

УДК: 575.17

Овчарова В.С.

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ПРЕЭКЛАМПСИИ

*ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород*

**Резюме.** В статье представлен обзор современных исследований, относящихся к изучению молекулярных механизмов этиопатогенеза преэклампсии. Показано, что в него вовлечены различные механизмы, связанные с эндотелиальной дисфункцией, гормональной регуляцией, нарушением плацентарного кровотока и инвазии цитотрофобласта.

**Ключевые слова:** преэклампсия, этиопатогенез, инвазия, ингибитор, экстрацеллюлярный матрикс  
*Ovcharova V.S.*

**THE MOLECULAR MECHANISMS OF THE PATHOGENESIS OF PRE-ECLAMPSIA**

**Summary.** The article presents the review of current researches related to the study of molecular mechanisms of etiopathogenesis of pre-eclampsia. Etiopathogenesis of pre-eclampsia involves a variety of mechanisms which associated with endothelial dysfunction, hormonal regulation, violation of placental blood circulation and cytotrophoblast invasion.

**Key words:** preeclampsia, etiopathogenesis, invasion, inhibitor, extracellular matrix

Преэклампсия (ПЭ) – осложнение беременности, характеризующееся развитием эндотелиальной дисфункции, полиорганной недостаточностью, нарушением свертывающей и противосвертывающей систем, микроциркуляции, обменных процессов, иммунного ответа [14].

Данные о молекулярных и клеточных механизмах развития преэклампсии, плацентарного гомеостаза и адаптационно-гомеостатических реакций плаценты при ПЭ многочисленны, но разноречивы: недостаточно изучены регуляторные механизмы, обеспечивающие рост, структуру и функционирование всего фетоплацентарного комплекса [13, 34].

В настоящее время принято считать, что преэклампсия протекает в две стадии [10, 26]. На первой происходит нарушение взаимоотношений между инвазией раннего трофобласта и ремоделированием спиральных артерий, которое приводит к недостаточному кровоснабжению плаценты и оксидантному стрессу ее тканей [5, 15]. На второй стадии развивается «материнский синдром», проявляющийся в виде генерализованного системного воспалительного ответа, в который вовлечены как лейкоциты, так и эндометрий [6, 26].

Важное значение при развитии данного осложнения беременности имеют биохимические, молекулярно-генетические и иммунологические механизмы, приводящие к морфологическим изменениям плаценты и обуславливающие развитие плацентарной недостаточности. Они включают в себя несколько патологических механизмов:

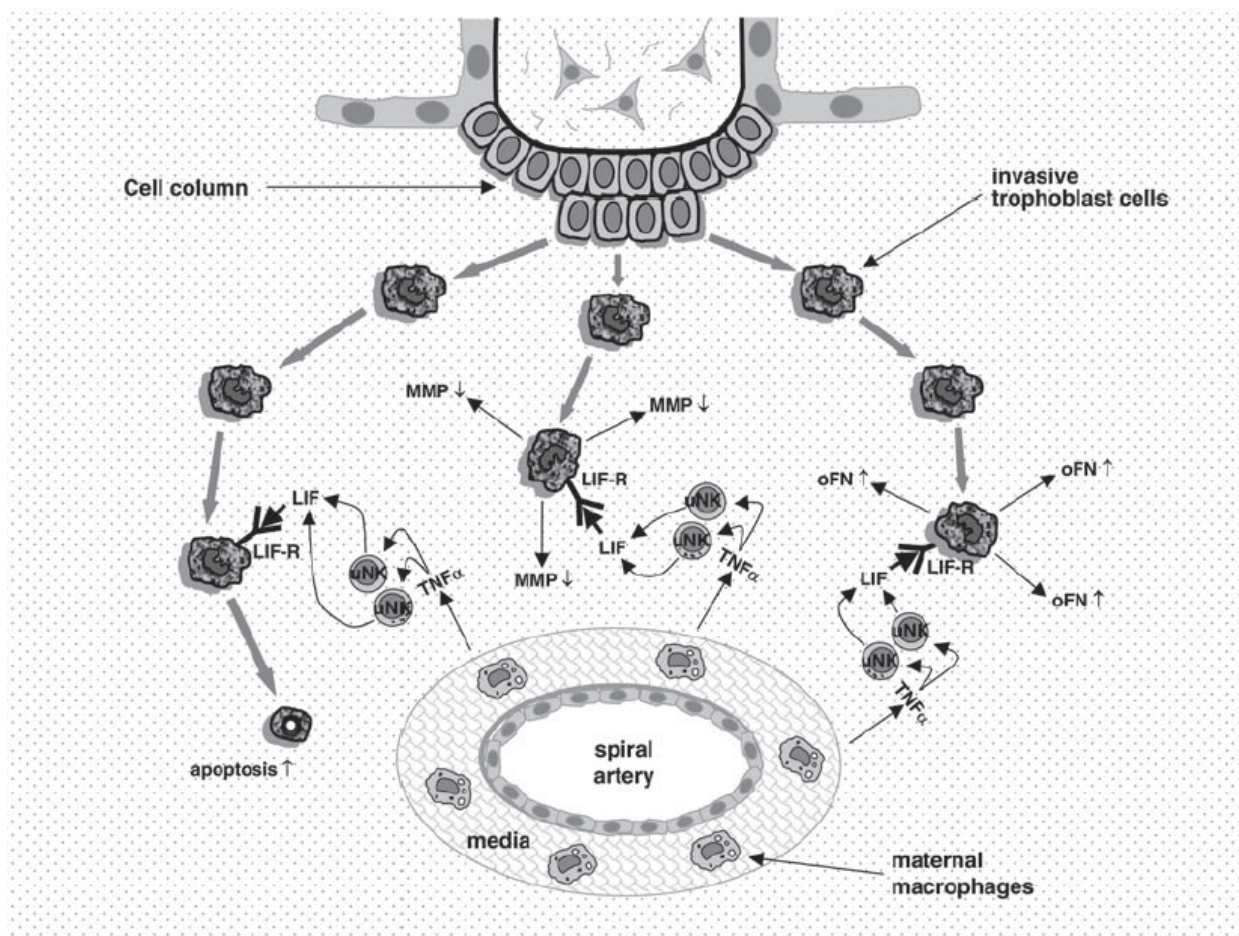
- недостаточность инвазии цитотрофобласта [7, 15];
- нарушение плацентарного кровотока (плацентарная ишемия) [9];
- патологическое изменение маточно-плацентарного кровообращения [24, 27];
- поражение плацентарного барьера с нарушением его проницаемости ПЭ [4].

