

**Н.В. Мальцева, В.Г. Левченко, В.Н. Зорина, А.А. Дубовик,
Н.Н. Васильева**

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ α_2 -МАКРОГЛОБУЛИНА И АССОЦИИРОВАННОГО С БЕРЕМЕННОСТЬЮ ПРОТЕИНА А В КРОВИ И МОЧЕ ПРИ НОРМАЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ГЕСТОЗЕ

ГОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей МЗ РФ

Исследованы количественные изменения α_2 -макроглобулина (МГ) и ассоциированного с беременностью протеина А (pregnancy-associated protein A, РАРР-А) в сыворотке крови и моче женщин при нормальной и осложненной гестозом различной степени тяжести беременности, а также у небеременных женщин. Установлено, что, по сравнению с небеременными женщинами, содержание МГ в сыворотке крови прогрессивно увеличивается при нормальной беременности (НБ), тяжелом гестозе (ТГ), преэклампсии (ПЭ) и эклампсии (Э), а прирост концентрации РАРР-А одинаков при НБ и различных формах гестоза. В моче содержание МГ уменьшается при НБ и легком гестозе, но возрастает при тяжелых гестозах параллельно увеличению степени их тяжести. Количество экскретируемого РАРР-А растет как при НБ, так и при гестозе, наиболее существенно при ТГ, ПЭ и Э. Анализ соотношения концентраций исследуемых белков в сыворотке и моче позволил выдвинуть предположение об их патологической гломерулярной фильтрации в почках при ТГ, ПЭ и Э.

Ключевые слова: α_2 -макроглобулин, ассоциированный с беременностью протеин А, беременность, гестоз, экскреция

Формирование гестоза беременных сопровождается развитием протеинурии (ПУ), свидетельствующей о патологическом увеличении проницаемости клубочкового фильтра почек для белков плазмы и/или недостаточной их реабсорбции в почечных канальцах. При наименьшей селективности ПУ, характеризующей выраженное нарушение почечного барьера, в моче определяются высокомолекулярные белки, в том числе α_2 -макроглобулин. Оценка селективности ПУ, связанной со степенью поражения почек, важна для прогнозирования тяжести течения любого заболевания, сопровождающегося аномальными изменениями в мочевыделительных органах.

Целью настоящей работы явилось изучение содержания в крови и экскреции с мочой двух высокомолекулярных гликопротеинов с различными молекулярными массами — α_2 -макроглобулина (МГ, м.м. 725 кДа) и ассоциированного с беременностью протеина А (pregnancy-associated protein A, РАРР-А, м.м. 810 кДа) — при гестозе различной степени тяжести по сравнению с нормальной беременностью и небеременными женщинами. Оба белка входят в семейство гомологичных по строению и функциям макроглобулинов [6].

Материалы и методы

Для решения поставленных задач на базе женских консультаций и родильных домов сплошным слепым методом обследовали 490 женщин — жительниц Кузбасса, среди которых были 54 здоровые небеременные женщины репродуктивного возраста и 436 беременных женщин. Обследование всех женщин было выполнено с их согласия и соответствует этическим нормам Хельсинкской декларации 2000 г.

У 196 женщин с нормальной беременностью отсутствовали клинические проявления экстрагенитальных заболеваний, беременность была одноплодная с головным предлежанием плода, без признаков гестоза, завершилась самопроизвольными родами в сроке 38-41 неделя через естественные родовые пути. У 240 женщин беременность осложнилась гестозом, диагноз которого выставляли по совокупности клинических и лабораторных данных. Оценка степени тяжести гестоза осуществлялась по оценочной шкале Г.М. Савельевой [5]. Было обследовано 98 женщин с легкой степенью тяжести (менее 7 баллов), 34 женщины со средней степенью тяжести (8-11 баллов) и 108 пациенток с тяжелым гестозом (12 и более баллов), среди которых у 36 женщин была

диагностирована преэклампсия и у 9 женщин — эклампсия.

Концентрацию макроглобулинов в сыворотке крови определяли методом ракетного иммуноэлектрофореза [8], а в моче — методом твердофазного иммуноферментного анализа [2, 4]. Для проведения вышеуказанных тестов готовили высокоспецифичные антитела, как описано ранее [1]. Статистический анализ проводили с использованием программы InStat 2 (Sigma, США). Стандартная обработка включала подсчет средних арифметических величин и их ошибок (SEM). Сравнение массивов данных осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

Результаты исследований и их обсуждение

Содержание α_2 -макроглобулина

и ассоциированного с беременностью протеина А в сыворотке крови небеременных женщин и при беременности

Нами установлено, что в сыворотке крови небеременных женщин содержание МГ не зависит от возраста и фазы менструального цикла и составляет в первую фазу — $2,33 \pm 0,125$ мкмоль/л, а во вторую — $2,63 \pm 0,26$ мкмоль/л ($p > 0,05$). Средняя сывороточная концентрация этого белка представлена в *таблице 1*.

