

УДК: 616.13:611-013.85:618.2-06

© Тастанова Г.Е., Миршарпов У.М., Саидалиходжаева С.З., 2011

СОСТОЯНИЕ АКТИВНОСТИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И РЕГУЛЯТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Тастанова Г.Е., Миршарпов У.М., Саидалиходжаева С.З.

Ташкентская медицинская академия (г. Ташкент, Узбекистан)

Тастанова Г.Е., Миршарпов У.М., Саидалиходжаева С.З. Состояние активности эндотелия сосудов и регуляторов ангиогенеза в системе мать-плацента-плод при осложненной беременности // Украинський морфологічний альманах. — 2011. — Том 9, № 4. — С. 99-101.

Были исследованы изменения содержания NO, активности e-NOS и i-NOS, уровень ONO^2 , VEGF, VEGFR-2 в плаценте и пуповинной крови новорожденного после беременности с гипохромной анемией и гестозом. При беременности, осложненной гестозом и гипохромной анемией отмечаются односторонние нарушения в NO-системе - угнетение активности e-NOS на фоне экспрессии NO, i-NOS и ONO^2 . Развитие ДЭ в системе мать-плацента-плод сочетается с экспрессией ET-1, VEGF и его рецептора VEGFR-2, что может послужить причиной развития структурных нарушений в плаценте, нарушения процессов ангиогенеза в ней и как следствие развитие плацентарной недостаточности, пре- и постнатальной патологии плода.

Ключевые слова: эндотелий сосудов, ангиогенез, эндотелиальный фактор роста сосудов, оксид азота, гипохромная анемия, гестоз.

Тастанова Г.Е., Миршарпов У.М., Саидалиходжаева С.З. Стан активності ендотелію судин і регуляторів ангиогенезу в системі мати-плацента-плід при ускладненій вагітності // Український морфологічний альманах. — 2011. — Том 9, № 4. — С. 99-101.

Були досліджені зміни змісту NO, активності e-NOS і i-NOS, рівень ONO-X , VEGF, VEGFR-2 в плаценті і пуповинній крові новонародженого після вагітності з гіпохромною анемією і гестозом. При вагітності, ускладненій гестозом і гіпохромною анемією виявлено односторонні порушення в NO-системі - пригнічення активності e-NOS на тлі експресії NO, i-NOS і ONO-X . Розвиток ДЕ в системі мати-плацента-плід поєднується з експресією ET-1, VEGF і його рецептора VEGFR-2, що може стати причиною розвитку структурних порушень в плаценті, порушення процесів ангиогенезу в ній і, як наслідок, розвиток плацентарної недостатності, пре- і постнатальні патології плоду.

Ключові слова: ендотелій судин, ангиогенез, ендотеліальний чинник зростання судин, оксид азоту, гіпохромна анемія, гестоз.

Tastanova G. E., Mirsharpov U.M., Saidalihodzhaeva S.Z. Activity condition of the endothelia of the vessels and angiogenesis regulators in the system of mother-placenta-fetus in complicated pregnancy // Український морфологічний альманах. — 2011. — Том 9, № 4. — С. 99-101.

Changes of maintenance of NO, activity e-NOS and i-NOS, level ONO^2 , VEGF, VEGFR-2 in a placenta and umbilical blood of the newborn after pregnancy with hypochrom anemia and gestosis have been investigated.

During pregnancy complicated with gestosis and hypochrom anemia marks unidirectional disturbances in NO-system - activity oppression e-NOS against expression NO, i-NOS and ONO^2 .

Development of the dysfunction of endothelium in the system mother-placenta-fetus is combined with expression ET-1, VEGF and its receptor VEGFR-2, that causes of structural placental insufficiency of disturbances of angiogenesis processes in it and as a result of placental insufficiency, in post and prenatal pathology of the fetus.

Key words: endothelia of vessels, angiogenesis, endothelial factor of growth of vessels, nitric oxide, hypochrom anemia, gestosis.

Введение. В настоящее время широко дискутируется проблема важности дисфункции эндотелия (ДЭ) сосудов в формировании патологического процесса в функциональной системе мать-плацента-плод [7]. Интерес к указанной проблеме заключается в том, что ангиогенез в плаценте и становление маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока — ключевые события, необходимые для обеспечения основной функции плаценты — обмена кислородом и питательными веществами между материнским организмом и растущим плодом.

Установлено, что на протяжении всего периода гестации в плаценте с большой или меньшей интенсивностью протекают два процесса: васкулогенез — образование сосудов из клеток-предшественников ангиобластов и ангиогенез — образование новых сосудов из уже существующих [5].

Существенную роль в регуляции тонуса сосудов играют уровень синтеза в эндотелии оксида азота (NO), который образуется из L-аргинина с участием нитрооксидсинтазы (e-NOS), а при патологических состояниях индубельной нитросин-

тазы (i-NOS) [1]. В условиях гипоксии избыток в тканях супероксидного аниона (O_2^-) легко вступает в реакцию со свободным NO, образуя высоко-реакционное и токсичное соединение — пероксинитрит (ONO^2) [4].

Важным регулятором тонуса сосудов и уровня в эндотелии является эндотелин (ЭТ-1) — эндотелиальный вазоконстрикторный пептид [5]. В настоящее время ЭТ-1 рассматривается как маркер и предиктор многих патологий, таких как ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт, атеросклероз, гестоз, фето-плацентарная недостаточность [9].

Существенная роль в процессе развития ангиогенеза принадлежит фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) [7]. Свои ангиогенные эффекты VEGF реализует через специфические тирозинкиназные рецепторы, расположенные на поверхности эндотелиальных клеток — VEGFR — 1 (flt-1) и VEGFR -2 (flt-1/ KDR) [8]. Установлено, что на эндотелиальных клетках преимущественно экспрессируется VEGFR-2 и, по-видимому, VEGF осуществляет свои биологические эффекты через

связывание именно с этими рецепторами [2]. Индуктором синтеза VEGF является эндогенный NO [3]. Имеются сведения, что эндогенный NO может либо угнетать, либо активировать индубельный гипоксией ген фактора VEGF в зависимости от резекс-состояния клетки [2, 6].

Материал и методы исследования. В обследование включены 81 биологических объектов: плацента и сыворотка пуповинной крови новорожденных, которые были распределены на 3 группы. 1 группа - плацента и пуповинная кровь от 30 женщин после беременности с гестозом (выраженные отеки, систолическое артериальное давление более 170 мм.рт.ст., протениурия 3 г/л), 2 группа – от 31 женщин после беременности с гипохромной анемией (Hb менее 10 г/100 см³) и 3 группа – контрольная, от женщин с физиологической беременностью.

Роды, наступившие в контрольной группе, в сроках 38-40 недель гестации (39,4±2,83 недели), протекали без осложнений, завершились рождением живого ребенка без признаков патологии. У родильниц с гестозом и анемией роды наступали в сроках 34-38 недель (36,5±2,9) гестации с различными осложнениями: развитием фетоплацентарной недостаточности, преждевременным старением плаценты, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, угрозой преждевременного прерывания беременности и ранних родов, внутриутробной гипоксией плода, задержкой внутриутробного развития плода, самопроизвольных выкидышей, низкой плацентацией.

В биоптатах и сыворотке крови определяли

уровень NO по содержанию основных стабильных его метаболитов (NO² и NO³) с помощью реактива Грисса [1]. Активность e-NOS по изменению продукции образования NO из L-аргинина в присутствии HADSH [11], активность i-NOS по изменению скорости реакции HADSH-зависимой нитратредуктазы [14], ONO² - по окислению гидроксиламина [2]. Уровень ЭТ-1, а также VEGF и VEGFR-2 определяли с помощью иммуноферментного анализатора АТ-858 (ЛТД, Китай) с применением стандартных наборов «Human ET-1», «VEGF Elisa» и «VEGFR-2 Ymmunoassay» (R&D System, USA). При сравнении и анализе взаимосвязи показателей использовали непараметрические и параметрические тесты: U-критерий Mann-Whitney, медианный тест, тест корреляции рангов Спирмена. Достоверность различий между группами считали при P<0,005. Для обработки полученных данных использовали лицензированный пакет программ Statistica (версия 5.1 Statsoft).

Результаты и обсуждение. Анализ данных показывает, что как в плаценте, так и в сыворотке пуповинной крови новорожденных после беременности с гестозом, так и с анемией, отмечается статистически значимое увеличение концентрации NO на фоне сниженной активности e-NOS. Вместе тем уровень активности i-NOS и содержание ONO² существенно превышали данные в контроле (табл.1). Можно полагать, что увеличение в плаценте и пуповинной крови новорожденных NO было связано с экспрессией i-NOS, так как e-NOS, оказалась угнетенной.

Таблица 1. Показатели активности NO-системы и регуляторов ангиогенеза в сыворотке пуповинной крови новорожденных и биоптатах плаценты при физиологической и осложненной беременности, M±m

Показатель	Контроль, n=20		Гестоз, n=30		Анемия, n=31	
	В сыворотке крови	в плаценте	в сыворотке крови	в плаценте	в сыворотке крови	в плаценте
NO, мкмоль/л	36,6±2,27	55,7±4,07	59,4±3,62*	130,9±6,25*	55,1±2,87*	122,8±6,30*
e-NOS, мкмоль/л/мин	44,3±2,39	106,2±5,84	21,9±1,45*	58,7±4,75*	20,6±1,11*	59,4±3,38*
i-NOS, мкмоль/мин	0,40±0,020	0,12±0,005	3,50±0,203*	0,65±0,03*	296±0,145*	0,72±0,039*
ONO ² , мкмоль/л	0,15±0,008	0,06±0,003	1,79±0,093*	2,80±0,17*	1,90±0,145*	2,91±0,166*
VEGF, пг/мл	103,2±7,22	238,5±17,16	339,5±20,04*	370,1±22,94*	291,6±18,95*	358,5±17,56*
VEGFR-2, нг/мл	3,92±0,15	7,72±0,43	5,79±0,28*	9,87±0,51*	4,85±0,32*	10,60±0,60*
ЭТ-1, пг/мл	0,53±0,03	2,19±0,12	1,62±0,09*	4,23±0,22*	1,77±0,08*	3,96±0,25*

*- P<0,05 по сравнению с контролем

Согласно данным литературы экспрессия i-NOS сопровождается синтезом NO, превышающая e-NOS в 100-1000 раз [3]. С увеличением уровня NO в плаценте и пуповинной крови новорожденных мы связываем существенное повышение в них ONO² [1, 9]. По данным литературы экспрессия экзогенной NO, i-NOS и ONO² могут служить одной из главных причин развития вазоконстрикторного эффекта [2], нарушения процессов микро- и макроциркуляции, метаболических расстройств в тканях, ускорение в клетках процессов апоптоза и некроза [6]. Эти данные подтверждаются в наших исследованиях при морфологической оценке структуры плаценты беременных женщин с гестозом и гипохромной анемией. Следует отметить, что в плацентах с гестозом по сравнению с гипохромной анемией чаще обнаруживались увеличение объема межворсинчатого фибриноида на фоне тромбоза межворсинчатого пространства, склеивания и деформации ворсин, участки инфарктами и петрификациями, во всех плацентах в равной степени ангиоматоз. В плацентах с женщин анемией чаще обнаруживаются синцитиальные узелки (почки), увеличивается количество субэпителиально расположенных капилляров в терминальных ворсинах. В этой же группе в плацентах чаще встречается вариант промежуточных дифференцированных ворсин, в плацентах беременных с гестозом вариант хаотических склерозированных ворсин при оценке патологической незрелости плаценты (табл.2).

Можно полагать, что в нарушении структуры плаценты у родильниц с гестозом и анемией

основную роль играет экспрессия VEGF и его рецептора VEGFR-2, а также ЭТ-1. Увеличение уровня VEGF и VEGFR-2 мы рассматриваем как компенсаторную реакцию в плаценте для увеличения обеспечения ее кислородом и питательными веществами. В то же время это может играть ведущую роль в стимуляции проангио-

генного фактора. Этому процессу способствует значительное увеличение ЭТ-1. Экспрессия ЭТ-1 ведет к спазму сосудов, стимуляции i-NO₂, стойкому увеличению экзогенной NO и ONO², которые оказывают токсическое действие на сосуды фето-плацентарного комплекса.

Таблица 2. Полуколичественная сравнительная оценка (от 0 до 3 баллов) структуры плаценты при осложненной беременности с гестозом и гипохромной анемией

Морфологический Показатель	Гестоз, n=30			Гипохромная анемия, n=31		
	Abs	%	баллы	Abs	%	Баллы
Межворсинчатый фибриноид	28	93,3	2,7±0,49	15	48,4	1,9±0,07*
Тромбоз межворсинчатого пространства	10	33,3	2,80±0,14	3	9,7	2,0±0,10*
Инфаркты	13	43,3	1,80±0,05	6	19,3	1,40±0,05*
Петрификаты	25	83,3	2,40±0,10	9	29,0	2,30±0,12
Ангиоматоз	30	100	2,50±0,13	31	100	2,70±0,15
Деформация и склеивание ворсин	30	100	1,90±0,06	14	45,2	1,50±0,03
Синцитиальные почки (узелки)	6	20,0	2,10±0,09	20	64,5	2,20±0,08
Патологическая незрелость плаценты						
а) вариант хаотических склерозированных ворсин	30	100	100	18	58,1	58,1
б) вариант промежуточных дифференцированных ворсин	6	20,0	20,0%	20	64,5	64,5%

Таким образом, анализ полученных данных позволяет считать, что среди многих причин в патогенезе плацентарной недостаточности, пре- и постнатальной патологии плода при беременности, осложненной развитием гестоза и гипохромной анемии лежат процессы дисфункции эндотелия, связанные, прежде всего, с нарушениями синтеза эндотелиального оксида азота (NO) в процессе ангиогенеза. Эти данные подтверждаются морфологическими изменениями в самой плаценте: аномалиями формы последа, увеличением объема межворсинчатого фибриноида, субэпителиальная локализация капилляров в терминальных ворсинах, увеличение числа синцитиальных узелков, на фоне различных вариантов нарушения созревания ворсинчатого хориона, а также расстройств процессов макро- и микроциркуляции в функциональной системе мать-плацента-плод.

Выводы:

1. В плаценте и сыворотке пуповинной крови новорожденных при беременности, осложненной гестозом и гипохромной анемией отмечаются односторонние нарушения в NO-системе - угнетение активности e-NOS на фоне экспрессии NO, i-NOS и ONO².

2. Развитие ДЭ в системе мать-плацента-плод сочетается с экспрессией ЭТ-1, VEGF и его рецептора VEGFR-2.

3. Развитие ДЭ в системе мать-плацента-плод, с экспрессией ЭТ-1, VEGF и его рецептора VEGFR-2 может служить важной причиной развития структурных изменений в плаценте, нарушения процессов ангиогенеза и как следствие развитие плацентарной недостаточности, пре- и постнатальной патологии плода при беременности, осложненной гестозом и гипохромной анемией.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Айламазян Э.К. Выявление эндотелиальной NO-синтазы в плаценте и оксида азота в сыворотке крови беременных женщин в комплексной оценке эффективно-

сти лечения гестоза / Э.К. Айламазян, М.А. Алимходжаев, И.Н. Костючек // Архив патологии. – 2010. - №1 – С. 26 - 29

2. Зенков Н.К. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньшикова, В.П. Реутов // Вестник РАМН. – 2000. - №4. – С. 30 - 34

3. Манухина Е.Б. Защитные и повреждающие эффекты периферической гипоксии: роль оксида азота / Е.Б. Манухина, Х.Ф. Дауди, Р.Т. Маллет // Вестн. РАМН. – 2007. - №2. – С. 25-33

4. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х.М. Марков // Кардиология. – 2005. - №12. – С.62 - 72

5. Никитина Л.А. Роль матриксных белков, цитокинов и факторов ангиогенеза маточно-плацентарного комплекса в регуляции имплантации и плацентации / Л.А. Никитина, Е.М. Демидова, В.Е. Радзинский // Акушерства и гинекология. – 2007. - №3. - С. 5-10

6. Рябов Г.А. Роль оксида азота как регулятора клеточных процессов при формировании полиорганной недостаточности / Г.А. Рябов, Ю.М. Азизов // Анестезиология и реаниматология. – 2001. - №1. – С. 8-13

7. Санов И.А. Дисфункция эндотелия как один из патогенетических расстройств микроциркуляции при гестозе / И.А. Санов, Т.А. Глухова, Н.П. Чеснокова // Российский Вестник акушерства-гинекологии. – 2006. - №6. – С. 4-9

8. Сидорова И.С. Молекулярные маркеры в оценке степени тяжести гестоза / И.С. Сидорова, В.П. Чехонин, О.И. Гурина О.И. // Акушерства и гинекология. – 2008. - №4. - С. 6-11

9. Шарыгин С.А. Дополнительные маркеры плацентарной недостаточности при гестозе, сопровождающей нарушениями родовой деятельности / С.А. Шарыгин, О.П. Сарыева, А.П. // Архив патологии. – 2008. - №2. – С. 12-14

10. Adams J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in breast cancer: comparison of plasma, serum and tissue VEGF and micro vessel density and effects of tamoxifen / J. Adams, P.J. Carder // Cancer Res. – 200. - Vol.60. – P. 2898-2905.

Надійшла 27.09.2011 р.

Рецензент: проф. С.А.Кашенко