

## ВИВЧЕННЯ РІВНІВ ТРОФОБЛАСТИЧНОГО $\beta_1$ -ГЛІКОПРОТЕЇНУ ТА ПЛАЦЕНТАРНОГО $\alpha_1$ -МИКРОГЛОБУЛІНУ ЗА ФІЗІОЛОГІЧНОЇ ВАГІТНОСТІ ТА РЕПРОДУКТИВНИХ НЕВДАЧ В ЕМБРІОНАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ГЕСТАЦІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ВИВЧЕННЯ РІВНІВ ТРОФОБЛАСТИЧНОГО  $\beta_1$ -ГЛІКОПРОТЕЇНУ ТА ПЛАЦЕНТАРНОГО  $\alpha_1$ -МИКРОГЛОБУЛІНУ ЗА ФІЗІОЛОГІЧНОЇ ВАГІТНОСТІ ТА РЕПРОДУКТИВНИХ НЕВДАЧ В ЕМБРІОНАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ГЕСТАЦІЇ – У статті наведені результати досліджень трофобластичного  $\beta_1$ -глікопротеїну (ТБГ) та плацентарного  $\alpha_1$ -мікроглобуліну (ПАМГ) при фізіологічній вагітності та самовільному викидні в ембріональному періоді гестації в сироватці крові, гомогенатах ендометрія та хоріальній тканині, амніотичній рідині. Встановлено, що зростаюча кількість ТБГ, синтезована синцитиотрофобластом ворсин хориона, спрямовується у кровотік матері, а ПАМГ реалізується в місці синтезу – ендометрії. При самовільному викидні вміст білків критично змінюється, при чому зниження рівня ТБГ найбільш виражене в гомогенатах хоріальної тканини, а зростання ПАМГ найвідчутніше в гомогенаті ендометрія.

ИЗУЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОГО  $\beta_1$ -ГЛІКОПРОТЕИНА И ПЛАЦЕНТАРНОГО  $\alpha_1$ -МИКРОГЛОБУЛИНА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РЕПРОДУКТИВНЫХ НЕУДАЧАХ В ЭМБРИОНАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ГЕСТАЦИИ – В статье приведены результаты изучения содержания трофобластического  $\beta_1$ -глицопротеина (ТБГ) и плацентарного  $\alpha_1$ -микроглобулина (ПАМГ) при физиологической беременности и при спонтанных абортax в эмбриональном периоде гестации в сыворотке крови, гомогенатах эндометрия и хоральной ткани, амниотической жидкости. Установлено, что возрастающее количество ТБГ, синтезированного синцитиотрофобластом ворсин хориона, направлено в материнский кровоток, а ПАМГ реализуется в месте синтеза – эндометрии. При спонтанном прерывании беременности содержание белков критически изменяется, причем снижение уровня ТБГ значительно выражено в гомогенате хоральной ткани, а увеличение ПАМГ более ощутимо в гомогенате эндометрия.

THE RESEARCH OF SUBSTANCE CONTENT OF TROPHOBLASTIC  $\beta_1$ -GLYCOPROTEIN AND PLACENTAL  $\alpha_1$ -MICROGLOBULIN AT PHYSIOLOGICAL PREGNANCY AND AT MISCARRIAGE IN EMBRYONAL PERIOD OF GESTATION – The article presents the results of researches of substance content of trophoblastic  $\beta_1$ -glycoprotein (sp1) and placental  $\alpha_1$ -microglobulin (pp12) in blood serum, in homogenate of decidua and of chorion, in amniotic fluid of women with physiological pregnancy and with miscarriage in embryonal period of gestation. PP12 is realized at the site of synthesis – the endometrium, and SP1 directs into the maternal blood stream. It has been revealed that at miscarriage the level of proteins changes: level of SP1 mostly decreases in homogenate of chorion and level of PP12 mostly increases in homogenate of decidua.

**Ключові слова:** трофобластичний  $\beta_1$ -глікопротеїн, плацентарний  $\alpha_1$ -мікроглобулін, самовільний викидень, ембріональний період гестації.

**Ключевые слова:** трофобластический  $\beta_1$ -глицопротеин, плацентарный  $\alpha_1$ -микроглобулин, спонтанный аборт, эмбриональный период гестации.

**Key words:** trophoblastic  $\beta_1$ -glycoprotein (sp1), placental  $\alpha_1$ -microglobulin, miscarriage, embryonal period of gestation.

**ВСТУП.** При вагітності між організмом матері та ембріоном виникають певні відносини, що визначаються характером формування адаптивних механізмів. Під час вагітності плід розвиває власну імунологічну компетентність, а материнський організм за допомогою матково-плацентарного комплексу посилює вплив синтаксичних програм адаптації [7, 10]. Незважаючи на те, що в антигенному плані мати та ембріон завжди несумісні, здебільшого імплантація відбувається вдало, що дозволяє вагітності нормально розвиватися та завершується народженням дитини в термін. Підтримання синтаксичних програм адаптації в ембріональному періоді гестації сприяє приживленню та нормальному розвитку ембріона. Проведені дослідження довели, що "ареактивність" матері під час вагітності залежить від рівня білків "зони вагітності", що посилюють та підтримують синтаксичні програми адаптації [7].

Наростання концентрації ТБГ у крові матері забезпечує біологічний захист фетоплацентарного комплексу від дії клітинних та гуморальних компонентів її імунної системи [1,2,4].

У джерелах літератури є поодинокі дослідження ролі ПАМГ при вагітності [5,7,10]. Встановлено, що дефіцит даного протеїну в маткових епітеліоцитах є однією з причин викидня, що не відбувся, а інтенсивна продукція ПАМГ у II триместрі обмежує інвазію цитотрофобласту [8]. За даними В.І.Кулакова, прогресуюче наростання концентрації ПАМГ пропорційне тяжкості та тривалості гестозу [7]. При загрозі невиношування різного генезу до 8 тижнів вагітності виявлено виражений дисбаланс: високий рівень ТБГ за зниженої продукції ПАМГ в сироватці крові [7]. Відмічено, що при загрозі невиношування інфекційного та аутоімунного генезу концентрація ТБГ та ПАМГ в сироватці крові матері вірогідно знижується [1, 9], що підтверджено спостереженнями В.Е.Радзинського та ін.[7].

Оскільки відомості щодо ролі ТБГ та ПАМГ в ембріональному періоді гестації мають фрагментарний характер і не відображають цілісного уявлення про порушення формування гемодинамічних зв'язків залежно від встановлення гемохоріального обміну при самовільному аборті, тому метою нашого дослідження було вивчення рівнів плацентарних протеїнів ТБГ та ПАМГ при невиношуванні вагітності в ембріональному періоді гестації в сироватці крові, гомонатах ендометрія, хоріальній тканині та амніотичній рідині.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 63 жінки, які поступили до гінекологічного стаціонару з самовільним викиднем. За терміном гестації, в якому відбувся викидень, сформовано групи: Ia – самовільний викидень відбувся в терміні 5-6 тижнів вагітності (28 жінок) та Ib – у терміні 7-8 тижнів вагітності (35 жінок). Контрольну групу склали 46 вагітних, які звернулися в лікувальний заклад для проведення штучного аборту. Формування підгруп проводилось аналогічно основній групі (Ia – 23 жінки, Ib – 23 жінки). Аналізуючи акушерсько-гінекологічний анамнез слід зазначити, що переважну частину пацієнток основної групи склали жінки раннього репродуктивного віку (18-35 років) – 69,8%, старше 35 років – 30,2%. З них зі звичним невиношуванням було 4,76% жінок, 3,74% пацієнток страждали в минулому на ювенільні кровотечі. За паритетом пологів більшість становили повторно вагітні – 61,9%, першовагітних серед жінок було – 38,1%. У 19,04 % повторно вагітних попередня вагітність завершилася вишкрібанням стінок порожнини матки. У 22,22 % жінок попередні вагітності проходили з явищами загрози переривання та в 7,93 % закінчилися передчасними пологами.

Забір крові в жінок проводили шляхом венепункції ліктьової вени, забір матеріалу децидуальної та хоріальної тканин здійснювали під час проведення штучного аборту в пацієнток контрольної групи та вишкрібання порожнини матки в жінок основної групи. Отримання вмісту амніотичної порожнини в жінок контрольної групи проводили шляхом прицільної пункції під контролем ультразвукового апарату, забір вмісту амніона у жінок основної групи проводили у випадку експульсії цілого плодового мішка його пунктуванням. Гомогенат децидуальної та хоріальної тканин отримували за методикою, запропонованою Д.Д.Петруніним та співавт.[5]. Рівень ПАМГ та ТБГ визначали за допомогою моноклональної імуноферментної тест-системи "ПАМГ-Фертитест" та "ТБГ-Фертитест", розробленої в НДІ морфології людини РАМН.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Рівні ТБГ та ПАМГ в ембріональному періоді у вагітних контрольної групи зростали з терміном вагітності і ви-

являли певні закономірності. Рівень ТБГ у сироватці крові в Іа підгрупі становив  $4330,1 \pm 83,01$  нг/мл, а в Іб –  $4480,3 \pm 81,40$  нг/мл, що свідчить про поступове наростання ТБГ паралельно розвитку ембріона. ТБГ в крові матері, зростаючи, забезпечує біологічний захист ембріоплацентарного комплексу від впливу клітинних та гуморальних компонентів її імунної системи [3]. Щодо рівнів ТБГ у гомогенатах децидуальної тканини та хоріоні слід зауважити, що їх рівні також суттєво вищі, ніж у сироватці крові.

Збільшення секреторної активності ПАМГ до 8 тижня гестації пов'язане з поступовою децидуалізацією та першою хвилею інвазії трофобласту. Характерним є те, що із зростанням терміну вагітності вміст ПАМГ у децидуальній тканині та амніотичній рідині зростає, а в сироватці збільшується незначно, його рівень у 5-6 тиж. становив  $3,61 \pm 0,120$  нг/мл, а в 7-8 тиж. - зріс лише до  $4,78 \pm 0,262$  нг/мл. Підвищення рівня ПАМГ віддзеркалює функціональну активність децидуальних клітин під час їх диференціювання впродовж вагітності і є локальним материнським обмежувачем інвазії трофобласту [7]. Рівень ПАМГ у гомоненаті децидуальної тканини вищий від показника сироватки крові майже в 15 разів, а в хоріальній тканині – в 35 разів. Паттерн ПАМГ в амніотичній рідині у вагітних контрольної групи зростає, і в терміні 7 – 8 тиж. зріс у 1,3 раза порівняно з попереднім терміном. У момент самовільного переривання вагітності вміст плацентарних білків критично змінюється. Дослідження вмісту ПАМГ та ТБГ у жінок з не виношуванням вагітності в ембріональному періоді гестації виявили вірогідну різницю у всіх показниках груп спостереження ( $p < 0,05$ ). Зниження рівня ТБГ найбільш виражене у гомогенатах хоріальної тканини (в терміні 5 – 6 тиж. –  $1114,0 \pm 23,13$  нг/мл, а в терміні 7 -8 тиж. –  $1187,0 \pm 21,23$  нг/мл), що є закономірним, оскільки саме синцитіотрофобласт ворсин продукує ТБГ і при його патології знижується продукція протеїну. Паралельно знижується і рівень ТБГ у сироватці крові (відповідно  $2350,4 \pm 38,30$  нг/мл та  $2490,8 \pm 37,80$  нг/мл). За даними авторів при не виношуванні вагітності рівень ТБГ у сироватці крові може як знижуватися, так і підвищуватися [10]. Рівні ТБГ відображають компенсаторні можливості синцитіотрофобласту в різні фази патологічного процесу. [3] Вміст ТБГ швидко реагує на будь-які зміни та порушення, що відбуваються у фетоплацентарній системі [1], оскільки забезпечує захист фетоплацентарної системи від пошкоджувальної дії материнської імунної системи [2]. Вміст ТБГ в амніотичній рідині на ранніх термінах вагітності найменший серед середовищ, в яких проводилося дослідження. Слід також зауважити, що із зростанням терміну вагітності концентрація ТБГ у амніотичній рідині знижувалася, що ймовірно пов'язано з шляхом дифузії цього протеїну. При самовільному перериванні вагітності у обстежених основної групи в ембріональному періоді гестації рівень ТБГ у амніотичній рідині знизився в Іа та Іб підгрупах у 2 та у 3,5 раза, порівняно з показниками групи контролю.

У гомогенатах ендометрія при самовільних викиднях виявлено збільшення концентрації концентрації ПАМГ в обох підгрупах в 4,5-5 разів порівняно з контролем. Отримані дані дозволяють припустити, що саме високий вміст плацентарного  $\alpha_1$ -мікроглобуліну призводить до порушен-

ня першої хвилі інвазії трофобласту, що стає причиною не виношування вагітності. Вміст ПАМГ у сироватці крові жінок основної групи збільшений, порівняно з контролем, але ці показники не корелюють з вищевказаними показниками білка в оточуючому ендометрії, що може бути пов'язано з редукцією матково-плацентарного кровотоку. Концентрація ПАМГ в амніотичній рідині у обстежених основної групи при перериванні вагітності в терміні 7-8 тижнів у 3,2 раза більша, ніж у контролі. Зазначені результати вказують, що ПАМГ виступає в якості локального обмежувача інвазії трофобласту.

**Висновки.** Отримані результати свідчать, що на ранніх стадіях розвитку ембріона людини, до виникнення кровотоку через пуповину, велике значення в метаболізмі зародкових тканин є різноспрямовані потоки білків, що забезпечують оптимальний розвиток ембріона та створюють певне мікрооточення нового організму. Встановлено, що зростаюча кількість ТБГ синтезована синцитіотрофобластом ворсин хоріона спрямовується у кровотік матері, а ПАМГ реалізується у місці синтезу – ендометрії. У разі порушення рівноваги в цьому мікрооточенні створюються умови для припинення розвитку ембріона. При самовільному викидні вміст білків критично змінюється, причому зниження рівня ТБГ найбільш виражене у гомогенатах хоріальної тканини, а зростання ПАМГ найвідчутніше у гомоненаті ендометрія.

У подальшому планується вивчення рівнів інших плацентарних білків та репродуктивних гормонів при не виношуванні вагітності у ембріональному періоді гестації.

#### Література

1. Богданович Р.Н., Берестовая Т.А., Лукьянов П.А. Значение определения гормонов фетоплацентарной системы и трофобластического  $\beta_1$ -гликопротеина у беременных с угрозой невынашивания для диагностики плацентарной недостаточности // Росс. вестник акушера-гинеколога. – 2005. – №6. – С.3-6.
2. Богданович Р.Н., Кушнерова Н.Ф., Берестовая Т.А. Взаимосвязь гормональной активности с трофобластическим  $\beta_1$ -гликопротеином при беременности // Физиол. человека. – 2005. – № 2, (31). – С. 103-107.
3. Богданович Р.Н., Чикаловец И.В., Беликова О.В., Лушникова З.А. Определение трофобластического  $\beta_1$ -гликопротеина у женщин во время беременности, в послеработный период и в семенной плазме мужчин // Акуш. и гинекол. – 2005. – №1. – С. 22-25.
4. Богданович Р.Н., Чикаловец И.В., Черников О.В., Лукьянов П.А. Трофобластический  $\beta_1$ -гликопротеин – маркер эмбрио- и канцерогенеза // Бул. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН. – 2005. – № 4. – С. 5-9.
5. Болтовская М.Н. Роль эндометриальных белков и клеток-продуцентов в репродукции человека: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 2001. – 41 с.
6. Милованов А.П., Радзинский В.Е., Болтовская М.Н. и соавт. Роль микроокружения в жизнеобеспечении эмбриона // Акуш. и гинекол. – 2004. – № 4. – С. 15-18.
7. Ранние сроки беременности // Под ред. Радзинского В.Е. и Оразмурадова А.А. – М.: МИА, 2005. – 448 с.
8. Серова О.Ф., Милованов А.П., Липовенко Л.Н. и др. Роль эндометриальных факторов в генезе неразвивающейся беременности // Вопр. гинекол, акуш. и перинатологии. – 2004. – №1. – С. 16-19.
9. Старостина Т.А., Демидова Е.М., Анкирская А.С. и др. Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности // Акуш. и гинекол. – №5, – 2002, – С.59-61.
10. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности // Под ред. Радзинского В.Е., Милованова А.П. – М.: МИА, 2004. – 393с.