

ФАКТОР РОСТА И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ GDF-15 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ ТЯЖЕЛЫМ ГЕСТОЗОМ БЕРЕМЕННОСТИ

Гончарова А.С., Александрова А.А., Гутникова Л.В., Золотухин П.В., Шкурят Т.П.

Южный федеральный университет, НИИ биологии, пр. Стачки, 194/1, г. Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: fateyeva_a_s@mail.ru

В связи с наличием литературных данных, позволяющих предполагать при тяжелом гестозе значительное повышение сывороточных концентраций фактора роста и дифференцировки 15 (GDF-15), нами была проведена работа по определению уровней GDF-15 в сыворотке крови женщин при тяжелом гестозе (n=8) и физиологически протекающей беременности (n=37) в третьем триместре (38–40 недель гестации). Содержание GDF-15 в образцах определяли иммуноферментным методом. В ходе работы были получены следующие результаты: в контрольной группе медианное значение GDF-15 составило 181212,0 пг/мл, а в группе беременных с тяжелым гестозом – 177850,5 пг/мл. В рамках проведенных предварительных исследований статистически значимых различий сывороточных уровней GDF-15 между исследуемыми группами обнаружено не было. Для детального определения вклада GDF-15 в течение эмбриогенеза при тяжелом гестозе необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: фактор роста и дифференцировки GDF-15, физиологическая беременность, эмбриогенез, гестоз, пренатальная диагностика.

SERUM GDF15 LEVELS IN TERM PREECLAMPTIC PATIENTS

Goncharova A. S., Aleksandrova A.A., Gutnikova L.V., Zolotukhin P.V., Shkurat T.P.

Southern federal university, Stachki avenue, 194/1, 344090, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: fateyeva_a_s@mail.ru

According to contemporary experimental data, GDF-15 protein levels may be anticipated to be increased in pre-eclampsia, though data regarding this topic are scarce and contradictory. Thus, we determined levels of growth and differentiation factor 15 (GDF-15) protein in serum of pre-eclamptic (N=8) and healthy (N=37) pregnant women (38-40 weeks gestation). Serum GDF-15 levels were determined using ELISA kit. : Median GDF-15 was 181,212.0 pg/ml in the control group and 177,850.5 pg/ml in pre-eclamptic patients. No significant differences were found between the groups, thus we concluded GDF-15 not to be of major-effect nature in pre-eclampsia pathogenesis or etiology. However, GDF-15 level disturbances may have minor-effect nature in this pregnancy complications, and respective-design type investigations are further required to answer this question.

Keywords: pregnancy, oxidative stress, inflammation, growth and differentiation factor 15, pre-eclampsia, physiological pregnancy.

Введение

Тяжелый гестоз, одно из наиболее серьезных осложнений беременности, развивается после 20-й недели гестации и характеризуется гипертензией и протеинурией. Патофизиологические механизмы развития тяжелого гестоза на данный момент до конца не ясны, однако считается, что главным образом плацентарная ишемия, генерализованная дисфункция материнского эндотелия и нарушение проницаемости сосудистой стенки формируют клинические черты данного симптомокомплекса [2]. В значительном количестве работ показано, что для тяжелого гестоза характерен повышенный уровень окислительного стресса, ассоциированный с провоспалительным цитокиновым профилем материнского организма. Белковая экспрессия фактора роста и дифференцировки-15 (growth/differentiation factor 15, GDF-15) [2, 3, 4], основным источником которого во время беременности является

плацента [5, 7, 9], контролируется и окислительно-стрессорной сигнализацией, и провоспалительными цитокинами (экспрессия GDF-15 индуцируется интерлейкином 1 β , фактором некроза опухоли α и рядом других провоспалительных цитокинов, повышенные уровни которых также отмечаются при тяжелом гестозе) [2, 3]. Так как тяжелый гестоз по данным большинства исследований ассоциирован и с окислительным стрессом [1], и с повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов, есть основания предполагать, что уровень GDF-15 в сыворотке крови беременных, страдающих тяжелым гестозом, будет значительно повышен, по сравнению со случаями физиологического течения гестации. Литературные данные, затрагивающие этот вопрос, малочисленны, а существующие экспериментальные свидетельства противоречивы [3, 6].

Цель исследования

В связи с вышеизложенным, целью данного исследования являлось изучение сывороточных уровней GDF-15 в сыворотке крови при физиологически протекающей беременности и беременности, осложненной тяжелым гестозом.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 45 женщин со сроком беременности 38–40 недель. Обследуемые женщины были разбиты на группы в соответствии с диагнозом: женщины с физиологически протекающей беременностью (контрольная группа, n=37), и женщины с наличием клинических признаков тяжелого гестоза (n=8). Родоразрешение женщин обеих групп проводилось путем кесарева сечения. Образцы крови для исследования были получены на базе кафедры акушерства и гинекологии Ростовского государственного медицинского университета (г. Ростов-на-Дону).