При нормальной беременности (НБ) уровень МГ повышался по сравнению с небеременными женщинами. Так, в I (16-19 недель) и во II (20-27 недель) триместрах его количество, варьируя у разных индивидуумов от 2 до 5,6 мкмоль/л, в среднем увеличилось в 1,5 раза. В начале III триместра (28-32 недели) оно несколько уменьшилось за счет появления индивидуальных значений ниже 2 мкмоль/л и стабилизировалось на этом уровне вплоть до конца беременности. Максимальные показатели на протяжении всей беременности составляли 5-5,6 мкмоль/л. Развитие у беременных гестоза легкой (ЛГ) и средней степени (СГ) тяжести не приводило к резким изменениям уровня МГ. Лишь в конце III триместра при легком гестозе (индивидуальные колебания от 2,15 до 7,74 мкмоль/л) обнаружено повышение содержания этого белка по сравнению с НБ. При тяжелом гестозе (ТГ) концентрация МГ была определена в разные сроки III триместра. Она увеличивалась уже в начале III триместра (3,19-6,56 мкмоль/л) по сравнению с НБ (1,67-5,18 мкмоль/л), а максимальные ее показатели были определены в конце этого триместра (1,81-8,25 мкмоль/л). Наибольших значений концентрация МГ достигала при преэклампсии (ПЭ) и эклампсии (Э). Индивидуальные показатели этого белка колебались в интервале значений от 3 до 12 мкмоль/л в различные сроки наблюдений, а максимальное среднее

значение было определено в конце III триместра при эклампсии беременности.

Таким образом, физиологическая беременность приводит к росту концентрации сывороточного МГ по сравнению с небеременными женщинами. При гестозе уровень МГ еще более повышается, особенно — при преэклампсии и эклампсии беременности, причем наиболее выраженный подъем концентрации МГ происходит в конце III триместра осложненной гестозом беременности.

По нашим данным, концентрация второго макроглобулина — ассоциированного с беременностью протеина А (РАРР-А) — в сыворотке крови небеременных женщин также не зависит от возраста и фазы менструального цикла, варьируя от 0,001 мкмоль/л до 0,008 мкмоль/л, что в среднем меньше соответствующего молярного количества МГ более чем в 400 раз (*Таблица 1*). Формирование нормальной беременности стимулировало подъем сывороточного уровня РАРР-А более чем в 3 раза. В течение гестации количество этого белка неуклонно росло, превышая показатель небеременных женщин в 7,5 раза во II триместре, в 12 раз в начале и в 17 раз в конце III триместра. Что касается соотношения молярных количеств МГ и РАРР-А, то, если в I триместре беременности оно (389 ± 44) не отличалось от такового у небеременных женщин, уже во II триместре МГ/РАРР-А уменьшалось наполовину (190 ± 46 , $p = 0,0001$), а в начале III — в 5 раз (72 ± 10 , $p < 0,0001$), по сравнению с I триместром. К концу гестации соотношение было минимальным, составляя 53 ± 10 моль МГ на 1 моль РАРР-А.

ЛГ, СГ, ТГ, ПЭ и Э не привели к существенным изменениям сывороточного уровня РАРР-А по сравнению с нормальной беременностью, т.е. содержание этого белка оставалось в такой же мере повышенным относительно небеременных женщин (*Таблица 1*). В динамике отягощенной гестозом беременности уровень РАРР-А также не изменялся, оставаясь стабильно высоким.

Показатели молярного соотношения МГ/РАРР-А при ЛГ, СГ и ТГ уменьшались так же, как при НБ, до минимума в конце III триместра, когда на 1 моль РАРР-А приходилось только 50 молей МГ. При преэклампсии в конце III триместра беременности было выявлено повышение показателя МГ/РАРР-А по сравнению с соответствующими сроками НБ (в 1,6 раза, $p = 0,01$) и беременности с ЛГ (в 2 раза, $p = 0,02$) и СГ (в 2 раза, $p = 0,02$), в то время как при тяжелом гестозе данный показатель равнялся 66 ± 12 , не отличаясь как от соответствующего при НБ, ЛГ и СГ, так и от найденного при ПЭ. Подъем МГ/РАРР-А был наиболее выраженным при эклампсии в этом же

Таблица 1

Содержание α_2 -макроглобулина и ассоциированного с беременностью протеина А в сыворотке крови женщин при нормальной и осложненной гестозом беременности (мкмоль/л)

Группы наблюдения	α_2 -Макроглобулин		Ассоциированный с беременностью протеин А							
	Небеременные женщины		0,006±0,0001 (54)							
Срок беременности в неделях										
Беременные женщины	6-19	20-27	28-32	33-37	38-41	6-19	20-27	28-32	33-37	38-41
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Нормальная беременность	4,1±0,1 (54) $p_H<0,0001$	3,87±0,12 (45) $p_H<0,0001$	3,63±0,14 (39) $p_H<0,0001$ $p_1=0,0048$	3,26±0,12 (39) $p_H=0,0009$ $p_1<0,0001$ $p_2=0,001$	3,62±0,13 (62) $p_H<0,0001$ $p_1=0,0017$	0,022±0,003 (45) $p_H<0,0001$	0,045±0,005 (35) $p_H<0,0001$ $p_6=0,0002$	0,073±0,009 (26) $p_H<0,0001$ $p_6<0,0001$ $p_7=0,0099$	0,091±0,012 (25) $p_H<0,0001$ $p_6<0,0001$ $p_7=0,0003$	0,106±0,01 (45) $p_H<0,0001$ $p_6<0,0001$ $p_7<0,0001$ $p_8=0,0187$
Гестоз легкой степени тяжести (ЛГ)	—	4,57±0,34 (11)	4,23±0,35 (10)	3,64±0,32 (15)	4,37±0,22 (37) $p_{HB}=0,007$	—	0,026±0,017 (3) $p_H<0,0001$	0,233±0,198 (2) $p_H<0,0001$	0,092±0,02 (6) $p_H<0,0001$	0,124±0,02 (11) $p_H<0,0001$
Гестоз средней степени тяжести (СГ)	—	—	3,6±0,23 (6)	3,53±0,37 (12)	4,1±0,38 (19)	—	—	0,084±0,041 (3) $p_H<0,0001$	0,062±0,023 (7) $p_H<0,0001$	0,126±0,023 (10) $p_H<0,0001$ $p_9=0,0431$
Тяжелый гестоз (ТГ)	—	—	4,99±0,54 (6) $p_{HB}=0,0186$	3,86±0,31 (24)	3,47±0,31 (25) $p_3=0,0268$ $p_{HT}=0,0053$	—	—	0,055±0,018 (2) $p_H<0,0001$	0,127±0,032 (19) $p_H<0,0001$	0,113±0,038 (15) $p_H<0,0001$
Преэклампсия (ПЭ)	—	4,88±0,85 (4)	5,29±0,47 (17) $p_{HB}=0,0007$ $p_{CT}=0,0197$	5,82±0,86 (12) $p_{HB}=0,0013$ $p_{HT}=0,0405$ $p_{CT}=0,0226$	5,39±0,41 (32) $p_{HB}<0,0001$ $p_{CT}=0,0354$ $p_{HT}=0,0004$	—	—	0,062±0,025 (2) $p_H<0,0001$	0,153±0,047 (12) $p_H<0,0001$	0,074±0,01 (8) $p_H<0,0001$
Эклампсия (Э)	—	—	4,65±0,02 (2)	9,71±2,33 (2)	7,46±0,95 (5) $p_{HB}=0,0008$ $p_{HT}=0,0058$ $p_{CT}=0,0053$ $p_{HT}=0,0008$	—	—	0,048±0,025 (2)	0,045±0,005 (2)	0,056±0,021 (5)

Примечание: данные представлены как $M \pm SEM$. p — показатель достоверности различий между данными: P_H , P_{HT} , P_{CT} , P_{HT} — по сравнению с небеременными женщинами, соответствующим сроком нормальной беременности, гестозом легкой, средней и тяжелой степеней тяжести; $P_{(1,2,3,4,5,6,7,8,9)}$ — в строках. В круглых скобках — количество обследованных женщин.

Таблица 2

Содержание α_2 -макроглобулина и ассоциированного с беременностью протеина А в моче женщин при нормальной и осложненной гестозом беременности (нмоль/л)

Группы наблюдения	Ассоциированный с беременностью протеин А									
	α_2 -Макроглобулин					Срок беременности в неделях				
Небеременные женщины	0,037±0,008 (14)					0,170±0,009 (14)				
Беременные женщины	6-19	20-27	28-32	33-37	38-41	6-19	20-27	28-32	33-37	38-41
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Нормальная беременность (НБ)	0,01±0,002 (53) $P_H=0,0045$	0,02±0,003 (43) $P_H=0,0313$	0,014±0,002 (37) $P_H=0,0078$	0,02±0,002 (40) $P_H=0,0108$	0,01±0,002 (58) $P_H=0,0031$	0,14±0,016 (43)	0,179±0,020 (41)	0,273±0,018 (31) $P_H=0,0004$ $P_6<0,0001$ $P_7=0,0012$	0,268±0,018 (27) $P_H=0,0005$ $P_6<0,0001$ $P_7=0,0027$	0,228±0,014 (46) $P_H=0,0119$ $P_6=0,0032$ $P_8=0,0013$ $P_9=0,0023$
Гестоз легкой степени тяжести (ЛГ)	—	0,017±0,01 (15)	0,02±0,005 (14)	0,036±0,01 (20)	0,04±0,009 (48)	—	—	—	0,302±0,055 (5) $P_H=0,0012$	0,24±0,029 (9) $P_H=0,0191$
Гестоз средней степени тяжести (СГ)	—	—	0,052±0,02 (5)	0,116±0,04 (10) $P_{HB}=0,0347$ $P_{ЛГ}=0,0395$	0,162±0,05 (15) $P_{HB}<0,0001$ $P_{ЛГ}=0,0018$	—	—	—	0,277±0,038 (6) $P_H=0,02$	0,233±0,036 (11)
Тяжелый гестоз (ТГ)	—	—	0,21±0,026 (7)	0,27±0,06 (24) $P_{HB}<0,0001$ $P_{ЛГ}<0,0001$	0,33±0,08 (18) $P_{HB}<0,0001$ $P_{ЛГ}<0,0001$ $P_{СГ}=0,0239$	—	—	—	0,541±0,129 (10) $P_H<0,0001$ $P_{HB}=0,0077$	1,16±0,372 (12) $P_H=0,0002$ $P_{HB}=0,0019$ $P_{ЛГ}=0,0491$ $P_{СГ}=0,0225$
Преэклампсия (ПЭ)	—	—	—	0,25±0,07 (16) $P_{HB}<0,0001$ $P_{ЛГ}<0,0001$	0,856±0,31 (14) $P_{HB}<0,0001$ $P_{ЛГ}<0,0001$ $P_{СГ}=0,0043$	—	—	—	0,5±0,166 (8) $P_H=0,0002$	1,048±0,338 (10) $P_H<0,0001$ $P_{HB}=0,0005$ $P_{ЛГ}=0,0076$ $P_{СГ}=0,0048$
Эклампсия (Э)	—	—	3,91±0,27 (2)	4,46±0,63 (2)	1,918±0,57 (5) $P_{HB}=0,0002$ $P_{ЛГ}=0,0003$ $P_{СГ}=0,0005$ $P_{ТГ}=0,0011$	—	—	—	—	0,502±0,082 (5) $P_H=0,0007$ $P_{HB}=0,0051$ $P_{ЛГ}=0,0290$ $P_{СГ}=0,0192$

Примечание: данные представлены как $M \pm SEM$. p — показатель достоверности различий между данными: P_H , $P_{ЛГ}$, $P_{СГ}$, $P_{ТГ}$ — по сравнению с небеременными женщинами, соответствующим сроком нормальной беременности, гестозом легкой, средней и тяжелой степеней тяжести; $P_{(1,2,3,4,5,6,7,8,9)}$ — в строках. В круглых скобках — количество обследованных женщин.

сроке беременности, когда индивидуальные значения его варьировали от 56 до 4455, а средний показатель составил 1022 ± 860 , достоверно отличаясь от соответствующих показателей при НБ, ЛГ, СГ и ТГ. Полученные данные указывают на происходящее относительное нарастание биосинтеза МГ по сравнению с РАРР-А в конце III триместра беременности, осложненной преэклампсией и эклампсией.

Содержание α_2 -макроглобулина в моче женщин при нормальной и осложненной гестозом беременности

В моче у трети из обследованных небеременных женщин МГ не был обнаружен. В моче остальных этот белок присутствовал в крайне малых количествах — от 0,01 до 0,09 нмоль/л (среднее содержание этого белка в группе всех обследуемых представлено в *таблице 2*), составляя всего лишь около 0,002% от содержания в крови.

При нормальной беременности МГ обнаруживался в моче у 45-52% женщин. В I триместре его количество у них колебалось от 0,02 до 0,05 нмоль/л, что в среднем было меньше, чем у небеременных, в 1,5 раза. В течение беременности границы диапазона индивидуальной варибельности смещались в сторону меньших значений (до 0,009-0,037 нмоль/л в конце III триместра), так что выявленное в I триместре отличие показателя МГ от такового у небеременных женщин далее подтвердилось и усугубилось. Минимальная концентрация МГ была обнаружена в конце III триместра беременности. Средние показатели уровня белка с учетом тех женщин, у которых не было обнаружено МГ в моче, представлены в *таблице 2*. Они свидетельствуют, что уровень МГ при НБ снижался более чем в 2,5 раза по сравнению с небеременными женщинами. При этом его доля в моче от сывороточной фракции, которая в начале гестации была меньше показателя небеременных женщин в 6 раз, в течение беременности увеличивалась и к ее концу составила $0,006 \pm 0,0004\%$ ($0,003-0,13\%$), превысив показатель небеременных в 3 раза.

При беременности, отягощенной гестозом легкой степени, МГ был найден в моче также примерно половины пациенток на уровне показателей нормальной беременности (*Таблица 2*). Однако доля МГ в моче от сывороточного содержания снизилась более чем в 7 раз по сравнению с НБ, составляя $0,0004 \pm 0,0001\%$ в начале III триместра и $0,0015 \pm 0,0004\%$ в его конце.

При более тяжелых формах гестоза абсолютное количество МГ в моче прогрессивно увеличивалось (*таблица 2*). Так, при гестозе средней степени тяжести МГ определялся уже практически в моче всех обследуемых (лишь у 2 женщин не

был выявлен). Максимальные показатели белка увеличивались на протяжении III триместра (0,111 нмоль/л в начале триместра, 0,344 нмоль/л в середине и 0,694 нмоль/л в конце) так же, как увеличивалось его среднее количество, в 4, 7 и 14 раз превышая соответствующие показатели при НБ. По сравнению с ЛГ концентрация МГ также была значительно выше, но доля этого белка в моче от содержания в крови не отличалась от физиологического значения, превышая лишь соответствующий показатель при гестозе легкой степени тяжести. При тяжелом гестозе уровень МГ в моче еще более повышался. По сравнению с НБ концентрация белка увеличилась в 14 раз в начале III триместра, а в его конце — почти в 30. В сравнении с ЛГ и СГ количество белка также было повышено. Наибольшие показатели были определены в середине триместра (1,268 нмоль/л) и в его конце (1,389 нмоль/л), и МГ обнаруживался в моче всех пациенток. Доля уринарного МГ от его сывороточного содержания в конце III триместра составила $0,01 \pm 0,003\%$, т.е. превысила соответствующий показатель НБ в 1,75 раза.

Рост концентрации МГ в моче продолжился у беременных с преэклампсией и эклампсией, и белок также определялся в моче всех обследуемых женщин (*Таблица 2*). В течение осложненной преэклампсией беременности максимальные показатели МГ увеличивались от 1,268 нмоль/л до 5,081 нмоль/л. Среднее количество этого белка при преэклампсии было больше в 16-78 раз, чем при НБ, и в 5 раз, чем при СГ. При эклампсии оно превышало в 170-300 раз соответствующие показатели при НБ. Отношение концентраций экскретируемого и сывороточного МГ, составляя $0,017 \pm 0,006\%$ при преэклампсии в конце III триместра беременности, выросло почти в 2,7 раза по сравнению с НБ. При эклампсии в этот же срок беременности его значение ($0,026 \pm 0,007\%$) превысило соответствующий показатель при НБ в 4,6 раза, а показатель небеременных женщин — в 10 раз.

Таким образом, α_2 -макроглобулин определяется в моче небеременных женщин, что, казалось бы, находится в противоречии с современными представлениями о барьерных функциях почек. Известно, что молекулярный радиус α_2 -макроглобулина (88 Å) превышает радиус поры основного препятствия почечного барьера, базальной мембраны гломерул (56 Å), приблизительно в 1,5 раза. Поэтому появление этого белка в моче, где он имеет такую же молекулярную массу, как и сывороточный белок [7], неудивительно при каких-либо почечных патологиях, сопровождающихся развитием дефекта пор базальной мембраны. Тем не менее, присутствие МГ в моче небеременных

женщин все-таки может быть результатом его нормальной фильтрации, если в здоровой почке человека есть относительно широкие поры, которые были обнаружены, например, у крыс [17]. Авторы показали, что в базальной мембране гломерул здоровой почки крыс присутствуют большие поры с радиусом 110-115 Å, позволяющие преодолевать клубочковый барьер небольшим количеством α_2 -макроглобулина. По их оценке, соотношение между числом больших и малых пор составляет 7×10^{-7} , увеличиваясь при нефрозе почти в 1000 раз. Следовательно, уменьшение количества МГ в моче при НБ может быть результатом уменьшения количества больших пор, например, за счет деятельности мезангиальных клеток, способных снизить фильтрационную площадь гломерулярных капилляров. Однако, как показали наши расчеты, при уменьшении абсолютного количества экскретируемого МГ при НБ его доля относительно концентрации его сывороточной фракции динамично росла в течение гестационного периода, свидетельствуя на самом деле об усилении фильтрации белка. Возможно, причина уменьшения экскреции МГ кроется в эффекте его реабсорбции в проксимальных канальцах, усиливающейся в течение нормальной беременности. Это предположение успешно подкрепляется сведениями об экспрессии эндоцитозного рецептора для МГ (α_2 MR/LRP) на человеческих дендритных интерстициальных клетках почек, связанных отростками с базальной мембраной эпителия проксимальных канальцев [15]. На эпителиоподобных клетках почек быка MDBK обнаружен такой же рецептор [18]. К тому же на поверхности самого эпителия проксимальных канальцев найден 39-кД рецепторассоциированный протеин (RAP), являющийся лигандом 2MR/LRP [12], и его эндоцитозный рецептор gr330 (мегалин) [13], который, возможно, способен связывать и МГ. Кроме того, было обнаружено [10] диффузное отложение МГ в гломерулах ребенка с нефритом, что является дополнительным свидетельством возможности его реабсорбции.

По нашим данным, развитие средней и тяжелых форм гестоза приводит к увеличению экскреции МГ, причем с увеличением степени тяжести она неуклонно растет, значительно превышая физиологический уровень, до максимальных значений при эклампсии. Однако в то время как при СГ были обнаружены нормальные значения отношения концентраций уринарного и сывороточного МГ, в конце III триместра при ТГ, преэклампсии и Э они превысили соответствующий показатель при НБ в 1,75 раза, в 2,75 раза и в 4,4 раза соответственно, что указывает на патологическое усиление фильтрации белка.

Содержание ассоциированного с беременностью протеина А в моче женщин при нормальной и осложненной гестозом беременности

РАРР-А находился в моче всех небеременных женщин в количестве 0,120-0,246 нмоль/л (Таблица 2), что в среднем составляет около 3% от его содержания в сыворотке крови и поэтому является неоспоримым аргументом в пользу его эндогенного синтеза в мочевыводящих путях, что подтверждают также данные литературы. Хотя и считается, что основное место синтеза РАРР-А — плацента, где мРНК РАРР-А локализована в синцитиотрофобласте, ткани нерепродуктивных органов, например кишечника и почки, также содержат РАРР-А, причем в почке его больше, чем в плаценте [14]. У мышей экспрессия РАРР-А в плаценте также ниже, чем в почке, остеобластах и костномозговых стромальных клетках [9].

В начале и середине нормального гестационного периода в моче части обследуемых женщин белок определен не был: в I триместре у 21%, во 2 — у 19,5%, в начале III триместра — у 3%. В середине и конце III триместра белок вновь определялся у всех пациенток. Вследствие этого в динамике беременности наблюдалось увеличение средней концентрации белка в моче только с начала III триместра, когда его количество превысило найденное у небеременных женщин в среднем в 1,6 раза и почти в 2 раза показатель I триместра. На достигнутом уровне концентрация белка сохранялась до середины триместра, а в сроке 38-41 неделя количество РАРР-А снижалось на 15%, но было по-прежнему выше, чем у небеременных и в I триместре НБ. Несмотря на описанный подъем уровня экскретируемого РАРР-А при НБ, доля его от сывороточной фракции в течение беременности прогрессивно снижалась от $1,35 \pm 0,29\%$ в I триместре до $0,29 \pm 0,05$ в 38-41 неделю ($p < 0,0001$), что свидетельствует о доминировании процессов локального биосинтеза этого белка над возможной фильтрацией сывороточной фракции. При ЛГ и СГ отмечали такие же изменения как уровня РАРР-А в моче и его уринарной доли, как при НБ. При ТГ, ПЭ и Э в 38-41 неделю беременности было отмечено резкое увеличение концентрации экскретируемого РАРР-А (Таблица 2) и его уринарной доли до $1,25 \pm 0,47\%$ ($p_{НБ} = 0,0037$), $1,91 \pm 0,62\%$ ($p_{НБ} = 0,002$, $p_{ЛГ} = 0,02$, $p_{СГ} = 0,005$) и $6,96 \pm 6\%$ ($p_{НБ} = 0,001$, $p_{ЛГ} = 0,006$, $p_{СГ} = 0,004$) соответственно. Это дает возможность полагать, что при данных заболеваниях в конце беременности фильтрация РАРР-А, так же, как и МГ, через гломерулярный фильтр приобретает патологический характер.

В моче небеременных и беременных женщин соотношение молярных количеств МГ и РАПП-А было противоположным по сравнению с сывороткой крови. В начале и середине нормальной гестации, так же, как у небеременных женщин, на 5 молей РАПП-А приходился 1 моль МГ. В конце III триместра количество РАПП-А, составляя $11,6 \pm 1,3$ молей на 1 моль МГ, практически удвоилось ($p_{\text{не-берем.}} < 0,01$, $p_{\text{I-II трим.}} < 0,002$). В этом же сроке осложненной беременностью наблюдалось значительное по сравнению с НБ уменьшение соотношения РАПП-А/МГ: наполовину при гестозе средней степени тяжести (5 ± 2 , $p = 0,0105$), в три раза при тяжелом гестозе ($3,4 \pm 1$, $p = 0,0004$) и в 6 раз при преэклампсии (2 ± 1 , $p = 0,0001$). При эклампсии в этом периоде беременности в моче уже превалировал МГ, в два раза превышая РАПП-А по числу молекул ($\text{РАПП-А/МГ} = 0,45 \pm 0,23$, $p_{\text{НБ}} = 0,0001$, $P_{\text{СГ}} = 0,0109$, $p_{\text{ТГ}} = 0,0087$). Таким образом, можно полагать, что в течение нормальной беременности происходит усиливающаяся эндогенная постбарьерная секреция РАПП-А в мочу. При тяжелых формах гестоза она, очевидно, ослабляется. Возможно, это является компенсаторным эффектом патологической экскреции макроглобулинов, необходимых для регуляции фетоплацентарных взаимоотношений [3, 16].

Заключение

Наши результаты показывают, что в мочевыделительной системе наряду с особенностями фильтрации макроглобулинов существует сложный локальный механизм их секреции и утилизации. Присутствие этих белков в моче не всегда является доказательством нарушения барьерной функции почек. Так называемая «неселективная протеинурия» может быть обязана нормальной фильтрации небольшого их количества, эндогенному постбарьерному синтезу и секреции этих белков и/или ослаблению их, видимо, также имеющей место реабсорбции. На основании полученных данных можно полагать, что только формирование тяжелого гестоза, преэклампсии и эклампсии ведет к патологии гломерулярной фильтрации в почках, в то время как более благоприятные формы гестоза, несмотря на выявляемую макроглобулиновую протеинурию, ею не сопровождаются.

COMPARATIVE ANALYSIS OF SERUM AND URINE α_2 -MACROGLOBULIN AND PREGNANCY-ASSOCIATED PROTEIN A QUANTITIES AT NORMAL PREGNANCY AND GESTOSIS

N.V. Maltseva, V.G. Levchenko, V.N. Zorina, A.A. Dubovick, N.N. Vasiljeva

The quantitative changes of serum and urine hu-

man α_2 -macroglobulin (MG) and pregnancy-associated protein A (PAPP-A) are determined at normal pregnancy (NP) and gestosis in comparison with nonpregnant woman. Results have shown that serum MG concentration increases progressively at NP and hard gestosis (HG), preeclampsia (PE) and eclampsia (E) and increase of serum PAPP-A is equal at NP and gestosis. Urine MG quantity was decreasing at NP and easy gestosis and was enhancing adequately gestosis degree. Urine PAPP-A concentration was increasing at NP and gestosis, especially, at HG, PE and E. Analysis of serum and urine MG and PAPP-A concentration correlations allowed to assume that its pathological glomerular filtration occurs at HG, PE and E.

Литература

1. Белки плазмы и сыворотки крови доноров / Н.А. Зорин, С.Г. Жабин, О.Ф. Лыкова и др. // Клин. лаб. диагн. — 1992. — № 9-10. — С. 13-15.
2. Жабин С.Г. Иммуноферментный метод определения концентрации ассоциированного с беременностью протеина А / С.Г. Жабин, Н.А. Зорин, Н.В. Мальцева // Лабораторное дело. — 1989. — № 12. — С. 52-54.
3. Зорин Н.А. Ассоциированный с беременностью протеин А / Н.А. Зорин, С.Г. Жабин // Акуш. и гинек. — 1988. — № 10. — С. 7-9.
4. Зорин Н.А. Влияние стероидных половых гормонов на биосинтез альфа-2-макроглобулина и ассоциированного с беременностью альфа-2-гликопротеина в культурах периферических мононуклеарных клеток / Н.А. Зорин, Н.В. Мальцева, Р.М. Зорина, В.С. Горин // Цитология. — 1991. — Т. 33. — № 2. — С. 80-84.
5. Савельева Г.М. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза: Методические указания / Г.М. Савельева. — № 99/80. — МЗ РФ. — 1989.
6. Сравнительное изучение альфа-2-макроглобулина и ассоциированных с беременностью альфа-2-гликопротеина и протеина А как возможных аналогов / Н.А. Зорин, С.Г. Жабин, Т.И. Белогорова, С.В. Архипова // Вопр. мед. химии. — 1991. — № 3. — С. 48-50.
7. A radioimmunometric assay for urinary alpha-2-macroglobulin / S. Ito, A. Usami, M. Yamazaki, A. Shibata // Tohoku J. Exp. Med. — 1995. — Vol. 17. — P. 137-147.
8. Axelsen N.H. Electroimmunoassay (rocket immunoelectrophoresis) / N.H. Axelsen, E. Bock // Scand. J. Immunol. — 1983. — Vol. 17 (Suppl. 10). — P. 113-124.
9. Differential regulation of pregnancy associated plasma protein (PAPP)-A during pregnancy in human and mouse / X. Qin, C. Sexton, D. Byun et al. // Growth. Horm. IGF Res. — 2002. — Vol. 12. — № 5. — P. 359.
10. Glomerular deposition of alpha 2-macroglobulin in a child with steroid refractory nephrotic syndrome / T. Asami, S. Ohsawa, S. Tomisawa et al. // Nephron. — 1992. — Vol. 61. — № 2. — P. 211-213.
11. Involvement of various organs in the initial plasma clearance of differently glycosylated rat liver secretory proteins / V. Gross, P.C. Heinrich, D. vom-Berg et al. // Eur. J. Biochem. — 1988. — Vol. 173. — № 3. — P. 653-659.

12. Kounnas M.Z. The 39-kDa receptor-associated protein interacts with two members of the low density lipoprotein receptor family, alpha-2-macroglobulin receptor and glycoprotein 330 / M.Z. Kounnas, W.S. Argraves, D.K. Strickland // J. Biol. Chem. — 1992. — Vol. 267. — № 29. — P. 21162-21166.
13. Megalin-mediated endocytosis of transcobalamin-vitamin-B12 complexes suggests a role of the receptor in vitamin-B12 homeostasis / S.K. Moestrup, H. Birn, P.B. Fischer et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1996. — Vol. 93. — P. 8612-8617.
14. Messenger ribonucleic acid levels of pregnancy-associated plasma protein-A and the proform of eosinophil major basic protein: expression in human reproductive and nonreproductive tissues / M.T. Overgaard, C. Oxvig, M. Christiansen et al. // J. Biol. Reprod. — 1999. — Vol. 61. — № 4. — P. 1083-1089.
15. Moestrup S.K. Distribution of the alpha-2-macroglobulin receptor / low density lipoprotein receptor-related protein in human tissues / S.K. Moestrup, J. Gliemann, G. Pallesen // Cell. Tissue. Res. — 1992. — Vol. 269. — № 3. — P. 375-82.
16. Petersen C.M. α_2 -Macroglobulin and pregnancy zone protein. Serum levels, α_2 -macroglobulin receptors, cellular synthesis and aspects of function in relation to immunology / C.M. Petersen // Dan. Med. Bull. — 1993. — Vol. 40. — P. 409-446.
17. Size-selectivity of the glomerular barrier to high molecular weight proteins: upper size limitations of shunt pathways / J. Tencer, I.M. Frick, B.W. Oquist et al. // Kidney Int. — 1998. — Vol. 53. — № 3. — P. 709-715.
18. Vettenranta K. Binding and endocytosis of 39 kDa protein by MDBK cells / K.Vettenranta, G. Bu, A.L. Schwartz // J. Cell. Physiol. — 1995. — Vol. 164. — P. 441.