

ОЦЕНКА СОСУДИСТО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ У ЖЕНЩИН С СЕЛЕКТИВНОЙ ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА ПРИ МОНОХОРИАЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

© 2019 г. И. И. Ремизова, Г. Н. Чистякова, А. Э. Айтов

E-mail: omm@niiomm.ru

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства
и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Поступила: 22.02.2019. Принята: 06.03.2019

Актуальность проблемы монохориальной многоплодной беременности обусловлена значительной частотой развития селективной задержки роста (СЗР) плода. Цель: оценить особенности ангиогенеза у женщин с СЗР плода при монохориальной беременности. Обследованы 46 беременных женщин с монохориальной диамниотической двойней: 21 женщина с СЗР плода и 25 женщин без гестационных осложнений. Установлено, что реализация СЗР плода при монохориальной беременности обусловлена дисбалансом основных регуляторов ангиогенеза, дисфункцией эндотелия и снижением количества эндотелиальных прогениторных клеток, что является следствием нарушения стабилизации и целостности эндотелия сосудов.

Ключевые слова: селективная задержка роста плода, дисфункция эндотелия, эндотелиальные прогениторные клетки

DOI: 10.31857/S102872210006940-9

Адрес: 620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» («НИИ ОММ») Минздрава России, Ремизова Ирина Ивановна.
Тел.: 8(343) 371 28 30, +79826279536 (моб.).

Email: RemizovaII@yandex.ru

Авторы:

Ремизова И. И., к. б. н., с. н. с. отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «НИИ ОММ Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

Чистякова Г. Н., д. м. н., проф., руководитель отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «НИИ ОММ Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

Айтов А. Э., заочный аспирант ФГБУ «НИИ ОММ Минздрава России Екатеринбург, Россия.

Актуальность проблемы монохориальной многоплодной беременности обусловлена значительной частотой развития гестационных осложнений, антенатальными потерями в различные сроки гестации, а также высокими показателями материнской и перинатальной смертности, постнатальной заболеваемостью [1]. В 30% случаев у женщин формируются специфические осложнения характерные только для данного типа плацентации, одним из которых являет-

ся селективная задержка роста (СЗР) одного из плодов [2]. Согласно данным литературы, центральную роль в физиологическом течении беременности и функционировании плацентарной ткани играет состояние эндотелия сосудов и ангиогенез. Доказано, что ангиогенные (PLGF и VEGF-A), и антиангиогенные маркеры (s-Eng), участвуют в патогенезе развития таких осложнений, как плацентарная недостаточность, преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода [3, 4], а также ассоциируются с аномальной плацентацией. Имеются сведения о присутствии эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК), которые используются в качестве чувствительного и специфического маркера поврежденного эндотелия в периферической крови при беременности, осложненной преэклампсией [5]. Однако данные, касающиеся изучения регуляции ангиогенеза при монохориальной беременности, осложненной развитием селективной задержки роста одного из плодов в литературе отсутствуют.

Цель исследования: оценить особенности ангиогенеза у женщин с селективной задержкой роста плода при монохориальной беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – проспективное, сравнительное. В исследование включена 21 женщина, у которых течение монохориальной беременности осложнилось формированием СЗР (1-я группа). Группу сравнения (2-я группа) составили 25 беременных женщин с монохориальной диамниотической двойней без осложнений гестационного периода. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, от всех женщин получено информированное согласие на использование биологического материала их детей в научных целях. Содержание васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF), плацентарного фактора роста (PLGF), эндоглина (sEnd), эндотелина-1 определяли методом иммуноферментного анализа. Уровень стабильных метаболитов оксида азота (NO) (эндогенного нитрита (NO₂), общего нитрита (NO₂) и нитрата (NO₃) – спектрофотометрическим методом, в реакции Грисса, с помощью тест-систем «R&D Systems» (США). Иммунофенотипирование прогениторных эндотелиальных клеток (CD133⁺CD34⁺ и CD309⁺CD34⁺) осуществляли методом проточной лазерной цитофлуориметрии. Исследование крови проводили во втором триместре беременности. При статистической обработке результатов исследований использовали пакеты прикладных программ Excel и Statistica 6. Критерии включения: наличие монохориальной диамниотической двойни, возраст от 18 до 45 лет. Критерии исключения: тяжелая преэклампсия, синдром обратной артериальной перфузии и наличие тяжелой соматической патологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст беременных в исследуемых группах не отличался и составлял в 1-й и 2-й группах 30 (26–33) и 30 (27,25–32,75) лет ($p > 0,05$). При оценке ангиогенных факторов роста у женщин с монохориальной беременностью и СЗР плода установлено уменьшение содержания PLGF и повышенный уровень эндоглина (соответственно 271,78 (144,34–367,6) против 430,3 (347,7–501,4) пг/мл и 9,51 (7,33–10,04) против 7,2 (5,99–8,02) нг/мл, $p < 0,05$ в обоих случаях), по сравнению с показателями женщин с неосложненной монохориальной беременностью. Концентрация VEGF-A у женщин 1-й группы была снижена на уровне тенденции (24,20