От всех пациенток было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Исследования одобрены комитетом по биоэтике Южного федерального университета (протокол № 1 от 29 сентября 2011 года). Забор крови был проведен в утренние часы натощак с соблюдением установленных требований до оперативного вмешательства, с использованием вакуумного метода.

Сыворотку крови получали стандартным методом. До исследования сыворотку крови хранили в морозильной камере при температуре -80 °C. Определение уровня GDF-15 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы “GDF-15/MIC-1 Human ELISA” (BioVendor R&D, Чехия) и автоматического иммуноферментного анализатора «Alisei» (Италия).

Статистическая обработка результатов проводилась в среде Statistica 6.1 с применением непараметрического критерия Манна – Уитни. Ошибка первого рода менее 5 % считалась приемлемой. Данные приводятся в формате: медиана [25–75 перцентили].

Результаты исследования и их обсуждение

В группе беременных с тяжелым гестозом концентрация GDF-15 в сыворотке крови составила 177850,5 [143064,0-238299,0] пг/мл, а в группе женщин с физиологически протекающей беременностью – 181212,0 [137814,0-217578,0] пг/мл (рис. 1). Статистически значимых различий между исследуемыми группами обнаружено не было.

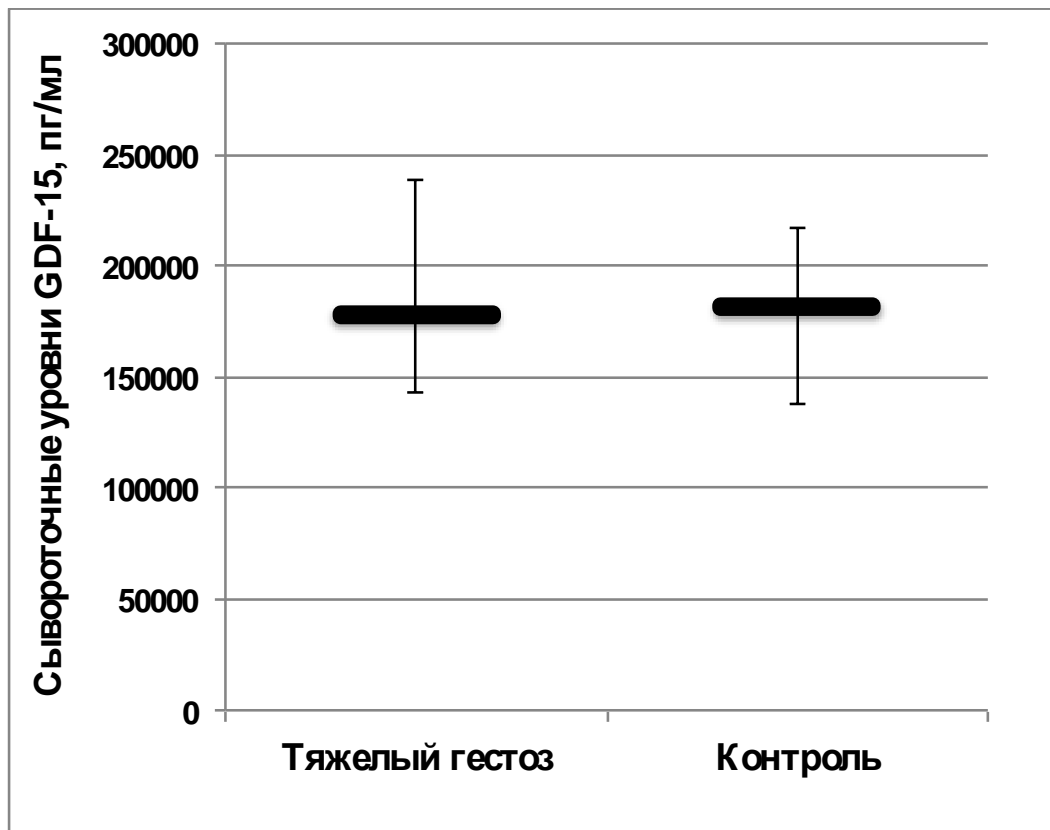


Рисунок 1. Уровень GDF-15 в сыворотке крови женщин с физиологически протекающей беременностью и беременностью, осложненной тяжелым гестозом. Средняя линия представляет медиану, планки погрешности – 25-й и 75-й перцентиль. Статистически значимых отличий между группами не выявлено

