



натальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, имеет место активация выработки нейротрофического фактора (МНТФ) на протяжении всего 3-х месячного периода наблюдения по сравнению с контролем, при этом у детей во всех группах имело место достоверное повышение уровня мозгового нейротрофического фактора к 1-3 месяцам жизни относительно исходных данных. Это подтверждает предположение, что при гипоксически-ишемическом повреждении нервных клеток выработка нейротрофинов увеличивается по типу адаптивного компенсаторного механизма.

Заключение

У детей с перинатальными поражениями ЦНС выявлено в сыворотке крови достоверное повышение пероксинитрита, обладающего выраженными оксидантными

свойствами и способного повреждать нейроны головного мозга.

Постепенное увеличение показателей нейротрофина в динамике наблюдения свидетельствуют о повышении синтеза трофических факторов, активации компенсаторных механизмов, что отражает онтогенетические особенности нервной системы новорожденного – повышенную потребность в нейротрофическом обеспечении необходимых для роста и созревания нейронов, установления синаптических контактов, процессов миелинизации нервных волокон [3, 7].

Предлагаемый иммунобиохимический мониторинг изменений в продукции фактора нейротоксичности (пероксинитрита) и фактора нейропротекции (МНТФ) на ранних этапах развития церебральной патологии позволяет определять степень тяжести заболевания и эффективность проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голосная Г.С. Нейрохимические аспекты патогенеза гипоксических поражений мозга у новорожденных. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2009. – 128 с.
2. Степура Т.П., Зинчук В.В. Влияние нитрозоцистеина на кислородсвязывающие свойства крови //Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия биологических наук. – 2012. - №2. - С. 83-86.
3. Гомазков О.А. Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга. – М.: Издательство Икар, 2006. – 332 с.
4. Созаева Д. И., Бережанская С. Б., Уровень нейротрофического обеспечения у новорождённых с церебральной ишемией //IX Российский конгресс. Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии. Материалы конгресса. – Москва, 2010, – с. 209.
5. Патент РФ № 2463603, 10.10.2012.
6. Афонин А.А., Логинова И.Г., Друккер Н.А. Роль оксида азота и пероксинитрита в развитии перинатальных гипоксически-ишемических поражений ЦНС у новорождённых детей //Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. URL:<http://www.science-education.ru/108-8638> (Дата обращения: 20.07.2013)
7. Одинак М.М., Цыган Н.В. Факторы роста нервной ткани в центральной нервной системе. – СПб.: Наука, 2005. – 157 с.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 618.14:618.36+618.2-293

Т.Л. Боташева, В.А. Линде, Н.В. Ермолова, О.Д. Саргсян, Н.А. Рогова

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ СОСУДИСТО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА ПЛОДА

*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail:secretary@rniiar.ru*

Цель: изучение особенностей системы сосудисто-эндотелиальных факторов роста в динамике физиологической беременности в зависимости от пола плода.

Материалы и методы: обследовано 107 женщин с физиологическим течением беременности, из них 52 женщины с плодами мужского пола, 55 - с плодами женского пола. Исследовали уровень сосудисто-эндотелиальный фактор роста, фактор роста плаценты, ЭФР, эндотелин-1 и ФНО-α во I, II и III триместрах в зависимости от фактора «пол плода».

Результаты: выявлены достоверные различия этих показателей у беременных, вынашивающих мальчиков и девочек в зависимости от срока гестации. Установлены достоверные отличия в функционировании системы сосудисто-эндо-



телиальных факторов роста с учетом пола плода, свидетельствующие о существовании системных предпосылок к ее анатомо-функциональной гетерохронии.

Заключение: при физиологическом течении беременности для каждого триместра характерно определенное соотношение абсолютных уровней полипептидов (СЭФР, ФРП, ЭТ-1 и ФНО- α). Выявлены достоверные отличия их уровней в зависимости от пола плода.

Ключевые слова: физиологическая беременность, система сосудисто-эндотелиальных факторов роста (СЭФР, ФРП, ЭТ-1 и ФНО- α), маточно-плацентарно-плодовый комплекс, пол плода.

T.L. Botasheva, V.A. Linde, N.V. Ermolova, O.D. Sargsyan, N.A. Rogova

PECULIARITIES OF VASCULO-ENDOTHELIAL GROWTH FACTORS' SYSTEM IN PHYSIOLOGICAL PREGNANCY IN DEPENDENCE ON FETAL SEX

Rostov-on-Don research institute of obstetrics and pediatrics

43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: Secretary@rniiap.ru

Purpose: To investigate the peculiarities of vasculo-endothelial growth factors' system in physiological pregnancy in dependence on fetal sex.

Material and Methods: We studied 107 women with physiological pregnancy, 52 with male fetuses, 55 with female. We studied the levels of vasculo-endothelial growth factor, placental growth factor, endothelial growth factor, endothelin-1, tumor necrosis factor- α levels in women in 1, 2 and 3 trimesters of pregnancy in dependence on factor "fetus sex".

Results: We revealed significant differences of these indices in women with male and female fetuses in dependence on gestational age. We detected significant differences in the function of vasculo-endothelial growth factors' system in dependence on fetal sex, indicating the existence of systemic preconditions to its anatomical and functional heterochronys.

Summary: There is a certain ratio of the absolute levels of the studied polypeptides in physiological pregnancy for each trimester. There were significant differences in their levels of sex of the fetus

Keywords: physiological pregnancy, vasculo-endothelial growth factors' system, hystero-placental-fetal complex, fetus sex.

Введение

В последние годы системе сосудисто-эндотелиальных факторов роста уделяется большое внимание, поскольку от ее функционирования в значительной степени зависит жизнеобеспечение маточно-плацентарно-плодового комплекса, в сосудистой системе которого, а именно в участке имплантации, запускается важнейший биологический процесс, получивший название «ангиогенез» [1]. Именно с ангиогенезом связано нормальное развитие сосудистой сети и формирование плаценты. Отклонения в формировании сосудистой сети являются ведущим патогенетическим компонентом в патогенезе основных акушерских осложнений [2].

Исследования последних лет показали, что развитие беременности невозможно без четкого функционирования плацентарной сосудистой системы, формирование которой регулируется, наряду с другими внутриклеточными компонентами, факторами роста (сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР); фактора плацентарного роста (ФРП); эндотелина 1 (ЭТ-1) и фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Изменение продукции последних является универсальным патогенетическим механизмом развития основных осложнений беременности [1].

В концепции о функциональной системе «мать-плацента-плод» (ФСМПП) не учитывается важный аспект. Подсистема «плод» является носителем генетически детерминированного признака – пола плода, значение которого в формировании особенностей течения

беременности представляет большой научный интерес. Пол плода может быть по праву признан проявлением эволюционно детерминированной видовой стереоизомерии Человека [3].

Существует большое количество научно-исследовательских работ, посвященных влиянию пола плода на многие аспекты беременности. Общеизвестным является факт, что мужской пол плода является фактором риска для неблагоприятного исхода беременности, а у плодов женского пола чаще регистрируется благоприятное течение перинатального периода и реже наступают преждевременные роды.

Цель исследования: изучение особенностей системы сосудисто-эндотелиальных факторов роста в динамике физиологической беременности в зависимости от пола плода.

Материалы и методы

Обследовано 107 женщин с физиологическим течением беременности, наблюдавшихся в поликлиническом отделении ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» по системе «Акушерский мониторинг»; из них 52 женщины с плодами мужского пола, 55 беременных – с плодами женского пола.

Исследование параметров биометрии и пола плода осуществляли при помощи двумерного ультразвукового и доплерометрического исследования (УЗ-прибор «Toshiba



(Eccosee) SSA-340» (Япония), 3,5 МГц, с цветным доплеровским картированием (регистрационное удостоверение ФС № 2005/1686). Определение уровня СЭФР; ФПР; эпидермального фактора роста (ЭФР); ЭТ-1 и ФНО-α осуществляли при помощи иммуноферментного анализа с помощью прибора «ТЕСАН» фотометр sunrise (производитель Tescan Austria GmbH Австрия) в I, II и III триместрах беременности.

Результаты и обсуждение

Обнаружено, что в I триместре имеет место двукратное увеличение концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста по сравнению с небеременными, у которых этот показатель, по данным А.В. Орлова [1], составляет $4,2 \pm 0,1$ пг/мл. Аналогичный уровень СЭФР обнаружен во II триместре гестации. Сопоставление содержания СЭФР в сыворотке крови женщин I и II триместров с показателями, характерными для III триместра физиологической беременности, свидетельствует о росте его величины соответственно в 6,7 и 5,4 раза. Выявлен-

ный более чем двукратный рост продукции СЭФР в I триместре относительно данных у небеременных женщин обусловлен, очевидно, потребностями, необходимыми для нормально развивающейся беременности, когда происходит формирование сосудистой сети матки, плаценты и плода. Участие СЭФР в развитии кровеносных сосудов эмбриональных тканей осуществляется при его взаимодействии с рецептором. Подтверждением реализации одного из важнейших механизмов регуляции этого процесса является наличие рецепторов с высокой степенью аффинности к СЭФР только у эндотелиоцитов, в отличие от других ангиогенных элементов [4,5].

В зависимости от градации «пол плода» было выявлено, что уровень СЭФР, по мере прогрессирования беременности, увеличивался как у матерей с плодами мужского пола, так и женского (во II триместре - 32,8 и 48,0 пг/мл соответственно, в III триместре — 51,6 и 59,6 пг/мл соответственно). Обращает на себя внимание, что уровень СЭФР у матерей женского пола во II триместре - на 31,5 %, а в III триместре - на 13,4 % выше, чем у беременных с плодами мужского пола (табл. 1).

Таблица 1

Содержание факторов роста и эндотелина-1 (пг/мл) в сыворотке крови женщин с физиологической беременностью ($M \pm m$)

	Физиологическая беременность				
	I триместр	II триместр		III триместр	
		Женский пол	Мужской пол	Женский пол	Мужской пол
ФПР	$192,8 \pm 12,2$	$354,3 \pm 15,0^*$	$260,3 \pm 14,1^* \blacklozenge$	$637,4 \pm 39,0^*$	$380 \pm 32,1^* \blacklozenge$
СЭФР	$8,9 \pm 0,8$	$48,0 \pm 0,3^*$	$32,8 \pm 0,6^* \blacklozenge$	$59,6 \pm 4,2^*$	$51,6 \pm 3,9^*$
ЭТ-1	$1,4 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,4^*$	$3,72 \pm 0,5^*$	$4,83 \pm 0,2^*$	$3,78 \pm 0,35^* \blacklozenge$
ФНО-α	$37,15 \pm 7,4$	$68,40 \pm 4,9^*$	$66,40 \pm 4,1^*$	$54,5 \pm 9,0^*$	$68,4 \pm 8,6^*$

Примечание:

* - достоверность отличий в рамках одного пола в динамике беременности

◆ - достоверность отличий показателей между мужским и женским полом в рамках одного триместра

Следует подчеркнуть, что увеличение продукции СЭФР у женщин при наступлении беременности относительно небеременных, можно полагать, также обусловлено усиленным формированием сосудистой сети хориона. В то же время, при пролонгировании периода гестации (I и II триместры) по мере улучшения кровоснабжения маточно-плацентарного ложа и повышения уровня кислорода в межворсинчатом пространстве, снижается уровень гипоксемии и, соответственно, снижается экспрессия СЭФР [5,6], что и наблюдается в первой половине беременности как необходимое условие для развития плодного яйца и эмбриона. Данный этап внутриутробного существования плода происходит в условиях крайне низкого содержания кислорода [1]. Идентичный уровень СЭФР в сыворотке крови женщин в I и II триместрах физиологической беременности демонстрирует наличие стабилизации процессов оксигенации, необходимой для этих сроков гестации. Пол плода определяет более интенсивную деятельность СЭФР на всех этапах физиологической беременности у матерей девочек.

Что касается показателей СЭФР в III триместре беременности, то, как указывалось выше, обнаружен особен-

но значимый его рост как относительно I, так и II триместров, достигающий более чем шестикратного увеличения по сравнению с I и более пятикратного – со II триместром, также более выраженный в случае женского пола плода. Эти данные представляют особый интерес, так как позволяют подтвердить разработанное Орловым А.В. [1] положение о «периоде прогрессирующей физиологической гипоксемии» в развитии внутриутробного плода. Такая высокая степень продукции СЭФР в III триместре беременности обусловлена, по-видимому, нарастанием гипоксемии, следствием которой в этом случае является генерация HIF (гипоксией-индуцируемого фактора), контролирующего в процессе эмбриогенеза васкуляризацию [7]. В этот период прогрессирования беременности (III триместр) наблюдается соответствие кислородного режима внутриутробного плода показателям в 14-15 недель физиологически протекающей беременности [1]. Этот факт убеждает в существовании «прогрессирующей гипоксемии», необходимой для инициации плодом родовой деятельности. Можно полагать, что в основе изменения сосудистого сопротивления, обуславливающего «физиологическую гипоксемию» в этот период, лежат метабо-



лические процессы с участием СЭФР. Данный полипептид контролирует активность эндотелинпревращающего фермента (ЭПФ), чем достигается синтез самого мощного вазоконстриктора – эндотелина-1. В этом сроке физиологической беременности нами обнаружено пятикратное увеличение содержания в сыворотке крови женщин СЭФР, а также нарастание ЭТ-1 в 3,45 раза относительно показателей I триместра. В зависимости от градации «пол плода» установлено, что содержание ЭТ-1 в сыворотке крови у беременных с плодами женского пола по мере прогрессирования беременности увеличивался (3,1 и 4,8 пг/мл соответственно), тогда как в случае мужского пола практически не менялся (во II триместре беременности 3,72 и 3,78 соответственно). Если учесть важную роль ЭТ-1 в регуляции функции тонуса кровеносных сосудов [8], то становится очевидной метаболическая целесообразность увеличения продукции этого полипептида при физиологическом течении беременности уже во II триместре и сохранения ее на данном уровне в III триместре преимущественно у беременных с плодами женского пола.

