

РОЛЬ МЕЛАТОНИНА И ФАКТОРОВ РОСТА В ФОРМИРОВАНИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

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

Федеральное 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

Проведен клинический анализ особенностей течения физиологической беременности и роли факторов роста и мелатонина в развитии плацентарной недостаточности и задержки роста плода во втором и третьем триместрах. Выявлена взаимосвязь между изучаемыми биохимическими маркерами. При проведении исследования определялось содержание в сыворотке крови мелатонина, факторов роста (сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР), фактора роста плаценты (ФРП), трансформирующего фактора роста – 1 β (ТФР- β)). Так, концентрация мелатонина в сыворотке крови при физиологическом и осложненном течении беременности достоверно не отличалась. Однако уровень содержания факторов роста в группе женщин с плацентарной недостаточностью был выше, чем при физиологической беременности. Эти изменения были достоверными. По данным непараметрического корреляционного анализа изучаемые нами показатели были значимо связаны между собой.

Ключевые слова: факторы роста, беременность, плацентарная недостаточность, задержка роста плода.

ROLE OF MELATONIN AND FACTORS OF GROWTH IN FORMATION OF PLACENTARY INSUFFICIENCY AND THE FETAL GROWTH RETARDATION

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

Federal 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

An analysis of the clinical characteristics of a normal pregnancy and the role of growth factors and melatonin in the development of placental insufficiency and fetal growth retardation in the second and third trimesters. Identified the correlation between the studied biochemical markers. The study, determined the content in serum melatonin, growth factors (vascular endothelial growth factor (VEGF), placental growth factor (EDF), transforming growth factor – 1 β (TGF-1 β)). Thus, the concentration of melatonin in the blood serum at physiological and complicated pregnancy did not differ significantly. However, levels of growth factors in women with placental insufficiency was higher than in normal pregnancy. These changes were significant. According to the non-parametric correlation analysis we studied parameters were significantly related.

Keywords: growth factors, pregnancy, placental insufficiency, fetal growth retardation.

Одной из основных проблем акушерства является плацентарная недостаточность – клинический синдром, обусловленный морфологическими и функциональными изменениями в плаценте и проявляющийся задержкой роста и развития плода, его гипоксией, возникающими в результате сочетанной реакции плода и плаценты на различные нарушения состояния материнского организма [2]. Несмотря на успехи современного акушерства, частота плацентарной недостаточности и задержки роста плода достигает 45 %, перинатальная заболеваемость – 700 ‰, а смертность колеблется от 24 до 180 ‰ [3]. Данная патология является одной из наиболее частых причин нарушений адаптации новорожденных в неонатальном периоде и задержки психомоторного развития детей.

В последнее время в мировой литературе особое значение для развития сосудистой

сети плаценты и ее нормального функционирования отводится факторам, стимулирующим пролиферацию эндотелиальных клеток. По мнению исследователей, на ранних этапах плацентации наблюдается преобладание не разветвляющегося ангиогенеза, затем сменяющегося процессами разветвляющегося ангиогенеза. Нарушение такого баланса приводит к нарушению нормального строения сосудистой сети плаценты, недостаточной оксигенации клеток плаценты [7].

Ангиогенез и становление маточно-плацентарного кровотока – ключевые события, необходимые для обеспечения основной функций плаценты – обмена кислородом между материнским организмом и растущим плодом. Факторы ангиогенеза начинают продуцироваться на ранних этапах роста плода, еще до начала процессов формирования плаценты и ремоделирования материнских сосудов [8].

Развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода зависит от многих факторов, не изученных до конца. Несмотря на многочисленные исследования, во всем мире до сих пор нет единого мнения о причинах возникновения плацентарной недостаточности. Каждая отдельно взятая причина не может объяснить многообразие клинических проявлений, но многие выявляемые отклонения находят подтверждение в патогенезе происходящих изменений при плацентарной недостаточности и задержке роста плода [5].

