

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ РАЗВИТИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Эльжорукаева Ж.А.¹, Линде В.А.¹, Лысенко А.А.¹, Кудинова Е.И.¹, Мартыненко Е.А.¹, Григорянц А.А.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России. 344013 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: secretary@rniiap.ru

При плацентарной недостаточности выявлен достоверный рост активности в сыворотке крови супероксиддисмутазы (СОД). Увеличение данного параметра в сыворотке крови выявлено до появления признаков декомпенсации в системе «мать—плацента—плод». Нарушение гемодинамики в фетоплацентарном комплексе коррелирует с нарастанием активности СОД в периферической крови. Изменения между данными параметрами достоверны и значимы. Основная роль в формировании плацентарной недостаточности принадлежит дисбалансу экспрессии факторов роста. Немаловажное значение имеет и взаимодействие этих цитокинов с регуляторами перекисного окисления липидов и, конечно, с мелатонином. Только при достаточной концентрации в крови СОД, мелатонина и каталазы происходит формирование и физиологическое развитие плаценты.

Ключевые слова: фетоплацентарная гемодинамика, беременность, плацентарная недостаточность, мелатонин, задержка роста плода.

NEW VIEW ON THE PROBLEM OF DEVELOPMENT OF PLACENTARY INSUFFICIENCY

Elzhorukaeva Z.A.¹, Linde V.A.¹, Lysenko A.A.¹, Kudinova E.I.¹, Martynenko E.A.¹, Grigoryants A.A.¹

¹Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics» of Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia, (344013, Rostov-on-Don, street Mechnikov, 43), E-mail: secretary@rniiap.ru

Analysis showed a significant increase in activity of serum superoxide dismutase (SOD) with placental insufficiency. The increase of this parameter in the blood serum revealed before signs of decompensation in the "mother-placenta-fetus". Hemodynamic instability in the feto-placental complex correlates with the increase in SOD activity in peripheral blood. Changes in these parameters are valid and important. The main role in formation of placental insufficiency belongs to an imbalance of an expression of factors of growth. Important value has also interaction of these tsitokin with regulators of perekisny oxidation of lipids and, of course, with melatonin. Only at sufficient concentration in SOD blood, melatonin and a catalase there is a formation and physiological development of a placenta.

Keywords: feto-placental hemodynamics, pregnancy, placental insufficiency, melatonin, growth retardation of the fetus.

Формирование и становление плаценты зависит от нескольких ключевых процессов, выполняемых клетками синцитиотрофобласта. В ранние сроки беременности происходит инвазия цитотрофобласта в спиральные артерии матки (тем самым создаются нормальные условия для формирования и развития функциональной системы «мать—плацента—плод»), обеспечивающая плод всю беременность кислородом [2]. Роль ворсинчатого синцитиотрофобласта также заключается в формировании маточно-плацентарного барьера, через который питательные вещества и кислород должны быть транспортированы к эмбриону [3]. При беременности, осложненной фетоплацентарной недостаточностью и задержкой роста плода (ЗРП), эти ключевые функции синцитиотрофобласта нарушены, и

транскрипционные факторы регулирующие процессы дифференцирования, включая инвазию трофобласта и модификации материнских спиральных артерий, уменьшаются [4, 5].

Клинические исследования, описанные в доступной мировой литературе, свидетельствуют о том, что все эти функции трофобласта зависят от протеолиза и внеклеточного матрикса [1]. В то же время известна роль клеточных биорегуляторов мелатонина, СОД, каталазы в процессах инвазии трофобласта и развитии плацентарной недостаточности, хотя такие работы встречаются крайне редко.

В данном исследовании мы проверили гипотезу, что плацентарная недостаточность и ЗРП — патология, связанная прежде всего с повышением активности СОД.

Цель исследования: определить роль мелатонина, СОД и каталазы в формировании плацентарной недостаточности с учетом влияния дисбаланса данных факторов в сыворотке крови на фетоплацентарную гемодинамику.

Материалы и методы исследования

Основу исследования составили 95 беременных, из которых 45 женщин вошли в I группу с физиологическим течением наблюдавшихся по программе «Акушерский мониторинг» в ФГБУ «РНИИАП». II группа представлена 50 женщинами с диагностированной фетоплацентарной недостаточностью и формированием задержки роста плода II–III степени по данным ультразвукового исследования. При доплерометрическом исследовании у всех пациенток имело место нарушение фетоплацентарной гемодинамики.

Взятие венозной крови из периферической, кубитальной вены проводилось при госпитализации в «Акушерское отделение патологии беременности» ФГБУ «РНИИАП». Информированное согласие было получено у всех пациенток. Объем методов обследования был выбран в связи с целью и задачами данного исследования и одобрен Локальным Этическим Комитетом.

При выполнении исследования проводили: сбор анамнеза, жалоб, осмотр, общелабораторные исследования, ультразвуковое и доплерометрическое исследование фетоплацентарной гемодинамики. Подробно анализировали наследственный и семейный анамнез. В исследование были включены как перво-, так и повторно беременные женщины в возрасте от 18 до 35 лет, без соматической патологии, аномалий развития органов малого таза и пороков развития плода. Социальный, профессиональный, психологический и гинекологический статус при включении женщин в выборку не играл решающей роли.

Изучая акушерско-гинекологический анамнез, оценивали характер менструальной функции, наличие гинекологических заболеваний, паритет родов, количество предшествующих аборт и самоаборт, течение настоящей беременности.

По паритету родов, возрасту и течению беременности группы были сопоставимы.

Определение содержания в крови мелатонина проводили с использованием тест-систем Buhlmann LaboratoriesAG (Швейцария). Активность супероксиддисмутазы (СОД) осуществляли с применением тест-систем Abfrontier (США). Для определения активности каталазы использовали тест-системы Cloud-ClomCorp (США). В основе перечисленных методов исследования используется иммуноферментный анализ. Ультразвуковое и доплерометрическое обследование осуществляли с помощью ультразвукового диагностического прибора «AlokaSSP-1400», 2010 г., сканирующего в реальном масштабе времени, снабженного 2 датчиками: эндовагинальным электронным датчиком с диапазоном частоты UST-984-5 МНЧ и линейным датчиком -3,5 МНЧ. В ходе проводимого исследования, получая изображение в реальном режиме, определяли размеры плода и полученные данные фетометрии сравнивали с нормативными показателями. Помимо этого, регистрировали расположение плаценты и степень ее зрелости, количество околоплодных вод. Регистрация кривых скоростей кровотока в фетоплацентарном комплексе проводилась путем активирования функции цветного доплеровского сканирования, что позволило проводить визуализацию сосудов, располагающихся на различной глубине, с одновременной селективной регистрацией кривых скоростей кровотока с их проекцией. Размещая датчик над окрашенными областями и активируя функцию доплера, получали типичные для данного триместра кривые скоростей кровотока, характеризующиеся высоким систолическим и низким диастолическим компонентами, а также наличием выраженной протодиастолической выемкой.

Полученные артериальные доплерограммы подвергались качественному анализу в режиме off-Line. Кривой-маркером огибали три последовательных сердечных цикла, что предполагало более точный расчет средних значений индексов сосудистого сопротивления. Для качественного анализа характера кровотока в сосуде во внимание принимали систоло-диастолическое отношение (СДО), пульсационный индекс (ПИ) и индекс резистентности (ИР). УЗИ и ДПМ исследование проводилось до и после лечения. Исследование кровотока в артерии пуповины осуществляли в ее средней части на достаточном отдалении от места вхождения в брюшную полость плода и места прикрепления к плаценте. Для проведения исследования кровотока в средней мозговой артерии плода проводили на уровне ножек мозга, в области сильвиевой борозды.

Статистическая обработка материала проводилась с применением процедуры описательной статистики: оценивались значения медианы и интерквартильного размаха (25%, 75%). Статистическая значимость полученных результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%. Обработка исходных признаков осуществлялась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 6.1 и EXCEL 2010,

SPSS21.0, MegaStat, DeductorStudioAcademic 5.3. Для сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Вилкоксона для независимых групп с помощью пакета AtteStat12.5.

Результаты

При физиологическом и осложненном течении беременности концентрация мелатонина в сыворотке крови достоверно не отличалась, составив 300,10 пг/мл (266,10–310,94) и 306,03 пг/мл (299,37–310,94) соответственно (табл. 1). В то же время, как видно из представленных в таблице данных, активность СОД в крови женщин II клинической группы в 1,75 раза превышала аналогичный результат, полученный в крови женщин I группы (19380 пг/мл) и была равна 34023,00 пг/мл.

Таблица 1

Уровень мелатонина и активность СОД и каталазы (пг/мл) в сыворотке крови пациенток I и II клинической групп.

Показатель	Исследуемые группы	
	I группа (n=50) 45	II группа (n=50)
	Медиана (1-й и 3-й квартиль)	
Мелатонин, пг/мл	300,10 (266,10–310,94)	306,03 (299,37–310,94)
СОД	19380,50 (9178,00–29420,00)	34023,00 (20720,00–38120,00)
Каталаза	4,29 (3,12–5,48)	4,46 (3,25–6,06)

Сравнительный анализ активности каталазы в сыворотке крови пациенток клинических групп показал отсутствие статистически значимых отличий между контрольными данными и результатами женщин с патологией. Так, у беременных с физиологическим течением беременности этот показатель составил 4,29 пг/мл. Сывороточная активность каталазы у пациенток основной группы составила 4,46 пг/мл.

Анализируя полученные результаты, мы отметили особенности выявленных изменений в продукции изученных клеточных биорегуляторов у женщин с ФПН. Как указывалось выше, нарушений в активности антиоксидантных соединений (каталазы и мелатонина) беременных данной группы не обнаружено относительно величин при физиологическом течении гестации. Последнее позволяет считать, что как каталаза, так и мелатонин обеспечивает поддержание определенного уровня свободных радикалов

(пероксида водорода (H_2O_2) и гидроксилрадикала (HO^\cdot), поскольку эти антиоксидантные соединения являются специфическими для инактивации указанных метаболитов. Однако следует акцентировать внимание на значительном повышении в сыворотке крови у пациенток II группы (ФПН) активности СОД. Этот антиоксидантный фермент в физиологических условиях обеспечивает нейтрализацию свободных радикалов (O_2^\cdot), в результате данной реакции образуется пероксид водорода (H_2O_2), который разлагается с участием каталазы на нейтральные метаболиты.

Поскольку активность СОД в этой ситуации резко повышена, то несомненно происходит уменьшение образующегося супероксидрадикала (O_2^\cdot), вследствие чего снижается фактор повреждения клеточных мембран плаценты. В данном случае, очевидно, можно считать наличие компенсаторных реакций с участием СОД — необходимого условия для функционирования плаценты. При этом также супероксидрадикал (O_2^\cdot) может спонтанно или в присутствии металлов с переходной валентностью превращаться в более агрессивный радикал — гидроксилрадикал (HO^\cdot).

В процессе свободно-радикальных реакций в организме наряду с O_2 и H_2O_2 образуется еще более агрессивный радикал — гидроксилрадикал (HO^\cdot), главный инициатор перекисного окисления липидов (ПОЛ). Известно, что специфическим антиоксидантом для гидроксилрадикала является мелатонин. В нашем исследовании продукция данного антиоксиданта соответствует нормальным величинам, в связи с чем очевидно поддерживается определенный уровень полиненасыщенных жирных кислот в структуре клеточных мембран плаценты. По всей вероятности, это объясняется тем, что мелатонин относится к адаптогенам. При этом можно полагать, что при беременности, осложненной фетоплацентарной недостаточностью и гипотрофией плода, существенную роль в формировании данной патологии играет накопление супероксидрадикала – универсального повреждающего фактора биомембран.

Следующий фрагмент исследования был посвящен анализу показателей фетоплацентарной гемодинамики, полученных при доплерометрическом обследовании. Анализ показал, что во II клинической группе пациенток нарушение кровотока в артерии пуповины наблюдалось в 100% случаев, где показатель V_s/V_d составил 2,92 (2,62–3,30).

Для проведения корреляционного анализа был использован непараметрический анализ по Спирмену. Задачей данного фрагмента исследований явилось изучение закономерности изменений между биохимическими маркерами при физиологическом и осложненном течении беременности.

Корреляционный анализ показал, что при увеличении активности СОД в сыворотке крови при уровне мелатонина и каталазы, не отличающемся от результата при

физиологической беременности, наблюдается нарушение кровотока в артерии пуповины. Данная связь прямая и равна $r=0,5$. Исходно высокая активность СОД у пациенток основной группы — это результат гипоксии, в результате чего определяется формирующаяся задержка роста плода.

Заключение

Выявленная активность СОД в сыворотке крови у женщин с ФПН свидетельствует о наличии компенсаторных возможностей организма беременной в условиях патологической гестации. Обусловлено данное положение исходя из функции СОД нейтрализующей O_2^- . Однако в этих условиях сохраняется возможность образования особенно агрессивного гидроксидрадикала (HO^{\cdot}) из O_2^- , что, очевидно, приводит к нарушению структуры клеточных мембран, в том числе и артерии пуповины. Последнее подтверждается нарушением кровотока в ней по данным доплерометрии.

Список литературы

1. Gonzalo P. / Arroyo AG: MT1-MMP is required for myeloid cell fusion via regulation of Rac1 signaling / Gonzalo P., Guadamillas MC, Hernandez-Riquer MV, Pollan A, Grande-Garcia A, Bartolome RA, Vasanji A, Ambrogio C, Chiarle R, Teixido J, Risteli J, Apte SS, del Pozo MA // *Dev.Cell* 2010, 18:77—89.
2. Handwerger S. / New insights into the regulation of human cyto-trophoblast cell differentiation / Handwerger S. // *Mol Cell Endocrinol* 2010, 323: 94—104.
3. Kashif M. / p45NF-E2 represses Gcm1 in trophoblast cells to regulate syncytium formation, placental vascularization and embryonic growth/ Kashif M, Hellwig A, Kolleker A, Shahzad K, Wang H, Lang S, Wolter J, Thati M, Vinnikov I, Bierhaus A, Nawroth PP, Isermann B // *Development* 2011, 138:2235—2247.
4. Tatti O. / MT1-MMP releases latent TGF-beta1 from endothelial cell extracellular matrix via proteolytic processing of LTBP-1 / Tatti O ,Vehvilainen P, Lehti K, Keski-Oja J // *ExpCellRes* 2008, 314:2501—2514.
5. Tamura H. /Fetal placental regulation of maternal melatonin in rats / Tamura H., Takayama H., Nakamura Y., Reiter R.J., Sugino N. // *J Pineal Res.* 2008 Apr; 44 (3): 335-340.

Рецензенты:

Ермолова Н.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии». Федеральное государственное

бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Друккер Н.А., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник медико-биологического отдела ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии».

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.