

РОЛЬ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В ПРОГНОЗЕ СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С СИНДРОМОМ ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Елена Валерьевна Ульянина*, Ильдар Фаридович Фаткуллин

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Реферат

DOI: 10.17750/КМЖ2015-220

В обзоре отображены современные данные о роли сосудистого эндотелиального фактора роста в формировании сосудов плаценты в норме и при синдроме задержки развития плода. Показано, что нормальная инвазия трофобласта в стенку спиральных артерий миометрия и адекватное ремоделирование спиральных артерий имеют решающее значение для нормального роста и развития плода. Подробно описаны процессы формирования кровеносных сосудов — васкулогенез и ангиогенез. Рассмотрен процесс регуляции ангиогенеза факторами роста и их рецепторами. Описана важность скоординированного действия ангиогенных и антиангиогенных факторов роста для адекватного формирования сосудистой сети плаценты и нормального развития плода. Рассмотрены процессы образования комплексов факторов роста с их рецепторами и конкуренция за связь с рецепторами, а также роль плацентарного фактора роста в процессе образования сосудов маточно-плацентарного комплекса. Показано, что факторы роста, определённые в сыворотке крови, отображают механизмы патологических реакций при плацентарной недостаточности и синдроме задержки развития плода. Особое внимание в обзоре уделено семейству сосудистого эндотелиального фактора роста как наиболее важному регулятору ангиогенеза. Для выяснения физиологической роли сосудистого эндотелиального фактора роста и оценки влияния указанного маркера на процесс образования сосудов и формирование адекватного маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока рассмотрены особенности химического строения сосудистого эндотелиального фактора роста. Определение в крови у беременных этого фактора можно использовать для оценки функционирования системы «мать-плацента-плод». Обсуждается необходимость разработки критерия оптимального времени родоразрешения при синдроме задержки развития плода.

Ключевые слова: ангиогенные факторы роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста, ангиогенез, синдром задержки развития плода.

VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR ROLE IN PREDICTING VASCULAR DISORDERS IN PREGNANT WITH FETAL GROWTH RESTRICTION SYNDROME

E.V. Ulyanina, I.F. Fatkullin

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

The review covers the up-to-date data of vascular endothelial growth factor role in forming of placental blood circulation in non-complicated pregnancy and in fetal growth retardation syndrome. It is shown that the normal trophoblast invasion to the spiral arteries wall in the myometrium and adequate remodeling of spiral arteries are essential for the normal fetal growth and development. The processes of blood vessels formation — vasculogenesis and angiogenesis — are described in detail. The process of angiogenesis regulation by growth factors and their receptors is reviewed. The importance of angiogenic and antiangiogenic factors coordinated action for the adequate placental microvasculature formation and normal fetal development is described. The growth factor complexes and their receptors formation processes and competition for receptor binding, as well as the role of placental growth factor in uteroplacental complex angiogenesis are analyzed. It is shown that the serum growth factors represent the mechanisms of pathologic reactions in placental insufficiency and fetal growth restriction syndrome. Special attention is given to the family of vascular endothelial growth factor as for the most important angiogenesis regulator. To determine the physiological role of vascular endothelial growth factor and to assess the its influence on angiogenesis and adequate uteroplacental and fetoplacental blood circulation formation, the features of vascular endothelial growth factor chemical structure are described. Determining the vascular endothelial growth factor in blood may be used to assess the mother-placenta-fetus system formation. The need for developing the criteria for choosing the optimal delivery term in pregnant with fetal growth restriction syndrome is discussed.

Keywords: angiogenic growth factors, vascular endothelial growth factor, angiogenesis, fetal growth retardation syndrome.

В последнее время в научно-исследовательских работах появились данные о возможности прогнозирования плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода (СЗРП) на ранних сроках беременности на основе определения факторов роста (ФР). В связи с этим большое значение придается сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF — от англ. Vascular Endothelial Growth Factor), который во многом определяет процесс ангиогенеза плаценты и функциональную активность трофобласта [1].

Среди множества причин главную роль в развитии СЗРП отводят нарушению плацентации [5]. В 1972 г. Brosens и соавт. описаны снижение инвазии трофобласта и выраженные нарушения ремоделирования спиральных артерий при таких осложнениях беременности, как СЗРП и гестоз [9, 10]. Если рассматривать эту проблему на молекулярном уровне, то огромная роль в регуляции этого процесса отводится ФР.

Известно, что выбор акушерской тактики при СЗРП основан на данных ультразвукового исследования, включающего фетометрию, плацентографию, доплерометрию, расчёт объёма околоплодных вод, оценку биофизического про-

филя плода и данных кардиотокографии. Интерпретация результатов данных исследований характеризуется некоторой субъективностью. При проведении ультразвукового исследования во многом решающее значение имеют профессиональная компетентность врача и технические ограничения прибора.

В исследовании R. Romero и соавт. (2008) было установлено, что изменения в концентрации ФР в крови у женщин с плацентарной недостаточностью и СЗРП возникают до клинической манифестации этого заболевания [25]. Оптимизация времени родоразрешения, на наш взгляд, заключается в оценке комбинации биохимических и ультразвуковых маркёров и поиске триггерного показателя для выбора срока родоразрешения.

Известно, что тактика максимального пролонгирования беременности не приводит к улучшению перинатальных показателей. При СЗРП на доношенном сроке (≥ 37 нед) родоразрешение оправдано. В 34–37 нед процент неонатальной заболеваемости низок, поэтому вопрос родоразрешения менее сложен [27]. Появление таких признаков ухудшения состояния плода, как отсутствующий или обратный диастолический кровоток, биофизический профиль плода ≤ 4 балла, обратный кровоток в венозном протоке или пупочной вене свидетельствуют о необходимости немедленного родоразрешения [22]. Ситуация с СЗРП до 34 нед остаётся дискуссионной, и вопрос нужно решать индивидуально [21]. В доступной литературе отсутствуют сведения о найденном критерии-показателе, свидетельствующем о необходимости родоразрешения при СЗРП.

Ангиогенез – важнейший процесс, необходимый для нормального становления системы «мать-плацента-плод». При этом в формировании сосудистой сети важная роль отводится скоординированному действию взаимозависимых ангиогенных и антиангиогенных факторов [2].

Семейство регуляторов ангиогенеза VEGF представлено несколькими гликопротеинами: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E и плацентарным ФР (PlGF – от англ. Placental Growth Factor). VEGF-C и VEGF-D, связывающиеся с рецептором VEGFR-3, участвуют в лимфангиогенезе и не будут рассматриваться в этой статье [24]. Одним из главных регуляторов ангиогенеза ранних этапов служит VEGF-A. С другой стороны, в ангиогенезе принимают участие антиангиогенные факторы, к которым относятся VEGF-R1 (Flt-1), VEGF-R2 (Flk-1, KDR), VEGF-R3 (Flt-4). ФР связываются с растворимыми формами этих рецепторов, замедляя или блокируя процессы ангиогенеза [15, 28].

Для выяснения физиологической роли VEGF и оценки влияния указанного маркёра на процесс образования сосудов и формирование адекватного маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока следует рассмотреть особенности химического строения VEGF. VEGF представляет собой семейство структурно связан-

ных димерных белков. VEGF – гликопротеин с массой 40–50 кДа, стимулирующий рост и пролиферацию клеток эндотелия [7]. Большая часть изоформ VEGF-A представлена полипептидами, в составе молекул которых присутствуют 121, 165 или 189 аминокислотных остатков [15]. Для всех пяти изоформ VEGF характерно высокое сродство к рецепторам, обладающим тирозинкиназной активностью – VEGF-R1 и VEGF-R2.

PlGF связывается только с VEGF-R1. Таким образом, происходит конкуренция за связь с VEGF-R1. При повышенной секреции VEGF и PlGF это приводит к истощению VEGF-R1 и увеличению VEGF-R2 в крови. Предполагают способность PlGF замещать VEGF в комплексе VEGF/VEGF-R1, активируя при этом экспрессию VEGF-R2 [4].

VEGF оказывает свой эффект через рецептор VEGFR-2, а точное предназначение VEGFR-1 остаётся предметом споров. Некоторые исследователи считают, что VEGFR-1 является не рецептором передачи митогенных сигналов, а своего рода «ловушкой» для препятствия связывания VEGF с VEGFR-2 [11, 16]. Предположительно PlGF стимулирует ангиогенез, вытесняя VEGF из комплекса «VEGF+VEGF-R1», тем самым увеличивая содержание VEGF, становящегося доступным для активации VEGFR-2. Таким образом, PlGF-опосредованная активация VEGFR-1 действует синергично с VEGF-опосредованной активацией VEGFR-2, вызывая более сильный ангиогенный эффект. При этом работают оба механизма передачи ангиогенных сигналов: PlGF вытесняет VEGF с VEGFR-1 и одновременно PlGF активирует VEGFR-1 [11].

У женщин с физиологически протекающей беременностью уровень VEGF увеличивается со сроком гестации к концу II триместра в 1,5 раза, а к доношенному сроку – в 5,36 раза по сравнению с I триместром. Это обусловлено становлением и усиленным развитием ворсинчатого дерева плаценты, сосудистой системы матки и увеличением объёма крови, протекающего через матку в III триместре беременности [7].

По данным исследования А.Н. Стрижакова и соавт. [6], к сроку 16–22 нед, что соответствует второй волне инвазии трофобласта и завершению формирования плаценты, среднее значение концентрации VEGF при неосложнённой беременности составило 21,7 пг/мл, к концу II триместра – 34,9 пг/мл, в III триместре – 94,4 пг/мл. Динамика содержания VEGF у женщин с СЗРП I степени статистически значимо не превышает физиологических показателей, что объясняется сохранностью компенсаторных возможностей маточно-плацентарного звена. При СЗРП II степени уровень VEGF увеличивается в 3 раза и составляет по триместрам 41,33; 84 и 276 пг/мл соответственно. При СЗРП III степени показатели VEGF продолжают нарастать и составляют 67,12; 121 и 141,6 пг/мл. Интересно, что в III триместре при СЗРП II степени уровень VEGF возрос в 3 раза, а при СЗРП III степени – в 1,5 раза, то

есть существует тенденция к снижению повышенного уровня VEGF, что свидетельствует об истощении компенсаторных возможностей фетоплацентарной системы [6]. Также отмечено, что наиболее выраженные изменения концентрации ФР выявлены при СЗРП III степени, что свидетельствует о глубоких изменениях ангиогенеза [3]. Было установлено, что гипоксия повышает не только синтез VEGF, но и экспрессию рецепторов [26].

Низкий уровень PlGF обнаруживают в крови небеременных женщин ($44 \pm 4,7$ пг/мл), а концентрация в крови данного проангиогенного фактора при беременности существенно выше [20]. PlGF выделяют не только плацента и эндотелиальные клетки, но и гладкомышечные клетки сосудов, клетки воспаления, клетки костного мозга и нейроны [8]. Исследования *in vitro* показали, что гипоксия уменьшает экспрессию PlGF плацентой на 75% [26].

Адекватное ремоделирование спиральных артерий имеет решающее значение для нормального роста и развития плода и может быть разделено по структурным критериям на три этапа [17]:

- инвазия трофобласта;
- ремоделирование сосудов;
- инфльтрация трофобласта в стенки сосудов.

Образование кровеносных сосудов развивается за счёт двух различных процессов — васкулогенеза и ангиогенеза. Фетоплацентарный васкулогенез начинается на 21-й день после зачатия, предполагает формирование *de novo* кровеносных сосудов из клеток-предшественников (ангиобластов) и приводит к образованию незрелых, плохо функционирующих сосудов. При этом происходят дифференцировка ангиобластов и формирование сплетений, так называемых ангиогенных тяжей [14].

Ангиогенез включает создание новых сосудов путём миграции через кровеносные сосуды эндотелиальных клеток от уже существующих сосудов или удлинения существующих [12]. С 32-го дня по 25-ю неделю гестации ангиогенные тяжи преобразуются, и формируется капиллярная сеть с преобладанием разветвлённых сосудов. Этот период характеризуется высокой экспрессией VEGF и умеренной экспрессией PlGF. С 25-й недели до конца беременности преобладает неразветвлённый ангиогенез с формированием терминальных капиллярных петель, и в этот период происходит резкое снижение концентрации VEGF и медленное снижение экспрессии PlGF [18].

Ангиогенез инициируется вазодилатацией при участии оксида азота. VEGF увеличивает проницаемость сосудов, способствуя трансудации с плазменными белками и формированию окна для миграции эндотелиальных клеток [13]. Активацию эндотелия обеспечивают ФР, которые образуются в самих эндотелиальных клетках. Прекращение действия этих факторов возвращает эндотелиальные клетки в состояние покоя [19]. В тот момент, когда влияние ангио-

генных факторов превосходит действие антиангиогенных факторов, эндотелиальные клетки переходят из обычного «дремлющего» состояния в активное, и происходит запуск ангиогенеза [23].

Приведённые данные отображают роль VEGF в формировании сосудистой сети плаценты и практическую значимость определения уровня VEGF для оценки функциональности системы «мать-плацента-плод». ФР, определённые в сыворотке, отображают механизмы патологических реакций в процессе ангиогенеза при плацентарной недостаточности и СЗРП.

Таким образом, для решения вопроса о времени родоразрешения при СЗРП необходима интеграция показателей содержания ФР в крови и данных ультразвукового исследования. Поиск единого теста для определения оптимального времени родоразрешения состоит в изучении изменений в динамике ФР и выявлении триггерного показателя, свидетельствующего о целесообразности дальнейшего внутриутробного пребывания плода и необходимости экстренного родоразрешения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Тютюнник В.Л. и др. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности // Пробл. репродук. — 1999. — №6. — С. 7-12. [Burlev V.A., Zaydieva Z.S., Tyutyunnik V.L. et al. The role of growth factors in placental insufficiency development. *Problemy reproduktivnoy. 1999; 6: 7-12. (In Russ.)*]
2. Бурлев В.А., Павлович С.В. Ангиогенез и ангиогенные факторы роста в регуляции репродуктивной системы у женщин // Пробл. репродук. — 1999. — №5. — С. 6-13. [Burlev V.A., Pavlovich S.V. Angiogenesis and angiogenic growth factors in reproductive system regulation in females. *Problemy reproduktivnoy. 1999; 5: 6-13. (In Russ.)*]
3. Гугушвили Н.А., Сичинава Л.Г., Ганковская Л.В. Клинико-патогенетическое обоснование досрочного родоразрешения при задержке роста плода // Вопр. гин., акуш. и перин. — 2013. — Т. 12, №2. — С. 22-28. [Gugushvili N.A., Sichinava L.G., Gankovskaya L.V. A clinico-pathogenetic rationale for preterm delivery in intrauterine growth retardation. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2013; 12 (2): 22-28. (In Russ.)*]
4. Зиганшина М.М., Креchetова Л.В., Ванько Л.В. и др. Про- и антиангиогенные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. Часть I. Особенности содержания про- и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности // Акуш. и гин. — 2012. — №3. — С. 14-19. [Ziganshina M.M., Krechetova L.V., Vanko L.V. Pro- and antiangiogenic factors in the pathogenesis of early pregnancy losses. Part I. The specific features of pro- and antiangiogenic serum factors in early pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya. 2013; 3: 14-19. (In Russ.)*]
5. Савельева Г.М., Фёдорова М.В., Клименко П.А. и др. Плацентарная недостаточность. — М.: Медицина, 1991. — 276 с. [Savel'eva G.M., Fedorova M.V., Klimenko P.A. et al. *Placental insufficiency*. Moscow: Meditsina. 1991; 276 p. (In Russ.)]
6. Стрижаков А.Н., Кушлинский Н.Е., Тимохина Е.В., Тарабрина Т.В. Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании плацентарной недостаточности // Вопр. гин., акуш. и перин. — 2009. — Т. 8, №4. — С. 5-11. [Strizhakov A.N., Kushlinskiy N.E., Timokhina E.V., Tarabrina T.V. The role of angiogenic growth fac-

tors in predicting placental insufficiency. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2009; 8 (4): 5-11. (In Russ.)

7. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д. Синдром задержки роста плода. Патогенез. Диагностика. Лечение. Акушерская тактика: монография. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 120 с. [Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V., Belotserkovtseva L.D. *Sindrom zaderzhki rosta ploda. Patogenez. Diagnostika. Lechenie. Akusherskaya taktika: monografiya*. (Fetal growth restriction syndrome. Pathogenesis. Diagnosis. Treatment. Obstetric management: monography.) Moscow: GEOTAR-Media. 2013; 120 p. (In Russ.)]

8. Autiero M., Lutun A., Tjwa M. et al. Placental growth factor and its receptor, vascular endothelial growth factor receptor-1: novel targets for stimulation of ischemic tissue revascularization and inhibition of angiogenic and inflammatory disorders // *J. Thromb Haemost.* — 2003. — Vol. 1. — P. 1356-1370.

9. Brosens I.A., Robertson W.B., Dixon H.G. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia // *Obstet. Gynecol. Annu.* — 1972. — Vol. 1. — P. 177-191.

10. Brosens I.A., Dixon H.G., Robertson W.B. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1977. — Vol. 84. — P. 656-663.

11. Carmeliet P., Moons L., Lutun A. et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions // *Nat. Med.* — 2001. — Vol. 7. — P. 575-583.

12. Charnock-Jones D.S., Kaufmann P., Mayhew T.M. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation // *Placenta.* — 2004. — Vol. 25. — P. 103-113.

13. Eliceiri B.P., Paul R., Schwartzberg P.L. et al. Selective requirement for Src kinases during VEGF-induced angiogenesis and vascular permeability // *Mol. Cell.* — 1999. — Vol. 4. — P. 915-924.

14. Ferrara N., Carver-Moore K., Chen H. et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene // *Nature.* — 1996. — Vol. 380. — P. 439-442.

15. Ferrara N., Carver-Moore K., Chen H. et al. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 2001. — Vol. 280. — P. 1358-1366.

16. Ferrara N., Gerber H.P., Le Couter J. The biology of VEGF and its receptors // *Nat. Med.* — 2003. — Vol. 9. — P. 669-676.

17. Kaufmann P., Black S., Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia // *Biol. Reprod.* — 2003. — Vol. 69. — P. 1-7.

18. Kaufmann P., Mayhew T.M., Charnock-Jones D.S. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy // *Placenta.* — 2004. — Vol. 25. — P. 114-126.

19. Kerbel R., Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors // *Nat. Rev. Cancer.* — 2002. — Vol. 2. — P. 727-730.

20. Krauss T., Pauer H.U., Augustin H.G. Prospective analysis of placental growth factor (PlGF) concentrations in the plasma of women with normal pregnancy and pregnancies complicated by preeclampsia // *Hypertens. Pregnancy.* — 2004. — Vol. 23. — P. 101-111.

21. Mari G., Hanif F. Intrauterine growth restriction: how to manage and when to deliver // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 50, N 2. — P. 497-509.

22. Maulik D. Management of fetal growth restriction: an evidence-based approach // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 49, N 2. — P. 320-334.

23. McMahon G. VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis // *The Oncologist.* — 2000. — Vol. 5, N 11. — P. 3-10.

24. Orock Z.K., Makarem J.A., Shamseddine A.I. Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: review // *Blood Cells Mol. Dis.* — 2007. — Vol. 38. — P. 258-268.

25. Romero R., Nien J.K., Espinoza J. et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate // *J. Matern Fetal Neon. Med.* — 2008. — Vol. 21, N 1. — P. 9-23.

26. Shore V.H., Wang T.H., Wang C.L. et al. Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast // *Placenta.* — 1997. — Vol. 18. — P. 657-665.

27. Sinclair J.C. Meta analysis of randomized controlled trials of antenatal corticosteroid for the prevention of respiratory distress syndrome: discussion // *A. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 173, N 1. — P. 335-344.

28. Sugimoto H., Hamano Y., Charytan D. et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induced proteinuria // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — P. 12 605-12 608.