

© В. И. Орлов, В. В. Авруцкая,
З. С. Крымшохалова,
И. И. Крукер

НИИ акушерства и педиатрии Росздрава,
Ростов-на-Дону

ПРОДУКЦИЯ ФАКТОРОВ РОСТА И ВАЗОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ СИНДРОМЕ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

■ Представлены результаты исследования содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР), эпидермального фактора роста (ЭФР), их рецепторов (СЭФР-R1 и ЭФР-R), а также трансформирующего фактора роста (ТФР-β), эндотелина, NO и активности NO-синтазы в сыворотке крови в I и II триместрах беременности и в плаценте после срочных родов.

Сопоставлены данные, полученные при физиологической беременности и синдроме задержки роста плода (СЗРП). Обнаружена корреляционная связь между продукцией отдельных факторов роста, свидетельствующая об их координированном действии.

Обсуждаются метаболические и функциональные последствия нарушения продукции факторов роста и вазоактивных соединений и их роль в развитии СЗРП.

■ **Ключевые слова:** факторы роста; вазоактивные вещества; плацента; плацентарная недостаточность; синдром задержки роста плода

Некоторое улучшение демографической ситуации, пока еще не позволяет говорить о ее значимом прогрессе: во многих регионах России показатели смертности превышают показатели рождаемости. На протяжении последних десятилетий среди лидирующих акушерских причин, приводящих к детской заболеваемости и смертности, важное место занимает синдром задержки роста (СЗРП). Частота этой патологии, по данным литературы, колеблется от 4,5 до 39 % [9, 10]. Патогенетически СЗРП обусловлен плацентарной недостаточностью и одним из первичных звеньев в цепи функциональных механизмов формирования этого осложнения беременности являются нарушения маточно-плацентарного кровотока и как следствие гемодинамические изменения в системе мать — плацента — плод.

Нарушения кровотока в бассейне маточных артерий, регистрируемые у беременных в различные сроки гестации, являются факторами, предопределяющими патологические процессы, происходящие в плаценте на фоне осложненного течения беременности [2, 7]. Причем последствия функционально-метаболических повреждений в плаценте могут обнаруживаться даже в отдаленные этапы постнатального онтогенеза. Сегодня уже не вызывает сомнений, что основная часть заболеваний в зрелом возрасте связана с изменениями, происшедшими именно в течение внутриутробного развития.

Несмотря на кажущуюся простоту определения значимости состояния плаценты для развивающегося плода и впоследствии для новорожденного, характера сдвига механизмов молекулярного обеспечения ее функций требует специальных глубоких исследований.

Наступление беременности сопряжено с важнейшим биологическим процессом, получившим название «ангиогенез», с которым связано нормальное развитие сосудистой сети и формирование плаценты. Изменения в становлении полноценной сосудистой системы, наряду с нарушением процессов пролиферации трофобласта, его миграции и инвазии, очевидно, являются универсальными пусковыми механизмами для большинства отклонений в нормальном течении гестации. Развитие конкретной патологии, по-видимому, определяется дальнейшей спецификой клеточно-молекулярных повреждений плаценты: ее синцитиотрофобласта, вневорсинчатого цитотрофобласта, стромы ворсин и эндотелия сосудов.

Современные исследования позволили установить, что среди внутри-клеточных регуляторов, контролирующих рост и развитие сосудов, важное место занимают биологически активные полипептиды — факторы роста, стимулирующие или ингибирующие ангиогенез, а также другие клеточные процессы, включая митогенные эффекты. Среди достаточно большого числа факторов роста, важную роль в процессах ангиогенеза, дифференци-

ровки, инвазии, миграции трофобласта, в контроле за последующим развитием плацентарной ткани и ее сосудистой сети играют сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР), эпидермальный фактор роста (ЭФР), трансформирующий фактор роста (ТФР) [13, 16, 17]. Причем два последних фактора роста стимулируют экспрессию гена первого.

Для реализации действия факторов роста, как и других соединений, обладающих регулирующим действием, необходимо связывание их со специфическими рецепторами, которые чаще всего представлены несколькими изомерами (растворимыми и трансмембранными), обладающими тирозинкиназной активностью. Модификация экспрессии и структурной конформации рецепторов, как и самих факторов роста, влияет на скорость и направленность регулируемых ими процессов, в том числе на интенсивность ангиогенеза. Однако характер ангиогенеза, продукция ангиогенных факторов роста и их рецепторов являются не единственными параметрами, определяющими состояние маточно-плацентарного и плацентарно-эмбрионального кровообращения. Последние во многом зависят также от свойств эндотелия и баланса эндотелиальных факторов, контролирующих тонус сосудов, нарушение которого — результат неадекватного образования вазоактивных веществ. Дисфункция эндотелия, нередко возникающая при осложненном течении беременности, как наиболее ранняя фаза повреждения сосуда, связана прежде всего с нарушением синтеза оксида азота (NO), обладающего мощным вазодилататорным действием и вазоконстриктором эндотелина-1.

Исключительная важность вышеуказанных клеточных биорегуляторов в процессе беременности и отсутствие достаточных знаний об их роли в формировании акушерской патологии определили цель настоящего исследования: изучить динамику продукции и рецепции ангиогенных факторов роста, а также вазоактивных компонентов при физиологической беременности и СЗРП.

Материал и методы исследования

Основу публикации составили итоги обследования 162 женщин, наблюдавшихся в рамках акушерского мониторинга, алгоритм которого предусматривал использование всех современных методов оценки состояния матери и плода с ранних сроков гестации до ее завершения [8]. После ретроспективного анализа результатов наблюдения на протяжении всей беременности 103 женщины были включены в группу с физиологическим течением беременности и 59 — в группу с СЗРП.

Материалом для исследования служили сыворотка крови, взятая у пациенток в первом (10–12 недель) и во втором (15–17 недель) триместрах беременности и экстракты плаценты, полученной после родов.

Содержание СЭФР, ЭФР и ТФР- β определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя наборы R@D system (USA). Содержание рецепторов СЭФР (СЭФР-R1) и ЭФР (ЭФР-R) — с помощью наборов Bender Med System (Austria) в соответствии с протоколами исследования фирм-разработчиков. Количество эндотелина-1 оценивали с использованием наборов DRG International, Inc. Эндогенное содержание метаболитов оксида азота (NO_2^- , NO_3^-), обозначенное NO_x , определяли с помощью классической реакции Грисса. Об активности NO-синтазы судили по увеличению продукции NO, используя в качестве субстрата L-аргинин и НАДФН [11]. Количественную оценку образования NO проводили с помощью ЭПР-спектроскопии моонитрозильных комплексов с двухвалентным железом и диэтилдитиокарбоматом (ДЭТК), обладающим характерными парамагнитными свойствами. Сигналы ЭПР регистрировали на спектрометре ER-9 (Carl Zeiss). Концентрация парамагнитных молекул, ответственных за наблюдаемый спектр (4 линии со средним g-фактором 2,028), оценивалась по интенсивности и ширине наиболее узкой и яркой линии. Для получения абсолютных значений содержания комплекса ДЭТК-Fe-NO приготавливали стандартный образец известной концентрации таких же геометрических параметров, как и опытный образец.

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

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования представлены в табл. 1 и 2. Как следует из табл. 1, в сыворотке крови обследованных женщин содержание СЭФР, играющего важнейшую роль в процессах ангиогенеза, плацентации, а также в регуляции сосудистой проницаемости, на протяжении I и в начале II триместров беременности остается стабильным. В то же время при беременности, осложненной СЗРП (по данным ретроспективного анализа), уже в I триместре отмечается двукратное увеличение уровня этого фактора роста по сравнению с таковым при физиологической беременности. Во втором триместре содержание СЭФР продолжает возрастать: в 1,9 раза по сравнению с I триместром осложненной беременности и в 3,5 раза относительно аналогичной величины во втором триместре физио-

Таблица 1

Содержание факторов роста, их рецепторов, эндотелина, NOx и активность NO-синтазы в сыворотке крови при физиологической беременности и СЗРП

Показатель	Течение беременности				p
	Физиологическая беременность		СЗРП		
	I триместр	II триместр	I триместр	II триместр	
	1	2	3	4	
СЭФР, пкг/мл	8,8 ± 0,7	9,6 ± 1,1	18,7 ± 1,9	33,6 ± 3,9	p ₁₋₃ < 0,001; p ₂₋₄ < 0,0001
ЭФР, пкг/мл	427,3 ± 23,4	555,7 ± 60,9	524,0 ± 38,6	705,9 ± 55,4	p ₁₋₂ < 0,05; p ₁₋₃ < 0,05; p ₂₋₄ < 0,05
ТФР-β, пкг/мл	131,3 ± 6,7	114,0 ± 7,0	206,6 ± 16,0	183,8 ± 11,8	p ₁₋₃ < 0,05; p ₂₋₄ < 0,05
СЭФР-R1, пкг/мл	0,45 ± 0,04	0,67 ± 0,05	1,12 ± 0,14	2,11 ± 0,40	p ₁₋₂ < 0,01; p ₁₋₃ < 0,0001; p ₂₋₄ < 0,05
ЭФР-R, пкг/мл	25,6 ± 0,9	39,6 ± 4,2	41,3 ± 3,4	59,4 ± 6,3	p ₁₋₂ < 0,01; p ₁₋₃ < 0,001; p ₂₋₄ < 0,05
Эндотелин, пкг/мл	1,1 ± 0,3	4,8 ± 0,9	3,7 ± 0,6	8,2 ± 1,1	p ₁₋₂ < 0,0001; p ₁₋₃ < 0,0001; p ₂₋₄ < 0,01
NOx, мкмоль/л	23,2 ± 0,5	29,8 ± 1,5	39,8 ± 3,8	37,6 ± 2,6	p ₁₋₂ < 0,05; p ₁₋₃ < 0,01; p ₂₋₄ < 0,05
NO-синтаза, мкмоль/л	30,2 ± 0,6	42,6 ± 1,9	47,5 ± 6,0	57,1 ± 4,4	p ₁₋₂ < 0,05; p ₁₋₃ < 0,01; p ₂₋₄ < 0,05

Таблица 5

Содержание факторов роста, их рецепторов, эндотелина, NOx и активность NO-синтазы в плаценте при физиологической беременности и СЗРП

Показатель	Течение беременности		p
	Физиологическая беременность	СЗРП	
	1	2	
СЭФР, нг/г	1,77 ± 0,09	0,98 ± 0,19	p ₁₋₂ < 0,01
ЭФР, нг/г	0,42 ± 0,03	0,27 ± 0,02	p ₁₋₂ < 0,001
ТФР-β, нг/г	0,78 ± 0,05	1,77 ± 0,17	p ₁₋₂ < 0,01
СЭФР-R1, пкг/мл	30,50 ± 3,21	23,13 ± 2,02	p ₁₋₂ < 0,05
ЭФР-R, пкг/мл	9,24 ± 0,82	5,54 ± 0,42	p ₁₋₂ < 0,01
Эндотелин-1, нг/г	4,02 ± 0,22	4,60 ± 0,26	–
NOx, ммоль/г	11,80 ± 0,52	15,91 ± 1,16	p ₁₋₂ < 0,01
NO-синтаза, ммоль/г	9,72 ± 0,07	12,30 ± 1,37	–

логической беременности. Поскольку экспрессия гена СЭФР активируется гипоксией [14], можно полагать, что такое значительное увеличение содержания СЭФР уже в ранние сроки беременности обусловлено выраженной гипоксемией, в условиях которой развивается плодное яйцо и эмбрион. Продолжающееся повышение уровня СЭФР в сы-

воротке крови при СЗРП во втором триместре свидетельствует не только о сохранении гипоксемии, но, и, очевидно, об ее прогрессировании.

Аналогичная, хотя и менее выраженная, направленность изменений имеет место и для ЭФР, занимающего ключевые позиции в регуляции имплантации, роста и дифференцировки пла-

центы. Количество ЭФР в сыворотке крови при СЗРП достоверно выше, чем при физиологической беременности в первом триместре на 22 % и во втором триместре — на 27 %.

Проведенный корреляционный анализ выявил прямую зависимость между содержанием ЭФР и СЭФР в сыворотке крови при СЗРП ($r = 0,65$ и $0,69$ в I и II триместрах соответственно), что может быть связано с возможностью усиления экспрессии СЭФР под действием ЭФР. Если рассматривать действие факторов роста на молекулярном уровне, то, прежде всего, это индукция ДНК, которой предшествует экспрессия целого ряда генов. Причем реализация указанных эффектов, как известно, обеспечивается не самим фактором роста, а опосредуется его рецептором, благодаря наличию у рецепторного белка ферментативной активности, обеспечивающей действие сигнальных (трансдукторных) механизмов [5]. Как показали наши исследования, наряду с изменением содержания факторов роста в процессе развития гестации меняется и продукция их рецепторов (табл. 1). Уровень растворимых форм СЭФР-R1 и ЭФР-R в сыворотке крови женщин с физиологической беременностью увеличивается к началу второго триместра по сравнению с первым на 49 и 55 % соответственно. При СЗРП содержание СЭФР-R1, подобно динамике СЭФР, в первом триместре превышает аналогичную нормальную величину в 2,5 раза, а во втором триместре еще более выражено — в 3,1 раза.

Количество ЭФР-R выше уровня СЭФР-R1 на порядок. Последнее может быть связано с тем, что ЭФР-R является рецептором не только ЭФР, но и ТФР и его экспрессия должна обеспечивать регулирующие эффекты двух ростовых факторов. В отличие от СЭФР-R1 динамика рецептора ЭФР при осложненной беременности менее значима: увеличение его уровня относительно такового при физиологической беременности в первом триместре составило 61 %, во втором триместре — 50 %.

Изменение содержания ЭФР-R и СЭФР-R1 при беременности осложненной СЗРП (диагностированного, как уже указывалось, по результатам ретроспективного анализа после ее завершения), наряду с модификацией продукции соответствующих факторов роста, увеличивает возможность повреждения различных звеньев в общей цепи ангио- и митогенных эффектов ЭФР и СЭФР.

Известно, что внутриклеточными сигнальными элементами, в реализации которых участвует СЭФР-R1 и особенно ЭФР-R, являются метаболиты фосфатидилинозитола — важнейшего мессенджера и система гена *gas* [12]. Последняя включает целый каскад митоген-активируемых протеинкиназ. Один из главных продуктов *gas* представляет собой трансмембранный G белок, связывающий

гуанидиновые нуклеотиды и участвующий в передаче внутриклеточных сигналов факторов роста и других активных соединений к системе вторичных мессенджеров. В активации системы *gas* важное значение имеет аутофосфорилирование ЭФР-R. Можно полагать, что при осложненной беременности кроме изменения количества рецепторов имеет место нарушение их структуры в результате указанных выше процессов. В связи с вышеизложенным представляет интерес данные, полученные сотрудниками института, о том, что интенсивность процессов фосфорилирования белков различных субклеточных фракций плаценты под действием цГМФ-зависимых протеинкиназ при плацентарной недостаточности и СЗРП значительно отличается от таковой при физиологической беременности [3]. 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 при осложненной гестации. Наряду с СЭФР и ЭФР важную роль в регуляции гестации на ранних этапах ее развития играет ТФР, нарушение экспрессии которого может привести даже к потере беременности [16]. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что в процессе как физиологической, так и осложненной беременности происходит некоторое снижение содержания ТФР- β в сыворотке крови (во втором триместре по сравнению с первым). При осложненном течении беременности уже в первом триместре отмечается повышение сывороточного уровня ТФР- β (на 57 %), сохраняющееся и в дальнейшем во втором триместре (на 61 %) относительно соответствующих величин при физиологической беременности. Подобно ЭФР, ТФР также способен дерепрессировать ген СЭФР и тем самым может вносить определенный вклад в обнаруженное нами увеличение продукции последнего.

Установленная динамика содержания факторов роста в сыворотке крови при СЗРП свидетельствует об их взаимозависимости и взаимосвязи при осуществлении регулирующих эффектов, что подтверждают и результаты корреляционного анализа. На наличие корреляции между уровнем СЭФР и ЭФР указывалось выше. Положительная коррелятивная связь обнаружена также между уровнем ЭФР и ТФР- β ($r = 0,70$), ТФР- β и СЭФР ($r = 0,74$).

Наряду с участием ТФР- β в регуляции ангиогенеза, имплантации и дифференциации цитотрофобласта, одним из вторичных метаболических эффектов этого фактора роста, влияющих на процессы гемодинамики, является изменение метаболизма L-аргинина в результате модификации активности NO-синтазы и аргиназы [15]. Влияние ТФР- β на активность NO-синтазы приводит к нарушению гене-

рации NO, а активация им аргиназы сопровождается усилением продукции пролина, способствующего структурным изменениям сосудистой стенки.

Выявленная динамика экспрессии факторов роста при СЗРП, очевидно, отражает нарушение процессов ангио- и васкулогенеза, роста и дифференцировки трофобласта, а также развития эмбриона.

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что кроме дисбаланса эндогенных регуляторов ангиогенеза при беременности, осложнившейся СЗРП, имеет место изменение продукции соединений, влияющих на тонус сосудов и состояние их эндотелия. Так, содержание эндотелина-1 в сыворотке крови при СЗРП в первом триместре более чем в 3 раза превышает соответствующий показатель при физиологической гестации. Во II триместре увеличение составляет 70 %. Причем и при физиологической и при осложненной беременности уровень эндотелина-1 во втором триместре значительно превышает таковой в I триместре, что, очевидно, связано с увеличением объема сосудистого русла. По этой же причине, по-видимому, в процессе нормального развития гестации происходит нарастание продукции NO. При беременности, осложнившейся СЗРП, содержание NOx и активности NO-синтазы в сыворотке крови также повышается, хотя и в значительно меньшей степени, чем содержание эндотелина-1.

Различная интенсивность хотя и однонаправленного изменения продукции изученных вазоактивных компонентов (с противоположным влиянием на тонус сосудов) приводит к усилению вазоконстрикторной составляющей в их нарушенном балансе. Эта ситуация четко прослеживается при анализе коэффициента NOx/эндотелин-1. Если при физиологической беременности данный показатель составил 21 и 6,2 соответственно в I и II триместрах, то при СЗРП — 10,7 и 4,5.

Полученные данные, по-видимому, свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции при развитии СЗРП, сопровождающейся нарушением гемодинамики и усиливающейся в результате персистирующей гипоксемии, в условиях которой развивается плацента и эмбрион. Резюмируя представленные результаты можно утверждать, что основы будущей акушерской патологии закладываются уже в ранние сроки беременности и в значительной степени они обусловлены нарушением процессов, обеспечивающих адекватную гемодинамику в функциональной системе мать — плацента — плод.

Обнаруженные изменения содержания факторов роста и вазоактивных соединений в сыворотке крови женщин с СЗРП в I и II триместрах беременности свидетельствуют о том, что развитие плаценты происходит в условиях нарушения формирования ее сосудистой системы, а также маточ-

но- и фетоплацентарного кровотока. В связи с вышеизложенным представляло интерес изучить характер продукции этих компонентов непосредственно в ткани плаценты, чтобы оценить ее метаболический «потенциал» к моменту родов.

Из представленных в таблице 2 данных следует, что уровень СЭФР, ЭФР, а также их рецепторов в плаценте, полученной после родов в срок, при СЗРП ниже аналогичных величин при физиологической беременности. Можно полагать, что в данной случае имеет место некоторое истощение синтетических возможностей плаценты, развивающейся на фоне нарушенного пластического и кислородного обеспечения. В то же время не столь выраженная степень изменений, каковую можно было ожидать, исходя из динамики показателей в сыворотке крови в двух первых триместрах, позволяет предположить наличие компенсаторных механизмов в молекулярном обеспечении функций плаценты, направленных на донашивание беременности. Этот аргумент подтверждается ранее полученными нами результатами о более значительном изменении процессов плацентарной продукции и рецепции факторов роста при самопроизвольно прервавшейся беременности [4]. Лишь для ТФР-β сохраняется двукратное увеличение его содержания в плаценте относительно физиологической величины.

Что касается вазоактивных компонентов — NO и эндотелина, продукция которых в плаценте доказана экспериментально, то их количество при беременности, осложнившейся СЗРП, также отличается от соответствующих плацентарных показателей при физиологической беременности. На фоне обнаруженной тенденции к повышению содержания эндотелина-1 продукция NO в плаценте при СЗРП достоверно превышает таковую при нормальной гестации на 34 %. Коэффициент NOx/эндотелин-1, составляющий в плаценте при физиологической беременности 2,9, при СЗРП повышается до 3,5. Сдвиг баланса вазотоников в сторону повышения вазодилатора NO, очевидно, также имеет компенсаторный характер и способствует поддержанию плодово-плацентарной гемодинамики за счет уменьшения спазма сосудов и усиления кровотока в условиях внутриутробной гипоксии, имеющей место при плацентарной недостаточности. Для плаценты, не обладающей иннервационным аппаратом, именно гуморальные медиаторы являются главными механизмами, регулирующими ее внутриклеточные процессы. По сравнению с другими медиаторами несомненное преимущество NO состоит в том, что он свободно проходит через клеточные мембраны и при этом действует не только как переносчик межклеточного сигнала, но и как внутриклеточный эффектор. Изменение плацентарной продукции NO, помимо альтерации сосудистого тонуса, может сопровождаться и другими метаболи-

ческими эффектами. Являясь кислородным радикалом, NO в то же время способен тормозить развитие радикальных окислительных реакций, связываясь со свободными и входящими в состав гема ионами Fe, а также перехватывая радикалы $RO_2\cdot$ [1, 6], что также может иметь компенсаторное значение и способствовать доношиванию беременности, хотя и протекающей с осложнениями.

Отклонения в физиологических соотношениях изученных биоактивных компонентов в плаценте экспериментально подтверждают факт функционально-метаболических повреждений этого органа при СЗРП.

Резюмируя полученные нами результаты, можно заключить, что изменения в продукции ангиогенных факторов роста и вазоактивных компонентов при СЗРП выявляются еще на доклинической стадии, задолго до клинической манифестации этого акушерского осложнения и могут служить его скрининговыми маркерами.

Литература

- Дисфункция эндотелия: фундаментальные и клинические аспекты / Зинчук В. В., Максимович Н. А., Козловский В. И. [и др.]. — Гродно, 2006. — 183 с.
- Заманская Т. А. Ранние прогностические и диагностические гемодинамические критерии формирования акушерской патологии / Заманская Т. А., Сагамонова К. Ю., Палиева Н. В., Евсеева З. П. // Известия вузов. Северо Кавказского региона. Естеств. Науки. — 2006. — Спецвып. — С. 28–30.
- Крукиер И. И. Протеинкиназные системы плаценты при физиологической и осложненной беременности / Крукиер И. И., Погорелова Т. Н. // Акуш. и гин. — 2005. — № 1. — С. 6–9.
- Крукиер И. И. Продукция и рецепция факторов роста в плаценте при физиологической беременности и осложненной гестозом / Крукиер И. И., Погорелова Т. Н., Орлов В. И. // Биомедицинская химия. — 2007. — Т. 53, Вып. 1, № 3. — С. 8–11.
- Кульберг А. Я. Рецепторы клеточных мембран / Кульберг А. Я. — М., 1987. — 104 с.
- Меньщикова Е. Б. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты / Меньщикова Е. Б., Зенков Н. К., Шергин С. — М., 1994. — 203 с.
- Орлов А. В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2006. — 48 с.
- Орлов В. И. Механизмы формирования перинатальной патологии и заболеваемости взрослых / Орлов В. И., Орлов А. В., Авруцкая В. В., Заманская Т. А. // Казанский мед. ж. — 2007. — Т. 88, N 2. — С. 117–121.
- Сидельникова В. М. Механизмы адаптации и дезадаптации гемостаза при беременности / Сидельникова В. М., Шмаров Р. Г. — М., 2004. — 256 с.
- Стрижаков А. Н. Резервы снижения перинатальной и младенческой заболеваемости / Стрижаков А. Н., Мусаев З. М., Наумчик Б. И. // Материалы IV Российского форума «Мать и дитя» Ч. 1. — М., 2002. — С. 577–578.
- Цапин И. Определение активности NO-синтазы в мозгу (новый метод) / Цапин И., Степаничев М. Ю., Либс М. Л., Гуляева Н. В. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 1994. — № 1. — С. 39–41.
- Clark D. E. Localization of VEGF and expression of its receptors flt and KDR in human placenta throughout pregnancy / Clark D. E., Smith S. K., Sharkey A. M., Charnock-Jones D. S. // Hum. Reprod. — 1996. — Vol. 11. — P. 1090–1098.
- Epidermal growth factor and its receptor in human implantation trophoblast: immunohistochemical evidence for autocrine/paracrine function / Hofmann G. E., Drews M. R., Scott R. T. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 74, N 5. — P. 981–988.
- Lyall F. Suppression of serum vascular endothelial growth factor immunoreactivity in normal pregnancy and in pre-eclampsia / Lyall F., Greer I. A., Boswell F., Fleming R. // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1997. — Vol. 104, N 2. — P. 223–228.
- Shearer J. D. Differential regulation of macrophage arginine metabolism: a proposed role in wound healing / Shearer J. D., Richards J. R., Mills C. D., Caldwell M. D. // Am. J. Physiol. — 1997. — Vol. 272, N 2, Pt. 1. — P. E181–190.
- Transforming growth factor-beta 1 does not relate to hypertension in pre-eclampsia / Hennessy A., Orange S., Willis N. [et al.] // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 2002. — Vol. 29, N 11. — P. 968–971.
- Transforming growth factor-beta 1 serum levels in pregnancy and pre-eclampsia / Huber A., Heffler L., Tempfer C. [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2002. — Vol. 81, N 2. — P. 168–171.

Статья представлена И. И. Евсюковой
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

PRODUCTION OF GROWTH FACTORS AND VASOACTIVE SUBSTANCES IN FETAL GROWTH INHIBITION SYNDROME

Orlov V. I., Avrutskaya V. V.,
Krymshokalo Z. S., Kruckier I. I.

Summary: The investigational results of the content of the vascular-endothelium growth factor (VEGF), the epidermal growth factor (EGF), their receptors (VEGF-R1 and EGF-R) and also the transforming growth factor (TGF- β), endothelin, of the NO and of the NO-synthase activity in the blood serum during the I and the II trimester of pregnancy and in the placenta after the term labor were presented. The data, obtained during the physiological pregnancy and fetal growth inhibition syndrome (FGIS), were correlated. The correlative bond between the production of separate growth factors, evidenced about their coordinated action, was revealed. Metabolic and functional consequences of the disturbance of the growth factors production and vasoactive connections and their role in the FGIS development are discussed.

Key words: growth factors; vasoactive substances; placenta; placental insufficiency; fetal growth inhibition syndrome