

ОСОБЕННОСТИ МЕЖСИСТЕМНОЙ ИНТЕГРАЦИИ МЕЖДУ ГОРМОНАЛЬНЫМ СТАТУСОМ, СИСТЕМОЙ АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ, ПРОДУКЦИЕЙ ПЛАЦЕНТАРНОГО БЕЛКА РР 13 И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ В МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНО-ПЛОДОВОМ КОМПЛЕКСЕ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Боташева Т.Л.¹, Кудинова Е.И.¹, Орлов А.В.¹, Палиева Н.В.¹, Авруцкая В.В.¹, Капустин Е.А.¹, Барина В.В.¹

¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344012, ГСП-704, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43), E-mail: Secretary@rniiap.ru

В статье представлены данные о характере межсистемной интеграции между гормональным статусом, системой ангиогенных факторов, продукцией плацентарного белка РР 13 и кровотоком в маточно-плацентарно-плодовом комплексе при физиологическом и осложненном течении беременности. В динамике физиологической гестации регистрируется постепенное нарастание процессов внутрисистемной интеграции в гемодинамической подсистеме маточно-плацентарно-плодового комплекса, что свидетельствует о напряжении регуляторных механизмов в связи с возрастающей нагрузкой на организм матери и плода по мере увеличения срока беременности. Межсистемная интеграция выражена незначительно и характеризуется слабыми корреляциями, что свидетельствует о сохранности адаптационно-компенсаторных механизмов в системе «мать—плацента—плод». При осложненной беременности уже с ранних ее этапов регистрируется большое число межсистемных корреляций, свидетельствующих о включении в поддержание гомеостаза многих подсистем (гемодинамического звена и системы ангиогенных факторов, модулируемых гормональным статусом) и напряжении регуляторных механизмов.

Ключевые слова: физиологическая беременность, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, гормональный статус, ангиогенные факторы, плацентарный белок РР13, межсистемная интеграция

FEATURES OF INTERSYSTEM INTEGRATION BETWEEN HORMONAL STATUS, SYSTEM OF ANGIOGENIC FACTORS, PRODUCTION OF PLACENTAL PROTEIN PP 13 AND HEMODYNAMICS IN UTERO-PLACENTAL-FETAL COMPLEX IN THE PHYSIOLOGICAL AND COMPLICATED PREGNANCY

Botasheva T.L.¹, Kudinova E.I.¹, Orlov A.V.¹, Palieva N.V.¹, Avrutskaya V.V.¹, Kapustin E.A.¹, Barinova V.V.¹

¹Federal State Budget Establishment «Rostov-on-Don research institute of obstetrics and pediatrics» of Ministry of Health of Russian Federation. (344012, Rostov-on-Don, Mechnikova str., 43), E-mail: Secretary@rniiap.ru

The article presents data on the nature of intersystem integration between hormonal status, system of angiogenic factors, production of placental protein PP 13 and blood flow in utero-placental-fetal complex at physiological and complicated pregnancy. In the dynamics of physiological pregnancy a gradual increase in the processes of intersystem integration in hemodynamic subsystem of utero-placental-fetal complex is recorded, indicating the tension of stress regulatory mechanisms due to the increasing load on the mother and fetus organisms with the increasing of gestational age. Cross-system integration is expressed slightly and is characterized by a weak correlation, indicating the safety of the adaptive-compensatory mechanisms in the "mother-placenta-fetus". In complicated pregnancy, since its early stages, there is recorded a large number of inter-system correlations, indicating the inclusion of many subsystems in the maintenance of homeostasis (hemodynamic element and the system of angiogenic factors, modulated by hormonal status), and a tension of regulatory mechanisms.

Keywords: normal pregnancy, placental insufficiency, fetal growth retardation, hormonal status, angiogenic factors, placental protein PP13, inter-system integration

Всестороннее изучение механизмов интеграции между матерью и плодом в рамках концепции функциональной системы «мать—плацента—плод» (ФСМПП) является одним из

путей решения акушерских проблем. Согласно ее положениям во время гестации появляется взаимодействие двух составляющих: организма плода и матери. В связи с этим в ФСМПП выделяют две подсистемы, которые взаимодействуют друг с другом на различных уровнях при помощи канала связи – маточно-плацентарного комплекса [4, 1]. Значительный интерес представляет изучение механизмов интеграции между указанными подсистемами, поскольку они в значительной степени определяют характер течения беременности и исход родов [7, 2].

