

УДК 618.36.-008.64

О.О. Кузьміна

ПРОДУКЦІЯ І РЕЦЕПЦІЯ ЧИННИКІВ РОСТУ В ПЛАЦЕНТІ ПРИ ФІЗІОЛОГІЧНІЙ ВАГІТНОСТІ ТА УСКЛАДНЕНОЮ ГЕСТОЗОМ

Харківський національний медичний університет

Резюме. Обстежено 30 жінок із фізіологічною вагітністю і 28 – із гестозом. У ранньому хоріоні після переривання вагітності і доношеній плаценті методом імуноферментного аналізу вивчений вміст епідермального чинника росту (ЕЧР), судинно-ендотеліального чинника росту (СЕЧР) і їх рецепторів. Встановлено збільшення плацентарної продукції як ЕЧР, так і СЕЧР у процесі нормальної гестації. При вагітності, яка ускладнена гестозом і мимоволі зірвалася в першому триместрі, вміст ЕЧР і його рецептора знижений відносно фізіологічних параметрів. Для СЕЧР і відповідного

рецептора в цьому терміні гестації виявлені різноспрямовані зміни: на тлі низького рівня рецептора має місце збільшення кількості чинника росту. При гестозі в разі доношування вагітності вміст обох чинників росту і їх рецепторів знижений порівняно з контролем. Виявлені зміни процесів продукції і рецепції ангіогенних чинників росту в плаценті можуть мати патогенетичне значення у розвитку гестозу.

Ключові слова: судинно-ендотеліальний чинник росту, епідермальний чинник росту, рецептори чинників росту, хоріон, плацента, гестоз.

Вступ. Взаємовідношення матері і плода багато в чому залежать від стану плаценти, що об'єднує ці два організми в єдину біологічну систему. Порушення функціонально-метаболічної повноцінності плаценти, погіршення її компенсаторно-приспосовної можливості призводять до формування ускладнень вагітності [2]. Розвиток патологічного стану плаценти визначається подальшою специфікою клітинно-молекулярних ушкоджень її синцитіотрофобласту, позаворсинчастого цитотрофобласту, стромы ворсин і ендотелію судин [4].

Одним з ускладнень патології вагітності є гестоз, який посідає провідне місце в структурі материнської і перинатальної захворюваності. При доплерометричному дослідженні кровотоку в системі мати – плацента – плід показаний взаємозв'язок між порушенням трофобластичної інвазії, гестаційними змінами спіральних артерій і розвитком гестозу [5]. Проте метаболічні ушкодження в плаценті при гестозі до теперішнього часу залишаються недостатньо вивченими. Серед внутрішньоклітинних регуляторів важливе місце посідають біологічно активні поліпептиди - чинники росту, які стимулюють або інгібують багато процесів, включаючи мітогенні ефекти. Чинники росту беруть участь у процесах плацентазії, трофобластичному ангіогенезі, становленні маткового і фетоплацентарного кровотоку, мають автокринну, паракринну, ендокринну дію при зв'язуванні їх зі специфічними рецепторами [3].

Порушення продукції і структурної конфігурації рецепторів, як і самих чинників росту, впливає на швидкість і спрямованість регульованих ними процесів.

У зв'язку з вищевикладеним, можна вважати, що зміна продукції і рецепції чинників росту, які мають ангіогенні властивості, впливає на формування плацентарної дисфункції і розвитку гестозу.

Мета дослідження. Вивчити вміст епідермального і судинно-ендотеліального чинників росту (ЕЧР і СЕЧР), а також їх розчинних рецепторів

(ЕЧР-R, СЕЧР-R1) у плаценті жінок із фізіологічною і ускладненою гестозом вагітністю.

Матеріал і методи. Дослідження проведені в тканині плаценти в 1-му триместрі вагітності (хоріон) і після термінових пологів у жінок 22-28-літнього віку. До 1-ї групи увійшли 13 здорових жінок, вагітність яких була перервана за їх бажанням у 6-10 тижнів. У 17 жінок вагітність і пологи проходили без ускладнень і закінчилися народженням доношеної дитини (2-га група). До 3-ї групи увійшли 11 жінок із раннім гестозом, вагітність яких мимоволі зірвалася в 6-10 тижнів. До 4-ї групи увійшли 17 жінок із доношеною вагітністю, яка ускладнилася гестозом у другому триместрі.

Вміст СЕЧР і ЕЧР у гомогенатах плаценти визначали методом імуноферментного аналізу, використовуючи набори "R&D system" (США), вміст СЕЧР-R1 і ЕЧР-R – за допомогою наборів "Bender MedSystem" (Австрія) відповідно до протоколів дослідження виробників.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою ліцензійного пакета програм Statistica (версія 5.1, фірми StatSoft. Inc.). Однорідність дисперсій оцінювали за критерієм Фішера. Для оцінки статистичної значимості відмінностей між порівнюваними групами використовували критерій Стьюдента і непараметричний критерій Манна-Уїтні. Достовірними вважалися відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати проведених досліджень, які представлені в таблиці, свідчать про те, що в процесі розвитку вагітності плацентарна продукція вивчених чинників росту зростає. Вміст ЕЧР і СЕЧР у "зрілій" плаценті (2-га група) перевищує відповідні показники в хоріоні (1-ша група) в 1,5 і 2,9 раза. Аналогічна спрямованість змін характерна і для їх рецепторів. Рівень ЕЧР-R і СЕЧР-R1 у 6-10-тижневому хоріоні нижче, ніж у плаценті (39-40 тижнів) у 3,0 і 1,4 раза відповідно. Привертає увагу, що експресія ЕЧР-R у міру розвитку вагітності значно вище за експресію

Таблиця

**Вміст ЕЧР, ЕЧР-R, СЕЧР і СЕЧР-R1 у хоріоні і плаценті жінок
при фізіологічній вагітності та гестозі**

Показники	Фізіологічна вагітність		Вагітність, ускладнена гестозом	
	хоріон	плацента	хоріон	плацента
ЕЧР (нг/г)	0,31±0,03	0,48±0,03*	0,23±0,02**	0,39±0,03*
СЕЧР (нг/г)	0,77±0,05	0,22±0,13*	1,8±0,12**	1,20±0,11*
ЕЧР-R (нг/г)	3,08±0,3	9,24±0,82*	1,65±0,22**	6,71±0,5*
СЕЧР-R (нг/г)	21,5±2,5	30,5±3,2*	8,8±1,1**	20,7±2,9*

Примітка. Достовірні відмінності ($p < 0,05$) між показниками: * - 1-ї і 2-ї груп; ** - 1-ї і 3-ї груп; - 2-ї і 4-ї груп

СЕЧР-R1, хоча зі збільшенням продукції самих чинників росту лідирує СЕЧР. Можливо, цей факт пов'язаний з тим, що ЕЧР-R є рецептором не лише ЕЧР, але і трансформуючого чинника росту і його експресія повинна забезпечувати регулюючі ефекти двох ростових чинників [9]. У той же час, абсолютний рівень як СЕЧР, так і його рецептора перевищує такий ЕЧР і ЕЧР-R. Причиною цих відмінностей може бути нижча молекулярна маса останніх [9, 10]. Збільшення вмісту рецепторів упродовж фізіологічної вагітності, очевидно, потрібне для забезпечення процесів росту, розвитку плаценти і її зростаючих потреб у вдосконаленні механізмів внутрішньоклітинної регуляції.

При вагітності, ускладненій раннім гестозом і такої, що мимоволі зірвалася в 6-10 тижнів (3-тя група), вміст ЕЧР і ЕЧР-R у хоріоні нижче аналогічних фізіологічних даних (1-ша група) відповідно на 26 % і 46 %. Для СЕЧР і його рецептора в хоріоні 3-ї групи жінок виявлені різноспрямовані відмінності: на тлі пониженої концентрації СЕЧР-R1 (на 59 % відносно норми), рівень СЕЧР підвищений у 2,3 рази. Це може бути пов'язано з відомим фактом стимуляції продукції СЕЧР в умовах гіпоксії [8, 11]. Остання мала місце в пацієнток 2-ї групи, про що свідчили показники газового складу крові [3]. Крім того, низький рівень рецептора, очевидно, утрудняє фізіологічне утворення його комплексу із СЕЧР, що так само сприяє накопиченню вільного ліганду.

У жінок із гестозом, що доносили вагітність (4-та група), вміст обох вивчених нами чинників росту і їх рецепторів у плаценті нижчий, ніж при нормальній вагітності (2-га група). Для ЕЧР і ЕЧР-R зниження становить відповідно 19 % і 27 %, для СЕЧР і СЕЧР-R1 – 46 % і 32 %.

На відміну від рецепторів, рівень яких змінюється практично однаково, вміст СЕЧР зменшується більш виразно, ніж ЕЧР. Оскільки ЕЧР, разом з іншими біоактивними пептидами, є стимулятором експресії СЕЧР [6, 9], навіть незначне зниження рівня ЕЧР, у свою чергу, може модифікувати інтенсивність продукції СЕЧР. Отримані дані свідчать про різну спрямованість змін рівня СЕЧР у хоріоні і "зрілій" плаценті при ускладненій вагітності, що певною мірою відбивають особливості перебігу раннього і пізнього гестозу. Зміна при гестозі вмісту СЕЧР і ЕЧР – чинників,

що відіграють, важливу роль у процесах плацентарної ембріо – і фетоплацентарного ангиогенезу, вносить істотний вклад в ушкодження механізмів, що забезпечують функціональні зв'язки в системі мати-плацента-плід. Автокринна дія СЕЧР (що володіє, окрім вищезазначених ефектів, вазоактивними властивостями) на судини плаценти ще більше посилює негативні ефекти порушення його продукції (будь-якої спрямованості) на плацентарну гемодинаміку при гестозі. Оскільки реалізація дії чинників росту опосередковується через взаємодію із специфічними рецепторами, зниження вмісту ЕЧР-R і СЕЧР-R1 при ускладненій гестозом вагітності, разом зі зменшенням продукції відповідних чинників росту, збільшує можливість ушкодження різних ланок у загальному ланцюзі мітогенних ефектів ЕЧР і СЕЧР.

Відомо, що внутрішньоклітинними сигнальними елементами, у регуляції яких беруть участь СЕЧР-R і особливо ЕЧР-R, є метаболізм фосфатидилінозитола – важливого вторинного месенджера системи гена *ras*, який включає цілий каскад мітоген-активууючих протеїнкіназ [7]. Один із головних продуктів гена *ras* є трансмембранний G – білок, що зв'язує гуанінові нуклеотиди і бере участь у передачі позаклітинних регуляторних сигналів чинників росту й інших активних з'єднань до системи внутрішньоклітинних вторинних месенджерів. В активації системи *ras* важливе значення має автофосфорилування ЕЧР-R [7]. Можна вважати, що при ускладненій вагітності, окрім зниження кількості рецепторів, має місце порушення їх структури в результаті вказаних вище процесів.

Як показали дослідження, інтенсивність процесів фосфорилування білків різних субклітинних фракцій плаценти (ядер, мембран, цитоплазми) під дією cGMP – залежних протеїнкіназ знижується при гестозі і плацентарній недостатності [1]. У числі інших білків рецептори можуть піддаватися цій посттрансляційній модифікації, наслідком якої є порушення зв'язування лігандів (у даному випадку відповідних чинників росту) і зміна характеру рецепції в досліджуваних нами умовах.

Висновок

Таким чином, отримані дані дозволяють дійти висновку, що при гестозі мають місце значні

зміни не лише плацентарної продукції ЕЧР і СЕЧР – чинників росту, що відіграють важливу роль у процесах гестації, але й експресії їх рецепторів. Виявлені порушення можуть мати патогенетичне значення в розвитку цього ускладнення вагітності.

Перспективи подальших досліджень. Подальше дослідження динаміки чинників росту при фізіологічній і ускладненій вагітності буде сприяти розробці критеріїв прогнозування розвитку гестозу.

Література

1. Крукиер И.И. Продукция и рецепция факторов роста в плаценте при физиологической беременности и осложнённой гестозом / И.И. Крукиер, Т.Н. Погорелова, В.И. Орлов // Биомед. химия. – 2007. – Вып. 1, Т. 53. – С. 86-90.
2. Орлов А.В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: автореф. дисс. на соискание уч. степ. докт. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Орлов А.В. – Ростов-на-Дону, 2006. – 32 с.
3. Особенности течения беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периодов при метаболическом синдроме у женщин с ожирением / Н.В. Стрижова, И.К. Сиракян, А.В. Саркисова [и др.] // Акуш. и гинекол. – 2004. – № 6. – С. 22-24.
4. Павлов К.А. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов / К.А. Павлов, Е.А. Дубова, А.И. Щеголев // Акуш. и гинекол. – 2010. – № 6. – С. 10-15.
5. Серов В.Н. Клинико-метаболическая картина у беременных с ожирением и дефицитом массы тела / В.Н. Серов, Г.С. Леуткина, А.Д. Попова // Вестн. Рос. ассоциации акуш.-гинекол. – 2000. – № 4. – С. 16-18.
6. Altered angiogenesis in preeclampsia: evaluation of a new test system for measuring Placental Growth Factor / M. Schmidt, C. Dogan, C. Birdir [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2007. – Vol. 45. – P. 3-10.
7. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia / R.J. Levine, S.E. Maynard, C. Qian [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 672-683.
8. Fisher S.J. The placental problem: linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia / S.J. Fisher // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2004. – Vol. 2. – P. 53-56.
9. Sinergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions / P. Carmeliet, L. Moons, A. Luttmann [et al.] // Nat. Med. – 2001. – Vol. 7 (5). – P. 575-583.
10. Urinary Placental Growth Factor and Risk of Preeclampsia / Richard J. Levine [et al.] // J.A.M.A. – 2005. – Jan. 5, Vol. 293 (1). – P. 201-226.
11. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: executive summary / M.A. Brown, W.M. Hague, J. Higgins // Obstet. Gynaecol. – 2000. – Vol. 40. – P. 133-138.

ПРОДУКЦИЯ И РЕЦЕПЦИЯ ФАКТОРОВ РОСТА В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ОСЛОЖНЁННОЙ ГЕСТОЗОМ

О.А. Кузьмина

Резюме. Обследовано 30 женщин с физиологической беременностью и 28 – с гестозом. В раннем хорионе после прерывания беременности и доношенной плаценте методом иммуноферментного анализа изучено содержание эпидермального фактора роста (ЭФР), сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) и их рецепторов. Установлено увеличение плацентарной продукции как ЭФР, так и СЭФР в процессе нормальной гестации. При беременности, осложненной гестозом и самопроизвольно прервавшейся в первом триместре, содержание ЭФР и его рецептора снижено относительно физиологических величин. Для СЭФР и соответствующего рецептора в этом сроке гестации обнаружены разнонаправленные изменения: на фоне низкого уровня рецептора имеет место увеличение количества фактора роста. При гестозе в случае доношивания беременности содержание обоих факторов роста и их рецепторов снижено по сравнению с контролем. Выявленные изменения процессов продукции и рецепции ангиогенных факторов роста в плаценте могут иметь патогенетическое значение в развитии гестоза.

Ключевые слова: сосудисто-эндотелиальный фактор роста, эпидермальный фактор роста, рецепторы фактора роста, хорион, плацента, гестоз.

PRODUCTION AND RECEPTION OF THE GROWTH FACTOR IN THE PLACENTA DURING THE PHYSIOLOGICAL PREGNANCY AND THE PREGNANCY, COMPLICATED WITH GESTOSIS

О.А. Kuzmina

Abstract. 30 women with physiological pregnancy and 28 women with gestosis were examined. In the early chorion obtained after abortion and on the full-term placenta the content of the epidermal growth factor (EGF), vascular-endothelial growth factor (VEGF) and their receptors were studied by means of the ELISA method. In the process of normal gestation the increase of the placental production both of the EGF and VEGF was found. During the pregnancy complicated with gestosis and miscarriage in the first trimester the content of EGF and its receptor was lower compared to the physiological values. For VEGF and its receptor opposite changes were found: the increase of quantity of the growth factor and the decrease of its receptor. In the case of gestosis and term pregnancy the content of the both growth factors and their receptors was lower than in controls. The revealed changes in production of the angiogenic growth factors and their receptors in the placenta may have the pathogenic importance in the development of gestosis.

Key words: vascular endothelial growth factor, epidermal growth factor, receptor growth factors, chorion, placenta.

National Medical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. О.В. Кравченко

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 2 (70). – P. 233-235