Известно, что в период имплантации и плацентации имеет место высокий уровень пролиферации и дифференциации клеток. Различные факторы роста включены в этот процесс и контролируют его на различных уровнях развития плаценты. В связи с этим формирование плаценты можно представить как серию скоординированных реакций различных клеток, регулируемых локальными регуляторными медиаторами. Среди последних существенная роль отводится ФПР, которому принадлежит приоритет в становлении и развитии плацентарного кровообращения, а также функционировании фетоплацентарного комплекса [1,9]. В зависимости от пола выявлено, что как в случае мужского, так и в случае женского пола по мере прогрессирования беременности отмечается прирост уровня ФРП на 31,5% и 44,4% соответственно. Однако уровень ФПР в зависимости от срока был во II триместре на 26,6%, а в третьем триместре на 40,3% выше у матерей девочек (табл. 1).

Значительный рост ФРП в процессе прогрессирования беременности, несомненно, обусловлен интенсивным ростом клеточных структур плаценты, который должен быть скоординирован с развитием сосудистой системы, определяющимся формированием капилляров ворсин на фоне инвазии трофобласта [10]. Регуляция данных процессов осуществляется при непосредственном взаимодействии ФПР с Flt-1 (тирозинкиназа) рецептором, либо путем активации СЭФР [8]. Это позволяет поддерживать СЭФР в высокодиффузном состоянии, увеличивая, таким образом, его ангиогенный эффект. Известно, что значительный рост продукции ФПР до 28 недель физиологиче-

ски протекающей беременности отражает соответствующее увеличение объема плацентарного кровообращения. В нашем наблюдении отмечается увеличение содержания ФПР в сыворотке крови беременных со II триместра, сохраняющееся и в III триместре, более выраженное у беременных с плодами женского пола. Следовательно, можно констатировать, что выявленный характер динамики ФПР в процессе нормально прогрессирующей беременности обеспечивает необходимые метаболические реакции с его участием, особенно у беременных с плодами женского пола. Неравнозначные изменения продукции СЭФР и ФПР у женщин с плодами мужского и женского пола в течение физиологического гестационного периода указывают на преобладание роли того или иного фактора роста в регуляции сосудистой системы на определенных этапах его развития.

При физиологически протекающей беременности в I триместре содержание ФНО-α в сыворотке крови оказалось в 2 раза ниже, чем у небеременных женщин; у которых оно составило $84,9 \pm 3,6$ пг/мл. Во II триместре экспрессия данного цитокина превышала таковую в первом в 1,6 раза, а в III триместре - в 1,45 раза. Такой характер продукции ФНО-α в процессе прогрессирования беременности, очевидно, обусловлен необходимостью обеспечения формирования соединительнотканного компонента хориона путем поддержания необходимой активности коллагеназы, в индукции которой участвует ФНО-α [1]. В зависимости от пола плода выявлено снижение этого показателя у матерей девочек по мере прогрессирования беременности (68,4 пг/мл и 54,5 пг/мл соответственно), тогда как у матерей мальчиков, напротив, обнаружено его повышение (66,4 пг/мл и 68,4 пг/мл соответственно).

Выводы

При физиологическом течении беременности для каждого триместра имеет место определенное соотношение абсолютных уровней изученных полипептидов. Самые высокие количественные характеристики отмечены для ФПР в каждом из трех триместров, наиболее низкие – для ЭТ-1. У беременных с плодами женского пола регистрируется более выраженная функциональная активность системы СЭФР с самых ранних этапов беременности и вплоть до родов, что, с одной стороны, свидетельствует о более выраженном анатомо-функциональном «запросе» со стороны маточно-плацентарно-плодового комплекса, а с другой стороны - свидетельствует о существовании отличий в интенсивности функциональных процессов в самой плаценте при данном виде полового диморфизма на всех этапах беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлов, А.В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.01 / А.В. Орлов Александр Владимирович. – Ростов н/Д, 2006. – 47 с.
2. Nanno, J.H. Plasma nitric oxide metabolite levels are decreased in preeclamptic women complicated with fetal distress / J.H. Nanno, N. Sagawa, H. Ito et al. // Prenat. Neonat. Med. – 1998. – Vol. 3. – P. 222–226.
3. Геодакян, В.А. Роль полов в передаче и преобразовании генетической информации. / В.А. Геодакян // Пробл. передачи информ. - 1965. - Т. 1, № 1. - С. 105—112.
4. Jakeman, L.B. Axonal projections between fetal spinal cord transplants and the adult rat spinal cord: a neuroanatomical tracing study of local interactions / L.B. Jakeman, P.J. Reier // J. Comp. Neurol. – 1991. – Vol. 307. – P.311–334.
5. Jakeman, L.B. Binding sites for vascular endothelial growth factor are localized on endothelial cells in adult rat tissues / L.B. Jakeman, J. Winer, G.L. Bennett et al. // J. Clin. Invest. – 1992. – Vol. 89. – P. 249–253.
6. Lyall, F. Transforming growth factor-beta expression in human placenta and placental bed in third trimester normal pregnancy, preeclampsia, and fetal growth restriction / F. Lyall, H. Simp-



- son, J.N. Bulmer et al. // Am. J. Pathol. – 2001. – Vol. 159, N 5. – P. 1827–1838.
7. Fedefe, A.O. Regulation of Gene Expression by the Hypoxia-inducible Factors / A.O. Fedefe, L.W. Murray, D.J. Peet // Molecular Interventions. – 2002. – Vol.2. – P.229–243.
8. Гомазков, О.А. Система эндотелиновых пептидов: механизмы кардиоваскулярных патологий / О.А. Гомазков // Вопр. мед. химии. – 1999. – Т. 45, № 4. – С. 290–303.
9. Kurz, H.A. New panoptic stain for developmental biology - the mouse placenta paradigm / H.A. Kurz, D. Wittekind // Ann. Anat. – 2001. – Vol.173, N 5. – P. 437–441.
10. Clark, D.E. Comparison of expression for placenta growth factor, vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-B and VEGF-C in the human placenta throughout gestation / D.E. Clark, S.K. Smith, D. Licence et al. // J. Endocrinol. – 1998. – Vol. 159. – P. 459–467..

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 616.831-055.2+612.115+618.2

Т.Л. Боташева, В.А. Линде, Е.А. Капустин, В.В. Барина, Л.В. Каушанская

ПОКАЗАТЕЛИ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ЖЕНЩИН ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА ПЛОДА

*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail:secretary@rniiap.ru*

Цель: изучение особенностей свертывающей системы крови женщин на различных этапах физиологической беременности в зависимости от пола плода.

Материалы и методы: 259 коагулограмм женщин с физиологическим течением беременности в I, II и III триместрах, без патологии системы крови. 116 женщин вынашивали плод женского пола (I группа), 143 – плод мужского пола (II группа). Использованы следующие методы: клинические, клиничко-лабораторные, биохимические.

Результаты: в проведенных исследованиях установлены различия в функционировании отдельных звеньев системы гемостаза в динамике физиологической беременности. У женщин, вынашивающих плод мужского пола, обнаружено более выраженное напряжение коагуляционного звена гемостаза, особенно во II триместре беременности, по сравнению с матерями плодов женского пола.

Заключение: полученные результаты свидетельствуют о существовании определенных отличий в функционировании системы гемостаза на различных этапах физиологической беременности в зависимости от пола плода: у женщин с плодами мужского пола отмечается более выраженная интенсивность свертывающего звена системы гемостаза (в пределах диапазона нормативных значений) в течение всего срока беременности.

Ключевые слова: физиологическая беременность, свертывающая система крови беременных, коагулограмма, пол плода.

T.L. Botasheva, V.A. Linde, Ye.A. Kapustin, V.V. Barinova, L.V. Kaushanskaya

WOMEN BLOOD COAGULATIVE SYSTEM INDICES IN PHYSIOLOGICAL PREGNANCY IN DEPENDENCE ON FETUS' SEX

*Rostov-on-Don research institute of obstetrics and pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: Secretary@rniiap.ru.*

Purpose: To study the features of the blood coagulation system of women at various stages of normal pregnancy, depending on the sex of the fetus.

Material and Methods: Retrospective evaluation of blood coagulation in 259 women with physiological pregnancy in I, II and III trimester with no abnormalities of the blood was conducted. Of these, 116 women had female fetuses (I group), 143 - male fetuses (II group). Methods: The clinical, clinical laboratory, biochemical.

Results: We found that with increasing gestational age the increased activity of coagulative hemostasis was noted in both