Важная роль в интеграции материнского и плодового организмов в динамике физиологической и осложненной беременности принадлежит системе ангиогенных факторов и плацентарных белков [6]. В частности, на сегодняшний день одними из важных регуляторов ангиогенеза в системе «мать—плацента—плод» являются сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР) и фактор роста плаценты (ФРП), которые являются двумя родственными факторами и обладают стимулирующим действием на ангио- и митогенез [5, 6]. В последние годы отклонения в структуре плаценты и сосудистой системы фетоплацентарного комплекса связывают с недостаточной выработкой плацентарного белка PP 13 [9, 10]. Поскольку как при физиологической, так и при осложненной беременности его продукция и экспрессия ангиогенных факторов находятся под гормональным контролем, представляет значительный интерес изучение взаимосвязи гормонального статуса на различных этапах беременности [3].

Важная роль в поддержании оптимума трансплацентарного обмена принадлежит гемодинамическим процессам в маточно-плацентарно-плодовом комплексе [3, 7]. При плацентарной недостаточности отмечается снижение интенсивности кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе, а при задержке роста плода — стойкие нарушения гемодинамики. В свою очередь интенсивность кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе определяется необходимым соотношением ангиогенных факторов, плацентарных белков и гормонов. При плацентарной недостаточности и задержке роста плода отмечается снижение сосудисто-эндотелиального фактора, фактора роста плаценты, плацентарного белка PP 13, прогестерона в I и II триместрах беременности, что приводит к недостаточной инвазии ворсин цитотрофобласта в стенку спиральной артерии и проявляется нарушением гемодинамических процессов [8]. В связи с этим необходимо изучение корреляций между гормональным статусом системы сосудисто-эндотелиальных факторов и плацентарных белков и показателями кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе.

Цель

Изучить особенности межсистемной интеграции гормонального статуса, ангиогенных факторов продукции плацентарного белка PP 13 с кровотоком в маточно-плацентарно-плодовом комплексе при физиологической и осложненной беременности.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 30 женщин с физиологическим течением беременности, 30 — с плацентарной недостаточностью и 30 — с задержкой роста плода, обследовавшихся в отделении патологии беременности ФБГУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» по системе «Акушерский мониторинг» (ретроспективный характер исследования). У всех беременных в I и II триместрах выявляли уровень гормонов (хорионического гонадотропина, эстриола, прогестерона), факторов роста (сосудисто-эндотелиального фактора роста, фактора роста плаценты, эндоглина, фактора, ингибирующего лейкемию) и плацентарного белка PP 13 в венозной крови, определяли показатели кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе.

Критерием включения в I клиническую группу «физиологическая беременность» явилось отсутствие маркеров акушерской патологии при гормональном, клиническом, ультразвуковом, доплерометрическом и биохимическом исследованиях. Формирование II и III клинических групп «плацентарная дисфункция» и «задержка роста плода» предусматривало использование следующих критериев включения:

- 1) нарушения гемодинамики в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса по данным доплерометрии;
- 2) асимметричная и симметричная форма задержки роста плода;
- 3) неудовлетворительные показатели биофизического профиля плода: изменения характера сердечной деятельности, дыхательных движений, тонуса плода, двигательной активности плода, ареактивный нестрессовый тест, маловодие.

Критериями исключения явились:

- 1) многоплодная беременность;
- 2) эндокринная патология;
- 3) тяжелая экстрагенитальная патология;
- 4) аномалии развития внутренних половых органов;
- 5) доброкачественные опухоли женской репродуктивной системы.

Согласно юридическим аспектам проведения научных исследований у женщин репродуктивного возраста (отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ», утверждено МЗ РФ от 29.12.1998 г.) исследования, в которых беременные женщины являются непосредственно субъектами исследования, требуют обязательного получения от них информированного согласия. В рамках проведенного исследования, объем которых одобрен Этическим Комитетом РНИИАП, информированное согласие было получено у всех обследованных беременных.

Для количественного определения концентрации хорионического гонадотропина и эстриола в сыворотке крови использовали иммуноферментный набор реагентов «uE3 kit» (Дельфия, Финляндия). Содержание прогестерона в сыворотке крови определялось с помощью набора реагентов «СтероидИФА-17-ОН-прогестерон» (Алкор-Био, Россия). Определение уровня ангиогенных факторов (СЭФР, ФПП, CD 105, LIF) и плацентарного протеина 13 (PP 13) осуществляли при помощи иммуноферментного анализа с помощью фирмы R&D Systems (USA). Исследование параметров биометрии плода осуществляли при помощи двумерного ультразвукового и доплерометрического исследования (УЗ-прибор «Toshiba (Eccossee) SSA-340» (Япония), 3,5 МГц, с цветным доплеровским картированием (регистрационное удостоверение ФС № 2005/1686).

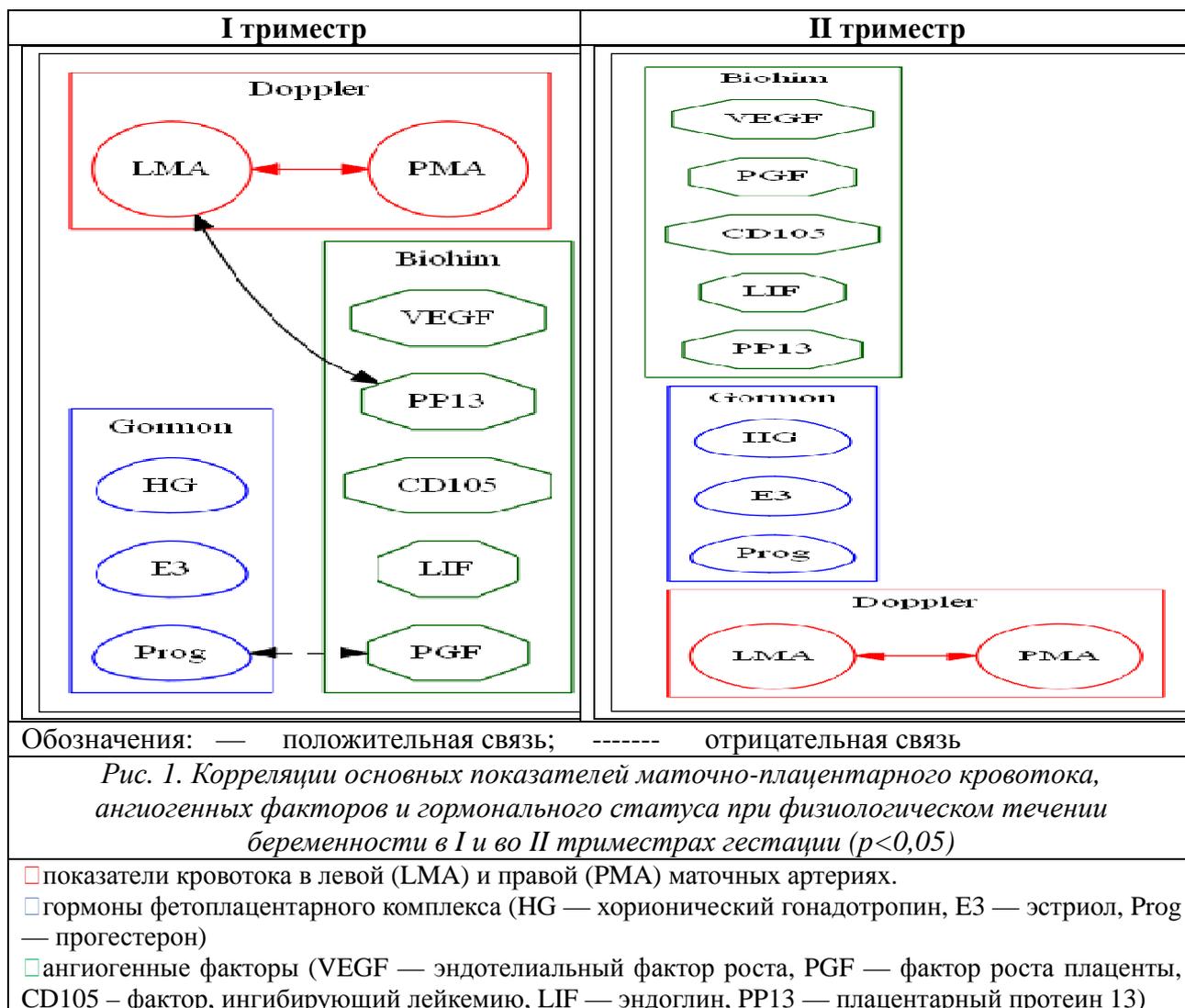
При обработке данных использовались процедуры описательной статистики, с помощью которых находились и оценивались значения медианы и интерквартильного размаха (25%, 75%). Статистическая значимость полученных результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%. Затем при помощи пакета SPSS рассчитывались доверительные интервалы для медиан. Для получения корреляционных взаимосвязей использовался непараметрический критерий Спирмена, где $r > 0,8$ рассматривалась как сильная корреляционная связь, $r = 0,6-0,8$ – корреляционная связь средней силы, $r < 0,6$ – слабая корреляционная связь. При анализе данных учитывались статистически значимые сильные и средней силы корреляции.

Результаты

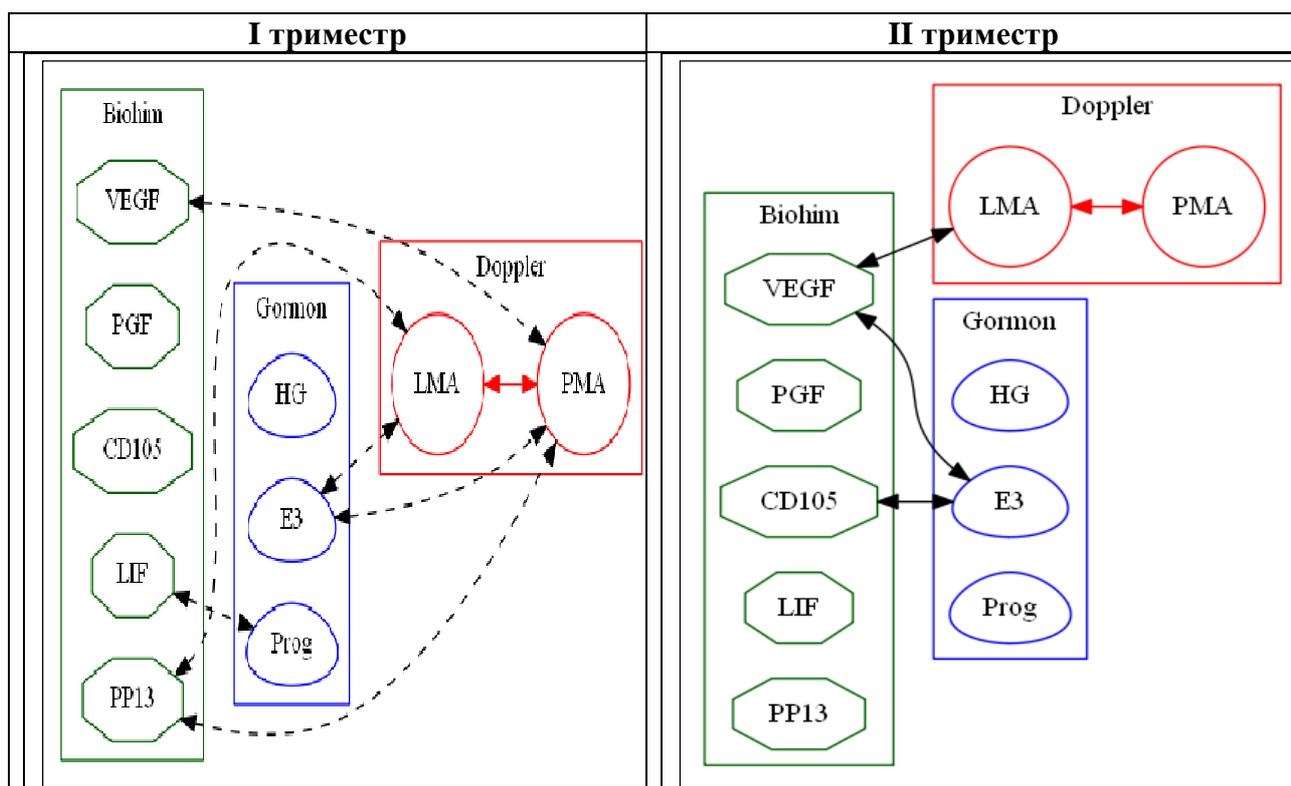
При проведении корреляционного анализа показателей кровотока в правой и левой маточных артериях в I триместре физиологической беременности была обнаружена внутрисистемная корреляция средней силы ($r=0,52$). При анализе межсистемных связей между показателями гормонального статуса, экспрессии ангиогенных факторов и плацентарного белка PP 13, гемодинамическими процессами в маточно-плацентарно-плодовом комплексе установлена статистически значимая положительная корреляция средней силы между показателями кровотока в левой маточной артерии и уровнем плацентарного белка PP 13 ($r=0,61$), а также отрицательная связь средней силы между уровнем прогестерона и фактора роста плаценты ($r=0,65$). Во II триместре физиологической беременности сохранялась и усиливалась связь между показателями кровотока в правой и левой маточных артериях (сильная корреляция $r=0,83$) (рис. 1).

При плацентарной недостаточности ситуация несколько менялась. Были выявлены множественные зависимости между исследуемыми подсистемами. Как и при физиологической беременности, установлена внутрисистемная связь между показателями

кровотока в правой и левой маточных артериях как в I, так и II триместрах ($r=0,54$ и $r=0,62$ соответственно).



Обнаружены статистически значимые отрицательные корреляции в I триместре беременности между показателями кровотока в правой маточной артерии и сосудисто-эндотелиальным фактором роста (средней силы корреляция $r=0,53$), плацентарным белком PP 13 (средней силы корреляция $r=0,51$), эстриолом (средней силы корреляция $r=0,54$); а также между показателями кровотока в левой маточной артерии и плацентарным белком PP 13 (средней силы корреляция $r=0,51$), эстриолом (средней силы корреляция $r=0,53$), между уровнем прогестерона и фактором, ингибирующим лейкемию (корреляция средней силы $r=0,52$) (рис. 2).



Обозначения: — положительная связь; ----- отрицательная связь

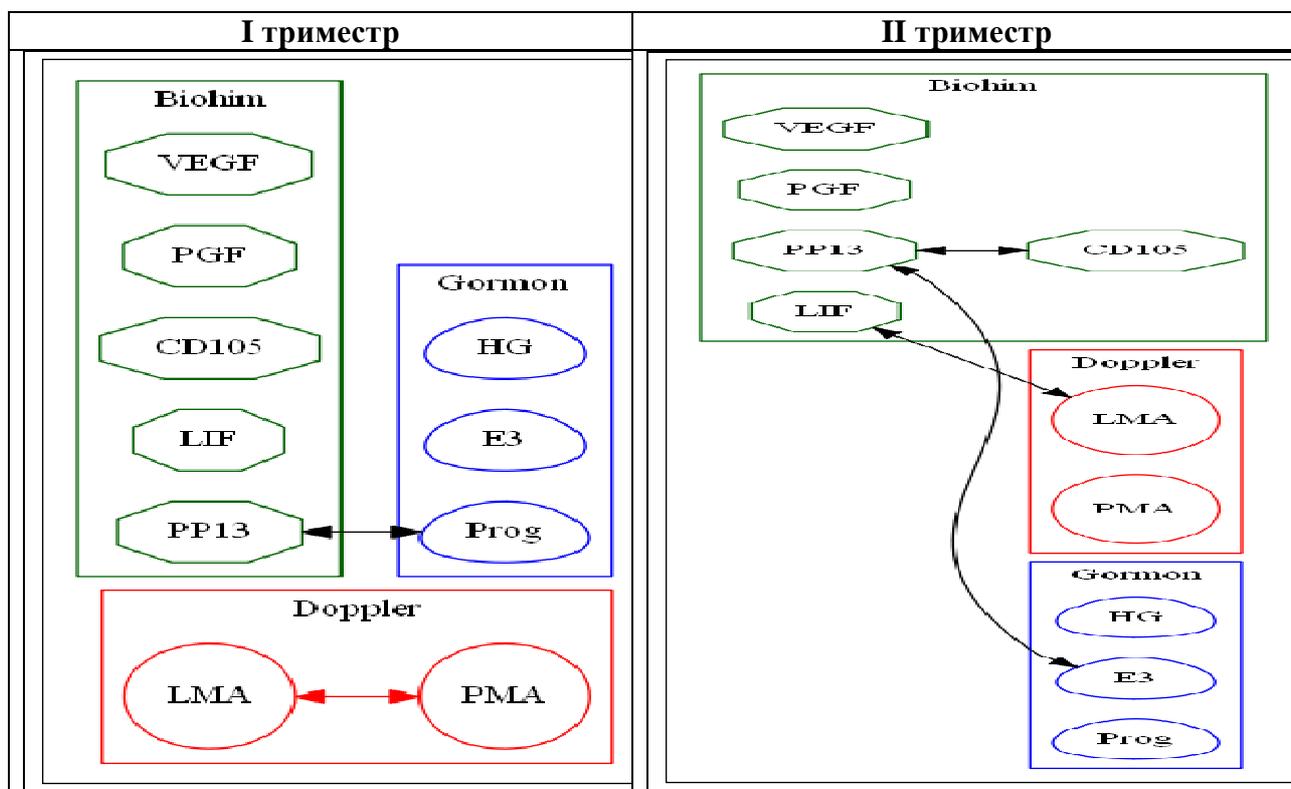
Рис. 2. Корреляции основных показателей маточно-плацентарного кровотока, ангиогенных факторов и гормонального статуса при беременности с плацентарной недостаточностью в I и во II триместрах гестации ($p < 0,05$)

□ показатели кровотока в левой (LMA) и правой (PMA) маточных артериях.
 □ гормоны фетоплацентарного комплекса (HG — хорионический гонадотропин, E3 — эстриол, Prog — прогестерон)
 □ ангиогенные факторы (VEGF — эндотелиальный фактор роста, PGF — фактор роста плаценты, CD105 — фактор, ингибирующий лейкомию, LIF — эндоглин, PP13 — плацентарный протеин 13)

Во II триместре беременности при плацентарной недостаточности были обнаружены положительные связи между показателями кровотока в левой маточной артерии и уровнем сосудисто-эндотелиального фактора (корреляция средней силы $r=0,52$), между уровнем сосудисто-эндотелиального фактора и эстриола (средней силы корреляция $r=0,54$), между уровнем эндоглина и эстриола (средней силы корреляция $r=0,51$).

Интересно отметить, что при беременности с задержкой роста плода в I триместре была выявлена внутрисистемная связь между показателями кровотока в правой и левой маточных артериях (корреляция средней силы $r=0,51$), а во II триместре эта связь исчезает. Была обнаружена внутрисистемная положительная корреляция между уровнем плацентарного белка PP 13 и прогестерона (средней силы корреляция $r=0,62$). Во II триместре ситуация изменилась, были выявлены множественные положительные связи между уровнем плацентарного белка PP 13 и эндоглином (корреляция средней силы $r = 0,54$),

между показателями кровотока в левой маточной артерии и уровнем фактора, ингибирующего лейкемию (средней силы корреляции $r=0,51$), между уровнем плацентарного белка PP 13 и эстриолом (средней силы корреляция $r=0,62$) (рис. 3).



Обозначения: — положительная связь; ----- отрицательная связь

Рис. 3. Корреляции основных показателей маточно-плацентарного кровотока, ангиогенных факторов и гормонального статуса при беременности с задержкой роста плода в I и во II триместрах гестации ($p < 0,05$)

□ показатели кровотока в левой (LMA) и правой (PMA) маточных артериях.

□ гормоны фетоплацентарного комплекса (HG — хорионический гонадотропин, E3 — эстриол, Prog — прогестерон)

□ ангиогенные факторы (VEGF — эндотелиальный фактор роста, PGF — фактор роста плаценты, CD105 — фактор, ингибирующий лейкемию, LIF — эндоглин, PP13 — плацентарный протеин 13)

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при физиологической и осложненной беременности имеются значительные различия в характере интегративных процессов между гормональным статусом, ангиогенными факторами, продукцией плацентарного белка PP13 и кровотоком в маточно-плацентарно-плодовом комплексе. В динамике физиологической гестации регистрируется постепенное нарастание внутрисистемной интеграции в гемодинамической подсистеме маточно-плацентарно-плодового комплекса, что свидетельствует о напряжении регуляторных механизмов в связи с возрастающей нагрузкой на организм матери и плода по мере увеличения срока беременности. Межсистемная интеграция в норме выражена незначительно и характеризуется слабыми корреляциями, что свидетельствует о сохранности адапционно-

компенсаторных механизмов в системе «мать—плацента—плод». При осложненной беременности уже с ранних ее этапов регистрируется большое число межсистемных корреляций, свидетельствующих о включении в поддержание гомеостаза многих подсистем (гемодинамического звена и системы ангиогенных факторов, модулируемых гормональным статусом) и напряжении регуляторных механизмов. Отличительной особенностью беременности с задержкой роста плода является исчезновение горизонтальной внутрисистемной связи между гемодинамическими подсистемами правых и левых отделов матки.

Список литературы

1. Боташева Т.Л. Течение беременности и исходы родов в зависимости от особенностей системы ангиогенных факторов и цитокинов у женщин с альтернативным полом плода / Т.Л. Боташева, В.А. Линде, О.Д. Саргсян, Н.В. Ермолова, В.С. Гимбут, Е.В. Железнякова, А.А. Михельсон // Современные проблемы науки и образования – 2014. – № 6. Режим доступа: www.science-education.ru/120-15830.
2. Боташева Т.Л. Особенности цитокинового статуса и ангиогенных факторов в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода / Т.Л. Боташева, В.А. Линде, Н.В. Ермолова, О.Д. Саргсян, А.А. Фролов, Н.В. Палиева, В.С. Гимбут // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9, №1 (1). – С. 30–32.
3. Боташева Т.Л. Общая теория систем: живые системы, основные понятия, закономерности функционирования / Т.Л. Боташева, А.В. Черноситов, О.П. Заводнов, Е.Б. Гудзь // Медицинский вестник юга России. — Ростов-на-Дону. – 2011. – № 2. – С. 51–56.
4. Гармашева Н.Л. Некоторые гемодинамические процессы в функциональной системе «мать—плацента—плод», их регуляция в интересах плода / Н.Л. Гармашева // Акуш. и гин. – 1972. – № 12. – С. 33–38.
5. Медведев М.В. Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз / М.В. Медведев. – М.: Реал Тайм, 2009. – 368 с.
6. Погорелова Т.Н. Молекулярные аспекты плацентарной недостаточности / Т.Н. Погорелова, В.И. Орлов, Н.А. Друккер, И.И. Крукиер. – Ростов- н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 1997. – 176 с.
7. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия / В.Е. Радзинский. – М. – 2012. – 670 с.
8. Ahmed A. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PLGF) and soluble Flt-1 by oxygen—a review / A. Ahmed, C. Dunk, S. Ahmad, A. Khaliq // Placenta. – 2000. – Vol. 21, Suppl. A. – P. 16–24.

9. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis / N. Ferrara // Recent Prog Horm Res. – 2000. – Vol. 55. – P. 15–35.

10. Shijubo N. Vascular endothelial growth factor and osteopontin in tumor biology / N. Shijubo, T. Ueda, S. Kon et al. // Crit. Rev. Oncog. – 2000. – Vol. 1, № 2. – P. 135–146.

Рецензенты:

Андреева В.О., д.м.н., главный научный сотрудник ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону;

Ермолова Н.В., д.м.н., заместитель директора по науке ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону.