

НАРУШЕНИЕ СЕКРЕЦИИ ЭМБРИОНСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ В ГЕНЕЗЕ ФЕТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ

*Карина Юрьевна Сагамонова**, *Татьяна Андреевна Заманская,*
Наталья Викторовна Палиева, Анна Александровна Клепикова, Эрик Юрьевич Мелконов,
Ольга Сергеевна Золотых

Центр репродукции человека и ЭКО, Ростов-на-Дону

Реферат

Проведены сравнительное изучение содержания эмбрионспецифических белков в сыворотке крови иммуноферментным методом у женщин с физиологическим и осложненным течением беременности, а также оценка их значимости в ранней диагностике и прогнозировании антенатальных потерь. Полученные результаты указывают на иные патогенетические механизмы поздних антенатальных потерь и обосновывают целесообразность включения фактора роста плаценты альфа-фетопротеина в алгоритм обследования беременных группы высокого акушерского и перинатального риска.

Ключевые слова: беременность, эмбрионспецифические белки, антенатальная гибель плода, фетальные потери.

VIOLATION OF EMBRYO-SPECIFIC PROTEIN SECRETION IN THE GENESIS OF FETAL LOSSES

*K. Yu. Sagamonova**, *T. A. Zamanskaya, N.V. Palieva, A. A. Klepikova, E. Yu. Melkonov,*
O. S. Zolotykh

Center for Human Reproduction and IVF, Rostov-on-Don

Summary

Conducted was a comparative study of the content of the embryo-specific proteins in blood serum by the immune-enzyme analysis in women with physiological and complicated course of pregnancy, and assessed were their significance in early diagnosis and prediction of antenatal losses. The obtained results indicate different pathogenic mechanisms of late antenatal losses and justify the appropriateness of including the placental growth factor alpha-fetoprotein in the algorithm for the examination of pregnant women of high obstetric and perinatal risk.

Key words: pregnancy, embryo-specific proteins, antenatal fetal death, fetal losses.

Согласно современным представлениям, беременность — это экстремальная ситуация пролонгированной функциональной нагрузки на все органы и системы организма: нервную, эндокринную, иммунную и систему гемостаза [1,6]. Чрезмерное напряжение в этих системах, особенно при отягощенном течении беременности, приводит к различным функциональным и органическим нарушениям [7]. В связи с этим беременность может провоцировать декомпенсацию скрыто протекающих патологических процессов. Крайним проявлением несоответствия гравидарных изменений материнского организма и потребностей плода является его антенатальная гибель. Результаты многочисленных исследований, проведенных в этом направлении, ограничиваются лишь констатацией патологических

изменений, происходящих в организме беременной с установленным фактом антенатальной гибели плода [5, 16].

Задачей настоящего фрагмента исследований являлись сравнительное изучение содержания эмбрионспецифических белков в сыворотке крови у женщин с физиологическим и крайне осложненным течением беременности, а также оценка их значимости в ранней диагностике и прогнозировании антенатальных потерь.

Из 172 наблюдавшихся женщин были сформированы 3 клинические группы: 1-я контрольная (39 пациенток с физиологическим течением гестации); 2 и 3-ю группы составили 133 женщины с антенатальными потерями (у 67 — неразвивающаяся беременность в I триместре и у 66 — антенатальная гибель плода во II и III триместрах гестации). Помимо этого, в исследовании участвовали 13 беременных с критическим состоянием плода (острый

* Автор для переписки: vrt-rostov@aadnet.ru

дистресс плода), диагностированным во II–III триместрах гестации.

При обследовании беременных были использованы сбор анамнеза и жалоб, осмотр, клинико-лабораторные методы. Состояние функциональной системы «мать–плацента–плод» оценивали по данным акушерского обследования, ультразвуковой фето- и плацентометрии, доплерометрии, кардиотокографии, а также по уровню гормонов. Особое внимание уделяли определению в крови содержания специфических белков «зоны беременности» (ассоциированного с беременностью плазматического белка α_2 , PAPPA, α_2 -фетопротейна, плацентарного лактогена, трофобластического β -1 глобулина ТБГ, α_2 - микроглобулина фертильности), факторов роста (фактора роста плаценты) иммуноферментным методом с использованием наборов фирм «Monobind Inc.» (USA), BIOSERV Diagnostics (Германия), IMMUN DIAGNOSTIK (Европа), ООО «Вектор-Бест» (Россия), R&D Systems (USA).

Статистический анализ полученного комплекса данных осуществляли с помощью пакета «Анализ данных» и набора математических и статистических функций (Excel 2003), а также стандартных пакетов прикладного статистического анализа Statistica 6.0 и MegaStat.

Одним из локальных биорегуляторов, определяющих взаимоотношения матери и плода, является протеин, ассоциированный с беременностью – PAPPA. Установлено, что в секрете PAPPA принимает участие фетоплацентарный комплекс [10]. В то же время физиологическая роль PAPPA в гестационном процессе остается до конца неясной [8]. Нами изучено содержание данного белка в различные сроки гестации у пациенток с физиологической и осложненной беременностью. Установлено, что у здоровых беременных отмечается прогрессивное достоверное увеличение продукции изучаемого протеина. Так, уровень PAPPA в I триместре составил 2,4 (1,3–5,1) mIU/ml, во II – 12,8 (10,9–17,1), в III – 20,0 (16,1–25,8). При неразвивающейся беременности концентрация изучаемого пептида в соответствующий срок гестации была меньше ($p=0,03$) – 1,3 (0,7–3,7) mIU/ml, чем в контрольной группе. В то же время при антенатальной

гибели плода, регистрируемой как во II, так и в III триместрах гестации, отличий в продукции PAPPA обнаружено не было (соответственно $p=0,43$ и $p=0,07$). Отсутствие различий в содержании данного белка в сыворотке крови лиц контрольной группы и группы с антенатальными потерями, по-видимому, объясняется различным источником его происхождения на разных этапах гестационного процесса. На ранних сроках синтез и секреция PAPPA происходят в симпласте инвазивного трофобласта, приблизительно к концу I триместра роль основного продуцента белка переходит к клеткам децидуальной ткани. Другими специфическими белками, оказывающими иммуномодулирующее влияние на иммунную систему матери а также регулирующими рост и развитие плода являются плацентарный α_2 -микроглобулин фертильности (АМГФ), трофобластический β 1-глобулин и плацентарный лактоген [11].

АМГФ (другие названия: «маточный» α_2 -микроглобулин, прогестеронзависимый эндометриальный протеин, плацентарный протеин 14, ассоциированный с беременностью α_2 -эндометриальный белок) – иммуномодулятор, необходимый для выживания имплантировавшегося плодного яйца и сохранения беременности на ранних сроках [4, 12]. Постоянное присутствие АМГФ в эндометрии и плаценте с большой вероятностью свидетельствует об участии данного белка в подготовке к беременности и нормальном развитии фетоплацентарной системы [13]. У пациенток с неосложненным течением гестации достоверных отличий в интенсивности продукции данного микроглобулина по мере прогрессирования беременности выявлено не было. Концентрация АМГФ во всех трех триместрах практически не изменялась (достоверность отличий между I-II и II-III триместрами – соответственно $p=0,63$ и $p=0,88$). При сравнительном анализе уровней АМГФ у здоровых беременных и у пациенток с антенатальными потерями независимо от срока гестации и исхода статистически значимых отличий также установлено не было. При неразвивающейся беременности концентрация АМГФ составляла 113,7 нг/мл ($p=0,75$), при антенатальной гибели плода во II и III триместрах – соответственно 92,4 и

107,7 нг/мл ($p=0,23$ и $p=0,94$).

Противоположная ситуация обнаружилась при анализе содержания трофобластического β 1-глобулина (ТБГ) и плацентарного лактогена (ПЛ) — маркеров плодовой части плаценты. Считается, что продукция ТБГ отражает пролиферацию цито- и синцитиотрофобласта и «общую активность» плаценты [2, 10]. В отношении ПЛ существует предположение, что он имеет отношение к характерным для беременности метаболическим изменениям в углеводном, липидном и белковом обмене. Установлены иммуносупрессивные свойства ПЛ. В контрольной группе исходный уровень ТБГ в I триместре составлял 58810 (22775–86530) нг/мл. По мере прогрессирования беременности наблюдалось достоверное увеличение концентрации данного белка: в 4 раза ко II триместру — 238200 (155150–267800) нг/мл ($p<0,001$) и в 5,5 раза — к III триместру — 322700 (291250–340450) нг/мл ($p<0,001$). В отличие от этого, содержание ТБГ у пациенток, беременность которых остановилась в развитии в I триместре, было в 3,6 раза ниже и составляло 16410 (10930–38170) нг/мл ($p=0,01$). У пациенток с антенатальными потерями плода во II и III триместрах беременности статистически значимых отличий в концентрации ТБГ выявлено не было, однако абсолютные показатели были ниже, чем в группе контроля, — соответственно 170300 (86080–290600) и 269500 (266100–315800) нг/мл ($p=0,49$ и $p=0,14$). Аналогичная ситуация обнаружилась при анализе содержания плацентарного лактогена. При физиологическом течении беременности отмечалось динамическое, прогрессивное усиление продукции ПЛ. Концентрация ПЛ в I триместре составляла 0,8 (0,3–1,8) мг/л. К середине беременности произошло увеличение его секреции в 5,7 раза — до 4,5 (3,4–5,8) мг/л ($p<0,001$). К концу беременности содержание плацентарного лактогена возросло в 12,4 раза от исходного состояния — 9,9 (9,–12,7) мг/л ($p<0,001$). При сравнительном анализе показателей белка в группе контроля и у пациенток с неблагоприятными исходами статистически значимые отличия были установлены лишь у женщин с неразвивавшейся беременностью. У последних уровень ПЛ составлял 0,3

(0,1–0,5) мг/л, что было в 2,7 раза ниже, чем в контроле ($p=0,04$). У беременных с антенатальной гибелью плода во II и III триместрах гестации, как и при анализе особенностей продукции ТБГ, статистически значимых отличий не было (соответственно $p=0,49$ и $p=0,27$).

Иная направленность изменений при физиологической и осложненной беременностях была отмечена нами в характере продукции фактора роста плаценты (ФРП) и альфа-фетопroteина (α -ФП). ФРП, представляющий гликопротеин, продуцируется в плаценте и в меньшей степени в сердце, легких и щитовидной железе плода [3,15]. ФРП обладает выраженными ангиогенными свойствами и отражает процессы роста плаценты и соответствующее увеличение объема плацентарного кровообращения [6, 9, 14]. При сравнительном изучении содержания данного фактора в сыворотке крови пациенток клинических групп были установлены статистически значимые отличия. У беременных с благоприятными исходами отмечалось динамичное, прогрессивное усиление продукции ФРП на протяжении всего периода гестации. В I триместре сывороточная концентрация изучаемого белка составляла 49,4 (30,5–61,8) пг/мл, во II увеличилась в 4 раза, т.е. до 117,8 (90,0–286,7) пг/мл ($p<0,001$), а к III триместру — в 12,7 раза, т.е. до 623,0 (402,7–757,7) пг/мл ($p<0,001$) от исходных значений. В отличие от этого, у беременных с антенатальными потерями в I триместре уровень ФРП был ниже ($p=0,01$) — 26,5 (17,6–36,4) пг/мл, чем в контрольной группе. У обследованных с антенатальной гибелью плода во II и III триместрах гестации сывороточная концентрация данного фактора была также ниже ($p=0,02$), чем в контрольной группе, — соответственно 72,9 (44,5–178,8) и 396,1 (372,5–507,8) пг/мл ($p=0,03$).

Одним из общепринятых индикаторов риска патологии беременности является также белок плодового происхождения α -ФП. При благоприятном течении беременности отмечалось увеличение его продукции начиная с ранних сроков гестации: от 8,8 (6,3–21,7) нг/мл в I триместре до 48,2 (38,0–76,6) нг/мл ($p=0,000284$) и до 224,2 (176,6–267,6) нг/мл ($p<0,001$) соответственно во II и III триместрах. У паци-

енток с неразвивавшейся беременностью концентрация α -ФП в 10-12 недель гестации была достоверно ниже (в 1,9 раза), чем в контрольной группе, и составляла 4,6 (2,7–5,1) нг/м ($p=0,01$). Напротив, у беременных с антенатальной гибелью плода, диагностированной во II триместре гестации, по сравнению со здоровыми женщинами регистрировалась достоверно более высокая концентрация α -ФП — 224,1 (155,0–522,8) нг/мл ($p<0,001$). У пациенток с антенатальными потерями в III триместре уровень данного белка был также выше — 271,0 (159,7–300,0) нг/мл, чем в контроле, однако статистически значимых отличий обнаружено не было ($p=0,63$). Представленные изменения сывороточной концентрации плацентарных и плодовых белков в норме и при осложненном течении беременности свидетельствуют о различии патогенетических механизмов ранних и поздних антенатальных потерь. В условиях физиологически протекающей беременности увеличение сывороточной концентрации данных белков отражает функциональные изменения, происходящие в синцитиотрофобласте по мере развития беременности. При патологическом процессе происходят морфологические изменения плаценты — инволютивно-дистрофические циркуляторные нарушения, которые сказываются на белковом синтезе, что подтверждается данными нашего исследования. Снижение уровня практически всех изучаемых белков (РАРР-А, ТБГ, ПЛ, ФРП, α -ФП) у пациенток с неразвивавшейся беременностью указывает на крайнюю степень истощения адаптивных механизмов в ранние сроки гестации, что, по-видимому, и определяет патогенез данной патологии. В то же время отсутствие статистических отличий в продукции изученных нами плацентарных и плодовых белков (РАРР-А, АМГФ, ТБГ, ПЛ) у беременных с антенатальной гибелью плода, а также выявление достоверно значимых разнонаправленных изменений секреции ФРП и α -ФП указывают на иные патогенетические механизмы поздних антенатальных потерь и обосновывают целесообразность включения ФРП и α -ФП в алгоритм обследования беременных группы высокого акушерского и перинатального риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаскина А.Н., Пригожин Е.А., Курцер М. А. и др. Пренатальные повреждения плода у беременных в Москве // Росс. вестн. акуш.-гинекол.—2005.—№3.— С. 62–65.
2. Богданович Р.Н., Чикаловец И.В., Беликова О.В., Лушикова З.А. Определение трофобластического β 1-гликопротеина у женщин во время беременности, в послерабортный период и в семенной плазме мужчин//Акуш. и гин.—2005.—№1.— С. 22–24.
3. Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Тютюнник В.Л. Клинико-диагностическое значение фактора роста плаценты у беременных с хронической плацентарной недостаточностью // Пробл. репрод.—2001.—№ 5.— С. 31–34.
4. Калашикова Е.А., Кокоровцева В.А., Маршицкая М.И. и др. α_2 -микроглобулин фертильности (гликоделин-S) как возможный иммунодепрессивный фактор антиспермального иммунитета // Пробл. репрод.—2004.—№5.— С. 37–41.
5. Назаренко Г.И., Кишкун А.А., Миколаускас В.П., Арсенин С.Л. Диагностика антифосфолипидного синдрома// Лаб. мед.—2003.—№6.— С. 2–6.
6. Пустотина О.А. Плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности — обоснование применения препарата прогестерона // Росс. вестн. акуш.-гинекол.—2006.—№2.— С. 51–54.
7. Серов В.Н. Плацентарная недостаточность в клинике невынашивания беременности // Русс. мед. ж.—2003.—Т.11.—№16.— С. 8–12.
8. Сухих Г.Т., Верясов В.Н., Ванько Л.В. Иммунология беременности // V конгресс «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии».— М., 2002.
9. Тютюнник В.Л., Бурлев В.А., Зайдиева З.С. Морфофункциональное состояние системы мать—плацента—плод при плацентарной недостаточности и инфекции. — М., 2003.—С. 11–15.
10. Хохлов П.П., Сельков С.А. Ассоциированный с беременностью белковый комплекс «РАРР-А/PROMBP». Физико-химические свойства. Молекулярное строение и физиологическая роль // Ж. акуш. жен. бол.—2003.—№2.—С.130–138.
11. Uchida H., Maruyama T., Ohta K. Histone deacetylase inhibitor induced Glycodelin enhance the initial step of implantation. // Arch. Med. Res. — 2007. — Vol.22.— №10. — P.2615–2622.
12. Seppala M., Koistinen H., Koistinen R. Glycosylation related actions of glycodelin: gamete, cumulus, cells and clinical associations // Hum. Reprod. Update.—2007.— Vol.13.—№28.—P. 275–287.
13. Mudhopadhyay D., Sundar Rai S., Alok A., Karande A.A. Glicodelin A, not glicodelin S, is apoptotically active. Relevance of sialic acid modification.//J. Biol. Chem.—2004.—Vol. 279.—P. 28268–28273.
14. Kramer B.W., Kaemmerer U., Kapp M. et al. Decreased expression of angiogenic factor in-placentas with chorioamnionitis after preterm birth // Pediat. res.—2005.— Vol. 58.—№3.—P. 607–612.
15. Ghosh D., Sharkey A. Expression of vascular endothelin growth factor (VEGF) and placental growth factor (PIGF) in conceptus and endometrium during implantation in the rhesus monkey. // Mol. Hum. Reprod. — 2000. — Vol.6.— №10. — P. 935–941.
16. Greaves M. Antiphospholipid syndrome: State of the art with emphasis on laboratory evaluation // Haemostasis.—2000.—Vol. 30 (Suppl 2)—P. 16–25.