(21,93–31,62) против 29,19 (25,7–46,47) пг/мл, $p = 0,07$. Отмечалось статистически значимое уменьшение процентного содержания активированных CD14⁺CD133⁺ моноцитов (42 (36,5–48,94) против (53 (51–58,7)%, $p < 0,0001$), уровень CD14⁺CD309⁺ клеток был сопоставим с показателями группы сравнения (22,44 (17,0–26,0) против 21,0 (16,9–26,06)%, $p > 0,05$). При этом, относительное число эндотелиальных клеток предшественников в 1-й группе было статистически значимо ниже (CD34⁺CD133⁺ – 1,08 (0,72–2,21) против 2,01 (1,84–2,39)% и CD34⁺CD309⁺ – 1,51 (1,17–2,06) против 2,29 (2,23–3,37), $p < 0,0001$ в обоих случаях). Согласно данным литературы, многоплодную беременность можно считать естественной моделью плацентарной недостаточности, в патогенезе которой существенную роль играет дисбаланс ангиогенных и антиангиогенных факторов, метаболические нарушения. Выявленный в данном исследовании дисбаланс сосудистых факторов, выражающейся в снижении концентрации PLGF на фоне увеличения содержания s-End, свидетельствует о нарушении процессов плацентации у пациенток сформировавших СЗР. В свою очередь, уменьшение в циркуляции ранних прогениторных эндотелиальных клеток, обладающих мощным регенеративным и ангиогенным потенциалом, указывает на повышенный риск деструкции эндотелия и эндотелиальную дисфункцию. Таким образом, реализация селективной задержки развития плода при монохориальной беременности обусловлена нарушением продукции основных регуляторов ангиогенеза и снижением в циркуляции количества эндотелиальных прогениторных клеток, что является следствием нарушения стабилизации и целостности эндотелия сосудов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Coutinho Nunes F., Domingues A. P., Tavares M Vide, Belo A., Ferreira C., Fonseca E. and Moura P. Monochorionic versus dichorionic twins: Are obstetric outcomes always different? J Obstet Gynaecol. 2016, 36(5), 598–601.
2. Vlašínová I., Hruban L., Janků P., Gerychová R., Ventruha P., Tápálová V., Hodická Z. Specific placental complications of monochorionic diamniotic twins born after 24 weeks of pregnancies – retrospective analysis. Ceska Gynekol. 2015, 80(3), 189–95.
3. Чистякова Г. Н., Ремизова И. И., Каюмова А. В., Данышкова И. В., Мелкозерова О. А. Маркеры дисфункции эндотелия в прогнозировании плацентарной недостаточности с ранних сроков беременности, индуцированной вспомогательными репродуктивными

- технологиями. Проблемы репродукции. 2017, 6, 11–15. [Chistyakova G. N., Remizova I. I., Kayumova A. V., Dan'kova I. V., Melkozherova O. A. Markers of endothelial dysfunction in predicting placental insufficiency from early pregnancy induced by assisted reproductive technologies. Problems of reproduction. 2017, 6, 11–15.]
4. *Yzordczyk C., Armengaud J. B., Peyter A. C., Chehade H., Cachat F., Juvet C., Siddeek B., Simoncini S., Sabatier F., Dignat-George F., Mitanchez D., Simeoni U.* Endothelial dysfunction in individuals born after fetal growth restriction: cardiovascular and renal consequences and preventive approaches. *J. Dev. Orig. Health. Dis.* 2017, 8(4), 448–464.
5. *Attar A., Monabati A., Parsanezhad M. E.* Endothelial progenitor cell subsets and preeclampsia: Findings and controversies. *J Chin Med Assoc.* 2017, 80(10), 615–622.

EVALUATION OF VASCULAR ENDOTHELIAL FACTORS IN WOMEN WITH SELECTIVE DELAY OF FETUS GROWTH DURING MONOCHORIAL PREGNANCY

© 2019 I. I. Remizova, G. N. Chistyakova, A. E. Aitov

E-mail: omm@niomm.ru

Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia

Received: 22.02.2019. **Accepted:** 06.03.2019

The urgency of the problem of monochorial multiple pregnancy is due to the significant frequency of development of selective intrauterine growth-restricted (sIUGR) of the fetus. Objective: To evaluate the features of angiogenesis in women with fetal sIUGR during monochorial pregnancy. 46 pregnant women with monochorial diamniotic twins were examined: 21 women with fetal sIUGR and 25 women without gestational complications. It has been established that the implementation of fetal sIUGR in monochorial pregnancy is caused by an imbalance of the main regulators of angiogenesis, endothelial dysfunction and a decrease in the number of endothelial progenitor cells, which leads to a violation of the stabilization and integrity of the vascular endothelium.

Key words: selective intrauterine growth-restricted, endothelial dysfunction, endothelial progenitor cells

Authors:

Remizova I. I., ✉ Ph.D., Senior Researcher Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics of the Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia. **Email:** RemizovaII@yandex.ru;

Chistyakova G. N., MD, Professor, Head of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics of the Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia;

Aitov A. E., correspondence postgraduate student of the Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia.