

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 618.36.-008.64
© Коллектив авторов

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

И.И. Крукиер, Т.Н. Погорелова, В.И. Орлов*

ФГУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии Росздрава», 344012, Ростов-на-Дону,
ул. Мечникова 43; факс: (863)232-57-63; эл. почта: biochem@rniiap.ru

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 факторов роста, хорион, плацента, гестоз.

ВВЕДЕНИЕ. Взаимоотношения матери и плода во многом зависят от состояния плаценты, объединяющей эти два организма в единую биологическую систему. Нарушения функционально-метаболической полноценности плаценты, превышающие ее компенсаторно-приспособительные возможности, приводят к истощению последних и формированию осложненной беременности. Изменения процессов пролиферации трофобласта, его миграции и инвазии с последующей модификацией ангио- и васкулогенеза являются, очевидно, универсальными пусковыми механизмами для большинства отклонений в нормальном течении гестации [1]. Развитие конкретной патологии, по-видимому, определяется дальнейшей спецификой клеточно-молекулярных повреждений плаценты: её синцитиотрофобласта, вневорсинчатого цитотрофобласта, стромы ворсин и эндотелия сосудов.

Одним из наиболее часто встречающихся осложнений беременности является гестоз. Эта патология, несмотря на несомненные успехи лечения, по-прежнему занимает ведущее место в структуре материнской и перинатальной заболеваемости. В последние десятилетия с использованием метода доплерометрии кровотока убедительно показана взаимосвязь между нарушением трофобластической инвазии, гестационными изменениями спиральных артерий и

*Адресат для переписки

развитием гестоза [2]. Однако метаболические повреждения в плаценте при гестозе до настоящего времени остаются недостаточно изученными. Среди внутриклеточных регуляторов важное место занимают биологически активные полипептиды – факторы роста, стимулирующие или ингибирующие многие процессы, включая митогенные эффекты. Факторы роста участвуют в процессах плацентации, трофобластического ангиогенеза, становлении маточно- и фетоплацентарного кровотока и как следствие формирования гемодинамики в системе мать-плацента-плод [3,4]. Для реализации действия факторов роста, как и других соединений, обладающих аутокринным, паракринным, эндокринным действием, необходимо связывание их со специфическими рецепторами. Последние чаще всего представлены несколькими изомерами (растворимыми и трансмембранными), обладающими тирозинкиназной активностью. Нарушение продукции и структурной конформации рецепторов, как и самих факторов роста, влияет на скорость и направленность регулируемых ими процессов.

В связи с вышеизложенным, можно полагать, что изменение продукции и рецепции факторов роста, в частности, обладающих ангиогенными свойствами, играет значительную роль в возникновении недостаточности плаценты и развитии гестоза.

Целью настоящей работы явилось изучение содержания эпидермального и сосудисто-эндотелиального факторов роста (ЭФР и СЭФР), а также их растворимых рецепторов (ЭФР-R, СЭФР-R1) в плаценте женщин с физиологической и осложненной гестозом беременностью.

МЕТОДИКА. Исследования проведены в ткани плаценты в 1-м триместре беременности (хорион) и после своевременных родов у женщин 22-28-летнего возраста. 1-ю группу составили 13 клинически здоровых женщин, беременность которых была прервана по их желанию в 6-10 недель. У 17 женщин беременность и роды протекали без осложнений и закончились рождением доношенного ребенка (2 группа). В 3-ю группу вошли 11 женщин с ранним гестозом, беременность которых самопроизвольно прервалась в 6-10 недель и в 4-ю – 17 женщин, у которых беременность, осложнившаяся гестозом во втором триместре, была доношена.

Содержание СЭФР и ЭФР в гомогенатах плаценты определяли методом иммуноферментного анализа, используя коммерческие наборы “R&D system” (США), содержание СЭФР-R1 и ЭФР-R - с помощью наборов “Bender MedSystem” (Австрия) в соответствии с протоколами исследования производителей.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1, фирмы StatSoft. Inc.). Однородность дисперсий оценивали по критерию Фишера. Для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми группами использовали критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты проведенных исследований, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что в процессе развития беременности плацентарная продукция изученных факторов роста возрастает. Содержание ЭФР и СЭФР в “зрелой” плаценте (2-я группа) превышает соответствующие показатели в хорионе (1-я группа) в 1,5 и 2,9 раза. Аналогичная, но отличающаяся по степени, направленность изменений характерна и для их рецепторов. Уровень ЭФР-R и СЭФР-R1 в 6-10-недельном хорионе ниже, чем в плаценте (39-40 недель) в 3,0 и 1,4 раза соответственно. Обращает на себя внимание, что экспрессия ЭФР-R по мере развития беременности значительно выше экспрессии СЭФР-R1, хотя по степени увеличения продукции самих факторов роста лидирует СЭФР. Возможно этот факт связан с тем, что ЭФР-R является рецептором не только ЭФР, но и трансформирующего фактора роста и его экспрессия должна обеспечивать регулирующие эффекты двух ростовых факторов [5]. В тоже время абсолютный уровень как СЭФР, так и его рецептора превышает таковой ЭФР и ЭФР-R. Причиной этих различий может являться более низкая молекулярная масса последних [5, 6]. Увеличение содержания рецепторов в

течение физиологической гестации, очевидно, необходимо для обеспечения процессов роста, развития плаценты и ее возрастающих потребностей в совершенствовании механизмов внутриклеточной регуляции.

Таблица. Содержание ЭФР, ЭФР-R, СЭФР и СЭФР-R1 в хорионе и плаценте женщин при физиологической беременности и гестозе.

ПОКАЗАТЕЛИ	ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ		ГЕСТОЗ	
	Хорион 1 группа	Плацента 2 группа	Хорион 3 группа	Плацента 4 группа
ЭФР (нг/л)	0,31±0,03	0,48±0,03*	0,23±0,02**	0,39±0,03•
ЭФР-R (нг/л)	3,08±0,3	9,24±0,82*	1,65±0,22**	6,71±0,50•
СЭФР (нг/л)	0,77±0,05	2,22±0,13*	1,80±0,12**	1,20±0,11•
СЭФР-R1 (нг/л)	21,5±2,5	30,5±3,2*	8,80±1,1**	20,7±2,9•

Примечание. Достоверные отличия ($p < 0,05$) между показателями: * - 1-й и 2-й групп; ** - 1-й и 3-й групп; • - 2-й и 4-й групп.

При беременности, осложненной ранним гестозом и самопроизвольно прервавшейся в 6-10 недель (3-я группа), содержание ЭФР и ЭФР-R в хорионе ниже аналогичных физиологических величин (1 группа) соответственно на 26% и 46%. Для СЭФР и его рецептора в хорионе 3-й группы женщин выявлены разнонаправленные отличия: на фоне сниженной концентрации СЭФР-R1 (на 59% относительно нормы), уровень СЭФР повышен в 2,3 раза. Это может быть связано с известным фактом стимуляции продукции СЭФР в условиях гипоксии [7, 8]. Последняя имела место у пациенток 2-й группы, о чем свидетельствовали показатели газового состава крови [4]. Кроме того, низкий уровень рецептора, очевидно, затрудняет адекватное (физиологическое) образование его комплекса с СЭФР, что так же способствует накоплению свободного лиганда.

У женщин с гестозом, доносивших беременность (4 группа), содержание обоих изученных нами факторов роста и их рецепторов в плаценте ниже, чем при нормальной беременности (2-я группа). Для ЭФР и ЭФР-R снижение составляет соответственно 19% и 27%, для СЭФР и СЭФР-R1 – 46% и 32%. Из представленных данных видно, что в отличие от рецепторов, уровень которых изменяется практически одинаково, содержание СЭФР уменьшается более выражено, чем ЭФР. Поскольку ЭФР, наряду с другими биоактивными пептидами, является стимулятором экспрессии СЭФР [5,9], даже незначительное снижение уровня ЭФР, в свою очередь, может модифицировать интенсивность продукции СЭФР. Полученные данные свидетельствуют о различной направленности изменений уровня СЭФР в хорионе и “зрелой” плаценте при осложненной беременности, в определенной степени отражающих особенности течения раннего и позднего гестоза.

Изменение при гестозе содержания СЭФР и ЭФР – факторов, играющих, как указывалось выше, важную роль в процессах плацентации, эмбрио- и

ФАКТОРЫ РОСТА В ПЛАЦЕНТЕ

фетоплацентарного ангиогенеза, несомненно, вносит существенный вклад в повреждение механизмов, обеспечивающих функциональные связи в системе мать-плацента-плод. Аутокринное воздействие СЭФР (обладающего, кроме вышеназванных эффектов, вазоактивными свойствами) на сосуды плаценты ещё более усугубляет отрицательные эффекты нарушения его продукции (любой направленности) на плацентарную гемодинамику при гестозе.

Поскольку реализация действия факторов роста опосредуется через взаимодействие со специфическими рецепторами, снижение содержания ЭФР-R и СЭФР-R1 при осложненной гестозом беременности, наряду с уменьшением продукции соответствующих факторов роста, увеличивает возможность повреждения различных звеньев в общей цепи митогенных эффектов ЭФР и СЭФР.

Известно, что внутриклеточными сигнальными элементами, в регуляции которых участвуют СЭФР-R и особенно ЭФР-R, является метаболизм фосфатидилинозитола – важного вторичного мессенджера и система гена *ras* [10]. Последняя включает целый каскад митоген-активируемых протеинкиназ. Один из главных продуктов гена *ras* представляет собой трансмембранный G-белок, связывающий гуаниновые нуклеотиды и участвующий в передаче внеклеточных регуляторных сигналов факторов роста и других активных соединений к системе внутриклеточных вторичных мессенджеров. В активации системы *ras* важное значение имеет аутофосфорилирование ЭФР-R. Можно полагать, что при осложненной беременности кроме снижения количества рецепторов имеет место нарушение их структуры в результате указанных выше процессов.

Как показали ранее проведенные нами исследования, интенсивность процессов фосфорилирования белков различных субклеточных фракций плаценты (ядер, мембран, цитоплазмы) под действием cGMP-зависимых протеинкиназ снижается при гестозе и плацентарной недостаточности [11]. В числе прочих белков рецепторы могут подвергаться этой посттрансляционной модификации, следствием которой является нарушение связывания лигандов (в данном случае соответствующих факторов роста) и изменение характера рецепции в исследуемых нами условиях.

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что при гестозе имеют место значительные изменения не только плацентарной продукции ЭФР и СЭФР – факторов роста, играющих важную роль в процессах гестации, но и экспрессии их рецепторов. Выявленные нарушения могут иметь патогенетическое значение в развитии данного осложнения беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлов А.В. (2006) Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности. Автореф. дисс. докт. наук, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону.
2. Стрижаков А.Н., Баев О.Р., Игнатко И.В. (2001) Росс. вест. акуш. гин., №1, 39-42.
3. Helske S., Vuorela P., Carpen O., Hornig C., Halmesmaki E. (2001) Mol. Hum. Reprod., 7, 205-210.
4. Pogorelova T.N., Krukier I.I., Drukker N.A. (2006) VIII World Congress International Society For Adaptive Medicine (ISAM), Moscow, 51.
5. Kekuda R., Torres-Zamorano V., Lebach H. (1997) J. Neurochem., 68, 1443-1450.
6. Кульберг А.Я. (1987) Рецепторы клеточных мембран. М.
7. Benyo D.F., Miles T.M., Conrad K.P. (1997) J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 1582-1588.
8. Крукиер И.И., Погорелова Т.Н. (2006) Бюлл. exper. биол. мед., №2, 177-179.
9. Cooper J.C., Sharkey A.M., Chanock-Jones D.S., Palmer C.R., Smith S.K. (1996) Br. J. Obstet. Gynecol., 103, 1191-1196.

10. *Clark D.E, Smith S.K, Sharkey A.M., Charnock-Jones D.S.*(1996) Hum. Reprod., **11**, 1090-1098.
11. *Крукиер И.И., Погорелова Т.Н.* (2005) Акуш. гин., №1, 6-9.

Поступила: 04. 07. 2006.

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

I.I. Krukier, T.N. Pogorelova, V.I. Orlov

Rostov Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Mechnikova ul., 43;
fax: (863) 232-57-63; e-mail: biochem@rniiap.ru

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.