Полноценная гестационная перестройка спиральных артерий плаценты сопровождается замещением мышечно-эластических волокон фибриноидом и расширением просвета артерий, обеспечивая прирост маточно-плацентарного кровотока в объеме, который необходим для нормального течения беременности и развития плода [2]. Ведущую роль в этом процессе отводят инвазии цитотрофобласта, который влияет на трансформацию эндометриальных сегментов спиральных артерий в первом триместре беременности, а во втором триместре — миометриальных [2, 5, 15]. Цитотрофобласт в данном случае ведет себя как «псевдоопухоль», которая имплантируется в эндометрий. В отличие от инвазивной опухоли или воспалительной реакции, имплантация является контролируемым процессом [22]. Любой дисба-

ланс между факторами, способствующими и ограничивающими инвазию цитотрофобласта, может вызвать патологию, связанную с беременностью, в том числе и преэклампсию.

Для управления процессами инвазии, эндометрий меняет состав внеклеточного матрикса, выделяет преобразующий фактор роста (TGF) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP) [31]. Успешная инвазия и имплантация обусловлены способностью клеток трофобласта к протеолизу компонентов экстрацеллюлярного матрикса, в которых принимают непосредственное участие матриксные металлопротеиназы (ММП), вырабатываемые многоядерными симпластами [27].

При возникновении преэклампсии повышается сопротивление децидуальной оболочки, что способствует угнетению процессов инвазии цитотрофобласта и лизиса эластомышечных компонентов стенок спиральных артерий. Происходит изменение уровня экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП-1, -2, -3 и -9), человеческих лимфоцитарных антигенов, плацентарного гормона лактогена, что приводит к дисангиогенез (Рис.1) [19].



**Рис.1.** Роль матриксных металлопротеиназ в клеточных взаимодействиях, приводящих к снижению инвазии трофобласта у пациенток с ПЭ [17].

Появляется все больше доказательств, что изменение активности матриксных металлопротеиназ ведет к нарушению инвазии трофобласта [22, 27]. Кроме того, было выявлено, что изменение уровня экспрессии матриксных металлопротеиназ (особенно ММП-2) играет большую роль в обеспечении процессов расширения сосудов у женщин с ПЭ по сравнению с нормотензивной беременностью [30]. Эти данные были подтверждены клиническими исследованиями, в которых подробно описаны циркулирующие уровни ММП и их эндогенных ингибиторов у женщин с гипертонией, вызванной беременностью [30, 35].

Помимо этого, не происходит превращения белка Е-кадгерина, обеспечивающего клеточную адгезию и пролиферацию эпителиальных клеток в трансмембранный адгезивный бе-

лок сосудистого эндотелия VE-кадгерин и начинается синтез эндотелиальных молекул семейства иммуноглобулинов: VCAM-1 и PECAM-1, экспрессия которых обычно отмечается в поврежденных артериях [23]. Это свидетельствует о том, что цитотрофобласт утратил способность к глубокой инвазии. Инвазивные клетки цитотрофобласта дедифференцируются в синцитий и таким образом теряют проникающую способность.

Сосудистые нарушения, первоначально возникающие в плаценте, генерализуются и гемодинамические изменения приобретают системный характер. Поражение сосудистой системы плаценты способствует повышению её проницаемости. В условиях локальной ишемии ворсинчатого хориона, сниженного микроворсинчатого кровотока и гипоксии ишемизированная плацента начинает продуцировать в кровоток факторы, вызывающие распространенную эндотелиальную дисфункцию с полиорганными системными проявлениями – провоспалительные цитокины TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, фактор ангиогенеза VEGF и его рецепторы SFlt1, PlGF или эндолгин, протеины плаценты PP13 [1, 8, 20, 33]. Проведенные многочисленные исследования позволяют предположить, что недостаток этих факторов может привести к развитию ПЭ [10, 11, 16].

По мнению G.C. Smith et al. (2007), сниженная концентрация цитокинов обуславливает недостаточный синтез металлосодействующих и сериновых протеаз, а также коллагеназ 4-го типа, что нарушает механизм инвазии и ведет к развитию ПЭ. Предполагается, что при ПЭ в процессе инвазии трофобласта не происходит адекватных изменений клеток трофобласта в сосудах миометрия. Данные, полученные во время исследования антигенной активности в материнских тканях, образования цитокинов и металлопротеиназ в месте плацентации, свидетельствуют о нарушении этих процессов.

Генерализация выделения цитотоксических факторов ведет к повреждению маточно-плацентарного комплекса, активации агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов и к нарушению синтеза вазоактивных веществ – простаглицлина, тромбосана A2, фактора Виллебранда, фибронектина, тканевого активатора плазминогена и его ингибитора, эндотелиального релаксирующего фактора, которые принято считать основными маркерами дисфункции эндотелия при ПЭ [4].

В публикациях последних лет появляется все больше данных о влиянии на развитие ПЭ врожденных, либо функциональных нарушений в иммунной системе матери [25]. Выявлено, что неадекватная инвазия цитотрофобласта может быть следствием снижения экспрессии HLA-G, провоцирующей нарушения во взаимодействиях тканей трофобласта с децидуальными NK-клетками и их рецепторами, которые играют одну из ведущих ролей в процессах синтеза иммунорегуляторных цитокинов и факторов ангиогенеза [21, 36].

Существенное значение в развитии ПЭ имеет нарушение гормональной регуляции функций органов и систем. Подтверждением этого является нарушение регуляции сердечно-сосудистой системы, органного кровотока, метаболизма вследствие изменения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, ренин-ангиотензиновой, калликреин-кининовой, простаглицлиновой систем, гормональной функции плаценты. Так, при ПЭ наблюдается дефицит гиперглицозилированного хорионического гонадотропина, который участвует при нормальном течении беременности в процессе инвазии трофобласта и стимулирует рост клеток цитотрофобласта плаценты [6, 12]. Также было выявлено, что рост осмотического давления, обусловленный генерализованным спазмом сосудов, приводит к возбуждению осморепцепторов и к усилению секреции антидиуретического гормона, задержке жидкости в организме за счет увеличения канальцевой реабсорбции, повышенному образованию холестерина, что ведет к эндотелиозу, эндартерииту, гипертензии, прогрессирует вазоспазм, образуется комплекс микроциркуляторных нарушений, которые характерны для гипертензивных нарушений беременности [4]. Сужение прекапиллярных артериол способствует нарушению посткапиллярного кровотока. Это ведет к расстройству микроциркуляции, снижению тканевой перфузии, развитию гипоксии и последующих изменений в тканях.

Другим фактором, индуцирующим повреждение эндотелия при преэклампсии, является активация нейтрофилов, опосредованная перекисным окислением липидов и оксидант-

ным стрессом [3, 32]. Увеличение свободных радикалов и снижение активности антиоксидантных систем может возникать на фоне воздействия внешних факторов и на фоне гипоксии в тканях, что приводит к апоптозу или некрозу клеток синцитиотрофобласта, а также к окислению отдельных белков-регуляторов и супероксидному стрессу органов [3, 6].

Предположительно причинами развития оксидантного стресса являются нарушения экспрессии факторов, обладающих свойствами эндотелиальных токсинов: эндотелиальный фактор вазорелаксации, представляющий собой монооксид азота (NO); метилированные аналоги L-аргинина: ассиметричный диметиларгинин (ADMA) и монометиларгинин (MMA), являющиеся эндогенными ингибиторами эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [19].

Следует отметить, что все вышеперечисленные причины развития ПЭ, в той или иной степени взаимосвязаны и могут оказывать влияние друг на друга.

Во время физиологического течения беременности описанные выше механизмы находятся в более или менее равновесном состоянии. Однако это равновесие может нарушаться: при наличии любого из вышеперечисленных негативных факторов может инициироваться развитие множества патологических реакций, приводящих к формированию ПЭ.

Таким образом, резюмируя данные литературы по молекулярным механизмам развития ПЭ, следует отметить, что этиопатогенез преэклампсии достаточно сложен, в него вовлечены различные механизмы, связанные с эндотелиальной дисфункцией, гормональной регуляцией, нарушением плацентарного кровотока и инвазии цитотрофобласта. Важное значение в развитии ПЭ играют такие факторы как уровень экспрессии матриксных металлопротеиназ, эндотелиального фактора вазорелаксации, интерлейкинов и цитокинов, а также оксидативный стресс и иммунологические показатели.

*Работа выполнена в рамках проекта №16-34-00098 Российского фонда фундаментальных исследований «Изучение роли генетических полиморфизмов ферментов фолатного цикла и матриксных металлопротеиназ в формировании преэклампсии».*

#### **Литература:**

1. Айламазян Э.К. Гестоз: теория и практика / Э.К. Айламазян, Е.В. Мозговая. – Москва: МЕДпресс, 2008. – 264 с.
2. Гриневич В.Н. Оценка трансформации спиральных артерий в первом триместре беременности при помощи морфологического индекса гестационной перестройки / В.Н. Гриневич, Ф.Г. Забозлаев // *Мать и дитя: Материалы XI Всероссийского научного форума.* – Москва, 2010. – С.52.
3. Гуреев В.В. Роль АТФ-зависимых K<sup>+</sup> каналов в коррекции эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобном гестозе короткими эпизодами ишемии-реперфузии в эксперименте / В.В. Гуреев // *Современные проблемы науки и образования.* – 2012. – № 5. – С. 35.
4. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия / С.П. Власова [и др.] / под ред. П.А. Лебедева ; Самар. гос. мед. ун-т. – Самара : Офорт, 2010. – 192 с.
5. Медведев Б.И. Клинико-биохимические предикторы развития преэклампсии / Б.И. Медведев, Е.Г. Сюдюкова, С.Л. Сашенков // *Акушерство и гинекология.* – 2013. – № 5. – С. 30-35
6. Некоторые аспекты патогенеза преэклампсии у беременных / В.Г. Левченко [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2010. – Т. 10, № 3. – С. 21-25
7. Оценка иммуногистохимической экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 типа и её ингибитора 1 типа в плацентарной ткани при поздней тяжелой преэклампсии / А.П. Милованов [и др.] // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* – 2015. – № 2. – С. 144-147.
8. Преэклампсия / Под ред. Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 566 с. : ил.
9. Савельева Г.М. Резус-сенсibilизация. Старые проблемы. Новые решения / Г.М. Савельева, А.Г. Конопляников, М.А. Курцер // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 89-93.



10. Сидорова И.С. Церебральный кровоток в интракраниальных артериях у беременных с гестозом / И.С. Сидорова, Н.В. Скосырева // *Акушерство и гинекология*. – 2007. – № 2. – С. 28-31
11. Солоницын А.Н. Роль факторов ангиогенеза в развитии гестоза / А.Н. Солоницын, Е.И. Оровова, Т.В. Шеманаева // XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Москва, 2007. – С. 31
12. Состояние процессов перекисного окисления липидов у беременных с тяжелым гестозом / С.А. Куликов, Л.В. Посисеева, С.Б. Назаров, О.Г. Ситникова // *Сб. матер. Всероссийской конф. с элементами научной школы для молодежи «Актуальные проблемы органической химии»*. – Казань, 2010. – С. 174
13. Структурные компоненты биологических жидкостей у беременных с гестозом / В.Д. Таджиева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2005. – № 2. – С. 35-39.
14. Ушакова Г.А. Нейровегетативная регуляция кардиоритма матери и плода при хронической плацентарной недостаточности / Г.А. Ушакова // *Медицина в Кузбассе*. – 2008. – № S4. – С. 119-123.
15. Шлейсснер Э. Гипертензивные заболевания во время беременности и преэклампсия / Э. Шлейсснер // *Вятский медицинский вестник*. – 2010. – № 3. – С. 21-27.
16. Alterations in placental growth factor levels before and after the onset of preeclampsia are more pronounced in women with early onset severe preeclampsia / A. Ohkuchi [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2007. – Vol. 30, № 2. – P. 151-159
17. Anticoagulant-free Genius haemodialysis using low molecular weight heparin-coated circuits / R.D. Frank [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 21, № 4. – P. 1013-1018.
18. Circulating angiogenic factors in early pregnancy and the risk of preeclampsia, intrauterine growth restriction, spontaneous preterm birth, and stillbirth / G.C. Smith [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2007. – Vol. 109, № 6. – P. 1316-1324
19. Comparative assessment of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9, and their inhibitors, tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP)-1 and TIMP-2 in preeclampsia and gestational hypertension / A.C. Palei [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2008. – Vol. 41, № 10-11. – P. 875-880
20. Cytokine gene polymorphisms in pre-eclampsia and eclampsia / T.H. de Limar [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2009. – Vol. 32, № 7. – P. 565-569.
21. Decidual natural killer cell interactions with trophoblasts are impaired in pregnancies at increased risk of preeclampsia / A.E. Wallace [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2013. – Vol. 183, № 6. – P. 1853-1861
22. Differential expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer in normal placenta and preeclampsia placenta / Y.Q. Wang [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2006. – Vol. 41, № 7. – P. 436-439.
23. Elevated first trimester soluble fibrin polymer is associated with adverse pregnancy outcome in thrombophilic patients / M.J. Paidas [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2008. – Vol. 19, № 8. – P. 824-826
24. Fetal hydronephrosis as a predictor of neonatal urologic outcomes / A.A. Shamshirsaz [et al.] // *J. Ultrasound. Med.* – 2012. – Vol. 31, № 6. – P. 947-954.
25. Immunologic characteristics of preeclampsia, a comprehensive review / H. Ahn [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 65, № 4. – P. 377-394
26. Kang A. Pre-eclampsia screening in first and second trimester / A. Kang, H. Struben // *Ther. Umsch.* – 2008. – Vol. 65, № 11. – P. 663-666.
27. Low 2-methoxyestradiol levels at the first trimester of pregnancy are associated with the development of pre-eclampsia / A. Prez-Sepilveda [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2012. – Vol. 32, № 11. – P. 1053-1058.
28. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in preterm perinatal complications / J. V. Cockle, N. Gopichandran, J. J. Walker [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2007. – Vol. 14, № 7. – P. 629-645

29. Matrix metalloproteinase release from placental explants of pregnancies complicated by intrauterine growth restriction ] / S.J. Merchant [et al.] // J. Soc. Gynecol. Investig. – 2004. – Vol. 11, № 2. – P. 97-103
30. MMP-2 levels are elevated in the plasma of women who subsequently develop preeclampsia / J.E. Myers [et al.] // Hypertens. Pregnancy. – 2005. – Vol. 24, № 2. – P. 103-115
31. Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction / F. Crispi [et al.] // Am. J. Obstet Gynecol. – 2006. – Vol. 195, № 1. – P. 201-207
32. Potential biomarkers of preeclampsia: inverse correlation between hydrogen peroxide and nitric oxide early in maternal circulation and at term in placenta of women with preeclampsia / A. Aris [et al.] // Placenta. – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 342-347.
33. Relation between circulating angiotensin II type 1 receptor agonistic autoantibodies and soluble fms-like tyrosine kinase 1 in the pathogenesis of pre-eclampsia / H. Stepan [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91, № 6. – P. 2424-2427.
34. Roberts J.M. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme / J.M. Roberts, C.A. Hubel // Placenta. – 2009. – Vol. 30, suppl. A. – P. S32-S37.
35. Tayebjee M.H. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease: clinical and therapeutic implications and pathological significance / M.H. Tayebjee, G.Y. Lip, R.J. MacFadyen // Curr. Med. Chem. – 2005. – Vol. 12, № 8. – P. 917-925.
36. Understanding human NK cell differentiation: clues for improving the haploidentical hematopoietic stem cell transplantation / E. Montaldao [et al.] // Immunol. Lett. – 2013. – Vol. 155. – № 1-2. – P. 2-5