74 % случаев (хронический пиелонефрит и гестационный пиелонефрит). В контрольной группе пациенток эти заболевания выявлены у 1 пациентки (гестационный пиелонефрит). Среди патологии эндокринной системы у женщин основной группы отмечено ожирение в 14,8 % (8). В контрольной группе беременных данная патология отсутствовала.

Материалом для исследования служила сыворотка крови, взятой из кубитальной вены у пациенток в первом триместре (8-12 недель).

Содержание фоллистатина и активина А в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа наборами фирмы R&D System(USA). Определение интерлейкина-1 β и ФНО- α осуществляли методом иммуноферментного анализа наборами фирмы Biosoure International INC (USA).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1 фирмы StatSoft, Inc). Однородность дисперсий проверяли по критерию Фишера. Для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми показателями использовали критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

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

Таблица

Содержание биоактивных полипептидов в сыворотке крови у женщин при физиологической беременности и угрозе её прерывания

Показатель	Физиологическая беременность	Угроза прерывания беременности
Фоллистатин, нг/мл		
1 квартиль	1,17	0,85
медиана	1,65	1,02*
3 квартиль	4,31	4,16
Активин А, нг/мл		
1 квартиль	0,54	0,62
медиана	1,32	1,05*
3 квартиль	2,40	1,40
ИЛ-1 β , пкг/мл		
1 квартиль	4,36	7,50
медиана	7,72	20,76*
3 квартиль	22,63	25,82
ФНО- α , пкг/мл		
1 квартиль	13,00	42,45
медиана	27,00	75,80*
3 квартиль	91,60	131,80

* – Достоверность различий относительно контроля: для фоллистатина $p < 0,05$, для активина А – $p < 0,05$, для ИЛ-1 β – $p < 0,001$, для ФНО- α – $p < 0,001$.

В основной группе беременных при угрозе прерывания уровень ИЛ-1 β был достоверно повышен (практически в 3 раза) и составил 20,75 пкг/мл, против 7,72 пкг/мл в контрольной группе. В основной группе 1-й квартиль выше на 41,87 %; медиана – на 62,81 %; 3-й квартиль – на 12,35 %. Известно, что начальный период после оплодотворения характеризуется временной воспалительной реакцией со стороны эндометрия, с которой коррелирует экспрессия провосполительных цитокинов [2]. ИЛ-1 β – центральный медиатор локальных и системных воспалительных реакций. Связывание его рецепторами маточного

эндометрия – необходимый шаг в имплантации, в результате чего обеспечивается стимуляция активности матриксных цинк-зависимых металлопротеиназ, лизирующих избирательно определенные макромолекулы в составе базальной мембраны и экстрацеллюлярного матрикса эндометрия, способствуя инвазии эмбриона [6]. Проведенное изучение ФНО- α при данной патологии показало повышение его уровня в 3 раза, что составило 75,80 пкг/мл при 27,00 пкг/мл у беременных контрольной группы ($p < 0,001$). Наряду с другими факторами роста ФНО- α принимает участие в регуляции процессов инвазии клеток трофобласта и мезенхимального ангиогенеза [7], а также в трансформации спиральных артерий [5]. Особенно значимое повышение ФНО- α при угрозе прерывания беременности в I триместре наблюдается в случае, когда имеют место явления отслойки ворсистой хориона [4], являющейся одним из признаков данной патологии. Другим биологически активным регулятором инвазии трофобласта является активин А. Роль последнего заключается в ингибировании роста капилляров во время инвазии трофобласта, модулировании секреции эндотелиальных клеток и одновременном участии в децидуализации в раннем эмбриональном периоде [8]. В нашем исследовании у женщин с угрозой прерывания беременности медиана активина А отличалась от медианы контрольной величины на 24,24 %, при этом 1-й квартиль выше на 13,45 %, а 3-й – ниже на 41,62 % (таблица). Что касается его метаболических взаимосвязей, то установлено ингибирующее влияние данного клеточного биорегулятора на активность ИЛ-1 β и ФНО- α [8]. В то же время биологическая деятельность активина А регулируется фоллистатином, который связывает его и обеспечивает транспорт. У наблюдаемых пациенток основной группы уровень фоллистатина соответствовал 1,02 нг/мл, что на 38,18 % ниже данных в контрольной группе (1,65 нг/мл; $p < 0,05$).

Выявленные на ранних стадиях гестации изменения в продукции регуляторных полипептидов у женщин с угрозой прерывания беременности, очевидно, играют важную роль в нарушении процессов плацентации с последующим развитием плацентарной недостаточности. Известно, что в прогрессировании беременности важная роль принадлежит необходимому уровню каждого из клеточных регуляторных полипептидов и, прежде всего, фоллистатину – представителю семейства эпидермального фактора роста, контролирующему активность одного из важнейших биорегуляторов – активина А. Последний определяет функцию ИЛ-1 β , который обеспечивает необходимую локальную воспалительную реакцию в эндометрии, чем достигаются оптимальные условия имплантации [9]. Аналогичная функция характерна для физиологического уровня ФНО- α , осуществляющего инвазию клеток трофобласта и трансформацию спиральных артерий. Обнаруженное нами повышение в 3 раза содержания провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β

и ФНО- α свидетельствует о наличии у пациенток воспалительного процесса, который может быть одним из факторов, обуславливающих изменение продукции изученных полипептидов и, как следствие, приводящих к их дисбалансу.

Из вышеизложенного видно, что метаболическая взаимосвязь активина А и ИЛ-1 β находится под контролем фоллистатина. Участие активина А в воспалительном процессе обусловлено поддержанием генетически запрограммированной активности ИЛ-1 β , в то время как фоллистатин контролирует функцию активина А, а, следовательно, и ИЛ-1 β [8].

Следует подчеркнуть, что в основе физиологического обеспечения беременности существенную роль играет обязательная метаболическая взаимосвязь регуляторных полипептидов (фоллистатина, активина А, ИЛ-1 β , ФНО- α), позволяющая на ранних сроках обеспечить имплантацию и развитие хориона.

Дисбаланс указанных регуляторных полипептидов, в том числе, низкий уровень фоллистатина, приводит к изменению их взаимодействия, приводящего к нарушению имплантации эмбриона, отклонению в развитии и росте капилляров во время инвазии трофобласта, изменению формирования элементов плодного яйца, что обуславливает развитие плацентарной недостаточности, создающей условия для прерывания гестации.

Список литературы

1. Бурлев В. А., Зайлиева З. С., Кан Н. Е. Ангиогенная ремодуляция: оценка тяжести внутриутробного инфицирования плода у беременных // Проблемы репродукции. – 2007. – № 4. – С. 90–96.
2. Скунь Л. М. Иммунологические взаимоотношения в системе «мать – плацента – плод» // Новости прикладной иммунологии и аллергологии. – 2003. – № 7. – С. 1–4.
3. Сидельникова В. М., Антонов А. Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребёнок. – М.: Гэотар-медицина, 2006. – С. 192–206.
4. Тетруашвили Н. К., Сухих Г. Т. Роль цитокинов в невынашивании беременности // Материалы V Росс. научного форума «Мать и дитя» (Москва, 11–14 окт. 2005 г.). – М., 2003. – С. 231–232.
5. Ashton S.V., Whitley G.S., Dash P.R. Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/FasL interactions // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25. – P. 102–108.
6. Das C. K. Cell cycle regulatory control for uterine stromal cell decidualization in implantation // Reproduction. – 2009. – Vol. 137. – P. 889–899.

7. Demir R., Seval Y., Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta // *Acta Histochem.* – 2007. – Vol. 109. – № 4. – P. 257–265.
8. Jones R. L., Salamonsen L. A., Findlay J. K. Potential roles for endometrial inhibins, activins and follistatin during human embryo implantation and early pregnancy // *Eudocrinol. Matab.* – 2002. – Vol. 13. – № 4. – P. 144–150.
9. Simon C., Frances A., Piquette G. N. Embryonic implantation in mice is blocked by interleukin-1 receptor antagonist // *Eudocrinology.* – 1994. – Vol. 134. – P. 521–528.

Рецензенты:

Авруцкая Валерия Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая поликлиническим отделением «РНИИАП», ведущий научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела ФГБУ «РНИИАП» Министерства здравоохранения России, г. Ростов-на-Дону.

Андреева Вера Олеговна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела ФГБУ «РНИИАП» Министерства здравоохранения России, г. Ростов-на-Дону.