В последние десятилетия приобретает большой интерес изучение роли гормона шишковидной железы мелатонина в регуляции репродуктивной функции человека вообще и его участия в регуляции времени наступления родов, родовой деятельности и развитии акушерской патологии, такой как фетоплацентарная недостаточность, адаптация плодов и новорожденных [4,10]. В исследовании Аржановой О.Н. и соавт. [1] выявлена экспрессия рецепторов мелатонина во всех структурных элементах ворсинчатого хориона. Авторы показали снижение экспрессии мелатонина в 2,1 раза у беременных с фетоплацентарной недостаточностью и гестозом, что, учитывая ангиотропные и общерегуляторные эффекты действия мелатонина, связано с нарушением микроциркуляции, трофики и пролиферации клеточных элементов плаценты, которые являются морфологическим выражением патофизиологических механизмов развития плацентарной недостаточности [6,9].

Цель исследования: изучить роль нарушений ангиогенной и антиоксидантной систем в формировании плацентарной недостаточности и задержки роста плода.

Материалы и методы исследования

Для выполнения научной работы было обследовано 100 беременных. Ретроспективно все женщины были разделены на 2 клинические группы. В первую клиническую группу (контрольную) вошли 50 женщин с физиологическим течением беременности. Вторую клиническую группу составили 50 пациенток, у которых течение беременности осложнилось

плацентарной недостаточностью с формированием задержки роста плода II–III степени по данным ультразвукового исследования.

При обследовании пациентов использовали общепринятые методы: сбор анамнеза, жалоб, осмотр, общелабораторные исследования, ультразвуковое и доплерометрическое исследование фетоплацентарной гемодинамики. При сборе анамнеза особое внимание уделяли наследственному и семейному анамнезу, наличию у женщин тяжелых соматических и эндокринных заболеваний, вредных привычек, профессиональных вредностей. Изучая акушерско-гинекологический анамнез, оценивали характер менструальной функции, наличие гинекологических заболеваний, паритет родов, количество предшествующих аборт и самоаборт, течение настоящей беременности.

Материалом для исследования служила сыворотка крови, взятая у беременных в первом периоде родов.

В сыворотке крови определяли уровень факторов роста: СЭФРА, фактора роста плаценты (ФРП), используя иммуноферментные наборы (Cytimmunesystems, США), трансформирующий фактор роста- β (ТРФ β) определяли иммуноферментными наборами RSDsystems (США). Для определения содержания мелатонина и эндоглина (СВ 105) использовали тест системы Buhlman LaboratoriesAG (Швейцария). Расчет результатов проводили на фотометре SunriseTecan (Австрия).

Критериями исключения из данного исследования был возраст до 18 лет, наличие у пациенток экстрагенитальной патологии: сахарного диабета I и II типов, заболеваний сердца с явлениями декомпенсации, аномалиями развития органов малого таза.

Социальный, профессиональный, психологический и гинекологический статус при включении женщин в выборку не играл решающей роли. Клинические группы количественно сопоставимы.

Математический анализ данных выполняли с использованием описательной статистики, с помощью которых находились – 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, DeductorStudio Academic 5.3. Для сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Вилкоксона для независимых групп с помощью пакета AtteStat 12.5.

Все пациенты при госпитализации подписывали информированное согласие на проведение обследования и лечения. Объем клинико-лабораторного обследования был одобрен Локальным Этическим Комитетом.

Результаты

Как видно из представленных в таблице 1 данных, при физиологическом и осложненном течении беременности уровень содержания мелатонина в сыворотке крови достоверно не отличался и составил 300,10 пг/мл (266,10-310,94) и 306,03 пг/мл (299,37-310,94) соответственно. Выявленный характер синтеза мелатонина, а, возможно, и нарушение чувствительности рецепторов мелатонина в периферических тканях могут являться причиной патологии течения беременности женщин во второй клинической группе.

Таблица 1

Уровень мелатонина (пг/мл) в сыворотке крови пациенток с физиологическим течением беременности и у беременных с плацентарной недостаточностью

Показатель	Исследуемые группы	
	I группа (n=50)	II группа (n=50)
	Медиана (1 и 3 квартиль)	
Мелатонин пг/мл	300,10 (266,10-310,94)	306,03 (299,37-310,94)

С появлением учения о факторах роста, которые определяют будущие особенности развития плаценты, наметилось новое направление в изучении плацентарной недостаточности [10]. Интерес к изучению действия факторов роста обусловлен их активным участием в процессах плацентации, роста и развития плода.

При сравнительном изучении содержания СЭФРА в сыворотке крови пациенток клинических групп были установлены статистически значимые отличия (таб. 2). Так у беременных с физиологическим течением беременности этот показатель составил 4,7 пг/мл (3,1–8,27). Сывороточная концентрация СЭФРА у пациенток основной группы составила 13,5 пг/мл (8,0–18,54), что было в 3,9 раза выше уровня данного фактора роста в контрольной группе. Содержание ФРП в сыворотке крови у женщин II группы было равно 57,0 пг/мл (45,7–77), что было в 2,7 раза ниже данных, полученных в группе контроля. Полученные данные, касающиеся повышения уровня СЭФРА у женщин с ФПН и ЗРП, полностью вписываются в рамки теоретической платформы, разработанной в последние годы, что такой характер изменений СЭФРА имеет место при гипоксемии. Повышенная продукция этого фактора роста носит неспецифический характер и отражает нарушение процессов ангио- и васкулогенеза и реализуется в ФПН и ЗРП. При этом обнаружено также резкое снижение генерации ФРП, который в периферической крови является маркером внутриутробных процессов плацентации, становления и развития плацентарного кровообращения, а также функционирования фетоплацентарного комплекса. Поскольку ФРП выделяется клетками

стенок сосудов, изменения в его содержании могут свидетельствовать о снижении эндотелиальной дисфункции.

Сравнительное изучение сывороточного содержания ТФР β у беременных клинических групп позволило выявить особенности его секреции при осложненном и не осложненном течении беременности. Результаты собственных исследований свидетельствуют о том, что при благоприятном течении беременности отмечается уровень ТФР β , равный 781,80 пг/мл (592,20-889,50). Обращает на себя внимание и тот факт, что уровень ТФР β в крови пациенток II группы составил 912,30 пг/мл (746,40-1273,80), что было в 1,2 раза выше концентрации контрольной группы женщин.

Если учесть важную роль ТФР β в экспрессии гена СЭФРА, то становится понятным его высокое (по сравнению с физиологической беременностью) содержание в сыворотке крови, обуславливающее увеличение продукции СЭФРА. В то же время известно и доказано, что изменений в продукции ТФР β не наблюдается только при развитии преэклампсии. Аналогичный характер изменений был выявлен при анализе содержания эндоглина в сыворотке крови. Что касается высокого уровня эндоглина (гиперэкспрессия), который является одним из рецепторов ТФР β , то при этом развивается супрессия эффектов данного фактора роста. Последний в такой метаболической ситуации, очевидно, ингибирует NO-синтазу, снижая генерацию NO, а, следовательно, нарушается развитие сосудистой системы хориона. Так из данных, представленных в таблице 2, видно, что результаты, полученные в сыворотке крови во II группе женщин, статистически отличались от показателей в I группе, где результат эндоглина был в 1,6 раза выше контрольных данных.

Таблица 2

Уровень факторов роста (пг/мл) в сыворотке крови пациенток с физиологическим течением беременности и у женщин с ПН

Факторы роста (мкмоль/л)	Исследуемые группы	
	I (n=50)	II (n=50)
	Медиана (1 и 3 квартиль)	
СЭФР	4,70 (3,10-8,27)	13,50 (8,00-18,54) *
ФРП	153,95 (97,59-185,64) ♦	57,00 (45,70-77,00)
ТФР β	781,80 (592,20-889,50)	912,30 (746,40-1273,80) *

Эндоглин	18,15 (12,78-27,93) ♦	29,42 (23,32-30,60)
----------	-----------------------	---------------------

* – достоверность различий $p < 0,05$ относительно данных контрольной группы;

□ – достоверность различий $p < 0,05$ между данными I и II группой с ПН.

Необходимо отметить, что полученные результаты исследования при осложнении гестационного процесса указывают на то, что патологическая экспрессия факторов роста в плаценте свидетельствует о тяжести процессов ишемии и гипоксии в системе «мать – плацента – плод» при плацентарной недостаточности и задержке роста плода. Резюмируя полученные результаты, можно с определенной уверенностью считать, что выявленные изменения, в частности, увеличение СЭФРА, обусловленного высоким уровнем ТФР β 1 и его гена. В то же время возросшее содержание эндоглина в этой ситуации снижающее функцию ТФР β 1, следствием чего является падение продукции NO (основного вазодилататора) в связи со снижением активности NOs. При этом на фоне особенно значимой продукции СЭФРА, выработка ФРП снижается. Представленная метаболическая взаимосвязь нарушений синтеза факторов роста являются маркерами развития ФПН и задержки роста плода. Вместе с тем изменение метаболизма плаценты (по данным результатов изученных биорегуляторов) на фоне внутриутробной гипоксии (высокий уровень СЭФРА и низкий ФРП) наблюдается физиологическая концентрация мелатонина. В данном случае протекторная роль этого гормона объясняется его способностью уменьшать образование активных форм кислорода путем активации таких антиоксидантных систем, как СОД и каталаза.

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.

Обращает на себя внимание, что более высокий уровень ТФР β , при относительно недостаточном уровне ФРП ($r = -0,3$) у пациенток обеих клинических групп. Данный результат еще раз позволяет сделать акцент в данной научной работе на тот факт, что ТФР β играет ключевую роль при акушерских осложнениях. Исходно высокий уровень концентрации СЭФРА у пациенток основной группы отражает наличие длительной гипоксии, в результате чего определяется и низкое содержание в сыворотке крови ФРП ($r = 0,5$). Накопленные ранее знания из анализа литературных данных убедительно доказали значимость факторов роста для формирования неоангиогенеза при физиологическом течении беременности. Убедительных доказательств корреляционных связей, участия других биохимических маркеров в формировании плацентарной недостаточности у беременных

основной группы нами не было получено.

Заключение

Объединяя результаты собственных исследований с данными мировой литературы, можно утверждать, что основополагающими процессами физиологического течения беременности являются ангио- и васкулогенез. Выявленные изменения концентрации в сыворотке крови факторов роста и могут быть использованы в качестве ранних предикторов акушерских осложнений. Корреляционный анализ показал, что на начальном этапе выявляется высокая концентрация сосудисто-эндотелиального фактора роста при низком содержании фактора роста плаценты у пациенток с плацентарной недостаточностью.

Список литературы

1. Аржанова О.Н. Экспрессия биогенных аминов при плацентарной недостаточности / О.Н. Аржанова, И.М. Кветной, А.В. Кузнецова, А.В. Колобов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. 55. – Вып. 1. – С. 44-49. – Библ.: 25 назв.
2. Уварова Е.В. Репродуктивное здоровье девочек России в начале XXI века. / Е.В. Уварова // Акуш. и гин. – 2006. – Прил. – С. 27-30.
3. Храмова А.С. Профилактика неблагоприятных перинатальных исходов у беременных группы высокого риска развития гестоза и синдрома задержки роста плода / А.С. Храмова // Вопр. гин., акуш. и перинатол. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 46-50.
4. Федорович О.К. Влияние уровня секреции мелатонина и эстрадиола на развитие аномалий родовой деятельности / О.К. Федорович // Мать и дитя: материалы XI Всероссийского научного форума. – М., 2010. – С. 251-252.
5. Mayhew T.M. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. III. Changes in Complicated Pregnancis / T.M. Mayhew, D.S. Charnock-Jones, P. Kaufmann // Placenta. – 2004. – Vol.25. – P. 127-139.
6. Roberts J.M. Preeclampsia: Recent insights / J.M. Roberts, H.S. Gammill // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 1243-1249.
7. Breier G. Angiogenesis in embryonic development - a review / G. Breier // Placenta. – 2000. – Vol.21, No. 3. – P. 11-15.
8. Payne B., Magee L.A., von Dadelszen P. Assessment, surveillance and prognosis in pre-eclampsia. Best Pract Res C/in ObstetGynaeco/ 2011; 25:449-62.
9. 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.

10. Gamba M. Control of GnRH neuronal activiti by metabolic factors: the role of leptin and insulin / M. Gamba, F.P. Pralong // Mol. Cell Endocrinol. – 2006. – Vol. 254/255. – P. 133-139.

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.