

*Газиева И. А., Чистякова Г.Н.*

## **Регуляторные взаимодействия в ранние сроки беременности: на пути освоения terra incognita**

Отделение иммунологии и микробиологии ФГУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург

*Gazieva I.A., Chistjakova G.N.*

## **Regulatory interactions in early pregnancy: on the way of development of terra incognita**

### **Резюме**

Обзор посвящен проблеме нарушений регуляции плодово-материнских взаимодействий в ранние сроки беременности и их роли в развитии перинатальной патологии. Представлены иммунопатогенетические аспекты формирования наиболее значимых патологических состояний беременности, сопровождающихся нарушением плацентарной перфузии. Обобщены данные литературы о предикторной значимости некоторых иммунологических показателей, регуляторных пептидов и факторов роста в оценке риска реализации гестационных осложнений

**Ключевые слова:** ранние сроки беременности, иммунологическая регуляция, плодово-материнские взаимодействия, плацентарная недостаточность, ангиогенез

### **Summary**

The review deals with a topical obstetric problem of impairments of regulation of fetal-maternal interactions in early pregnancy and their role in development of perinatal pathology subsequently. Immunopathogenetic aspects in development of the most significant pathological states of pregnancy, associated with the reduction of placental perfusion are presented. The current literature data on predictive value of some immunological parameters, regulatory peptides and growth factors in the value of risk of realization of gestational complications are summarized.

**Key words:** early pregnancy, immunological regulation, fetal-maternal interactions, placental insufficiency, angiogenesis

### **Введение**

За последние годы накоплено большое количество данных, свидетельствующих о тесной взаимосвязи нарушения иммунологической регуляции и реализации гестационных осложнений, обуславливающих формирование перинатальной патологии. В настоящее время нарушения механизмов регуляции в ранние сроки беременности рассматриваются в качестве отправной точки будущего неблагополучия [1, 2, 3, 4]. Переосмысление накопленных знаний приводит к пониманию того, что развитие патологии во второй половине беременности происходит вследствие запуска ряда патогенетических механизмов на этапе имплантации и плацентации.

Эмбриональный и ранний фетальный периоды по-прежнему остаются для исследователей terra incognita в силу многочисленных регуляторных взаимодействий, механизмы которых изучены недостаточно. Дальнейшие попытки расшифровки механизмов регуляции становления функциональной системы «мать-плацента-плод» и выявления причин их нарушения будут определять резерв снижения частоты формирования перинатальной патологии.

Эффективным инструментом превентивной (доклинической) диагностики различных патологических состояний беременности, ведущих к развитию перинатальной патологии, является многофакторный анализ содержания эндогенных регуляторов гомеостаза. Успешное развитие этого подхода способно привести к пересмотру основной парадигмы современной медицины и реально перевернуть медицинскую практику от лечения к предотвращению патологических состояний. В большинстве случаев раннего выявления начинающихся, принципиально обратимых патологических процессов, развитие событий в нежелательном направлении может быть остановлено [5].

Между здоровьем матери и ребенка существует неразрывная связь, и именно здоровье женщины рассматривается как условие, определяющее здоровье будущего потомства. Ранние сроки беременности - это период включения механизмов адаптации материнского организма с целью обеспечения соответствия его возможностей потребностям растущего плода. Практически все суще-

ствующие до беременности экстрагенитальные заболевания, в первую очередь сосудистые, приводят к системным изменениям гемодинамики и микроциркуляции. Беременность, наступившая на фоне скрытого неблагополучия, лишь способствует прогрессированию патологических изменений, поскольку предъявляет повышенные требования к материнскому организму [6, 7]. Таким образом, состояние материнского организма до зачатия является условием, определяющим здоровье будущего ребенка, поскольку развитие эмбриона и его окружения в условиях соматического нездоровья протекает по другим, уже патофизиологическим механизмам. Нарушение иммунологической регуляции непрерывного «диалога» в системе мать-плод в ранние сроки беременности является одним из основных факторов риска формирования основ перинатальной патологии [8, 9, 10].

Изменения в разные периоды эмбриогенеза имеют неодинаковые последствия и в конечном счете могут приводить как к репродуктивным потерям, так и к задержке роста и развития плода, поражению ЦНС, снижению адаптационных возможностей новорожденного в раннем неонатальном периоде, а также являться причиной ранней неонатальной гибели [11]. Исследования XX века фокусировались, в основном, на нарушениях «второй волны» инвазии трофобласта артериями миометрия. Достижения последних лет значительно изменили наше представление о механизмах и времени формирования осложнений гестационного процесса. Сегодня акценты в перинатальной диагностике состояния и развития плода сместились к первому триместру беременности, поскольку в течение первых 12 недель гестации происходит формирование функциональной гемодинамической системы, обеспечивающей все виды обмена веществ и гомеостатическое равновесие между двумя генетически различающимися организмами [3, 12, 13]. Именно в этот отрезок времени закладываются основы формирования перинатальной патологии, прежде всего плацентарной недостаточности и задержки роста плода, в связи с чем в последние годы внимание всего мирового научного сообщества приковано к ранним срокам беременности [6, 14, 15, 16].

Стремительное развитие медико-биологических исследований и выявление молекулярно-генетических детерминант развития основных патологических состояний при беременности способствовали углубленному изучению процессов имплантации и плацентации с целью выявления предикторов данных осложнений, однако попытки создания эффективного скрининга или предикторного теста для плацентарной недостаточности до сих пор остаются безуспешными [9, 17, 18].

### **Нарушение иммунологической регуляции плодово-материнских взаимодействий с ранних сроков беременности как отправная точка формирования перинатальной патологии**

В процессе развития беременности между двумя генетически различающимися организмами формируются сложные иммунологические взаимоотношения, осно-

ванные на принципе прямой и обратной связи, что обеспечивает гармоничное развитие плода и препятствует его отторжению как своего рода аллотрансплантата [19, 20]. Важнейшим фактором нормально протекающей беременности является иммунологическая толерантность материнского организма к антигенам плода, обусловленная различными механизмами. Наряду с этим процесс гестации представляет собой состояние иммунологического баланса, при котором материнская иммунная система должна поддерживать нормальную иммунокомпетентность в отношении чужеродных микроорганизмов. При недостаточной иммунологической толерантности в процессе беременности развивается гиперреактивность, приводящая к иммунопатологическим процессам (образованию цитотоксических антител, развитию иммунного воспаления в тканях и сосудистой стенке; формированию синдрома системного воспалительного ответа у плода) [20, 21, 22].

Для успешного прогрессирования беременности в организме женщины должны активироваться механизмы физиологической защитной иммуномодуляции. По современным представлениям, иммунологические взаимоотношения между организмами матери и плода являются двусторонним коммуникационным процессом, определенным, с одной стороны, презентацией фетальных антигенов, а с другой – распознаванием и реагированием на эти антигены материнской иммунной системы. На сегодняшний день является общепризнанным, что иммунологическое распознавание беременности представляет собой важный момент для дальнейшего успешного прогрессирования гестации. Одной из причин привычного невынашивания у человека называют неадекватный иммунный ответ материнского организма [23, 24, 25]. Многочисленными исследованиями, посвященными изучению роли системы HLA в развитии репродуктивных нарушений, доказано, что при гистосовместимости плода с материнским организмом имеет место нарушение распознавания его материнской иммунной системой. В этом случае материнский иммунный ответ не соответствует физиологическому, что может приводить к спонтанному аборту [24, 26, 27]. Таким образом, гистнесовместимая беременность является необходимым условием для успешной имплантации и роста плода, а повторяющиеся спонтанные аборт могут быть связаны с избыточным уровнем совместимости HLA у партнеров. Примерно в 90% случаев причиной нарушения развития беременности и роста плода являются эпигенетические факторы, в том числе изменения в системе иммунорегуляции беременности [28]. Анализ закономерностей регуляции при физиологической беременности позволит подойти к решению многих задач, связанных в том числе и с выявлением иммунопатогенетических аспектов формирования гестационных осложнений.

Плацента играет решающую роль в обеспечении селективного транспорта нутриентов и продуктов обмена между организмами матери и плода, а также в продукции гормонов, цитокинов и ангиогенных факторов роста, необходимых для нормального протекания беременности

[29, 30, 31]. Иммунорегуляторная роль плаценты заключается также в избирательной фильтрации антигенов, антител и клеток, что обеспечивает необходимую антигенную стимуляцию матери, формирование механизмов взаимной толерантности матери и плода, а так же пассивный иммунитет плода со второго триместра беременности.

Любые воздействия, изменяющие иммунологическую реактивность женщин непосредственно перед наступлением или во время беременности, могут нарушать формирование сложных механизмов обеспечения иммунологического гомеостаза в системе «мать-плацента-плод». Нарушение нормальных иммунологических взаимоотношений между матерью и плодом приводит к формированию серьезных гестационных осложнений [32, 33, 34]. Только при достаточной интенсивности маточно-плацентарного кровообращения трансплацентарный обмен веществ может быть адекватным потребностям плода. В случае нарушения условий, необходимых для создания физиологически полноценной плаценты из-за возникновения у беременной той или иной формы патологии в ранние сроки беременности, формируется плацентарная недостаточность (ПН) [11, 31, 35].

Плацентарная недостаточность рассматривается как комплекс нарушений транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты под влиянием снижения маточно-плацентарного кровотока, ведущим к неспособности ее поддерживать адекватный обмен между организмами матери и плода. Первичная ПН, сформировавшаяся до 16 недель гестации, наиболее сложна как для диагностики, так и для лечения. Угроза прерывания беременности является манифестным патологическим состоянием при развивающейся ПН, и прогрессирование беременности на фоне угрозы прерывания создает условия для неполноценного формирования фетоплацентарного комплекса [35].

Плацентарная недостаточность является социально значимым осложнением беременности, поскольку неблагоприятные условия развития плода определяют высокий риск развития «болезней цивилизации» (ожирение, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, рак) в дальнейшие периоды жизни человека. Так, взаимосвязь между непосредственными клиническими исходами и отдаленными последствиями преэклампсии нашла отражение в гипотезе «внутриутробного программирования заболеваний» («in utero programming of disease») [1]. В 80-х – 90-х годах прошлого столетия была выдвинута, а затем проверена и подтверждена на основе тщательного сбора эпидемиологических данных и экспериментов идея о том, что отставание в физическом развитии во время внутриутробной жизни, приводящее к рождению маловесных детей (массой тела менее 2500-2800 г), сочетается с более частой заболеваемостью этих людей, когда они достигают взрослого и пожилого возраста. Эта идея была объединена с ранее выдвинутыми представлениями о *thrifty* (англ. – бережливый, расчетливый, экономный) генотипе и фенотипе и пластичности развития, составив в совокупности основу для рассмотрения главных хронических болезней как результата событий, происхо-

дящих перинатально и в раннем детстве. Суть всех этих построений сводится к тому, что эмбрион и плод в существенной степени зависят от нутритивных факторов, поступающих от матери. Если их количество недостаточно и плод рождается с малой массой, не срабатывает механизм необходимой экономии, доставшейся нам от многих предшествующих поколений (в частности, со времен охотников-собираателей), и во время первых лет жизни организм стремится к компенсации энергетических потерь (англ. – *catch-up growth*), что усугубляет ситуацию и формирует гормонально-метаболическую платформу, способствующую росту заболеваемости у взрослых. Среди упоминаемых при этом заболеваний и состояний речь идет прежде всего об ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, инсулинорезистентности, сахарном диабете и ожирении, а в последние годы – и о злокачественных новообразованиях [36].

В течение последних 30 лет в мировой литературе появилось большое количество работ, демонстрирующих связь между вероятностью развития гипертонии, ишемической болезни сердца, метаболического синдрома, диабета второго типа, инсульта, хронического бронхита с ростом и весом человека при рождении [29, 37, 38]. Снижение перфузии плаценты, обуславливающее нарушение поступления к плоду нутриентов и кислорода, может быть связано с рядом причин, в том числе воздействием таких эпигенетических факторов, как хронический оксидативный стресс, провоспалительная направленность иммунного ответа материнского организма, антиангиогенный профиль и др. [39, 40].

Данные о ранних нарушениях иммунного ответа материнского организма, способствующих развитию ПН, крайне немногочисленны. В то же время большинство авторов сходится во мнении, что для успешного прогрессирования беременности необходима активация иммунной системы матери антигенами плода и другими факторами, высвобождаемыми эмбриональными тканями. Данный феномен рассматривается как реакция иммунной системы материнского организма, определяющая новый уровень регуляции гомеостаза. Так, в работах отечественных авторов отмечается снижение содержания в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих маркеры активации HLA-DR (в том числе и количества CD4+HLA-DR+-клеток) и CD71, а также моноцитов, экспрессирующих HLA-DR (57,9% и ниже) и CD16, у женщин, беременность которых осложнилась впоследствии синдромом задержки роста плода (СЗРП) [22, 41]. Наиболее вероятной причиной нарушения антигенпрезентирующей функции моноцитов авторы считают слабый иммуномодулирующий сигнал со стороны различных плацентарных структур и антигенов эмбрионального происхождения. В ряде работ сообщается о снижении в ранние сроки беременности, осложненной во второй половине ПН, регуляторных Т-клеток CD4+CD25+, в том числе с высокой экспрессией CD25, которые участвуют в трансплантационных реакциях, прежде всего в контроле отторжения аллотрансплантата [42, 43]. Выявлено снижение относительного содержания CD4+IL-4+-клеток перифери-

ческой крови в ранние сроки у женщин, беременность которых осложнилась впоследствии СЗРП, что связывают с нарушением дифференцировки Т-хелперов в направлении Th2-типа, потенциально менее опасного для развивающегося плода [41].

Наряду с данными об изменении содержания Т-регуляторных клеток, в литературе приводятся доказательства того, что развитие ПН сопряжено с изменением цитокинового профиля. Большая роль в формировании ПН отводится генерализованной активации иммунной системы, что приводит к нарушениям плацентарного кровообращения, а иммунологические факторы играют триггерную роль в развитии ПН. В целом изменения иммунного статуса беременных с ПН состоят в формировании недостаточности Th2-ответа и повышенной активности Th1-лимфоцитов и популяции естественных киллеров, приводящих к повреждению/потере эмбриона медиаторами активированных NK-клеток и Th1-лимфоцитов (IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ). При этом имеет место значительное повышение уровня содержания IL-1 $\alpha$ , IL-8, IL-6 и снижение уровня противовоспалительных цитокинов, в том числе IL-10 и IL-4 [28]. Особую ценность опять же представляют работы, в которых оценивается предикторная значимость различных показателей для оценки риска развития патологических состояний, обусловливающих формирование перинатальной патологии. Так, отечественными авторами установлено снижение сывороточного уровня IL-4 и TNF $\alpha$  и повышение IL-12, IFN- $\gamma$  и TGF- $\beta$ 2 в первом триместре беременности, осложнившейся впоследствии СЗРП [41]. Уменьшение выработки TNF $\alpha$  авторы связывают с недостаточным сигналом, получаемом моноцитами от Fc-рецепторов, а избыточную продукцию IL-12 и IFN- $\gamma$  – с проявлением эмбриотоксического эффекта иммунокомпетентных клеток материнского организма. В то же время при определении вклада отдельных клеточных популяций в суммарную продукцию цитокинов было установлено, что усиление выработки IFN- $\gamma$  было характерно только для лимфоцитов периферической крови, тогда как моноциты обнаруживали существенное снижение синтеза данного цитокина. Для мононуклеаров в целом характерно снижение продукции IL-10, а для моноцитов и нейтрофилов – повышение выработки IL-6. Поскольку IFN- $\gamma$  является одним из ключевых факторов модификации спиральных артерий, недостаточная продукция интерферона именно клетками макрофагального ряда, мигрирующими в плацентарные ткани, определяет, по мнению авторов, нарушение процессов регуляции роста инвазивного трофобласта, а более высокое содержание IL-6+-моноцитов и нейтрофилов свидетельствует о гиперактивации системы врожденного иммунитета. С повышением синтеза IL-6 авторы связывают и обнаруженное увеличение содержания В1-клеток (CD20+CD5+) в первом триместре беременности, осложнившейся впоследствии СЗРП, поскольку поликлональная активация В-лимфоцитов может быть индуцирована действием данного цитокина, кроме того, содержание сывороточных IgG и IgA у данного контингента женщин также было повышено. В исследованиях Т.В. Тырино-

вой и соавт (2008) установлено повышение индекса соотношения TNF $\alpha$ /IL10 в первом триместре беременности, осложненной впоследствии ПН [42]. Другая группа авторов, проанализировав результаты иммунологического и биохимического обследования 210 женщин в период первой волны инвазии трофобласта (в срок 7-10 недель), в качестве предикторов первичной плацентарной недостаточности средней степени тяжести (беременность закончилась преждевременными родами или поздним выкидышем) приводит увеличение в 1,5-2 раза относительного содержания NK-клеток, повышение уровня TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 в сравнении с аналогичными параметрами при физиологически протекающей беременности [44]. Те же изменения, наряду со снижением уровня  $\beta$ -ХГЧ, и повышением концентрации ПАМГ-1, характеризующими функциональную активность трофобласта, имели высокую предикторную значимость для первичной плацентарной недостаточности тяжелой степени (беременность закончилась самопроизвольным ранним выкидышем в срок 10-13 недель). В ряде работ показана высокая прогностическая значимость растворимых форм молекул адгезии в оценке риска развития гестоза/преэклампсии, однако, в более поздние сроки беременности [45, 46, 47]. Так, установлено, что sVCAM-1 при физиологической беременности определяется в подпороговых концентрациях (14,99 $\pm$ 0,34 нг/мл). В случае развития гестоза отмечается двукратное и более повышение экспрессии sVCAM-1 с 22 недель беременности. Наиболее высокое содержание sVCAM-1 выявлено у беременных с ранним началом и длительным течением гестоза [45].

Этапы формирования плаценты определяются соотношением про- и антиангиогенных факторов, что обеспечивает нормальное функционирование системы мать-плацента-плод. В ткани плаценты формируется специфическое цитокиновое и клеточное равновесие, определяющее нормальное течение беременности и ее успешный исход. Нарушение баланса факторов ангиогенеза и апоптоза и иммунологической адаптации, с одной стороны, может являться следствием системной эндотелиальной дисфункции, проявляющейся в виде различных осложнений гестационного процесса, а с другой – триггером нарушений функционального состояния эндотелия [46].

### **Факторы роста и их роль в патогенезе наиболее значимых гестационных осложнений**

Васкуло- и ангиогенез являются важными стадиями васкуляризации плаценты, опосредующей формирование маточно-плацентарной циркуляции. Регуляция развития кровеносных сосудов осуществляется ангиогенными факторами роста, которые играют важную роль в сохранении нормальной функции эндотелия в период гестации. Члены семейства сосудисто-эндотелиального фактора являются главными медиаторами васкуло- и ангиогенеза как в период развития организма, так и в патологических условиях. Так называемая VEGF-система включает лиганды и рецепторы этого фактора [47]. VEGF опосредует свою активность главным образом с помощью 2-х

тирозинкиназных рецепторов, VEGFR-1 и VEGFR-2 [30, 40, 41]. В нормальных условиях увеличение плацентарной перфузии, начиная с 7 недель беременности, коррелирует с повышением уровня PlGF, одного из ключевых членов семейства васкуло-эндотелиальных факторов роста [22, 23].

Наиболее изученным среди членов семейства VEGF является плацентарный фактор роста (PlGF). Содержание PlGF в периферической крови является маркером внутриутробных процессов плацентации, становления и развития плацентарного кровообращения. Увеличение уровня PlGF в динамике физиологической беременности отражает интенсивный рост ворсин хориона и увеличение размеров плаценты. Наиболее интенсивный рост ворсин хориона и увеличение размеров плаценты, происходящее во II триместре гестации, сопровождается прогрессирующим повышением уровня PlGF, достигающего своего пика к 28-30 неделям гестации – сроку, к которому завершается 90% внутриутробного роста плода. Выявлена сниженная (в 2 раза и более) продукция PlGF наряду с отсутствием гестационной перестройки спиральных артерий эндометрия и миометрия у пациенток с преэклампсией, начиная с 16 недель беременности, что, по мнению авторов, является маркером неполноценной инвазии цитотробласта и развития плацентарной ишемии у данного контингента беременных [24].

Одним из основных ингибиторов ангиогенеза является растворимая форма рецептора sVEGFR-1 – усеченная форма клеточного мембраносвязанного рецептора VEGFR-1, не имеющая трансмембранных и внутриклеточных сигнальных доменов. Этот эндогенный протеин плацентарного происхождения способен связывать проангиогенные факторы VEGF и PlGF, тем самым блокируя их функции. Ингибирующее влияние на ангиогенез со стороны данного растворимого фактора осуществляется путем 2-х механизмов: прямой секвестрации ангиогенных лигандов (VEGF), либо негативной гетеродимеризации с поверхностными рецепторами VEGFR [25]. Существуют доказательства того, что дисбаланс проангиогенных (VEGF и PlGF) и антиангиогенных (sVEGFR-1) факторов вовлечен в патогенез осложненной беременности, связанных с нарушением плацентарной перфузии [26, 27]. Так, показано, что женщины, родившие маловесных детей, имели повышенную концентрацию растворимого эндоглина (sEng) и сниженный уровень PlGF на всем протяжении беременности, начиная с I триместра [16]. Эндоглин, наряду с sVEGFR-1, является протеином, регулирующим проангиогенное действие TGF- $\beta$  посредством блокирования связывания TGF- $\beta$  с его рецепторами, и недавними исследованиями доказано, что его растворимая форма sEng также играет ключевую роль в патофизиологии преэклампсии. В работах зарубежных исследователей установлено, что уровень sEng существенно повышается при беременности, осложненной преэклампсией [28, 29]. По данным ряда авторов, определение уровня sVEGFR-1 и sEng в циркуляции при беременности может быть полезным диагностическим и скрининговым инструментом для выделения группы риска по

развитию преэклампсии [30, 31]. Staff A.S. et al., (2009) установили, что преэклампсия и задержка внутриутробного роста (ЗВУР) характеризуются антиангиогенным профилем в соответствии со снижением сывороточного уровня PlGF и повышением соотношения sVEGFR-1+sEng/PlGF [31]. Этими же авторами сообщается, что аналогичный антиангиогенный профиль имеет место и в случае физиологически протекающей беременности у женщин старшего репродуктивного возраста, что, по мнению авторов, указывает на биологический механизм, опосредующий фактор риска развития преэклампсии. По данным Chaiwoongpong S. et al. (2008), концентрация растворимой формы еще одного из рецепторов VEGF, а именно sVEGFR-2, снижена при беременности, осложненной преэклампсией или ЗВУР без присоединения признаков преэклампсии [32]. VEGFR-2 опосредует практически все наблюдаемые эффекты VEGF на эндотелий, а VEGFR-1 действует преимущественно как лиганд-связывающая молекула, изолирующая VEGF от VEGFR-2-опосредованных сигналов [63]. Снижение уровня sVEGFR-2 при данных осложнениях гестации авторы считают отражением сниженной функции эндотелиальных клеток. Исследованиями Ohkuchi et al. (2009) доказано, что для большинства женщин с гестационной протеинурией было характерно повышение уровня sEng, а также соотношения sVEGFR-1/PlGF, что, по мнению авторов, может быть связано с субклинической преэклампсией [34]. Эксперименты на животных подтверждают гиперэкспрессию sFlt-1, ведущую к развитию симптомов преэклампсии. Плацентарная гипоксия, которая имеет место при данном осложнении беременности, способствует повышенной выработке sFlt-1, опосредующем передаче информации от плаценты в материнскую циркуляцию [35]. У крыс с редуцированной маточной перфузией плазменная концентрация sFlt-1 была выше, в то время как уровень свободных PlGF и VEGF – существенно ниже в сравнении с контрольными животными [47]. Соотношение sFlt-1/PlGF и sFlt-1/VEGF при сниженной маточной перфузии также было повышено, что, по мнению авторов, свидетельствует о нарушении баланса ангиогенных факторов в материнской циркуляции. Группа зарубежных исследователей установила, что ранним признаком потери плода у свиней было снижение транскрипции VEGF клетками врожденной иммунной системы и повышение транскрипции провоспалительного IFN- $\gamma$ . Авторы делают предположение, что прекращение васкулярной поддержки и воспалительная направленность иммунного ответа может повреждать клетки эндометрия и способствовать перимплантационной гибели плода [26]. В то же время установлено, что при физиологической беременности эндометриальные иммунные клетки являются активированными, что необходимо для осуществления процесса ангиогенеза [37]. Romero R. et al. обнаружили, что антенатальная гибель плода ассоциирована с повышенной концентрацией в плазме антиангиогенного фактора sVEGFR-1 [48]. С целью ответить на вопрос, являются ли эти изменения причиной неблагоприятных перинатальных исходов, авторы определяли ангиогенный про-

филь у группы беременных женщин с ранних сроков до момента родоразрешения/гибели плода. Установлено, что первый триместр беременности, завершившейся перинатальной потерей, характеризуется, как ни парадоксально, высокой концентрацией PIGF и низким содержанием sVEGFR-1 и sEng, и напротив, сниженной концентрацией первого и повышенным уровнем растворимых факторов между 20 и 39 неделями беременности. Авторы делают заключение, что проангиогенный профиль, имеющий место в ранних сроках осложненной беременности, во второй ее половине меняется на антиангиогенный. В то же время избыточная выработка плацентарного фактора роста в первой половине беременности, по-видимому, свидетельствует о компенсаторной реакции, направленной на сохранение плода при уже имеющих место нарушениях плодово-материнских взаимодействий.

В работе S.Kalkunte и соавт (2009) показано, что проангиогенные факторы могут непосредственно способствовать формированию иммунологической толерантности в материнско-плодовом компартменте. Установлено, что у NK-клеток, продуцирующих VEGF C, отсутствует цитотоксическая активность, в то время как периферические NK-клетки, не синтезирующие данный проангиогенный фактор, остаются цитотоксичными в отношении плода [29].

По данным Chaiworapongsa T. et al., (2008), у женщин, родивших маловесных для гестационного возраста детей, значения концентрации в плазме sVEGFR-1 были существенно выше, чем у женщин, беременность которых завершилась рождением детей с нормальным весом, но ниже, чем у женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией [32]. При этом наиболее высокие значения данного фактора выявлялись у пациенток с нарушением показателей доплерометрии маточных артерий. Кроме того, при нарушениях показателей маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков наблюдалось наиболее высокое значение изменения плазменной концентрации sVEGFR-1 ( $\Delta$  sVEGFR-1, разницы между наблюдаемой и ожидаемой в соответствии с неосложненной беременностью плазменной концентрацией фактора) и наоборот, при нормальных гемодинамических показателях зафиксированы самые низкие значения  $\Delta$  sVEGFR-1. Catarino C. et al. (2009) выявили существование тесной взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией и нарушением процессов ангиогенеза, обусловленных нарушением выработки sVEGFR-1 как в материнской, так и плодовой циркуляции [30]. В отдельных работах сообщается об ассоциациях антиангиогенного статуса при осложненной беременности и маркерами воспаления. Так, в работе Ouyang Y.Q. et al. (2009) продемонстрирована связь соотношения sFlt-1/PIGF с С-реактивным протеином и адипоцитокинами у женщин с преэклампсией, в то же время авторы установили отсутствие корреляционных зависимостей данного расчетного показателя и маркерами оксидативного стресса [50].

Нарушения выработки ангиогенных факторов имеют место не только в период клинических проявлений преэклампсии, но и за несколько недель до них [3, 14, 41].

С недавнего времени главным фокусом исследований репродуктологов стала оценка адекватной васкуляризации во время имплантации. В данный процесс вовлечено большое количество клеток разных типов и их продуктов, основными участниками являются клетки трофобласта и натуральные киллеры [22]. Наряду с ними, большой спектр растворимых факторов с установленной ангиогенной функцией также может способствовать физиологическому развитию сосудистой сети. Нарушение механизмов, регулирующих эти процессы, приводит к неудачам имплантации и ранним репродуктивным потерям, а также ассоциировано с различной патологией беременности (ЗВУР, преэклампсия) [23, 42]. Linton N.F. et al. (2010) показали, что при спонтанных выкидышах в раннем сроке и в середине гестации у свиней эндометриальные лимфоциты из области интеграции регрессирующих плодов обнаруживали низкую экспрессию проангиогенных факторов и высокую – провоспалительных медиаторов [45]. Croy V.A. et al. (2009) отметили дефицит васкуляризации и асинхронное внутриутробное развитие в качестве ключевых факторов фетальных потерь во время перимплантационного периода [47]. Таким образом, редукция развития плацентарной сосудистой сети и нарушение экспрессии ангиогенных факторов на сегодняшний день признаны одними из основных причин ограничения фетального роста [26, 37]. Carlstroem M. et al. (2009) на экспериментальной модели с использованием крыс доказали, что медикаментозное ингибирование маточного ангиогенеза повышает материнское артериальное давление и подрывает развитие плаценты и плода. Авторы делают вывод, что плацентарная гипоксия и последующая активация ренин-ангиотензиновой системы может играть важную роль в развитии гипертензии [28].

С тех пор, как нарушения васкуляризации плацентарного ложа стали ассоциироваться с такими осложнениями беременности, как преэклампсия и ЗВУР, основные исследования в этой специфической области фокусируются на молекулярных механизмах, контролирующих инвазию трофобласта в физиологических и патологических условиях. Несмотря на то, что основные признаки инвазивного трофобласта, такие как экспрессия необходимых протеаз и молекул адгезии хорошо охарактеризованы, взаимодействие между различными типами клеток и ростовых факторов, а также диалог между отдельными сигнальными каскадами остается в значительной степени труднодостижимым [32]. Ангиогенный баланс является решающим для дифференцировки и инвазии цитотрофобласта. Исследования ряда зарубежных авторов показали, что изменения концентрации sEng, sVEGFR-1 и PIGF предшествовали клинической манифестации преэклампсии с I или начала II триместра, а изменения уровня sEng и PIGF в это же время являлись предикторами рождения детей с малым для гестационного возраста весом [29, 40]. Установлено снижение в 5-6 недель беременности, осложненной впоследствии СЗПП, содержания как проангиогенных (PIGF, VEGF - 20 пг/мл и ниже), так и антиангиогенных (VEGFR1) факторов, определяющих процессы ангиогенеза во время первого пика воспа-

ны инвазии трофобласта и формирования единой системы плодово-плацентарного кровообращения и активного роста ворсинчатого дерева [41]. Кроме того, этими же авторами отмечено повышение TGF- $\beta$ 2 в первом триместре беременности с исходом в СЗРП. Предикторной значимостью в отношении высокого риска развития СЗРП обладает также увеличение коэффициента IGF-1/VEGF более 28,5 [41].

В качестве прогностических критериев развития ПН, связанных с нарушением ангиогенеза и функционального состояния эндотелия, приводятся: снижение сывороточного уровня PIGF с 10 недель беременности [22]; увеличение содержания в сыворотке TGF (270 пг/мл и выше) и EGF (560 пг/мл и выше) с 5 недель гестации [31]; повышение уровня sVEGFR-1 (выше 3700 пг/мл) в I триместре беременности у женщин с хронической венозной недостаточностью; повышение уровня TGF- $\beta$ , EGF и EGFR-1, двукратное увеличение уровня VEGF и sVEGFR-1, трехкратное повышение уровня эндотелина-1, снижение коэффициента NO/эндотелин-1 [84]; повышение концентрации s-Eng, снижение уровня PLGF в I и раннем II триместрах беременности [16].

Как уже было отмечено, предикторной значимостью обладает не только концентрация факторов роста, но и их соотношения. Grill et al. (2009), Bdoлах Y. et al. (2008) сообщают о предшествующем клиническим признакам преэклампсии повышении уровня sVEGFR-1, оказывающего антагонистическое действие на передачу сигналов, опосредованных PIGF и VEGF, и отношения sVEGFR-1/PIGF [25, 45]. Увеличение содержания ингибитора ангиогенеза и соотношения, отражающего баланс ангиогенных факторов, авторы связывают с плацентарной ишемией и сопутствующей ей гипоксией. Levine R.J. et al. (2006) показали, что повышение уровня sEng, сопровождающееся увеличением индекса sVEGFR-1/PIGF, начинается за 2-3 месяца до манифестации преэклампсии, и комбинация данных факторов обладает высокой предикторной значимостью [36]. Рядом авторов показана предикторная значимость не только уровня факторов роста, но и разницы концентраций ингибиторов и стимуляторов ангиогенеза в определенный период времени. Так, Erez et al. (2008) установили, что увеличение концентрации sEng между первым (6-15 недель) и вторым (20-25 недель) триместрами беременности представляет риск развития предродовой преэклампсии и рождения маловесных детей, повышение содержания sVEGFR-1 в тот же период увеличивает риск развития преэклампсии, субнормальное увеличение концентрации PIGF в материнской циркуляции в сравнении с физиологической беременностью также является фактором риска для дальнейшего развития преэклампсии перед родами или в родах, а изменение комбинации трех факторов PIGF/sEng\*sVEGFR-1 представляет риск последующего развития предродовой преэклампсии [37]. Пациентки с существенным изменением индекса sEng\*sVEGFR-1 имеют повышенный относительный риск как развития предродовой преэклампсии так и рождения маловесных детей.

Одним из необходимых условий развития и диффе-

ренцировки клеток зиготы является инсулиноподобный фактор роста (IGF-I). Инсулиноподобные ростовые факторы, являющиеся пептидами, структурно схожими с инсулином, играют центральную роль в эмбриогенезе, росте и развитии плода [10, 48]. Однако исследования зарубежных авторов показали, что развитие СЗРП в большей степени коррелирует с изменением концентрации в крови факторов, связывающих IGF, чем с содержанием самого пептида. Это позволило предположить, что протенин, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGF-BP) и его изоформы блокируют действие IGF, тем самым определяя нарушение метаболических процессов в плаценте [41]. В то же время нет единого мнения, является ли нарушение продукции IGF-BP при СЗРП следствием или же причиной нарушения плацентарной перфузии. Отечественными исследователями установлено, что у пациенток, беременность которых осложнилась СЗРП, уже со 2-го триместра имеет место снижение уровня IGF-I по сравнению с неосложненной беременностью в 1,4-1,7 раз [10]. При СЗРП I степени динамика IGF-I в целом сходна с физиологической беременностью, что подтверждает сохранность компенсаторных возможностей. При прогрессировании ПН и СЗРП II степени в 3-м триместре уровень IGF-I несколько повышается, но его средние значения остаются в 1,4 раза меньше, чем при физиологической беременности, что отражает недостаточность компенсаторных механизмов. У пациенток с СЗРП III степени имеют место наиболее выраженные изменения со стороны продукции IGF-I: его уровень прогрессивно снижается, начиная с 29-30 нед гестации, а затем стабилизируется на значениях, более низких, чем во 2-м триместре (в 2,2 раза ниже, чем при физиологической беременности), что, по-видимому, отражает срыв компенсаторных возможностей фетоплацентарной системы. Авторы делают вывод, что уровень IGF-I в крови беременных может являться ранним прогностическим маркером, характеризующим начальные признаки нарушений в функционировании системы «мать-плацента-плод» при СЗРП.

Закключение. В последние годы внимание исследователей, занимающихся проблемами гестации, фокусируется на протенинах эмбрионального или материнского происхождения, вовлеченных в уникальный процесс материнско-плодового взаимодействия, которое в физиологических условиях направлено на сохранение беременности. Данные о структуре и функциях различных сигнальных молекул рассматриваются с целью оценки их потенциальной роли на протяжении всего гестационного процесса. Определение специфических биомаркеров, ассоциированных с теми или иными нарушениями, необходимо для понимания патофизиологических механизмов, вовлеченных в неблагоприятные перинатальные исходы. Патогенетические механизмы развития плацентарной недостаточности связаны с формированием антиангиогенного статуса, сопровождающегося нарушением функционального состояния эндотелия, активацией клеток врожденного иммунитета и окислительным стрессом уже с ранних сроков гестации. Разграничение между факторами роста пептидной природы и другими сигнальными моле-

кулами, особенно цитокинами, весьма условно, в связи с чем основным направлением научного поиска предикторов наиболее значимых патологических состояний беременности, обуславливающих формирование перинатальной патологии, будет оценка уровня различных эндогенных регуляторов, которые, в большинстве случаев, являются продуктами активации клеток. Регуляция процессов имплантации и плацентации является одним из наиболее тонких механизмов, позволяющих обеспечивать все потребности развивающегося плода. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят приблизиться к пониманию спектра регуляторных взаимодействий в ран-

ние сроки беременности с целью оценки риска реализации гестационных осложнений. ■

*Газиева И.А. - к.б.н., с.н.с. отделения иммунологии и микробиологии ФГУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Чистякова Г.Н. (д.м.н., руководитель отделения иммунологии и микробиологии ФГУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; адрес для переписки: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1, e-mail: uchsek@niioimm.ru Газиевой Ирине Александровне*

## Литература:

1. Закурина А.Н., Коржевский Д.Э., Павлова Н.Г. Плацентарная недостаточность – морфофункциональные параллели Журнал акушерства и женских болезней 2010; LXIX (5): 51-5.
2. Пальцев МА., Полетаев А.Б., Сучков С.В. Аутоиммунитет и аутоиммунный синдром: грань нормы и патологии. Вестник РАМН 2010; 8: 3-6.
3. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. (редакторы). Ранние сроки беременности. М.: Status Praesens, 2009.
4. Стрижаков А.Н., Добровольская И.В., Игнатюк И.В. Этиопатогенетические особенности гестоза и плацентарной недостаточности у беременных с артериальной гипертензией. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2011; 10 (1): 56-66.
5. Стрижаков А.Н., Тумохина Е.В., Тарабрица Т.В. Клиническое значение инсулиноподобного фактора роста при синдроме задержки развития плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2009; 8 (5): 5-9.
6. Лыманский С.С., Микашинович З.И., Белоусова Е.С. Особенности адаптивной перестройки обменных процессов в эритроцитах у беременных разных возрастных групп при фетоплацентарной недостаточности. Проблемы репродукции 2010; 5: 88-9.
7. Lunghi L., Ferretti M.E., Medici S. et al. Control of human trophoblast function. Reprod Biol Endocrinol 2007; 5: 6.
8. Шыршев С.В. Иммунология материнско-фетальных взаимодействий. Екатеринбург: УРО РАН, 2009.
9. Тезяков Ю.В., Липатов И.С., Санталова Г.В., Валеева Г.Р., Дремлюга Н.М., Козлова И.В. Прикладные аспекты иммунологической толерантности в системе «мать-плод». Уральский медицинский журнал 2009; 10 (64): 121-7.
10. Nakamura O. Children's immunology, what can we learn from animal studies (1): Decidual cells induce specific immune system of foeto-maternal interface. J Toxicol Sci 2009; 34 Suppl 2: SP331-9.
11. Петросян Л.А. Иммунологические аспекты привычной потери беременности. Проблемы репродукции 2008; 2: 62-67.
12. Болдырева М.Н., Алексеев Л.П. HLA II класса и репродукция. Иммунология 2010; 4: 219-4.
13. Колесникова Н.В. Цитокиновый статус беременных с хронической фетоплацентарной недостаточностью. Российский иммунологический журнал 2010; 4 (4): 343-1.
14. Catarino C., Rebelo I., Belo L. et al. Fetal and maternal angiogenic/anti-angiogenic factors in normal and preeclamptic pregnancy. Growth Factors 2009; 27(6): 345-51.
15. Кукес В.Г., Сокова Е.А., Игнатьев И.В., Прилуцкий А.В., Чилова Р.А. Глюкопротеин Р и здоровье плода. Проблемы репродукции 2010; 5: 78-4.
16. Рапильбекова Г.К., Мамедалиева Н.М., Исраилова М.З. Состояние системы гомеостаза у пациенток с синдромом потери плода при тромбофилии в динамике беременности. Акушерство и гинекология 2008; 2: 16-23.
17. Шестопапов А.В., Арутюнян А.В., Акуева М., Шестопапова М.А., Буштырева И.О. Окислительный стресс в патологии плацентации. Журнал акушерства и женских болезней 2009; LVIII (1): 93-100.
18. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Петрухин В.А. Система оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных и роженца. Российский вестник акушера-гинеколога 2008; 5: 87-5.
19. Берштейн Л.М., Мерабишвили В.М., Ковалевский А.Ю. Сахарный диабет и ожирение: проекция на онкологическую заболеваемость. Вестник Российской АМН 2009; 9: 13-20.
20. Leduc L., Levy E., Bouity-Voubou M., Delvin E. Fetal programming of atherosclerosis: possible role of the mitochondria. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Apr; 149 (2): 127-30.
21. Ligi I., Grandvuillemin I., Andres V., Dignat-George F., Simeoni U. Low birth weight infants and the developmental programming of hypertension: a focus on vascular factors. Semin Perinatol. 2010; 34 (3): 188-2.
22. Кудряшова А.В., Сотникова Н.Ю., Посисеева Л.В., Панова И.А., Веденеева М.В. Роль иммунной системы в формировании задержки внутриутробного развития плода. Иваново: 2009.
23. Верясов В.Н., Ванько Л.В., Суzych Г.Т. Роль Т-регуляторных клеток при беременности. Акушерство и гинекология 2010; 1: 6-11.
24. Газазян М.Г., Иванова О.Ю., Пономарева Н.А., Коноплия А.А. Диагностические критерии степени тяжести первичной плацентарной недостаточности. Вестник РУДН 2009; 6: 174-8.
25. Шеманова Т.В., Сидорова И.С., Гурина О.И., Боровкова Е.И. Прогностическая значимость молекул адгезии клеток сосудов в оценке степени тяжести гестоза. Акушерство и гинекология 2008; 2: 16-8.
26. Сидорова И.С., Чехонин В.П., Гурина О.И. Молекулярные маркеры в оценке степени тяжести гестоза. Акушерство и гинекология 2008; 4: 6-11.
27. Аржанова О.Н., Лесничья М.В., Соколов Д.И., Колобов А.В., Сельков С.А. Особенности экспрессии факторов ангиогенеза в плаценте и исходы беременности и родов у женщин с гестозом. «Мать и дитя»: материалы X юбилейного Всероссийского научного форума 2009; 15-6.
28. Wu F.T., Stefanini M.O., Mac Gabhann F., Kontos C.D., Annex V.H., Popel A.S. A systems biology perspective on sVEGFR1: its biological function, pathogenic role and



- therapeutic use. *J Cell Mol Med* 2010; 14 (3): 528-52.
29. Kusanovic J.P., Romero R., Chaiworapongsa T. et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2009; 22(11): 1021-38.
  30. Крышюкалова З.С., Орлов В.И., Орлов А.В., Шомахова З.С. Продукция регуляторных полипептидов при физиологическом течении беременности. *Вестник РУДН* 2009; 6: 224-8.
  31. Grill S., Rusterholz C., Zanetti-Dillenbach R. et al. Potential markers of preeclampsia - a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 70.
  32. Schmidt M., Dogan C., Birdir C. et al. Altered angiogenesis in preeclampsia: evaluation of a new test system for measuring placental growth factor. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(11): 1504-10.
  33. Gilbert J.S., Babcock S.A., Granger J.P. Hypertension produced by reduced uterine perfusion in pregnant rats is associated with increased soluble frns-like tyrosine kinase-1 expression. *Hypertension* 2007; 50 (6): 1142-7.
  34. Masuyama H., Nakatsukasa H., Takamoto N., Hiramatsu Y. Correlation between soluble endoglin, vascular endothelial growth factor receptor-1, and adipocytokines in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (7): 2672-9.
  35. Vaisbuch E., Whitty J.E., Hassan S.S. et al. Circulating angiogenic and antiangiogenic factors in women with eclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2011; 204 (2): 152e1-152e9.
  36. Staff A.C., Harsem N.K., Braekke K., Hyer M., Hoover R.N., Troisi R. Maternal, gestational and neonatal characteristics and maternal angiogenic factors in normotensive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 143(1): 29-3.
  37. Chaiworapongsa T., Romero R., Gotsch F. et al. Low maternal concentrations of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in preeclampsia and small for gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21(1): 41-2.
  38. Ohkuchi A., Hirashima C., Matsubara S. et al. Serum sFlt1: PlGF ratio, PlGF, and soluble endoglin levels in gestational proteinuria. *Hypertens Pregnancy* 2009; 28(1): 95-108.
  39. Croy B.A., Wessels J.M., Linton N.F., van den Heuvel M., Edwards A.K., Tayade C. Cellular and molecular events in early and mid gestation porcine implantation sites: a review. *Soc Reprod Fertil Suppl* 2009; 66: 233-44.
  40. Romero R., Chaiworapongsa T., Erez O. et al. An imbalance between angiogenic and anti-angiogenic factors precedes fetal death in a subset of patients: results of a longitudinal study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2010; 23 (12): 1384-99.
  41. Kalkunte S.S., Mselle T.F., Norris W.E., Wira C.R., Sentman C.L., Sharma S. Vascular endothelial growth factor C facilitates immune tolerance and endovascular activity of human uterine NK cells at the maternal-fetal interface. *The Journal of Immunology* 2009; 182: 4085-2.
  42. Ouyang Y.Q., Li S.J., Zhang Q. et al. Plasma sFlt-1-to-PlGF ratio is correlated with inflammatory but not with oxidative stress in Chinese preeclamptic women. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280 (1): 91-7.
  43. Krufner M. Critical growth factors and signalling pathways controlling human trophoblast invasion. *Int J Dev Biol* 2010; 54 (2-3): 269-80.
  44. Herr F., Baal N., Widmer-Teske R., McKinnon T., Zygmunt M. How to study placental vascular development? *Theriogenology* 2010; 73 (6): 817-27.
  45. Linton N.F., Wessels J.M., Cossen S.A., van den Heuvel M.J., Croy B.A., Tayade C. Angiogenic DC-SIGN(+) cells are present at the attachment sites of epitheliochorial placentae. *Immunol Cell Biol* 2010; 88 (1): 63-71.
  46. Mihu C.M., Surman S., Rus Ciucu D., Mihu D., Costin N. Aspects of placental morphogenesis and angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol* 2009; 50 (4): 549-7.
  47. Carlström M., Wentzel P., Skurtt O., Persson A.E., Eriksson U.J. Angiogenesis inhibition causes hypertension and placental dysfunction in a rat model of preeclampsia. *J Hypertens* 2009; 27 (4): 829-7.
  48. Farina A., Zucchini C., Sekizawa A. et al. Performance of messenger RNAs circulating in maternal blood in the prediction of preeclampsia at 10-14 weeks. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2010; 203 (6): 575e1-7.
  49. Соколян А.В. Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании акушерской патологии у беременных с хронической венозной недостаточностью: автореферат дисс... канд. мед. наук М.; 2009.
  50. Нагаева Е.В. Внутритрунная задержка роста. *Педиатрия* 2009; 88 (5): 140-6.