Так как дизайн исследования был рассчитан на проверку предположения о значительных изменениях циркулирующих концентраций GDF-15 при тяжелом гестозе, по результатам исследования нами были сделаны выводы о том, что, во-первых, для тяжелого гестоза нехарактерно резкое повышение сывороточного уровня GDF-15, и, во-вторых, нарушение GDF-15 потенциально может являться малым этиологическим или патофизиологическим эффектом. Для проверки этого предположения в дальнейшем должны быть проведены исследования, построенные по принципу предварительной оценки “биологически значимых” отклонений уровня GDF-15 и, соответственно, расчета необходимого размера выборок для достижения достаточной чувствительности тестирования [8]. Наше предварительное исследование предоставляет данные, необходимые для расчета оценочной величины стандартного отклонения для такого дальнейшего исследования, особенно учитывая

отсутствие литературных данных об уровнях GDF-15 при тяжелом гестозе по российской классификации осложнений беременности.

Полученные нами результаты и сделанные выводы согласуются с данными и выводами Marjono A.B. и соавторов (2003), не обнаруживших значимых отличий ни в плацентарных, ни в сывороточных уровнях GDF-15 при тяжелом гестозе (преэклампсии) относительно случаев физиологических беременностей (на сроках 37–40 недель и при аналогичных размерах выборок) [6].

С другой стороны, M. Sugulle и соавторы (2009) обнаружили, что у беременных с тяжелым гестозом (преэклампсией) на сроке гестации 36–40 недель сывороточные уровни GDF-15 были статистически значимо выше, чем в контрольной группе (средние величины 127061 и 80319 пг/мл, соответственно, $p < 0,001$). На основании этих данных Sugulle и соавторы делают вывод о том, что повышенный уровень GDF-15 в крови матери вполне может быть связан с чрезмерной продукцией GDF-15 плацентой при тяжелом гестозе (преэклампсии), и GDF-15 может являться маркером плацентарного стресса [3].

Выводы

В результате проведенных нами исследований разницы уровней GDF-15 между группами женщин с физиологически протекающей беременностью и беременностью, осложненной тяжелым гестозом, обнаружено не было. Мы не исключаем возможной роли GDF-15 в развитии гестоза, однако полученные в ходе работы предварительные результаты не поддерживают гипотезу о вовлеченности нарушений белковой экспрессии этого фактора роста в качестве мажорного эффектора в патогенез тяжелого гестоза. Тем не менее, учитывая наличие значительных противоречий в результатах исследований различных авторов, необходимо дальнейшее изучение роли GDF-15 в развитии тяжелого гестоза, и для этого при изучении тяжелого гестоза в России могут быть использованы предварительные данные нашего исследования.

Список литературы

1. Исследование окислительного статуса женщин при физиологически протекающей беременности на разных этапах гестации / А.С. Гончарова [и др.] // Валеология. 2010. № 4. С.19-24.
2. Ago T., Sadoshima J. GDF15, a cardioprotective TGF- β -superfamily protein // Circulation Research. 2006. Vol. 98. P. 294-297.
3. Circulating and placental growth-differentiation factor 15 in preeclampsia and in pregnancy complicated by diabetes mellitus/ M. Sugulle [et al.] // Hypertension. 2009. No 7. P. 106-112.

4. Derynck R., Zhang Y.E. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signaling // Nature. 2003. Vol. 425. P. 577-584.
5. Macrophage inhibitory cytokine 1 in fetal membranes and amniotic fluid from pregnancies with and without preterm labour and premature rupture of membranes / Keelan J. A., [et al.] // Molecular Human Reproduction. 2003. Vol. 9. P. 535-540.
6. Macrophage inhibitory cytokine-1 in gestational tissues and maternal serum in normal and pre-eclamptic pregnancy/ A.B. Marjono [et al.] // Molecular Human Reproduction. 2003. Vol. 9. P. 535-540.
7. MIC-1 (a multifunctional modulator of dendritic cell phenotype and function) is produced by decidual stromal cells and trophoblasts. S.E. Segerer [et al.] // Human Reproduction. 2012. Vol. 27. P. 200-209.
8. Oxidative status shifts in uterine cervical incompetence patients / P. Zolotukhin [et al.] // Systems Biology in Reproductive Medicine. 2013. In press.
9. The transforming growth factor- β superfamily cytokine macrophage inhibitory cytokine-1 is present in high concentrations in the serum of pregnant women / A. G. Moore [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000. Vol. 85. P. 4781-4788.

Рецензенты:

Лысенков С.П., д.м.н., профессор, директор медицинского института Майкопского государственного технологического университета Министерства образования и науки РФ, г. Майкоп.

Амелина С.С., д.б.н., профессор, заведующая отделом прикладной биологии Научно-исследовательского института биологии Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону.