

Санкт-Петербургский государственный университет

Медицинский факультет

Кафедра акушерства и гинекологии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой:

_____ Д. А. Ниаури

« » _____ 20__ г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

НА ТЕМУ: «Особенности экспрессии сосудистотропных и регулирующих энергетический обмен факторов в ткани плацент у женщин с различными типами сахарного диабета или преэклампсией».

Выполнила студентка

602 группы

Вельская Элина Мирославовна

Научный руководитель

д.м.н., профессор Аржанова Ольга Николаевна

Санкт-Петербург

2020 год

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений.....	3
Введение	4
Глава 1. Обзор литературы.....	7
1.1. Роль эндоглина (ENG) в патогенезе осложнений беременности.....	7
1.2. Роль плацентарного фактора роста (PIGF) в патогенезе осложнений беременности.....	18
1.3. Роль лептина (LEP) в патогенезе осложнений беременности.....	24
1.4. Роль фактора индуцируемого гипоксией (HIF-1) в патогенезе осложнений беременности	29
Глава 2. Материалы и методы.....	36
2.1. Материалы исследования	36
2.2. Методы исследования:	38
Глава 3. Результаты исследования.....	41
3.1. Общая характеристика исследуемых женщин.....	41
3.2. Осложнения настоящей беременности у женщин обследованных групп	46
3.3. Осложнения родов у беременных обследованных групп	48
3.4. Характеристика новорожденных у женщин обследованных групп	49
3.5. Морфологическая характеристика последов обследованных групп	51
3.6. Иммуногистохимическое исследование плацент	54
3.8. Обсуждение полученных результатов	67
Выводы	74
Список литературы.....	77
Приложение	90

Список сокращений и условных обозначений

- АДА – Американская диабетическая ассоциация
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГСД - гестационный сахарный диабет
- ГСД (д) - группа беременных с ГСД, получавших диетотерапию
- ГСД (и) - группа беременных с ГСД, получавших инсулинотерапию
- ИМТ - индекс массы тела
- КС – кесарево сечение
- ПЭ – преэклампсия
- САД – систолическое артериальное давление
- СД – сахарный диабет
- СД 2 (д) - группа беременных с СД 2 типа, получавших диетотерапию
- СД 2 (и) - группа беременных с СД 2 типа, получавших инсулинотерапию
- СЗРП – синдром задержки развития плода
- Ang - ангиопоэтин
- eNOS – эндотелиальная NO синтаза
- Flt – 1 - рецептор 1 VEGF
- HbA1c - гликированный гемоглобин
- HIF – фактор индуцируемый гипоксией
- ENG – эндоглин
- LEP -лептин
- MAPK – митоген активированный протеинкиназный путь рецепции инсулина
- PLGF – плацентарный фактор роста
- PI3K – фосфотидилинозитол -3 киназный путь рецепции инсулин
- TGF β 1 – трансформирующий фактор роста 1 VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста
- TNF – фактор некроза опухоли
- IGF – инсулиноподобный фактор роста
- IGF1R – рецептор инсулиноподобного фактора роста 1
- IL – 6 – интерлейкин 6

Введение

Актуальность проблемы

На сегодняшний день сахарный диабет (СД) является важнейшей проблемой мирового здравоохранения. По обновленным данным ВОЗ (2016) заболеваемость СД неуклонно растет в течение последних нескольких десятилетий, и с 1980 года увеличилась вдвое - с 4,7% до 8,5% взрослого населения ('WHO | World Health Statistics 2016:Monitoring health for the SDGs', 2017). Наряду с повышением общей распространенности заболевания, растет число женщин репродуктивного возраста, страдающих различными типами сахарного диабета [2]. Так в 2017 году СД был выявлен у 21,3 миллиона беременных (16,2%) во всем мире, причем 86,4% случаев нарушений углеводного обмена были связаны с гестационным СД (ГСД) [3], частота которого увеличилась в 2-4 раза (3% - 7% - 14%) [4]. Распространенность прегестационного диабета, включающего в себя СД 1 и 2 типа, диагностированные до беременности, возросла за последнее десятилетие [5], главным образом, в результате увеличения частоты сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) [6]. Исследования женщин с прегестационными типами СД показали значимую ассоциацию с высоким процентом неблагоприятных материнских (невынашивание, гестационная гипертензия, преэклампсия (ПЭ), плацентарная недостаточность, кесарево сечение) и неонатальных (макросомия, СЗРП, малый для гестационного срока плод) исходов [7]. Гестационный диабет достоверно увеличивает риск макросомии плода. К тому же угрозой являются не только ранние, но и отсроченные осложнения нарушения углеводного обмена у беременных такие как повышенный риск СД 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний у матери, детское ожирение, метаболический синдром, гипертония у новорожденного [8], [9].

Плацента является индикатором любых нарушений метаболизма в организме беременной. Сахарный диабет вызывает значительные изменения органа в результате инсулинорезистентности, поражения системы микроциркуляции, развития субклинического воспаления, что может

приводить к нарушению маточно-плацентарного кровотока, ухудшению адекватного метаболического обмена между плодом и организмом беременной, уменьшению поступления к плоду кислорода и питательных веществ. Все эти процессы могут лежать в основе развития плацентарной недостаточности, преэклампсии, гипоксии плода и аномалий веса новорожденного.

Плацентарный фактор роста (PlGF) и эндоглин (ENG) проявляют антагонистические свойства, и являются одними из ключевых участников ангиогенеза и регуляции сосудистого тонуса. PlGF препятствует связыванию сосудисто-эндотелиального фактора роста со своими лигандами, что оказывает протективный эффект в отношении эндотелиоцитов и препятствует развитию системной вазоконстрикции. Напротив, Eng подавляет секрецию эндотелиальной NO синтетазы, отвечающей за вазодилатацию. При сахарном диабете в условиях хронической гипергликемии и гипоксии синтез и плацентарная экспрессия PlGF и ENG нарушены. Эти изменения приводят к генерализованному сосудистому спазму, гипоксии тканей и развитию эндотелиальной дисфункции, что является ключевым фактором в патогенезе развития ПЭ и плацентарной недостаточности у женщин с нарушениями углеводного обмена.

Окислительный стресс и образование конечных продуктов гликирования при СД, инициируют повышенный синтез фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1). Исследования показали, что повышенный уровень HIF-1, экспрессируемый плацентой, ингибирует дифференцировку и инвазию трофобласта ткани плаценты, что характерно для преэклампсии [10]. К тому же в условиях гипоксии HIF-1 увеличивает экспрессию эндоглина и лептина в плаценте.

Нарушение углеводного обмена у беременных сопровождается метаболическими изменениями в плаценте: увеличивается трансплацентарный перенос глюкозы, жирных кислот и триглицеридов

от матери к плоду. Адипокины, в том числе лептин (LEP), участвуют в регулировании транспорта этих веществ. Увеличение данного фактора в плаценте, жировой ткани и сыворотке крови может быть связано с развитием таких неблагоприятных исходов беременности как преэклампсия, макросомия и синдром задержки роста плода.

Представленные данные определили важную роль нарушений плацентарного синтеза ENG, PlGF, LEP и HIF-1 α как факторов развития неблагоприятных акушерских и перинатальных осложнений. Но эти исследования в подавляющем большинстве случаев проведены в популяции беременных женщин без сахарного диабета. Работы, посвященные этому вопросу, у беременных с различными типами СД немногочисленны и противоречивы. Таким образом, изучение плацентарной экспрессии вышеуказанных биомаркеров, поможет уточнить механизмы развития неблагоприятных исходов при наличии сахарного диабета у матери.

Цель: оценить уровень экспрессии сосудистотропных (ENG, PlGF, HIF) и регулирующих энергетический обмен (LEP) факторов в ткани плацент у женщин с различными типами сахарного диабета, преэклампсией и условно здоровых.

Задачи:

1. Выявить особенности морфологического строения плацент у женщин с различными типами сахарного диабета (СД 1, СД 2 типа и ГСД), преэклампсией и условно здоровых.
2. Изучить уровень экспрессии эндоглина (ENG), плацентарного фактора роста (PlGF), индуцированного гипоксией фактора – 1 (HIF-1), лептина (LEP) в ткани плацент женщин с различными типами СД, преэклампсией и условно здоровых.

3. Проанализировать особенности экспрессии данных факторов в плаценте в зависимости от типа коррекции углеводного обмена (диетотерапия/инсулинотерапия), а также наличия или отсутствия прегравидарной подготовки.
4. Сопоставить уровни плацентарной экспрессии указанных факторов с акушерскими и перинатальными исходами.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Роль эндоглина (ENG) в патогенезе осложнений беременности

Плацента обеспечивает обмен питательных веществ и газов между матерью и плодом, и играет ключевую роль в поддержании нормального гестационного процесса. Функциональные единицы плаценты представлены ворсинами, которые заключены в двухслойный трофобласт. Трофобласт состоит из внешнего слоя - синцитиотрофобласта и внутреннего слоя цитотрофобласта. Цитотрофобласт окружает мезенхимальное ядро, содержащее кровеносные сосуды плода, плацентарные макрофаги и периваскулярные мезенхимальные стволовые клетки (Приложение. Рис.1). Плацента является источником синтеза широкого спектра различных ангиогенных факторов роста: сосудисто-эндотелиальный (VEGF), ангиопоэтины (Ang-1, Ang-2, Angiogenin), тромбоспондин (TSP-1), фактор роста фибробластов (FGF2), которые способствуют ее локальному росту и дифференциации. Существует и ряд других факторов, продуцируемых синцитиотрофобластом: растворимая FMS подобная тирозинкиназа 1 типа (sFlt-1), эндоглин (ENG) и плацентарный фактор роста (PlGF), которые, в основном, секретируются в материнскую кровеносную систему, что придает им потенциал системного воздействия [11].

Способность плаценты удовлетворять потребности плода в питательных веществах и кислороде зависит от адекватного развития ее

сосудистой сети. Рост и развитие новых сосудов достигается с помощью двух процессов: васкулогенеза и ангиогенеза. Эти процессы регулируются балансом синтеза проангиогенных и антиангиогенных факторов роста [12]. Нарушение данного баланса ассоциировано с риском развития неблагоприятных перинатальных исходов [13].

Одним из важных ангиогенных факторов роста является эндоглин. Эндоглин (CD105) представляет собой мембранный гомодимерный гликопротеин массой 180 кДа, конститутивно экспрессируемый в эндотелии сосудов [11]. Данный фактор играет важную роль в развитии сердечно-сосудистой системы человека на этапе эмбриогенеза: мутации в гене ENG приводят к наследственной геморрагической телеангиэктазии, артериовенозным мальформациям [14]. Функциональное значение эндоглина в развитии сосудов на эмбриональной стадии подтверждается исследованиями, где мыши, нокаутированные по эндоглину, погибают в середине беременности из-за нарушений процессов ангиогенеза [15]. Синтез эндоглина повышается в зонах повреждения сосудов, воспаления, активного ангиогенеза и в опухолевых сосудах. Кроме того, экспрессия эндоглина наблюдается и в других типах клеток, таких как: макрофаги, стромальные, гемопоэтические клетки, клетки сосудов и синцитиотрофобласта [16].

В основе механизма действия человеческого эндоглина лежит его способность связывать трансформирующие факторы роста TGF-бета1 и TGF-бета 3, которые индуцируют миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток по пути ALK1. Однако TGF- β может иметь и противоположный эффект - антиангиогенный, если активирован путь ALK5. Таким образом, функциональность эндоглина определяется зависимостью от путей внутриклеточной рецепции [17]. Также мембранный эндоглин напрямую связывает эндотелиальную NO-синтазу и регулирует ее активацию и вазомоторный тонус. Кроме того

существует и циркулирующая растворимая форма эндоглина – sENG массой 65 кДа. Предполагается, что sENG блокирует эффекты TGF- β на NO-опосредованную вазодилатацию. В плазме растворимая форма эндоглина имеет более высокое сродство к TGF-бета1, чем полноразмерная мембранная изоформа. Когда sENG связывает циркулирующий TGF-бета1, способность цитокина взаимодействовать с его мембранными рецепторами уменьшается. Тогда возникает дисбаланс в естественном сигнальном пути TGF-бета1, который в норме отвечает за активацию eNOS, продукцию NO, вазодилатацию и ангиогенез (Приложение. Рис.2) [18].

Увеличение содержания sENG в результате блокирования связывания свободного TGF β -1 со своим рецептором на эндотелиальных клетках, делает TGF β -1 неспособным опосредовать активацию эндотелиальной синтазы оксида азота и ведет к усилению вазоконстрикции и повышению артериального давления [12]. Эта гипотеза подтверждается экспериментами, проведенными Venkatesha и др. [19], показывающими, что повышенные уровни sENG снижают связывание TGF-бета1 с его мембранными рецепторами в эндотелиальных клетках. В результате sENG ингибирует активацию eNOS через TGF-бета1, что приводит к подавлению eNOS-зависимой вазодилатации в почечной и брыжеечной тканях крыс, обработанных концентрациями sENG. Подобная патология в ткани плаценты наблюдается у женщин с преэклампсией. При преэклампсии наблюдается повышение экспрессии как общего эндоглина, так и растворимой его формы (sENG) в плазме беременных [19]. sENG ингибирует образование капиллярных трубок *in vitro* и вызывает повышение проницаемости сосудов и гипертонию *in vivo*. Его действие у беременных крыс усиливается при совместном введении с sFlt1, другим известным антиангиогенным фактором. Это приводит к развитию тяжелой преэклампсии, включая HELLP синдром (гемолиз,

повышение уровня печеночных ферментов, низкое содержание тромбоцитов), и задержке роста плода (ЗРП) [19].

Существуют данные о том, что HIF-1альфа и TGF-бета3, экспрессия которых увеличивается в ответ на низкие уровни кислорода, могут способствовать последующей повышенной экспрессии эндоглина. Эксперимент J. S. Gilbert и др., проведенный на крысах, показал, что при снижении перфузии матки происходит увеличение высвобождения HIF-1альфа и растворимого эндоглина. Это свидетельствует о том, что гипоксия не только провоцирует повышение мембранного эндоглина, но и способствует выделению его растворимой формы в плазму [20].

На сегодняшний день доказано, что уровень sENG в сыворотке женщин с преэклампсией повышен и коррелируют со степенью тяжести заболевания [16]. В свою очередь, концентрация плацентарного фактора роста снижается [12]. Нарушение синтеза данных биомаркеров и изменение коэффициента отношения sFLT/PlGF впервые было продемонстрировано в исследовании по применению кальция с целью профилактики развития ПЭ [21]. В исследовании было обнаружено достоверное различие плазменного содержания ангиогенных и антиангиогенных биомаркеров у беременных, которых впоследствии развилась ПЭ (снижение уровня PlGF и повышение sENG). Levine и др. в рамках этого же исследования показали, что сывороточные уровни растворимого эндоглина были изменены у женщин с клиническими признаками преэклампсии. В исследование были включены 72 женщины с ПЭ, проявившейся до 37 недель, и 120 женщин четырех групп сравнения: манифестация ПЭ после 37 недель, гестационная гипертензия, плод, малый к сроку, неосложненная беременность (группа контроля). Авторы установили, что среди 40 парных образцов случай-контроль средние уровни растворимого эндоглина были повышены у женщин с ранней преэклампсией по сравнению с

контрольной группой (46,4 нг/мл против 9,8 нг/мл, $p < 0,001$). Такая же тенденция наблюдалась и для женщин с развитием ПЭ после 37 недель беременности [22]. Исследование Aggarwal и др., включающее 110 женщин с преэклампсией и 108 без нее, также подтвердили, что для женщин с ПЭ характерны более высокие уровни sENG ($84,9 \pm 38,8$ нг/мл против $13,2 \pm 6,3$ нг/мл, $p < 0,001$) и более низкие уровни PlGF ($96,3 \pm 47,2$ пг/мл против $497,6 \pm 328,2$ пг/мл, $p < 0,001$), по сравнению с группой контроля [23]. На основании систематического обзора, посвященного изучению потенциальной связи между ангиогенными и антиангиогенными факторами роста и преэклампсией, было установлено, что при ПЭ наблюдается достоверное повышение экспрессии sENG и снижение плацентарной экспрессии PlGF [24].

Ряд исследований показал, что содержание данных факторов значительно изменено даже у женщин из группы низкого риска, у которых в результате развилась ПЭ [22],[25]. Тем не менее, имеется недостаток информации о динамике содержания данных факторов у женщин из групп высокого риска, среди которых ведущее место занимает сахарный диабет. Интересно, что несмотря на очевидную связь СД и ПЭ, исследований, посвященных оценке содержания сосудистотропных факторов роста в крови матери не много. В небольшом популяционном исследовании Cohen и др., выполненном на 15 беременных с СД 1-го типа, авторы сравнивали содержание PlGF у беременных с СД 1-го типа как с ПЭ, так и без данного гестационного осложнения при доношенном сроке [26]. Показано, что при наличии преэклампсии у женщин с данным типом диабета содержание PlGF было в 3 раза меньше по сравнению с беременными без ПЭ. В своем исследовании Powers и др. изучали четыре группы беременных из когорт высокого риска (женщины с хронической гипертонией, женщины с прегестационным сахарным диабетом на инсулине, многоплодной беременностью и женщины с преэклампсией в

анамнезе). Всего в исследовании приняли участие 993 женщины. В работе было показано, что вероятность развития преэклампсии была увеличена на 60% для каждого 2-кратного повышения циркулирующего sENG у женщин с хронической гипертензией и с прегестационным сахарным диабетом. Кроме того, шансы развития преэклампсии были уменьшены вдвое для каждого 2-кратного повышения уровня, циркулирующего в материнской крови PlGF при входе в исследование среди женщин с многоплодными беременностями и сахарным диабетом. Также авторами исследования было показано, что концентрация sENG была значительно выше при сроке в 26–30 недель у пациенток с сахарным диабетом (Приложение.Рис. 3А), хронической гипертензией (Приложение.Рис. 3В) и преэклампсией в анамнезе (Приложение.Рис. 3D). Содержание sENG было значительно выше при сроке от 31 до 35 недель в группе женщин с многоплодной беременностью (Приложение.Рис. 3С) и у пациентов с преэклампсией в анамнезе (Приложение.Рис.3D) [27].

В период с 2002 по 2006 год Y. Yu и др. проводили наблюдение 138 беременных с СД типа 1 и 21 женщин без сахарного диабета, в течение всего гестационного процесса. У 26 женщин с диабетом (20%) развилась преэклампсия, у 12 (9%) развилась гестационная гипертензия. У женщин без СД наблюдалось незначительное увеличение уровня растворимого эндоглина в плазме к третьему триместру. У женщин с СД 1 типа увеличение плазменного содержания данного протеина было значительно более выраженным ($p < 0,0001$ по сравнению с группой без диабета). Однако различий в содержании sENG у женщин с СД трех групп исследования (нормотензия, гипертензия, преэклампсия) не наблюдалось (Приложение. Рис.4). В группе женщин без СД и гипертензивных нарушений, уровень PlGF в сыворотке прогрессивно увеличивался к третьему триместру, незначительно снижаясь при доношенном сроке. У беременных с СД 1-

го типа увеличение содержания плацентарного фактора роста было не таким явным, особенно у женщин с последующим развитием преэклампсии (Приложение. Рис.5). Авторами сделан вывод о том, что низкое содержание PIGF в сыворотке беременных с диабетом, и повышенное соотношение sFlt1/PIGF являются достоверными предикторами преэклампсии. Напротив, повышение уровня эндоглина является менее значимым предиктором ПЭ у женщин с сахарным диабетом 1 типа. Объяснением данной ситуации может быть более предгестационное повышение уровня эндоглина у женщин с нарушениями углеводного обмена. Это может характеризовать и более высокую частоту преэклампсии в этой группе пациентов [28].

На сегодняшний день работа Holmes и др. - это крупнейшее исследование на тему роли ангиогенных и антиангиогенных факторов в прогнозировании ПЭ у беременных женщин с диабетом 1 типа [29]. Всего в исследовании приняли участие 540 женщин, из которых у 94 женщин (17%) развилась преэклампсия. Анализ ангиогенных и антиангиогенных факторов проводился во втором триместре (26 неделя). Содержание ангиогенных и антиангиогенных факторов роста значительно отличались у женщин, впоследствии у которых развилась ПЭ, по сравнению с пациенток без нее (Таблица 1). На 26 неделе беременности женщины, у которых впоследствии развилась преэклампсия, имели значительно более низкий уровень PIGF и значительно более высокий уровень sENG по сравнению с женщинами без преэклампсии. Аналогичная картина экспрессии ангиогенных и антиангиогенных факторов была очевидна для PIGF у женщин, родивших до и после 37 недель беременности, но уровень экспрессии sENG достоверно не отличался у женщин с преэклампсией и без нее, родивших после 37 недель беременности (Таблица 1). Таким образом, нарушение синтеза проангиогенных и антиангиогенных факторов роста играет важную роль в развитии ПЭ и наблюдается еще до начала

клинических проявлений, что может быть использовано в оценке прогноза данного заболевания.

Таблица 1. Ангиогенные и антиангиогенные факторы у женщин с диабетом 1 типа с преэклампсией и без [29]..

Все женщины (n=540)	Женщины с преэклампсией (n=540)	Женщины без преэклампсии (n=446)	p
sENG, ng/mL	6,2 (4,9-7,9)	5,1(4,3-6,2)	<0,001
sFlt-1, pg/mL	1,522 (1,108-3,393)	1,193(844-1,630)	<0,001
PlGF, pg/mL	231(120-423)	365 (237-582)	<0,001
PlGF: sENG	36 (15-69)	70 (39-130)	<0,001
sFlt-1:PlGF	7,1 (3,5-17,6)	3,1 (1,7-7,7)	<0,001
Женщины, родоразрешенные при сроке < 37 нед (n=198)	Женщины с преэклампсией (n=61)	Женщины без преэклампсии (n=137)	p
sENG, ng/mL	6,4 (5,3-8,5)	5,3 (4,5-6,8)	<0,001
sFlt-1, pg/mL	1,583 (1,126-4,260)	1,235 (911-1,698)	<0,001
PlGF, pg/mL	221 (113-465)	371 (227 - 650)	<0,001
PlGF: sENG	36 (15-69)	70 (39-130)	<0,001
sFlt-1:PlGF	7,1 (3,5-17,6)	3,1 (1,7 -7,7)	<0,001
Женщины, родоразрешенные при сроке ≥ 37 нед (n=342)	Женщины с преэклампсией (n=33)	Женщины без преэклампсии (n=309)	p
sENG, ng/mL	5,5 (4,3-6,8)	5,0 (4,2-6,1)	0,07
sFlt-1, pg/mL	1,503 (1,050-4,826)	1,183 (818-1,583)	0,02
PlGF, pg/mL	253 (178-369)	364 (240 - 559)	<0,001
PlGF: sENG	48 (25-83)	72 (47-110)	<0,001
sFlt-1:PlGF	5,8 (3,4-8,6)	3,1 (1,9 -5,5)	<0,001

Также существуют исследования, посвященные связи нарушений экспрессии сосудистотропных факторов и задержке внутриутробного развития плода. Работа Y. Yinon и др., связанная с исследованием ткани плаценты у женщин с СЗРП, показала увеличение уровней эндоглина, HIF1-альфа и TGF-бета3 по сравнению с плацентами при неосложненной

беременности [30]. Вызывает интерес продольное исследование случай-контроль, которое включало 144 женщины, распределенные в следующих группах: 1) пациентки с неосложненной беременностью, которые родили детей весом, соответствующим гестационному возрасту ($n = 46$); 2) пациентки с маловесным для гестационного возраста плодом ($n = 56$); 3) пациентки, у которых развилась преэклампсия ($n = 42$). Концентрации sENG и PlGF в плазме определяли при каждом плановом посещении врача акушера-гинеколога частотой один раз в четыре недели, начиная с первого или второго триместра, до родов. В результате исследования R. Romero и др. установлено: 1) пациентки с маловесным для гестационного возраста плодом имели более высокие концентрации sENG в плазме во время беременности, чем женщины с неосложненной беременностью; 2) пациентки, у которых развилась ПЭ, имели значительно более высокие концентрации sENG, по сравнению с группой контроля (для ПЭ, развившейся до 37 недель: $p < 0,036$ и для ПЭ после 37 недель $p = 0,002$); 3) женщины второй и третьей группы имели более низкие концентрации PlGF в плазме в сравнении с группой контроля в течение всего периода беременности, и экспрессия этого фактора в плазме крови матери выявлялась позже среди пациенток с осложнениями беременности, по сравнению с женщинами без патологии. Наибольший интерес вызывает то, что у женщин с малым весом плода более высокая концентрация sENG в плазме в сравнении с нормальной беременностью выявлялась после десяти недель беременности (Приложение.Рис.6). Напротив, у пациентов, чья беременность осложнилась преэклампсией, более высокая концентрация sENG в плазме обнаруживается относительно поздно, после 24 недель беременности [25].

Powers и др. [27] изучали прегестационные типы СД (1 и 2), различные по своим патогенетическим механизмам в отношении преэклампсии. Наиболее полным представляется исследование Holmes

et al. (2013), в котором использование коэффициентов отношения PIGF/sENG и sFLT-1/PLGF показало более высокую диагностическую ценность, чем исследование отдельных факторов для оценки риска развития ПЭ. Более того, применение факторов риска и расчет коэффициентов, в конечном счете, повышал предсказательный результат модели еще больше. Исследование уровня эндоглина и PIGF в отдельности у беременных с СД не обладает значимой диагностической ценностью, а повышение плазменного содержания sENG наблюдается у всех беременных с СД. С другой стороны, более высокие значения уровня эндоглина у женщин с СД 1-го типа могут объяснять более высокую частоту встречаемости ПЭ среди данного контингента беременных.

Но в большинстве исследований, оценивающих экспрессию про- и антиангиогенных факторов у женщин низкого и высокого риска, определялся уровень эндоглина в сыворотке крови. Мы нашли только несколько работ, где изучалась экспрессия данного фактора в плаценте. Иммуногистохимия плацентарной ткани дает информацию о локализации белка в отдельных типах клеток; однако он в лучшем случае полуколичественный. С другой стороны, исследования экспрессии генов обеспечивают точную количественную оценку изменений, но при этом методе используются участки цельной плацентарной ткани, из-за чего невозможно определить локализацию экспрессии генов в отдельных типах клеток в ядре плаценты.

Sela и др. сообщили о том, что экспрессия эндоглина увеличивается в синцитиотрофобласте при преэклампсии с одновременным увеличением уровня sENG в материнской сыворотке[31]. Sawyer и др. сделали вывод, что гипергликемия нарушает инвазивный профиль цитотрофобласта, подавляя PIGF и повышая активность sENG[32]. В другом исследовании С. Sawyer и др. выяснили, что секреция sENG была увеличена, в то время как

экспрессия PIGF была снижена в цитотрофобласте, обработанном 150 мг глюкозой [33]. Привлекает внимание исследование El-Tarhouny и др., в котором произведена оценка плазменного уровня данных биомаркеров в сопоставлении с их экспрессией в плаценте у женщин с СД 1-го типа, ГСД и группой контроля. В данном исследовании показано, что плазменный уровень содержания PIGF у беременных с обоими типами СД был выше и достоверно различался по сравнению с группой контроля без диабета. Такая же тенденция прослеживалась и при оценке степени экспрессии данных биомаркеров в плаценте, причем наибольшие значения определялись в группе ГСД [34]. В работе Larras и др. эти данные были подтверждены: у беременных с ГСД установлена повышенная экспрессия микро РНК PIGF и эндоглина в жировой ткани и плаценте [35]. В исследовании С. S. Nan и др. при обработке клеток цитотрофобласта глюкозой 10 и 50 мМ значительно увеличивалась секреция sENG по сравнению с 5 мМ нормогликемическим контролем (Приложение. Рис. 7). В свою очередь секреция PIGF в трофобласте была значительно повышена при обработке глюкозой в концентрации 10 и 25 мМ по сравнению с 5 мМ нормогликемическим контролем, но концентрация 50 мМ не вызвала значительного повышения проангиогенного фактора (Приложение. Рис. 8) [36].

Изначально, ученые предполагали, что изменения в плаценте у женщин с сахарным диабетом могут быть связаны с нарушением баланса между проангиогенными и антиангиогенными факторами. Так в сетчатке глаза чрезмерный ангиогенез приводит к пролиферативной диабетической ретинопатии [37]. С другой стороны установлено, что гипергликемия парадоксально действует на трофобласт, индуцируя антиангиогенное состояние, подобное тому, которое наблюдается при преэклампсии. Nan и др. обнаружили, что повышение уровня глюкозы увеличивает высвобождение трофобластом растворимого эндоглина,

аналогично результатам Sawyer и др. при сходных концентрациях глюкозы [36]. Однако, вопреки исследованию Sawyer, в котором сообщалось о снижении уровней PlGF, Nan и др. при воздействии высокой дозы глюкозы обнаружили повышенную секрецию PlGF в трофобласте. Тем не менее, общий эффект может быть антиангиогенным.

Таким образом, данные об экспрессии сосудистотропных факторов роста в плаценте у женщин с сахарным диабетом противоречивы и немногочисленны, что определяет актуальность следующих работ по данной теме. Очевидно, это связано с малой выборкой пациентов, что может обуславливать некоторую недостоверность полученных данных. С другой стороны, различия выводов могут быть обусловлены неоднородностью когорт исследований, так как из работы [28] были исключены женщины с диабетической нефропатией, что могло иметь большое значение в изменении секреции изученных биомаркеров. Также не существует работ по сравнению влияния различных форм компенсации углеводного обмена у беременных с СД (диета, инсулинотерапия) на экспрессию ангиогенных факторов в плацентарном комплексе. Все это определяет актуальность работы и необходимость дальнейшего углубленного изучения данного вопроса.

1.2. Роль плацентарного фактора роста (PlGF) в патогенезе осложнений беременности

Плацентарный фактор роста является представителем семейства ангиогенных факторов VEGF. Ген PlGF кодирует четыре изоформы 1-4. Основное различие между четырьмя изоформами заключается в том, что PlGF-1 и PlGF-3 являются не связывающимися с гепарином диффузионными изоформами, тогда как PlGF-2 и PlGF-4 имеют

дополнительные (высокоосновные 21 аминокислоты) гепарин-связывающие домены. Несмотря на то, что человеческий PlGF демонстрирует только 42% идентичность аминокислотной последовательности с членом семейства VEGF-A, его трехмерная структура свидетельствует о топологической идентичности между двумя белками. Проангиогенная активность членов семейства VEGF проявляется посредством связывания и активации двух рецепторов тирозинкиназы (ТК), которые первоначально были идентифицированы как рецепторы для VEGF-A: VEGFR-1 и VEGFR-2. Однако, несмотря на трехмерное сходство с VEGF-A, PlGF обладает свойством связывать исключительно рецептор VEGFR-1, с более высокой аффинностью, чем другие формы. VEGFR-2 плацентарный фактор роста может активировать только косвенно. PlGF экспрессируется в плаценте на всех стадиях беременности. В дополнение к этому, PlGF в небольших количествах обнаружен и в других органах – в сердце, легких, щитовидной железе, скелетных мышцах и жировой ткани. Взаимодействия изоформ PlGF и гетеродимера PlGF / VEGF-A с рецепторами суммированы на рисунке 9 (Приложение. Рис.9).

Известно, что PlGF экспрессируется в плаценте на протяжении всей беременности [40]. Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) является мощным антиангиогенным фактором, который связывает PlGF, тем самым ингибируя ангиогенез во время беременности [41]. Низкие концентрации PlGF и повышенные sFlt-1, как было указано ранее, наблюдаются у женщин с преэклампсией [42][43]. Andrietti и др. в крупном исследовании, анализирующем уровни плацентарного фактора роста (PlGF) в 3920 сыворотках крови беременных в период беременности 35-37 недель, подтвердили что PlGF был снижен у женщин с преэклампсией по сравнению с неосложненными беременностями [44].

Интересно, что некоторые авторы сообщили об увеличении плазменного содержания PIGF у женщин с преэклампсией[44], тогда как другие исследователи показали противоположные результаты [47]. Возможно, это связано с методологией данных исследований. В работах, где сообщалось о снижении содержания PIGF использовали метод определения свободного (несвязанного) PIGF. В исследованиях, сообщавших о повышении концентрации PIGF при преэклампсии, использовался радиоиммунологический анализ для измерения общей его формы (связанной и несвязанной). Следовательно, и при нормальной беременности, и особенно при преэклампсии, где уровни sFlt1 в крови чрезвычайно высоки, большинство PIGF связано с циркулирующим sFlt1 [48]. Таким образом, уровни свободного PIGF, которые более точно отражают эффективный циркулирующий PIGF, будут существенно ниже, чем общие уровни PIGF [49].

Учитывая сложность этиологии преэклампсии, маловероятно, что изолированный материнский фактор может предсказать это заболевание. Таким образом, мировой тенденцией является построение алгоритмов, объединяющих множество факторов. Так N O'Gorman и др. в крупном проспективном многоцентровом исследовании при участии 8775 беременных, из которых 239 развили ПЭ, доказали, что оценка комбинации материнских факторов, САД, индекса пульсации маточных артерий и биомаркера PIGF в 11-13 недель обеспечивает эффективный скрининг ПЭ в первом триместре[45]. Специфичность данной модели достигла 90% для случаев преэклампсии с ранним началом [46]. Однако, в случаях поздней преэклампсии надежных предикторов так и не обнаружено. М. У. Тап на основе трех ранее проведенных проспективных скрининговых исследований 61 174 беременных, включая 1770 (2,9%), у которых развилась ПЭ, обнаружили эффективность скрининга ранней и преждевременной ПЭ на 11-13 неделе беременности по материнским факторам и комбинациям

среднего артериального давления (САД), индекса пульсационной артерии матки, сывороточного фактора роста плаценты (PlGF) и сывороточного белка-А, связанного с беременностью (PAPP-A). В исследовании также выявлено снижение PlGF у беременных с ПЭ, причем для ранней ПЭ характерны более низкие уровни экспрессии PlGF[46].

Работы, посвященные оценке содержания PlGF у женщин с СД, не многочисленны. Так Takashi Mitsui и др. продемонстрировали, что экспрессия PlGF значительно возростала при высоких уровнях глюкозы *in vitro* [50]. В плаценте у женщин с СД, при недостаточной компенсации углеводного обмена, увеличивается количество незрелых ворсин, а периферические ворсины плаценты подвергаются ишемии. Ангиогенез в условиях гипоксии ведет к патологическим изменениям, что может стать причиной развития ограничения роста плода. Эти патологические изменения в плаценте напоминают изменения, происходящие в плаценте беременных с ПЭ. В исследовании Takashi Mitsui и др. сообщили, что уровень PlGF был выше в группе беременных с ожирением, у которых развилась ПЭ, чем у женщин с ПЭ и без ожирения. Авторы объясняют это тем, что патогенез ПЭ у беременных с высокой резистентностью к инсулину (например, при ожирении) отличается от патогенеза ПЭ, обусловленного лишь изолированной недостаточностью трансформации спиральных артерий на ранних сроках беременности. Данные авторы также установили повышение уровня экспрессии VEGF, HIF-1 α и sFlt-1 в плаценте, что может свидетельствовать об отличии в механизмах патогенеза ПЭ у беременных с инсулинорезистентностью по сравнению с ПЭ без СД.

Ong и др. изучили особенности содержания уровней PlGF в первом триместре беременности у женщин с прегестационными типами СД, гестационным СД по сравнению с беременными контрольной группы. В исследовании участвовали 82 женщины с СД (32 СД 1 типа,

50-ГСД) и 400 беременных контрольной группы (неосложненная беременность). Было показано, что значения PIGF были значительно выше ($P < 0,05$) в группе пациенток с нарушениями углеводного обмена по сравнению с контрольной группой. По-видимому, гипергликемия и ассоциированные с ней факторы, приводят к компенсаторному повышению синтеза плацентарного фактора роста для поддержания нормального гестационного процесса [51].

Исследования, посвященные особенностям экспрессии PIGF в плаценте также немногочисленны. В своей работе Sawyer C. и др. обрабатывали цитотрофобласт человека 100, 150, 200, 300 или 400 мг/дл глюкозы в течение 48 часов. В культуре измеряли уровни ангиогенных факторов, в том числе плацентарного фактора роста плаценты (PIGF) и растворимого эндоглина (sENG). В итоге секреция sENG была увеличена, в то время как уровни VEGF и PLGF были снижены в обработанном цитотрофобласте ≥ 150 мг / дл глюкозы. Авторы сделали вывод, что гипергликемия индуцирует передачу апоптотических и антиангиогенных сигналов в цитотрофобласте [33].

Есть исследования, изучающие связь PIGF и такого осложнения как макросомия плода. Крупный плод встречается примерно в 50% беременностей, осложненных сахарным диабетом 1 типа [52]. Женщины с ранее существовавшим диабетом 2 типа имеют такой же риск развития макросомии, что и женщины с диабетом 1 типа [53]. Основные механизмы избыточного роста плода у женщин с СД объясняется «гипотезой Педерсена». Она предполагает, что гипергликемия у матери приводит к повышению уровня гликемии у плода. В ответ на это, происходит компенсаторный синтез фетального инсулина, что приводит к чрезмерному накоплению подкожного жира у плода. Тем не менее, не только гипергликемия, но и другие факторы могут способствовать патологическому росту плода при нарушениях углеводного обмена у матери [54][53]. Так изменения содержания PIGF

может опосредованно влиять на рост плода. Гиперэкспрессия PlGF ведет к более развитой сосудистой сети, что приводит к увеличению транспорта глюкозы от матери к плоду. Особенно это характерно в условиях гипергликемии.

Существует лишь несколько исследований, оценивающих связь между содержанием PlGF и макросомией плода [55][56]. Кис и др. показали, что уровень PlGF, оцененный в первом триместре, имел положительную связь с крупным плодом у женщин с прегестационными типами СД [56]. В работе James-Todd T. и др. эта связь была также подтверждена при исследовании концентраций данного маркера в третьем триместре [57].

Напротив, имеется большое количество работ, показывающих прямую связь между снижением содержания PlGF и замедлением темпа роста плода [58][59][60][61]. Samantha J. Benton и др. показали, что значение PlGF может выступать в качестве предиктора плацентарной недостаточности и задержки роста плода. Ученые продемонстрировали превосходство низкого уровня PlGF перед такими стандартными показателями как гестационный возраст, окружность живота и индекс резистентности пупочной артерии в прогнозировании данного осложнения [62]. У женщин с СД 1 типа было показано, что снижение концентрации PlGF в сыворотке крови в середине беременности, а также отсутствие физиологического повышения уровней PlGF между ранним и средним сроком беременности, могут предшествовать развитию СЗРП [58].

Таким образом, существуют исследования, доказывающие связь между экспрессией плацентарного фактора роста и таким осложнениями беременности как преэклампсия, гестационная гипертензия, макросомия плода и СЗРП. Но в большинстве работ группы исследований составляют беременные с нормальным гликемическим профилем. Несомненно, изучение экспрессии PlGF у

женщин с различными типами сахарного диабета, является актуальной задачей.

1.3. Роль лептина (LEP) в патогенезе осложнений беременности

Помимо сосудистых факторов, интересно рассмотреть и биомаркеры, регулирующие энергетический обмен в плаценте. Основным представителем этой группы является лептин. В настоящее время лептин считается важной сигнальной молекулой репродуктивной системы, поскольку он регулирует выработку гонадотропинов, образование и имплантацию бластоцисты, нормальную плацентацию, а также фетоплацентарное сообщение. Лептин является пептидным гормоном, секретируемым главным образом жировой тканью, а плацента является вторым основным источником секреции данного гормона [63].

Уровень циркулирующего лептина отражает объем жировой ткани, а также изменяется в зависимости от состояния питания [64]. Кроме того, лептин считается плеiotропным гормоном, который регулирует не только массу тела, но и многие другие функции, включая сосудистую функцию, рост костей и хрящей, иммунную систему и системный воспалительный ответ, а также нормальную физиологию репродуктивной системы человека [65]. Наблюдения о том, что человек и грызуны с врожденным дефицитом лептина являются стерильными, и что анорексия и ожирение изменяют начало полового созревания в противоположных направлениях, привели ученых к мысли, что лептин является важным звеном в нормальном поддержании репродуктивной функции [66].

Лептин опосредует свои эффекты, связываясь с рецепторами лептина (LEPR), экспрессируемыми в головном мозге и периферических тканях [64]. LEPR активно экспрессируется гипоталамусе, участвуя в контроле аппетита, а также регулируя

энергетический гомеостаз и нейроэндокринную функцию [67]. Кроме того, лептин оказывает прямое влияние на многие типы клеток на периферии. LEPR экспрессируется в легких, почках, адипоцитах, эндотелиальных клетках, клетках крови, желудка, мышц, печени, островках поджелудочной железы, остеобластах, эндометрии, плаценте и пуповине [64]. Дефицит LEP или LEPR не только вызывает тяжелое ожирение, но также и нарушения гемопоэза, иммунитета, ангиогенеза, образования костной ткани, регулирования кровяного давления и репродукции. Мутации в гене лептина как у человека, так и мышей приводят к бесплодию или значительной репродуктивной дисфункции [68]. Лептин необходим для высвобождения гонадотропин-рилизинг-гормона из гипофиза, и, как следствие, у самок мышей с дефицитом лептина отмечается дефицит эстрогенов [69].

Таким образом, лептин может работать в качестве метаболического регулятора между поступлением питательных веществ и их использованием в организме, особенно в период беременности, требующей больших энергетических затрат. Другим важным доказательством связи лептина с репродуктивной способностью является активная экспрессия данного адипокина плацентой [66].

Циркулирующие уровни лептина значительно повышаются во время беременности и снижаются после рождения, что свидетельствует о важной роли лептина во время гестационного процесса. В настоящее время лептин считается важным регулятором таких важных процессов как: имплантация и плацентация, формирование плода. Было показано, что лептин индуцирует пролиферативную активность в плаценте с помощью активации митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК). Таким образом, лептин стимулирует синтез белка путем активации механизма трансляции в трофобластических клетках. К тому

же лептин действует через Янус-киназы, чья активность коррелирует со степенью инвазии трофобласта [70].

Одной из важнейших функций плаценты является предотвращение отторжения эмбриона материнской иммунной системой для обеспечения его правильного развития [71]. Чтобы обеспечить нормальную беременность, требуются мощные иммуномодулирующие механизмы для предотвращения отторжения трофобласта аллореактивными лимфоцитами и натуральными киллерами (NK), присутствующими в материнской крови и децидуальной ткани. Было показано, что лептин регулирует активность таких воспалительных медиаторов как интерлейкин-1 β (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли α (TNF α). Недавно было обнаружено, что лептин индуцирует экспрессию лейкоцитарного антигена G (HLA-G) в плаценте, который обладает мощным иммуносупрессивным действием, способствующим апоптозу активированных CD8 + T-лимфоцитов, и образованию антигенпрезентирующих клеток и предотвращению цитотоксичности, опосредованной NK-клетками. Таким образом, лептин оказывает двойное иммуномодулирующее действие. Провоспалительное действие лептина может иметь значительное влияние в развитии различных патологий, связанных с беременностью, таких как ГСД и преэклампсия, которые характеризуются повышенной экспрессией лептина. В этом смысле, плацентарный лептин может способствовать увеличению циркулирующих уровней провоспалительных медиаторов, которые проявляются при этих заболеваниях беременности, тогда как успешная беременность связана с подавлением внутриматочных провоспалительных цитокинов [72].

Было обнаружено, что экспрессия лептина и его рецептора увеличивается в плаценте при ГСД [72]. В связи с этим, лептин был предложен в качестве биохимического предиктора данного

заболевания в первом триместре [63]. При этом, повышение уровня лептина в пуповинной крови может объяснить, почему новорожденные от матерей с ГСД, имеют повышенный риск ожирения в дальнейшей жизни. Сравнение профиля экспрессии лептина при нормальной и диабетической беременностях показывает, что повышенный синтез лептина при ГСД коррелирует с более высокой продукцией провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF α , вызывая хроническую воспаление, которое, в свою очередь, увеличивает выработку лептина.

Экспрессия лептина увеличивается в плаценте при ПЭ, что подтверждает связь между этими двумя состояниями [73]. Было показано, что концентрация лептина выше при поздней ПЭ, тогда как при ранней преэклампсии экспрессия этого фактора повышается незначительно [73]. Важно заметить, что уровни лептина в сыворотке крови повышены даже до клинического начала заболевания, что указывает на возможную прогностическую ценность оценки содержания этого гормона [74]. Поскольку лептин является мощным ангиогенным фактором, то повышение экспрессии плацентарного лептина может увеличить кровоснабжение плаценты за счет неоваскуляризации. Кроме того, лептин участвует в регуляции переносчиков питательных веществ в плаценте, что позволяет предположить, что гиперлептинемия при ПЭ является компенсаторным ответом, позволяющим увеличить доставку питательных веществ в условиях ишемии плаценты.

С другой стороны, существует ряд мнений, что уровни лептина в сыворотке крови не связаны с преэклампсией, и роль лептина в патофизиологии этого осложнения следует оценивать критически [75]. Doster Y. и др. также говорят о том, что роль лептина при ПЭ следует оценивать осторожно, так как они в своем исследовании не обнаружили достоверной связи уровней лептина с данной патологией [76].

Разнообразные исследования продемонстрировали более низкие уровни циркулирующего лептина у новорожденных с ЗВУР при рождении из-за уменьшения жировой массы и / или более низкой выработкой лептина плацентой. Это позволяет предположить, что данный адипокин является важным фактором роста, регулирующим внутриутробное развитие плода [77]. Интересно исследование Briana DD и др., где они оценивают уровень лептина у более взрослых детей, родившихся с ЗВУР, и сравнивают эти данные с экспрессией лептина у детей без ЗВУР в анамнезе. У первой группы отмечалось повышение уровня LEP в крови, по сравнению с группой контроля. Это указывает на адаптивную резистентность к лептину и дисфункцию адипоцитов, что является фактором риска для развития СД и ожирения в дальнейшем. Однако в других исследованиях сообщалось, что концентрации лептина в материнской сыворотке были значительно выше у женщин, чья беременность была осложнена развитием ограничения роста плода. Одновременно было высказано предположение, что плацентарная недостаточность связана с увеличением выработки плацентарного лептина [78]. Также существуют исследования, в которых сообщается, что уровни лептина в пуповинной крови существенно не отличались при развитии ЗВУР по сравнению с нормальной беременностью [79]. Эти данные свидетельствуют о том, что связь между экспрессией лептина и развитием ЗВУР является спорной и требует дальнейших исследований.

Таким образом, плацентарный лептин является важным гормоном, который регулирует функции плаценты аутокринным и паракринным способом. Лептин, по-видимому, играет решающую роль на первых этапах беременности, поскольку он модулирует критические процессы, такие как пролиферация, синтез белка, инвазия и апоптоз в клетках плаценты. Кроме того, нарушение регуляции экспрессии лептина коррелирует с патогенезом различных расстройств, связанных

со здоровьем женщины и беременностью, включая гестационный сахарный диабет, преэклампсию и ограничение внутриутробного развития. Но исследования относительно связи лептина с данными патологиями зачастую носят противоречивый характер, что определяет актуальность изучения данной проблемы и проведения качественных исследований.

1.4. Роль фактора индуцируемого гипоксией (HIF-1) в патогенезе осложнений беременности

HIF – факторы, индуцируемые гипоксией - представляют собой семейство основных транскрипционных факторов Helix-Loop-Helix, которые опосредуют ответ на изменения клеточного кислорода. HIF-1 - гетеродимер, состоящий из субъединицы HIF-1 α , связанной с арил-углеводородным ядерным транслокатором (ARNT), который также известен как HIF-1 β [80]. HIF опосредуют экспрессию широкого ряда генов, которые играют критическую роль в эритропоэзе, ангиогенезе, транспорте глюкозы и гликолизе [80]. У млекопитающих субъединицы HIF- α кодируют три гена. Экспрессия HIF-1 α является повсеместной, тогда как экспрессия HIF-2 α [81] и HIF-3 α [82] более ограничены, что указывает на основную роль HIF-1 в гомеостазе, тогда как HIF-2 и HIF-3 могут играть более специализированные роли. Активная форма HIF представляет собой гетеродимер, состоящий из субъединицы α , которая чувствительна к кислороду и быстро разлагается и инактивируется при нормоксии, и конститутивно стабильной субъединицы β [83][84]. Стабильность субъединицы HIF- α регулируется кислород-зависимым пролил-4гидроксилированием, катализируемым HIF-пролил-4-гидроксилазами (PHD) [85]. Было идентифицировано три изоформы PHD: PHD-1, -2 и -3. В нормальных условиях PHD катализирует 4-гидроксилирование HIF, направляя его на полиубиквитинирование и

протеосомную деградацию, опосредованную белком фон Гиппеля-Линдау (VHL) [86]. Однако, в условиях гипоксии активность pVHL ингибируется, что позволяет HIF накапливаться и транслоцироваться в ядро, где он способствует экспрессии генов мишеней, чувствительных к гипоксии [86]. Кроме того, стабильность HIF- α регулируется аспарагинилгидроксилированием, которое ингибирует взаимодействие HIF-1 α с различными ко-активаторами, такими как p300 / CBP, что приводит к инактивации фактора [85],[87]. Во время гипоксии активность пролил- и аспарагинилгидроксилаз, которая зависит от кислорода, заметно снижается. Накапливающийся HIF-1 α в сочетании с HIF-1 β образует гетеродимер HIF-1, который связывается с гипоксия-чувствительными элементами (HRE) различных генов, активируя их транскрипцию (Приложение. Рис.10).

HIF способны функционировать на всех этапах нормальной и патологической дифференцировки, роста и функционирования плаценты; в течение первого триместра (физиологически низкий уровень кислорода), во время поздней беременности (когда имеется достаточное количество крови и кислорода в плаценте), и при патологических беременностях, осложненных плацентарной гипоксией/ишемией. Во время нормальной беременности HIF могут реагировать на сложные изменения кислорода, гормонов, цитокинов и факторов роста, чтобы регулировать инвазию, дифференцировку, транспорт и васкуляризацию плаценты. В постоянно меняющейся среде, создаваемой во время беременности, факторы индуцируемые гипоксией выступают в качестве ключевых медиаторов развития и функционирования плаценты и, таким образом, могут вносить важный вклад как в нормальные, так и в неблагоприятные исходы беременности [88]. На сегодняшний день, широко обсуждается влияние HIF на развитие таких осложнений беременности, как преэклампсия (ПЭ) [89] и задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) [90]. Крупных

исследований по поводу влияния HIF на течение беременности, осложненной сахарным диабетом, мы не обнаружили. Единственная публикация, в которой освящается вопрос, участвует ли гипоксией-индуцированный фактор-1 α (HIF-1 α) в регуляции плацентарных ангиогенных факторов в условиях высокого содержания глюкозы *invitro*. Экспрессия HIF-1 α , а также других факторов, таких как sFlt-1, PlGF и VEGF, была значительно выше в группе с высоким уровнем глюкозы по сравнению с контрольной группой. Исследователи сделали вывод, что содержание глюкозы влияло на экспрессию ангиогенных факторов в клетках хориокарциномы через HIF-1 α , что свидетельствует об их участии в патогенезе ПЭ [91]. Результаты Hua-PingLi и коллег доказали, что диета с высоким содержанием жиров у мышей, имитирующая модель сахарного диабета у беременных, индуцирует HIF-1 α не только на уровне мРНК, но и на уровне белка. HIF-1 α и низкое кислородное напряжение важно на ранних сроках беременности, включая регуляцию ангиогенеза, миграцию / инвазию трофобласта и клеточный метаболизм, но на поздних сроках плаценты это ведет к осложнениям беременности. Было доказано, что плаценты при ГСД находятся в состоянии более сильного окислительного стресса и более выраженной гипоксии [92]. Также исследователи показали, что существует тесная связь между HIF-1 α и NF- κ B (сигнальный путь, играющий важную роль в воспалительном ответе) во время гипоксии, что приводит к усилению регуляции воспалительных модуляторов, таких как цикло-оксигеназа-2 (ЦОГ-2), TNF- α , IL-6. Авторы предположили, что секреция воспалительных факторов в плаценте, индуцированная диетой с высоким содержанием жиров, может дополнительно усиливать экспрессию HIF-1 α и активировать сигналы NF κ B, что, в свою очередь, увеличивает выработку воспалительных факторов и формирует положительную обратную связь [92]. Надо

заметить, что разные исследования говорят о повышении разных субъединиц HIF.

Наибольшее количество публикацией связано с уровнем HIF-1 α . Доказано, что повышенные уровни плацентарного HIF-1 α после первого триместра связаны с развитием преэклампсии у беременных [93],[94],[95],[96]. Длительная экспрессия трофобластспецифического SA-Hif-1 α приводит к ограничению роста плода [90]. А в исследованиях WeiLiu и коллег уровень HIF-2 α в группе преэклампсии был значительно выше, чем у контрольной группы. Тем не менее, уровни белка HIF-1 α не показали значимой разницы между этими двумя группами. Исследователи также проанализировали корреляцию между HIF-2 α и клиническими проявлениями. HIF-2 α коррелировал как с ранним началом преэклампсии, так и с преждевременными родами. Взаимосвязь между временем начала преэклампсии и уровнем HIF-2 α была получена в виде отрицательной корреляции [97]. Роль гипоксии и гипоксии-индуцируемого фактора-1-альфа в патогенезе преэклампсии сегодня широко обсуждается. Первое доказательство, устанавливающее роль HIF-1 α в патогенезе преэклампсии, появилось в работе Caniggia и др. Эти авторы продемонстрировали, что HIF-1 α высоко экспрессируется в среде с низким содержанием кислорода в плаценте на ранних сроках беременности и снижается примерно на 9 неделе беременности, когда повышается уровень кислорода в плаценте [10]. В другой работе Caniggia и др. [98] показали, что экспрессия плацентой TGF- β 3 параллельна экспрессии HIF-1 α , причем оба фактора повышены в среде с низким содержанием кислорода на ранних сроках беременности. Кроме того, они сообщили, что TGF- β 3 ингибирует дифференцировку и инвазию трофобласта ткани плаценты, что характерно для преэклампсии [98]. В эксперименте [10], эти же авторы использовали олигонуклеотиды для ингибирования HIF-1 α в клетках трофобласта плаценты. Это привело к подавлению TGF- β 3,

восстановлению дифференцировки и инвазивных способностей трофобласта. Это позволило предположить роль HIF-1 α в ингибировании инвазии трофобласта, ключевого момента в патогенезе преэклампсии. Кроме того, нарушение инвазии трофобласта и последующая гипоксия плаценты могут, в свою очередь, способствовать дальнейшей выработки HIF-1 α , создавая порочный круг. Впоследствии эта же научная группа показала, что экспрессия HIF-1 α повышена в плацентах у женщин с преэклампсией [99],[100]. В последних исследованиях показано, что экспрессия HIF-1 α РНК в материнской плазме повышалась у беременных с преэклампсией и ЗВУР [101]. Также наблюдалось и повышение уровня белка HIF в плаценте при ПЭ [102], [103]. Еще одно доказательство, связывающее гипоксию и HIF-1 α с патогенезом преэклампсии, получено в исследованиях женщин, проживающих в условиях высокогорья. У этих женщин риск развития преэклампсии повышен в 3-4 раза [104], а экспрессия HIF-1 α значительна [105]. GayatriRath и др. в своем исследовании установили, что экспрессия HIF-1 α в плаценте при ПЭ в основном наблюдается в синцитиотрофобласте на поверхности мембраны, и менее в цитоплазме. В то же время, в контрольной группе экспрессия данного маркера наблюдалась больше в цитоплазме. Таким образом, существует возможность значительного перемещения HIF-1 α из цитоплазмы в ядро, что приводит к высокому окислительному стрессу, преобладающему при преэклампсии [106].

В последнее время накапливаются новые данные о том, что HIF-1 α является связующим звеном между плацентарной гипоксией и выделением других медиаторов преэклампсии. Было показано, что HIF-1 α индуцирует синтез эндоглина [44]. С помощью аденовируса, экспрессирующего конститутивно активный и стабилизированный HIF-1 α , было зарегистрировано повышение уровня sFLT-1 и sENG в кровяном русле мышей [44]. Примечательно, что у беременных мышей

развились характерные преэкламптические проявления, включая гипертонию, протеинурию, гломерулярный эндотелиоз, ВУПР и HELLP-подобный синдром [44]. Таким образом, эти данные убедительно свидетельствуют о том, что HIF-1 α является молекулой, участвующей в патогенезе преэклампсии, приводящей к усилению ангиогенного фактора в условиях гипоксии плаценты. Исследования экспрессии лептина, его рецепторов и HIF-1 α во время беременности в плацентарной ткани и сыворотке еще совсем недавно были ограничены из-за трудностей с получением образца, содержащего области спиральной артерии [107]. Интересно, что ни одно из предыдущих исследований не исследовало экспрессию этих факторов в плацентарном русле женщин с ПЭ [108],[103]. Изучение связи между экспрессией лептина, изоформ рецептора лептина и HIF-1 α в плацентарном русле беременных женщин с и без преэклампсии также выявило закономерность между экспрессией этих факторов и патогенезе ПЭ [107]. В работах было показано, что индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1) функционирует и как медиатор экспрессии лептина [109]. В условиях гипоксии HIF-1, состоящий из гетеродимерного комплекса HIF1 α / HIF-1 β , увеличивает экспрессию лептина через HIF-1 α [109]. Более ранние сообщения также продемонстрировали связь между гипоксией, HIF-1 и лептином при ПЭ [110]. Помимо эндотелина-1 и ангиогенных факторов sFLT-1 и sENG при преэклампсии HIF-1 α регулирует и некоторые другие факторы: уротензин-II, мощный вазоконстриктор и ангиогенный агент, урокортин-2 и урокортин-3 пептиды, гомологичные кортикотропин-релизинг-фактору. Таким образом, объем HIF-1 α -индуцированной молекулярной дисрегуляции при преэклампсии, по-видимому, шире, чем просто усиление ангиогенного фактора. Поэтому дальнейшие исследования должны быть направлены на выявление других HIF-1 α -индуцированных молекул, регуляция которых нарушается при

преэклампсии, и на определение их потенциальной роли в этом заболевании.

Многочисленные исследования показали, что HIF-1 α может индуцироваться различными типами клеток, и быть не связанным с процессами гипоксии [88]. Например, исследования клеток гладкой мускулатуры сосудов показали, что ангиотензин II (Ang II) стимулирует продукцию HIF1 α за счет транскрипционной активации протеин-киназы C, экспрессии гена HIF-1 α и механизма, зависящего от активных форм кислорода, что приводит к усилению трансляции мРНК HIF-1 α [111], [112]. В этом случае Ang II индуцирует белок HIF-1 α , что приводит к увеличению экспрессии гена фактора роста эндотелия сосудов. Другие исследования показали, что Ang II индуцирует продукцию мРНК HIF-1 α в клетках почечных клубочков [113]. Женщины с ПЭ имеют аутоантитела (AT 1 -AA), которые имитируют действие Ang II и активируют основной рецептор ангиотензина AT 1 R. Эти патогенные аутоантитела могут служить независимыми от гипоксии факторами, приводящими к повышенной продукции HIF-1 α , наблюдаемой в плацентах женщин с ПЭ. Iriyama T и др. показали, что мРНК Hif-1 α и белок HIF-1 α были повышены в плацентах беременных мышей, которым вводили агонистическое аутоантитело к рецептору ангиотензина II типа I, патогенный фактор при преэклампсии. Блокирование плацентарной мРНК Hif-1 α с помощью специфической siRNA значительно ослабляет характерные признаки преэклампсии, индуцированной агонистическим аутоантителом к рецептору ангиотензина II типа I у беременных мышей, включая гипертензию, протеинурию, повреждение почек, нарушение плацентарной сосудистой системы и повышенную fms-подобную тирозинкиназу-1 [114]. В похожем исследовании Wenzel и др. показали, что введение AT1-AA вместе с ангиотензином-II приводило к проявлениям преэклампсии у беременных крыс наряду с повышенной плацентарной

экспрессией HIF-1 α , предполагая, что AT1-AA может косвенно влиять на HIF-1 α путем увеличения чувствительность тканей к ангиотензину-II [93]. На сегодняшний день научные поиски направлены на определение изменений в экспрессии тех или иных факторов в ткани плацентарного русла и их взаимосвязи между собой. Несмотря на доказанное мнение о том, что патофизиологические изменения ткани плаценты вовлечены в патогенез ПЭ, исследований по дальнейшему пониманию причин данной патологии на плацентарном уровне не так много. Возможно, это связано с трудностями получения образцов плаценты, содержащих области спиральной артерии. Но имеющиеся исследования показали, что женщины с ПЭ характеризуются устойчиво повышенными уровнями HIF (HIF-1 α) в плаценте, которые способствуют усиленной транскрипции генов, кодирующих растворимый эндоглин (sENG), лептин (LEP) и множество других факторов, которые вовлечены в патогенез преэклампсии[88],[115]. Однако молекулярная основа, лежащая в основе длительного повышенного плацентарного HIF-1 α при преэклампсии, и патологическая роль длительного повышенного HIF-1 α при данной патологии в основном неизвестны. Удивительно, но исследований, посвященных оценке плацентарной экспрессии HIF-1 α при сахарном диабете практически отсутствуют.

Глава 2. Материалы и методы

2.1. Материалы исследования

Работа была проведена на базе Научно-Исследовательского Института Акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта в период с 2019 по 2020 годы. Вид исследования – ретроспективное когортное, по степени охвата исследование – не сплошное.

В исследовании участвовали беременные с различными типами СД, родоразрешенные в условиях ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» за последние 2 года.

Критерии включения:

- Наличие сахарного диабета;
- Одноплодная беременность;
- Согласие пациента на участие в программе исследования.

Критерии исключения:

- Заболевания, определяющие симптоматический диабет: тиреотоксикоз, гиперандренокортицизм, соматотропинома, феохромоцитома;
- Тяжелая соматическая патология;
- Онкологические заболевания;
- Многоплодная беременность;
- Отказ пациента от участия в программе исследования.

Дизайн исследования

В исследование были включены 140 плацент от женщин, которые составили следующие группы и подгруппы сравнения:

1. СД 1 типа - 40:

1а – 20 женщин, которые не планировали беременность - НБ ($HbA1c > 6,5\%$ до зачатия и в 1 триместре, прегравидарная подготовка не была проведена);

1б – 20 женщин, которые планировали беременность - ПБ ($HbA1c < 6,5\%$ до зачатия и в 1 триместре; была проведена прегравидарная подготовка).

2. СД 2 типа - 35:

2а -15 женщин, которые получали диетотерапию во время беременности;

2б - 20 женщин, которые получали инсулинотерапию во время беременности.

3. ГСД - 40:

3а - 20 женщин, которые получали диетотерапию во время беременности;

36 - 20 женщин, которые получали инсулинотерапию во время беременности.

4. Группа контроля: 15 – без нарушений углеводного обмена и осложнений беременности.

5. Преэклампсия: 10 женщин с умеренной и тяжелой ПЭ без СД.

При иммуногистохимическом анализе было исследовано 124 плаценты от женщин, составляющих следующие группы:

1. **СД 1 типа** – 40 женщин, из которых 20 – с незапланированной беременностью (НБ), 20 – с запланированной беременностью (ПБ);
2. **СД 2 типа** – 31 женщина, из которых 11 - СД (д), 20 - СД (и);
3. **ГСД** – 23 женщины, из которых 14 - ГСД (д), 19- ГСД (и);
4. **Группа контроля:** 10 женщин (практически здоровые беременные);
5. **Преэклампсия:** 10 женщин с умеренной и тяжелой ПЭ без СД.

2.2. Методы исследования:

- 1) Клинико-анамнестический;
- 2) Гистологическое и иммуногистохимическое исследование плацент;
- 3) Статистическая обработка полученных результатов.

В соответствии с поставленными задачами в исследование включено 140 беременных женщин, которые родили в ФГБНУ «НИИАГ им Д.О. Отта».

Всем беременным женщинам проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ; проба на толерантность к глюкозе - ПТГ) с 75 граммами глюкозы в 24-28 недель. Для диагностики ГСД использовали критерии международной ассоциации по изучению диабета во время беременности (IASGD, 2012) по уровню венозной крови: - натощак – 5,1 ммоль/л; - через 1 час после ПГТТ – 10,0 ммоль/л; - через 2 часа после ПГТТ

– 8,5 ммоль/л. Диагноз ГСД устанавливался при аномальном значении любой одной точки совместно с врачами эндокринологами центра «Сахарный диабет и беременность».

Уровень гликемии определялся при помощи анализатора BIOSEN C-line. BIOSEN C-line предназначен для количественного определения глюкозы и лактата в цельной крови, плазме и сыворотке человека. Проба отбирается в капилляр, который помещается в пробирку, заполненную гемолизирующим буфером, и затем измеряется прибором.

Уровень гликозилированного гемоглобина определяли при помощи анализатора Bio-Rad D-10 совместно с сотрудниками эндокринологической лаборатории. Анализатор предназначен для определения процентного содержания гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и других фракций гемоглобина (Hb A2 и Hb F и пр). В основе работы прибора лежит референсный метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), который является «золотым стандартом» в количественном определении HbA1c. Прибор позволяет определять стабильную и лабильную фракции HbA1c, а также HbF (фетальный гемоглобин) и HbS (гемоглобин при серповидно-клеточной анемии). Прибор протестирован и сертифицирован в соответствии NGSP (Национальная Программа Стандартизации Гликозилированного гемоглобина). Результаты исследований представляются в виде распечатки с хроматограммой и сообщением, идентифицирующим все обнаруженные пики и относительный процент каждого пика. Результаты определения уровня фракции HbA1C представлены отдельной строкой. Возможно исследование как венозной, так и капиллярной крови, а также транспортировка образцов для проведения централизованных исследований.

Индекс массы тела (индекс Кетле) оценивали по критериям ВОЗ (1997).

Гистологические методы

Кусочки плаценты объемом 1 см³ вырезались колонками через все слои в центральной, парацентральной и периферической части

плаценты. Далее материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине (pH7.2), обезвоживали с помощью автоматической станции проводки материала Leica TP1020 и заливали в парафин. Для морфологического изучения срезы окрашивали гематоксилином-эозином по стандартной методике.

Иммуногистохимические методы

Парафиновые срезы толщиной 4-6мкм помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma). Для иммуногистохимического исследования использовали первичные моноклональные антитела ABCAM к LEP, ENG, PIGF и HIF-1 α . В качестве вторых антител использовали реагент из универсального набора DAKO En Vision™+ System - вторичные антитела конъюгированные с полимером маркированным пероксидазой (HRP). Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса DAB+ состоящего из хромогена (диаминобензидин) и субстратного буфера.

Морфометрическое исследование проводили с использованием микроскопа Nikon Eclipse 400, персонального компьютера и программного обеспечения «Видеотест-Морфология 5.2» Фотосъемку производили на увеличении 400 \times (окуляр 10 \times , объектив 40 \times), с полным закрытием апертурной диафрагмы, при поднятом конденсоре, в режиме Photo, время экспозиции 1/20 с, чувствительность камеры – максимальная, размер изображения 1280 \times 1024 пикселей, графический формат изображения JPEG (normal). Из фотосъемки исключались поля зрения, содержащие дефекты ткани, дефекты окрашивания и артефакты.

В каждом случае анализировали 5 полей зрения при увеличении \times 400. Оптическую плотность экспрессии исследуемой экспрессии измеряли в условных единицах. Площадь экспрессии (отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками к общей площади клеток в поле зрения) измеряли в %.

Статистический анализ

Для определения статистической значимости различий между количественными параметрами нормально распределенных данных исследуемых групп использовался дисперсионный анализ ANOVA и критерий Фишера (LSD). При непараметрическом распределении данных использовался критерий Краскела – Уоллиса, медианный тест, и метод Данна. Статистическая обработка качественных признаков проводилась с применением критерия - χ^2 . (хи квадрат). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента Пирсона при нормально распределенных данных, и Спирмена при непараметрическом распределении признаков. Гипотезу о равенстве средних значений в исследуемых группах отвергали при уровне значимости p (значение вероятности) $<0,05$.

Глава 3. Результаты исследования

3.1. Общая характеристика исследуемых женщин

В соответствии с поставленными задачами в исследование включено 5 групп сравнения:

- СД 1 типа – 40 женщин, из которых
20 – с незапланированной беременностью (НБ),
20 – с запланированной беременностью (ПБ);
- СД 2 типа – 35 женщины, из которых 15 - СД (д), 20 - СД (и);
- ГСД – 40 женщины, из которых 20 - ГСД (д), 20- ГСД (и);
- Группа контроля: 15 женщин (практически здоровые беременные);
- Преэклампсия: 10 женщин с умеренной и тяжелой ПЭ без СД.

Средний возраст исследуемых беременных различался: наибольший был в группе 3б у беременных с ГСД на инсулинотерапии-34,45лет (95%ДИ 32,17 – 36,73), а наименьший в группе беременных с СД 1 типа с запланированной беременностью - 28,7 лет (95% ДИ 26,5 – 30,85) ($p < 0,01$) (Таблица 2).

Таблица 2. Клиническая характеристика обследованных групп по возрасту.

Варианты	Группы исследования	Подгруппы	Среднее значение	Доверительный интервал (ДИ)		
				- 95%	+ 95 %	
Возраст, лет	СД 1 типа	НБ	29,7	27,6	31,8	
		ПБ	28,7	26,5	30,85	
	СД 2 типа	СД (д)	33,4	31,1	35,6	
		СД (и)	33,9	31,6	36,12	
	ГСД	СД (д)	30,9	28,4	33,4	
		СД (и)	34,45	32,17	36,73	
	Группа контроля		28,93	26,32	31,5	
	Преэклампсия		31,5	29,0	33,9	
	$p = 0,01$ $F = 4,84$					

При исследовании паритета родов установлено, что беременные с СД 1 типа как с запланированной, так и с незапланированной беременностью чаще были первородящими. Та же тенденция отмечается в группе контроля и преэклампсии. Напротив, у беременных с СД 2 типа и ГСД независимо от типа терапии (диета или инсулин) чаще встречаются повторные роды (Таблица 3).

Таблица 3. Клиническая характеристика обследованных групп по паритету родов.

Паритет родов		СД 1 типа		СД 2 типа		ГСД		Группа контроля	Преэклампсия
		НБ	ПБ	СД (д)	СД (и)	ГСД (д)	ГСД (и)		
Первые роды	n	13	13	6	8	8	7	6	7
	%	6565	65	40	40	40	35	60	70
$p=0,38$ $\chi^2=7,46$									
Повторные роды	n	7	7	9	12	12	13	4	3
	%	3535	35	60	60	60	65	40	30
$p=0,24$ $\chi^2=9,1$									

При оценке ИМТ наибольшие значения наблюдались у беременных с сахарным диабетом 2 типа на инсулинотерапии – 29,6 кг/м² (95% ДИ 26,7 – 32,4), а наименьшие у пациенток контрольной группы – 22,2 кг/м² (95% ДИ 21,4 – 23,1) ($p < 0,001$). Следует отметить, что высокие значения ИМТ приходятся на группу беременных с гестационным сахарным диабетом на инсулинотерапии, и с сахарным диабетом 2 типа на диете - 28,8 кг/м²(95% ДИ 27,0 – 30,0) (Таблица 4).

Таблица 4. ИМТ по Кетле у беременных обследованных групп.

Варианты	Группы исследования	Подгруппы	Среднее значение	Доверительный интервал (ДИ)	
				- 95%	+ 95 %
ИМТ, кг/м ²	СД 1 типа	НБ	24,3	23,0	25,7
		ПБ	23,2	21,6	24,7
	СД 2 типа	СД (д)	28,8	27,0	30,0

		СД (и)	29,6	26,7	32,4
	ГСД	ГСД (д)	26,3	24,8	27,8
		ГСД (и)	28,8	27,0	30,0
	Группа контроля		22,2	21,4	23,1
	Преэклампсия		25,7	23,0	28,4
$p = 0,001$ $F = 8,82$					

Таким образом, для группы 2 (женщины с СД 2 типа) независимо от типа коррекции заболевания и группы 3б (женщины с ГСД на инсулинотерапии) характерна избыточная масса тела, что еще раз подтверждает связь между избыточной массой тела и развитием СД 2 типа и ГСД. Из 140 включенных в исследование женщин у 136 из них беременность была спонтанной. У 4 женщин беременность наступила в результате процедуры ЭКО (2 женщины - из группы с преэклампсией и 2 - с гестационным сахарным диабетом на инсулинотерапии).

Изучение уровня гликированного гемоглобина в первом триместре показало, что значительное превышение порогового значения HbA1c было характерно для пациенток с СД 1 типа с незапланированной беременностью и составило в среднем- 7,8% (95% ДИ 7,1–8,5). На фоне проводимой терапии углеводных нарушений показатели HbA1c у беременных этой групп постепенно снижались, но к моменту родоразрешения так и не достигли целевых значений: 7,8%, 7,2%, 6,6%. Для пациенток с СД 1 типа с запланированной беременностью средний уровень HbA1c в первом триместре был равен 6,5% (95% ДИ 6,2–6,8) и уже ко второму триместру достиг целевых значений: 6,5%, 6,3%, 6,2%. Самые низкие уровни гликированного гемоглобина во всех триместрах (не считая группы контроля) были характерны для пациенток с СД 2 типа на диетотерапии.

Группа женщин с СД 2 типа на инсулине показала повышенный уровень HbA1c в первом триместре 6,8% (95% ДИ 6,4-7,3), к третьему триместру группа достигла целевых значений 6,8%, 6,5%, 5,9%. Уровень гликированного гемоглобина для ГСД, измеренный в третьем триместре, был на уровне целевых значений. В контрольной группе уровень гликированного гемоглобина также был измерен только в третьем триместре, среднее значение данного показателя составило - 4,8% (95% ДИ 4,3–5,1) (Таблица 5).

Таблица 5. Уровень HbA1c у беременных обследованных групп

Варианты		СД 1 типа		СД 2 типа		ГСД		Контрольная группа
		НБ	ПБ	СД (д)	СД (и)	ГСД (д)	ГСД (и)	
HbA1c в первом триместре, среднее значение, %		7,8	6,5	6,0	6,8			
Доверительный интервал	- 95%	7,1	6,2	5,7	6,4			
	+95%	8,5	6,8	6,3	7,3			
F= 8,2 p= 0,0001								
HbA1c во втором триместре, среднее значение, %		7,2	6,3	5,8	6,5			
Доверительный интервал	- 95%	6,7	6,1	5,1	6,0			
	+ 95%	7,8	6,6	6,4	7,1			
F= 5,57 p= 0,003								
HbA1c в третьем триместре, среднее значение, %		6,6	6,2	5,4	5,9	5,3	5,8	4,8
Доверительный интервал	- 95%	6,1	5,8	5,2	5,2	5,0	5,3	4,3

	+ 95%	7,1	6,6	5,7	6,5	5,7	6,3	5,1
$F= 7,88$ $p= 0,0001$								

Известно, что для сахарного диабета характерно поражение органов - мишеней. Диабетическая васкулопатия наблюдалась у 75% женщин с СД 1 типа с незапланированной беременностью, и у 65% беременных – с прегравидарной подготовкой. Значительно реже данная патология встречалась у пациенток группы 2. Доля васкулопатий у беременных с СД 2 типа на инсулине составила 30%, среди женщин с 2 типом СД на диетотерапии патология не обнаружена. Диабетическая нефропатия выявлена только в группе СД 1 типа: для каждой третьей женщины (35%) в группе без прегравидарной подготовки, и для каждой четвертой (25%) с запланированной беременностью было характерно данное осложнение (Таблица 6).

Таблица 6. Характер диабетических осложнений у женщин исследуемых групп

Варианты		СД 1 типа		СД 2 типа	
		НБ	ПБ	СД (д)	СД (и)
Диабетическая васкулопатия	n	15	13	0	6
	%	75	65		30
Диабетическая нефропатия	n	7	5	0	0
	%	35	25		

3.2. Осложнения настоящей беременности у женщин обследованных групп

У беременных с СД достоверно чаще развивалась гестационная гипертензия. Причем большая доля данной патологии приходилась на

женщин с ГСД и СД 2 типа на инсулинотерапии (35 % и 25%), по сравнению с диетотерапией (15% и 13,3% соответственно).

Помимо гестационной гипертензии, типичным осложнением беременности на фоне диабета, было развитие преэклампсии. Умеренная ПЭ чаще встречалась в группах беременных с СД, находящихся на инсулинотерапии (при ГСД (и) – 20%, при СД (и) – 30 %), чем на диете (при ГСД (д) – 10%, при СД (д) – 20 %) (Таблица 6). Тяжелая преэклампсия развилась у 40% женщин в группе преэклампсии, у 20% женщин группы СД2 типа (и), у 15% женщин в группе незапланированной беременности при СД 1 типа, и у 10% женщин группы ГСД (и). Ранняя преэклампсия развилась у 6 беременных (3 из группы с ПЭ, 1 женщина с незапланированной беременностью с СД 1 типа, 2 пациентки из группы СД 2 типа (и)). Другие случаи преэклампсии относились к поздним (Таблица 7).

Кроме этого, у исследуемых беременных с различными типами сахарного диабета типичным осложнением беременности было развитие макросомии плода. Особенно это было характерно для группы женщин с СД1 типа и ГСД. Роды крупным плодом закончились почти у каждой третьей беременной с СД 1 типа с незапланированной беременностью (30%), и каждой четвертой – с запланированной беременностью (25%). Макросомия выявлялась чаще в группе ГСД на инсулинотерапии, чем при диете: 35% против 20% соответственно. Для контрольной группы развитие данного осложнения было не характерно (Таблица 7).

Таблица 7. Характер осложнений настоящей беременности у женщин обследованных групп

Осложнения	СД 1 типа	СД 2 типа	ГСД	Группа контроля	Преэклампсия
------------	-----------	-----------	-----	-----------------	--------------

		НБ	ПБ	СД (д)	СД (и)	ГСД (д)	Г СД (и)		
Гестационная гипертензия	N	3	4	2	5	3	7	0	-
	%	15	20	13,3	25	15	35		
F = 10,9 p = 0,046									
Умеренная преэклампсия	N	5	6	3	6	2	4	0	6
	%	25	30	20	30	10	20		60
F = 15,7 p = 0,03									
Тяжелая преэклампсия	N	3	0	1	4	0	2	0	4
	%	15		6,7	20		10		40
F = 19,04 p = 0,008									
Ранняя преэклампсия	N	1	0	0	2	0	0	0	3
	%	5			10				30
F = 21,7 p = 0,003									
Поздняя преэклампсия	N	7	6	4	8	2	6	0	7
	%	35	30	26,7	40	10	30		70
F = 19,52 p = 0,007									
Макросомия плода	N	6	5	1	2	4	7	0	-
	%	30	25	6,7	10	20	35		
F = 12,3 p = 0,043									

3.3. Осложнения родов у беременных обследованных групп

Установлено, что у беременных с СД одним из наиболее частых осложнений гестации были преждевременные роды (ПР). До 34 недель ПР произошли у 2 женщин (1- из группы незапланированной беременности с СД 1 типа, 1 - с преэклампсией). На сроке с 34 по 36 неделю были у 4 женщин (2 - с преэклампсией, 1 - из группы незапланированной беременности с СД 1 типа, 1- из группы ГСД (и)). Шесть женщин родили на сроке 36-37 недель (1 – из группы запланированной беременности с СД 1

типа, 3 с СД (и), 1 с ГСД (и), 1 с ПЭ). Таким образом, для женщин с СД 2 типа и ГСД на диете данное осложнение было не характерно. В группе контроля преждевременных родов не было, все дети родились в срок. Поздних выкидышей и очень ранних преждевременных родов (22 – 28 недель) у женщин исследуемых групп не было (Таблица 8).

Таблица 8. Частота преждевременных родов у беременных обследованных групп.

Варианты		СД 1 типа		СД 2 типа		ГСД		Группа контроля	Преэклампсия
		НБ	ПБ	СД (д)	СД (и)	ГСД (д)	Г СД (и)		
< 34 нед	п	1	0	0	0	0	0	0	1
	%	5							10
F= 8,57 p= 0,27									
34-36 нед	п	1	0	0	0	0	1	0	2
	%	5							20
F= 14,4 p= 0,043									
36-37 нед	п	0	1	0	3	0	1	0	1
	%		5		15		5		10
F= 9,57 p= 0,037									

3.4. Характеристика новорожденных у женщин обследованных групп

Всего родилось 140 живых детей, средняя масса которых при рождении различалась: наибольшая была у родильниц с СД 1 типа с незапланированной беременностью - 3800 г. (95% ДИ 3570 – 4029), а

наименьшая у родильниц с преэклампсией - 3238 г. (95% ДИ 3076 - 3399). В целом, больший вес новорожденных был характерен для матерей с СД/ГСД на инсулинотерапии. Такая же тенденция имела место и при оценке ростовых показателей новорожденных детей. (Таблица 9).

Таблица 9. Характеристика массы и роста новорожденных от родильниц обследованных групп

Варианты	Группы исследования		Среднее значение	Доверительный интервал (CI)	
				- 95%	+ 95%
Вес новорожденного, граммы	СД 1 типа	НБ	3800	3570	4029
		ПБ	3729	3542	3915
	СД 2 типа	СД (д)	3437	3130	3745
		СД (и)	3559	3418	3700
	ГСД	ГСД (д)	3600	3397	3802
		ГСД (и)	3690	3375	4020
	Группа контроля		3314	3111	3517
	Преэклампсия		3238	3076	3399
F= 2,4 p= 0,025					
Рост новорожденного, см	СД 1 типа	НБ	52,5	51,7	53,3
		ПБ	52,4	51,5	53,2
	СД 2 типа	СД (д)	51,4	49,9	52,8
		СД (и)	52,3	51,5	53,1
	ГСД	ГСД (д)	51,8	50,8	52,8
		ГСД (и)	52,5	51,3	53,7
	Группа контроля		51,7	50,2	51,8
	Преэклампсия		50,2	48,3	52
F= 1,9 p= 0,073					

СЗРП выявлено у одной женщины из группы ГСД (и) (F=12,3; p = 0,04). Малый для гестационного возраста плод в 5% случаев

наблюдался при СД 1 типа с незапланированной беременностью, на 10% - при СД 2 типа на инсулине. Наиболее часто данная патология встречалась в группе ГСД – у 5% пациенток на диетотерапии и 20% женщин, получающих инсулин (Таблица 10).

Таблица 10. Распределение осложнения малый для гестационного срока вес плода в исследуемых группах.

Патология		СД 1 типа		СД 2 типа		ГСД		Группа контроля
		НБ	ПБ	СД (д)	СД (и)	ГСД (д)	ГСД (и)	
Малый для гестационного срока вес плода	N	1	0	0	2	1	4	0
	%	5			10	5	20	
$F = 10,6$ $p = 0,049$								

3.5. Морфологическая характеристика последов обследованных групп

При гистологическом исследовании плацент, установлено, что у женщин с СД 1 типа с незапланированной беременностью каждая вторая (50%) плацента не соответствовала гестационному сроку. У пациенток группы СД 1 типа с запланированной беременностью сроку не соответствовало 40% плацент. В группе СД 2 типа каждая пятая (20%) на диете, и каждая вторая (50%) на инсулине плацента не соответствовали гестационному сроку. Аналогичная картина наблюдалась и при ГСД: каждая четвертая (25%) на диете, и каждая вторая (55%) плацента на инсулине не соответствовала гестационному сроку. При преэклампсии каждая пятая плацента (20%) не соответствовала по строению своему гестационному сроку (Таблица 11). Все плаценты группы контроля соответствуют гестационному сроку в отличие от других обследуемых групп.

Наиболее часто морфологическое несоответствие строение плацент при различных типах СД и преэклампсии проявлялось диссоциированным созреванием ворсин (30%), и преждевременным созреванием ворсин (14,3%). Менее характерным являлось преобладание склерозированных (11,4%) и промежуточных ворсин (7,9%) (Рисунок 9-12). В группе контроля различные типы незрелости ворсин не встречались.

Таблица 11. Несоответствие плацент гестационному сроку и типы незрелости ворсин

Варианты	Группы исследования	Подгруппы	N	Абс.	Отн. %	
Несоответствие гестационному сроку	СД 1 типа	НБ	20	10	50	
		ПБ	20	8	40	
	СД 2 типа	СД (д)	15	3	20	
		СД (и)	20	10	50	
	ГСД	ГСД (д)	20	5	25	
		ГСД (и)	20	11	55	
	Группа контроля			15	0	0
	Преэклампсия			10	2	20
Всего			140	49	35	
Диссоциированное созревание ворсин	СД 1 типа	НБ	20	4	20	
		ПБ	20	7	35	
	СД 2 типа	СД (д)	15	4	26,7	
		СД (и)	20	7	35	
	ГСД	ГСД (д)	20	5	25	
		ГСД (и)	20	7	35	
	Группа контроля			15	0	0
	Преэклампсия			10	8	80
Всего			140	42	30	
Преждевременное созревание ворсин	СД 1 типа	НБ	20	4	20	
		ПБ	20	4	20	
	СД 2 типа	СД (д)	15	1	6,7	
		СД (и)	20	6	30	
	ГСД	ГСД (д)	20	0	0	
		ГСД (и)	20	3	15	
	Группа контроля			15	0	0
	Преэклампсия			10	2	20
Всего			140	20	14,3	
Преобладание	СД 1 типа	НБ	20	3	15	

склерозированных ворсин		ПБ	20	3	15
	СД 2 типа	СД (д)	15	1	6,7
		СД (и)	20	6	30
	ГСД	ГСД (д)	20	0	0
		ГСД (и)	20	3	15
	Группа контроля		15	0	0
	Преэклампсия		10	0	0
Всего		140	16	11,4	
Преобладание промежуточных ворсин	СД 1 типа	НБ	20	3	15
		ПБ	20	1	5
	СД 2 типа	СД (д)	15	0	0
		СД (и)	20	2	10
	ГСД	ГСД (д)	20	1	5
		ГСД (и)	20	4	20
	Группа контроля		15	0	0
	Преэклампсия		10	0	0
Всего		140	11	7,9	

Исходя из полученных данных, морфологические признаки компенсированной плацентарной недостаточности (ПН) были установлены при исследовании 15,7% плацент, а субкомпенсированной в 11,4% случаев. Признаки декомпенсированная ПН в исследуемых группах выявлены не были. Компенсированная ПН наиболее часто встречалась в группе преэклампсии (40%). В 25% случаев компенсированная ПН выявлена в группе женщин СД 2 типа на инсулине и с СД 1 типа с незапланированной беременностью. При СД 1 типа с запланированной беременностью признаки компенсированной ПН встретились в 20% случаев. В группе ПЭ также чаще встречались признаки субкомпенсированной ПН, которые были выявлены в 60% исследуемых плацент. Также 15% случаев субкомпенсированной ПН были найдены в группах ГСД и СД 2 типа на инсулинотерапии. В группе женщин с СД 1 типа с незапланированной беременностью субкомпенсированная ПН встречалась в 10% исследуемых плацент. Напротив, в группе контроля ПН не выявлена ни в одной плаценте, по отношению к пациентам с диабетом беременных (Таблица 12).

Таблица 12. Характер плацентарной недостаточности в последах
исследуемых групп.

Варианты	Группы	Подгруппы	N	Абс.	Отн, %	
Компенсированная плацентарная недостаточность	СД 1 типа	НБ	20	5	25	
		ПБ	20	4	20	
	СД 2 типа	СД (д)	15	1	6,7	
		СД (и)	20	5	25	
	ГСД	ГСД (д)	20	1	5	
		ГСД (и)	20	2	10	
	Группа контроля			15	0	0
	Преэклампсия			10	4	40
Всего			140	22	15,7	
Субкомпенсированная плацентарная недостаточность	СД 1 типа	НБ	20	2	10	
		ПБ	20	1	5	
	СД 2 типа	СД (д)	15	1	6,7	
		СД (и)	20	3	15	
	ГСД	ГСД (д)	20	0	0	
		ГСД (и)	20	3	15	
	Группа контроля			15	0	0
	Преэклампсия			10	6	60
Всего			140	16	11,4	

3.6. Иммуногистохимическое исследование плацент

3.6.1. Экспрессия sENG и PlGF в ткани плацент у женщин исследуемых групп

С целью уточнения сосудистотропной функции плацентарной ткани нами были изучены ростовые факторы ENG и PlGF в 124 плацентах. Проведенное иммуногистохимическое исследование позволило верифицировать экспрессию ENG в клетках цитотрофобласта плаценты. Наибольшая площадь экспрессии выявлена

в группе преэклампсии - 20,34 % (95% ДИ 7,09 – 22,09), которая была более чем в 2 раза выше, чем в группе контроля – 8,37 % ($p < 0,0001$). Также высокие показатели экспрессии эндоглина были выявлены в группе СД 1 типа с незапланированной беременностью – 16,98% (95% ДИ 15,28 – 18,68), женщин с СД 2 типа и ГСД, получавших инсулин – 14,78% (95% ДИ 13,12 – 16,43) и 15,8%(95%ДИ14,1–17,5) соответственно (Таблица 13, Рисунок 20-24).

Экспрессия плацентарного фактора роста проявлялась в синцитиотрофобласте. Наибольшая площадь экспрессии была характерна для группы контроля – 2,12 % (95% ДИ 1,47 – 2,76), а наименьшая зафиксирована в группе преэклампсии -0,18% (95%ДИ 0,15–0,20). Для групп женщин с СД 2 типа и ГСД, получающих диету, показатели уровня экспрессии были выше по сравнению с теми, кто получал инсулинотерапию: 1,0% (95%ДИ 0,80–1,19) и 1,36% (95%ДИ 1,17–1,55), против 0,45% (95%ДИ 0,33–0,57) и 0,39% (95%ДИ 0,29–0,49) соответственно (Таблица 13, Рисунок 11-22).

Таблица 13. Экспрессия ENG и PlGF в ткани плацент исследуемых групп.

Варианты	Группы исследования	Подгруппы	N	Среднее значение, %	Доверительный интервал	
					- 95%	+ 95%
Площадь экспрессии ENG, %	СД 1 типа	НБ	20	16,98	15,28	18,68
		ПБ	20	13,72	12,8	14,62
	СД 2 типа	СД (д)	11	12,4	11,31	13,48
		СД (и)	20	14,78	13,12	16,43
	ГСД	ГСД (д)	14	11,18	9,99	12,38
		ГСД (и)	19	15,8	14,1	17,5

	Группа контроля		10	8,37	7,09	9,66
	Преэклампсия		10	20,34	18,59	22,09
	$F = 19,012, p < 0,0001$					
Площадь экспрессии PlGF, %	СД 1 типа	НБ	20	0,26	0,21	0,31
		ПБ	20	0,68	0,58	0,79
	СД 2 типа	СД (д)	11	1,00	0,80	1,19
		СД (и)	20	0,45	0,33	0,57
	ГСД	ГСД (д)	14	1,36	1,17	1,55
		ГСД (и)	19	0,39	0,29	0,49
	Группа контроля		10	2,12	1,47	2,76
	Преэклампсия		10	0,18	0,15	0,20
	$F = 47,508, p < 0,0001$					

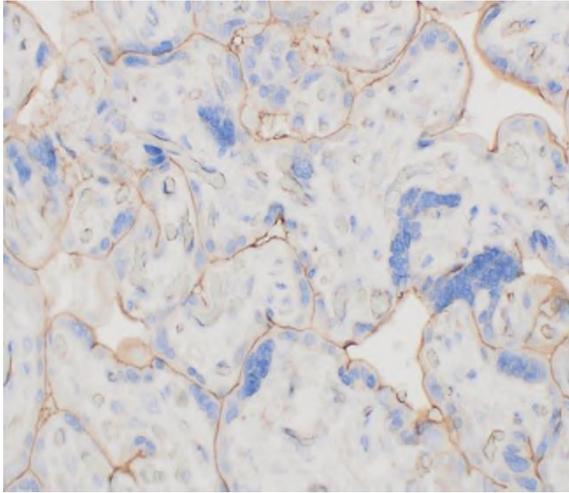


Рисунок 11. Экспрессия sENG в ткани плаценты при ГСД (д). x 400. Иммуногистохимический метод.

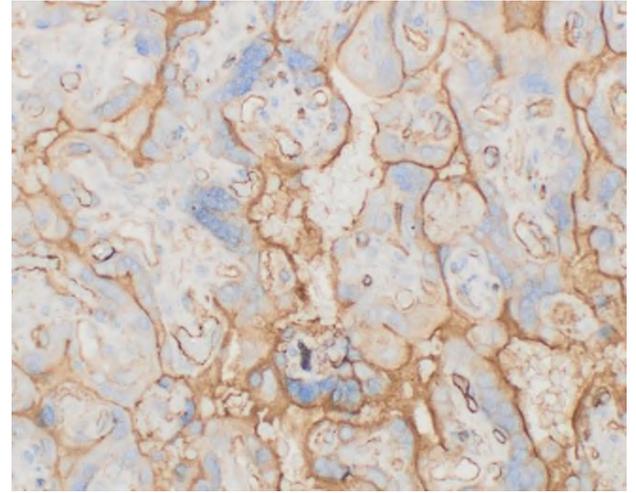


Рисунок 12. Экспрессия sENG в ткани плаценты при ГСД (и). x 400. Иммуногистохимический метод.

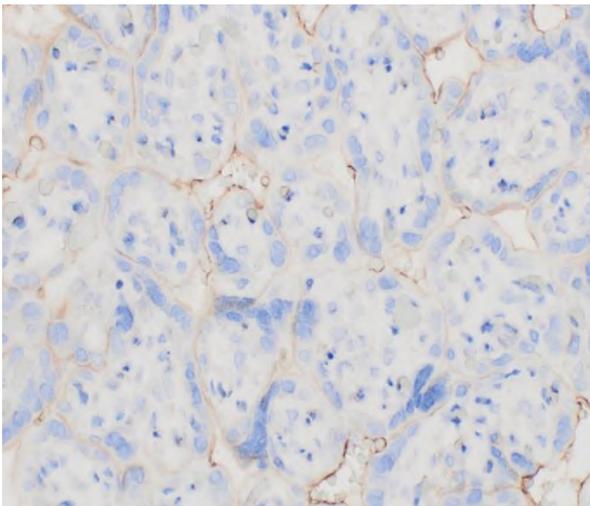


Рисунок 13. Экспрессия sENG в ткани плаценты при СД 2 типа (д). x 400. Иммуногистохимический метод.

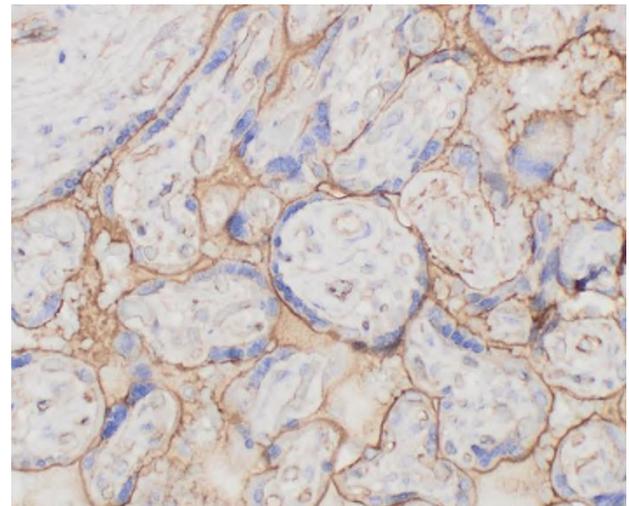


Рисунок 14. Экспрессия sENG в ткани плаценты при СД 2 типа (и). x 400. Иммуногистохимический метод.

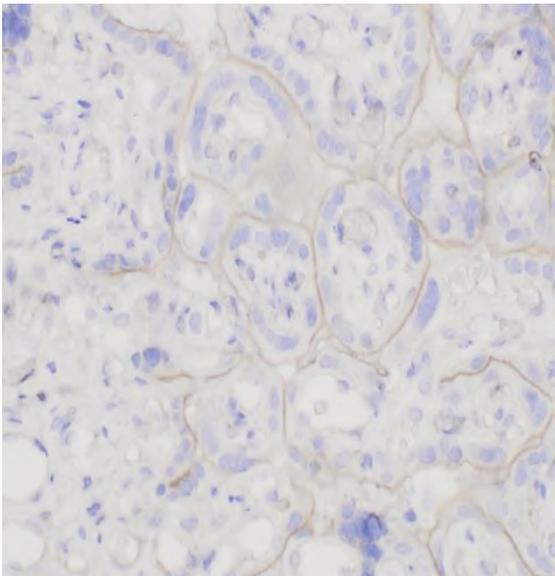


Рисунок 15. Экспрессия sENG в ткани плаценты в группе контроля. x 400. Иммуногистохимический метод.

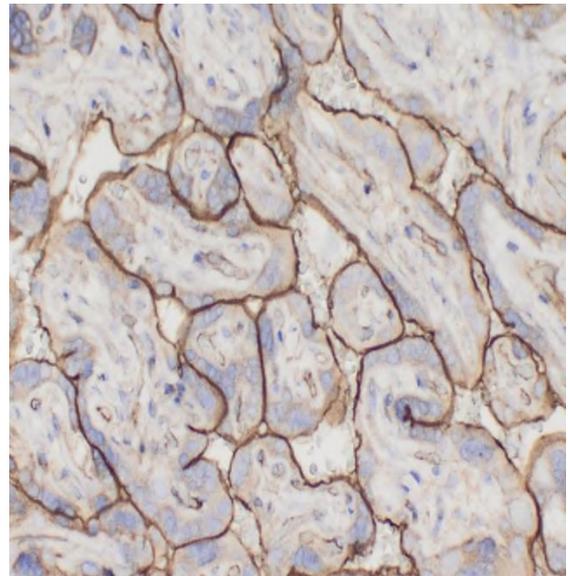


Рисунок 16. Экспрессия sENG в ткани плаценты при СД с ПБ. x 400. Иммуногистохимический метод.

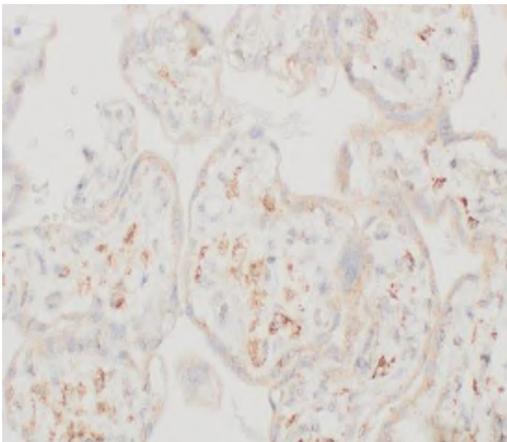


Рисунок 17. Экспрессия PlGF в ткани плаценты при СД 2 типа (и).x 400. Иммуногистохимический метод.

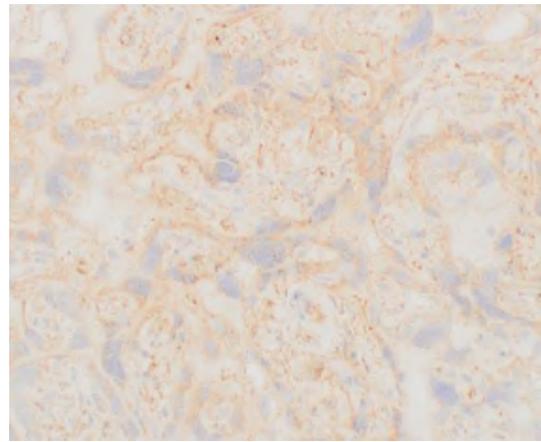


Рисунок 18. Экспрессия PlGF в ткани плаценты при СД 2 типа (д).x 400. Иммуногистохимический метод.

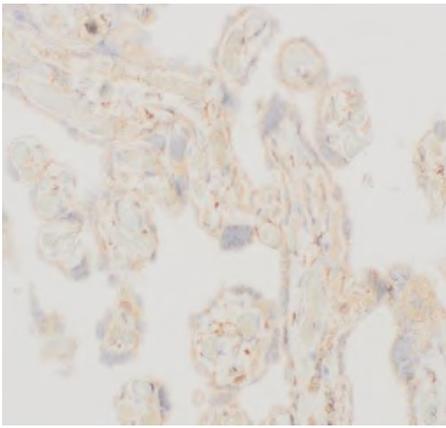


Рисунок 19. Экспрессия PLGF в ткани плаценты при ГСД (д). х 400. Иммуногистохимический метод.

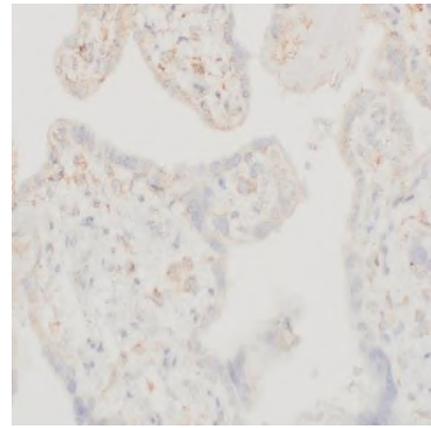


Рисунок 20. Экспрессия PLGF в ткани плаценты при ГСД (и). х 400. Иммуногистохимический метод.

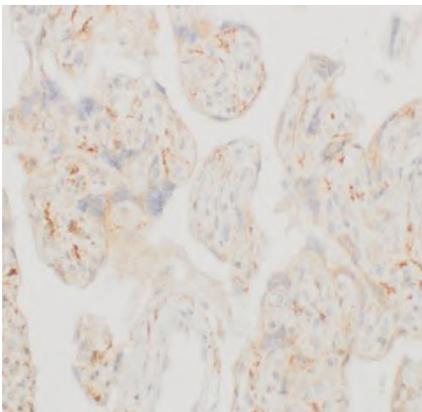


Рисунок 21. Экспрессия PLGF в ткани плаценты при СД 1 с ПБ. х 400. Иммуногистохимический метод.

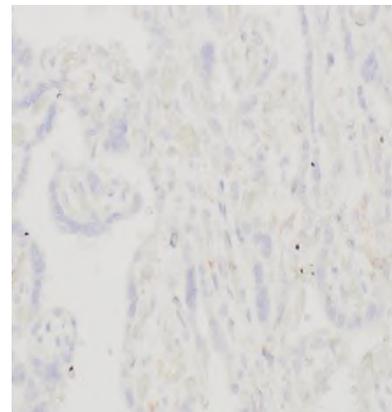


Рисунок 22. Экспрессия PLGF в ткани плаценты при СД 1 с НБ. х 400. Иммуногистохимический метод.

3.6.2. Экспрессия LEP в ткани плацент у женщин исследуемых групп

Экспрессия LEP определялась в базальной мембране синцитиотрофобласта и ворсинок цитотрофобласта. Наибольшая экспрессия LEP наблюдалась в плацентах при СД 1 типа с незапланированной беременностью – 18,63%, (95% ДИ 14,72– 22,54), а наименьшая в группе преэклампсии – 6,3 (95% ДИ 4,65–8,42). Значения площади экспрессия LEP в группе СД 2 типа были выше в группе

инсулинотерапии по сравнению с диетой: 13,98%, (95% ДИ 10,83 – 17,13) против 9,86% (95% ДИ 8,64 – 11,09). Такая же тенденция отмечалась и в группе ГСД: 12,23% (95% ДИ 10,59 – 13,88) на инсулине и 8,34% (95% ДИ 3,74 – 12,95) на диете. Показатели экспрессии LEP в контрольной группе находились в средних значениях – 8,02% (95% ДИ 7,65–8,38) (Таблица 14, Рисунок 23 –28).

Таблица 14. Экспрессия LEP в ткани плацент исследуемых групп

Варианты	Группы исследования	Подгруппы	N	Среднее значение, %	Доверительный интервал (CI)		
					- 95%	+ 95%	
Площадь экспрессии LEP, %	СД 1 типа	НБ	20	18,63	14,72	22,54	
		ПБ	20	11,42	9,08	13,77	
	СД 2 типа	СД (д)	11	9,86	8,64	11,09	
		СД (и)	20	13,98	10,83	17,13	
	ГСД	ГСД (д)	14	8,34	3,74	12,95	
		ГСД (и)	19	12,23	10,59	13,88	
	Группа контроля			10	8,02	7,65	8,38
	Преэклампсия			10	6,3	4,65	8,42
F = 5,908, p < 0,0001							

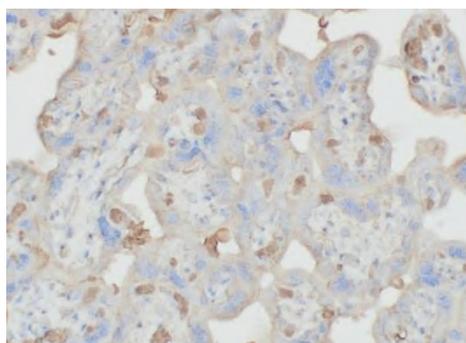


Рисунок 23. Экспрессия LEP в ткани плаценты при СД 1 ПБ. x 400. Иммуногистохимический метод.

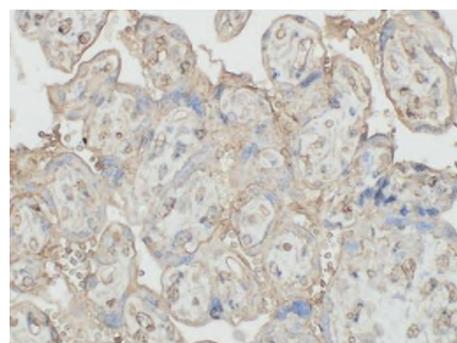


Рисунок 24. Экспрессия LEP в ткани плаценты при СД 1 типа НБ. x 400. Иммуногистохимический метод.

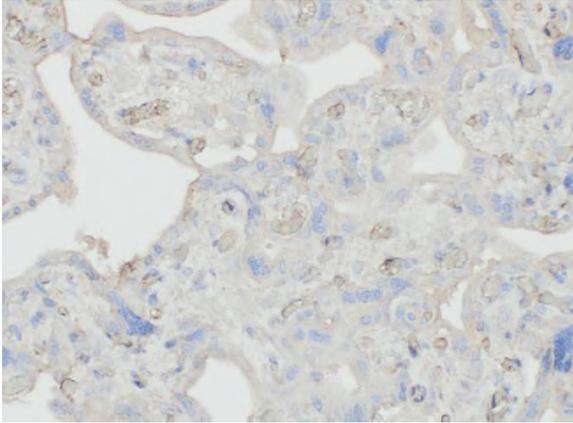


Рисунок 25. Экспрессия LER в ткани плаценты при ГСД (д) типа НБ. х 400. Иммуногистохимический метод.

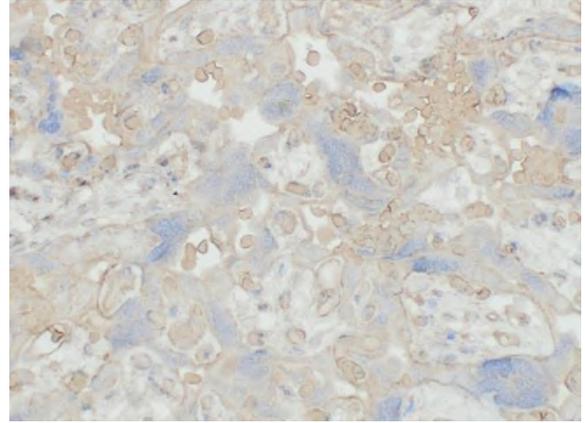


Рисунок 26. Экспрессия LER в ткани плаценты при ГСД (и). х 400. Иммуногистохимический метод.

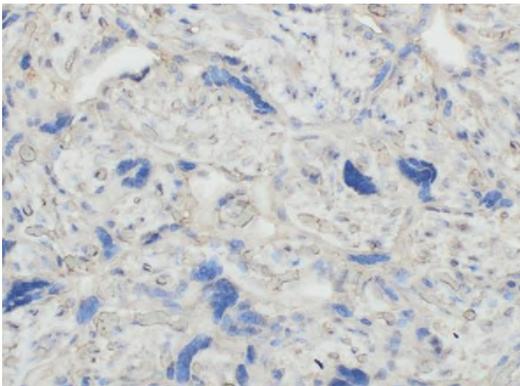


Рисунок 27. Экспрессия LER в ткани плаценты при СД 2 типа (д). х 400. Иммуногистохимический метод.

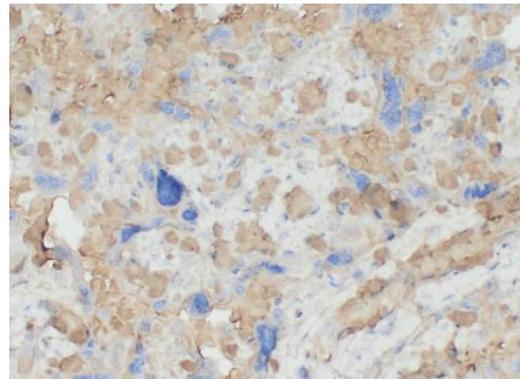


Рисунок 28. Экспрессия LER в ткани плаценты при СД 2 типа. х 400. Иммуногистохимический метод.

3.6.3. Экспрессия HIF-1 в ткани плацент у женщин исследуемых групп

Выполнена оценка экспрессии фактора индуцируемого гипоксией – маркера оксидативного стресса плаценты. Иммуногистохимическая реакция была выявлена во всех исследуемых группах. Экспрессия HIF-

1 определяется в базальной мембране синцитиотрофобласта и ворсинок цитотрофобласта. Наибольшая экспрессия HIF-1 наблюдалась в плацентах при СД 1 типа с незапланированной беременностью – 30,44% (95% ДИ 27,72 – 33,15), а наименьшая в группе контроля – 11,62 (95% ДИ 7,45–15,8). Также высокий уровень экспрессия HIF-1 был характерен для группы преэклампсии – 29,64% (95% ДИ 23,62 – 35,66). В группах СД 2 типа и ГСД, получающих инсулинотерапию, уровень экспрессии данного фактора был выше в сравнении с диетотерапией: 25,26% (95% ДИ 22,63 – 27,88) и 24,17% (95% ДИ 21,67 – 26,67) против 19,79% (95% ДИ 17,36 – 22,23) и 17,58% (95% ДИ 15,03 – 20,12) соответственно (Таблица 15, Рисунок 29 –34).

Таблица 15. Экспрессия HIF-1 в ткани плацент исследуемых групп

Варианты	Группы исследования	Подгруппы	N	Среднее значение, %	Доверительный интервал (CI)		
					- 95%	+ 95%	
Площадь экспрессии HIF-1, %	СД 1 типа	НБ	20	30,44	27,72	33,15	
		ПБ	20	22,48	19,92	25,03	
	СД 2 типа	СД (д)	11	19,79	17,36	22,23	
		СД (и)	20	25,26	22,63	27,88	
	ГСД	ГСД (д)	14	17,58	15,03	20,12	
		ГСД (и)	19	24,17	21,67	26,67	
	Группа контроля			10	11,62	7,45	15,8
	Преэклампсия			10	29,64	23,62	35,66
	F = 16,349, p < 0,0001						

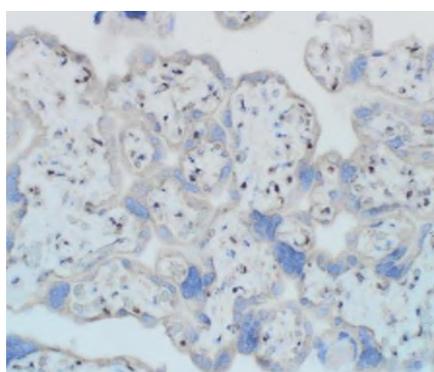


Рисунок 29. Экспрессия HIF-1 в ткани плаценты при СД 2 типа (д) x

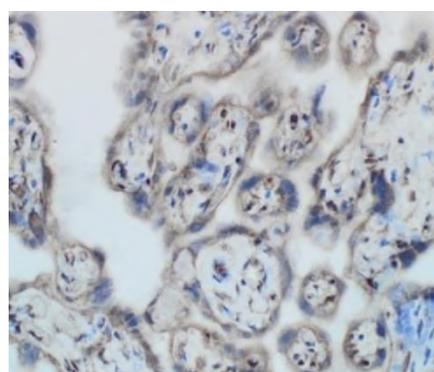


Рисунок 30. Экспрессия HIF-1 в ткани плаценты при ПЭ. x 400.

400. Иммуногистохимический метод.

Иммуногистохимический метод

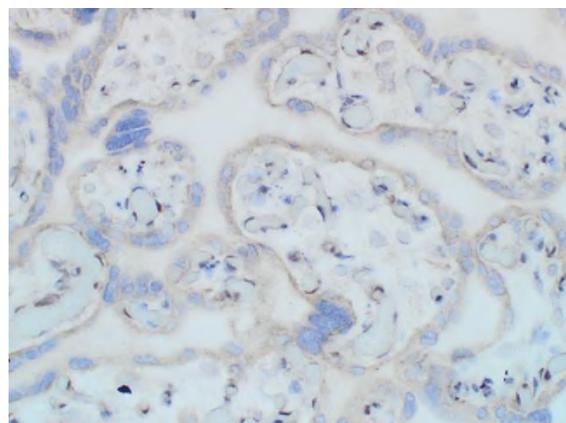
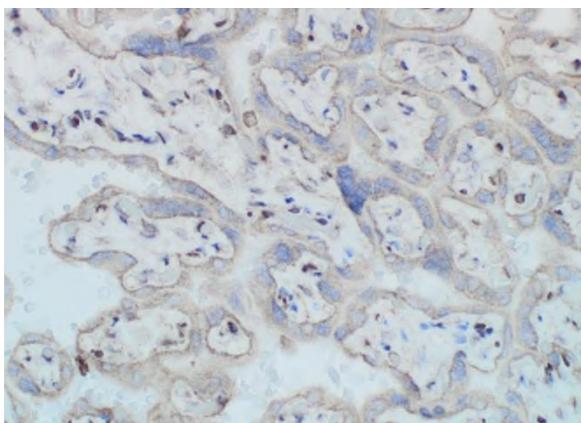


Рисунок 31. Экспрессия HIF-1 в ткани плаценты при СД с НБ. х 400. Иммуногистохимический метод

Рисунок 32. Экспрессия HIF-1 в ткани плаценты при СД с ПБ. х 400. Иммуногистохимический метод

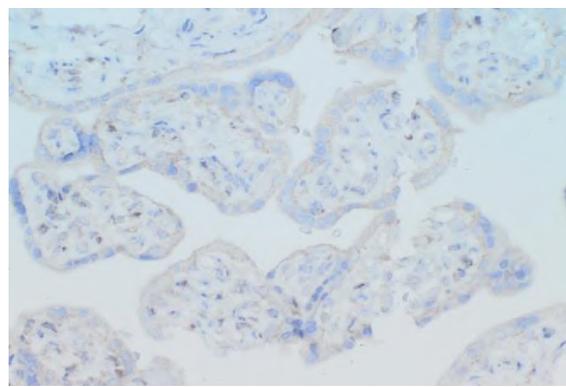
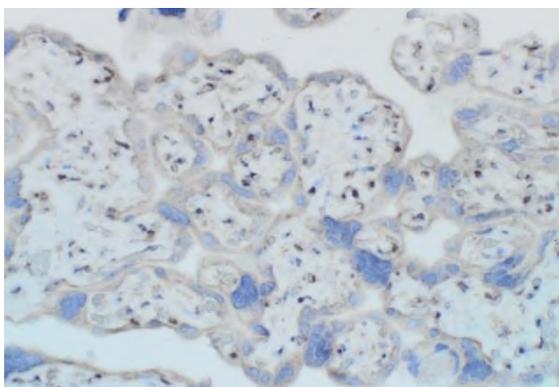


Рисунок 33. Экспрессия HIF-1 в ткани плаценты при ГСД (д). х 400. Иммуногистохимический метод

Рисунок 34. Экспрессия HIF-1 в ткан плаценты в контрольной группе. х 400. Иммуногистохимический метод

3.7. Корреляционный анализ

С учетом данных литературы о роли эндоглина в патогенезе различных нарушений, следующим этапом исследования было выявление корреляционной связи между площадью экспрессии ENG, гестационными осложнениями и состоянием новорожденных. Выявлена умеренная прямая положительная связь между площадью экспрессии данного фактора и развитием преэклампсии ($r = 0,625$), а также кесаревым сечением ($r = 0,382$). Слабая положительная связь установлена между малым для срока гестации плодом ($r = 0,214$), СЗРП ($r = 0,181$) и экспрессией эндоглина. Также выявлена отрицательная связь между уровнем плацентарной экспрессии данного фактора и оценкой по шкале Апгар на первой ($r = 0,287$) и 5 минуте ($r = 0,305$). Дополнительно, обнаружена умеренная положительная связь между площадью экспрессии ENG и средним уровнем гликированного гемоглобина у беременных ($r = 0,449$).

При корреляционном анализе с учетом плацентарного фактора роста установлена умеренная отрицательная связь с преэклампсией ($r = -0,568$), и более слабая с плодом малым для срока гестации ($r = -0,215$) и СЗРП ($r = -0,187$). Умеренные обратные связи наблюдались между уровнем PlGF и HbA1c ($r = -0,488$) и кесаревым сечением ($r = -0,363$). Имелась прямая связь между показателями по шкале Апгар на 1 минуте ($r = -0,294$), и на пятой - ($r = 0,317$) (Таблица 16).

Таблица 16. Корреляционный анализ между уровнями экспрессии sENG и PlGF и осложнениями беременности, родов и состояниями новорожденных

Варианты	Относительная площадь экспрессии ENG в плаценте исследуемых групп		Относительная площадь экспрессии PlGF в плаценте исследуемых групп	
	r	p	r	p
Уровень HbA1c	0,449	0,0001	- 0,488	0,0001
Преэклампсия	0,625	0,0001	- 0,568	0,0001
Кесарево сечение	0,382	0,0001	- 0,363	0,0001
Плод малый для срока	0,214	0,009	- 0,215	0,008
СЗРП	0,181	0,022	- 0,187	0,019
Оценка ребенка по шкале Апгар на 1 минуте	- 0,287	0,001	0,294	0,001
Оценка ребенка по шкале Апгар на 1 минуте	- 0,305	0,001	0,317	0,0001

Слабая положительная связь установлена между экспрессией лептина и уровнем гликированного гемоглобина ($r=0,271$). Такой же вид связи выявлен между LEP и КС ($r=0,232$). В отличие от других исследуемых факторов, лептин имеет слабую положительную связь с весом ($r=0,297$) и ростом новорожденного ($r=0,234$). Также обнаружена положительная связь между этим фактором и частотой макросомии плода ($r=0,235$). Интересно, что LEP имеет слабую отрицательную связь со значением оценки ребенка по шкале Апгар только на 1 минуте ($r=-0,198$) (Таблица 17).

Таблица 17. Корреляционный анализ между уровнем экспрессии LEP и осложнениями беременности, родов и состояниями новорожденных

Варианты	Относительная площадь экспрессии LEP в плаценте исследуемых групп	
	r	p
Уровень HbA1c	0,271	0,003
Преэклампсия	0,394	0,0001
Гестационная гипертензия	0,154	0,037
Кесарево сечение	0,232	0,005
Макросомия плода	0,235	0,004
Вес новорожденного	0,297	0,001
Рост новорожденного	0,234	0,005
Уровень по шкале Апгар на 1 минуте	-0,198	0,016

Между HIF-1 и уровнем гликированного гемоглобина выявлена умеренная прямая положительная связь ($r=0,542$). В отличие от вышеописанных факторов, между фактором индуцируемым гипоксией и гестационной гипертензией обнаружена слабая прямая положительная связь ($r= 0,154$). Подобная связь выявлена и между ПЭ и HIF-1 ($r=0,394$). Между экспрессией фактора и СЗРП, а также HIF-1 и макросомией плода зафиксирована слабая прямая положительная связь: ($r = 0,194$) и ($r = 0,144$) соответственно. Между экспрессией данного фактора и значениями по шкале Апгар на 1 и 5 минуте обнаружены отрицательные связи соответственно: ($r= -0,397$) и ($r= -0,360$) (Таблица 18).

Таблица 18. Корреляционный анализ между уровнем экспрессии HIF-1 и осложнениями беременности, родов и состояниями новорожденных

Варианты	Относительная площадь экспрессии HIF-1 в плаценте исследуемых групп	
	r	p
Уровень HbA1c	0,542	0,0001
Преэклампсия	0,394	0,0001
Гестационная гипертензия	0,154	0,037
Кесарево сечение	0,189	0,014
СЗРП	0,194	0,012
Макросомия плода	0,144	0,048
Уровень по шкале Апгар на 1 минуте	-0,397	0,0001
Уровень по шкале Апгар на 5 минуте	-0,360	0,0001

3.8. Обсуждение полученных результатов

Распространённость сахарного диабета растет во всем мире, и по последним данным составляет 4-6% от общей популяции. Закономерно растет и число женщин репродуктивного возраста, страдающих различными формами нарушений углеводного обмена. Известно, что более 20 миллионов беременностей по всему миру протекают на фоне сахарного диабета. Сахарный диабет во время беременности ассоциирован с большим риском развития неблагоприятных перинатальных исходов: преэклампсия, преждевременные роды, синдром задержки развития плода, или его макросомии [2]. Все эти закономерности выявлены и в нашем исследовании.

При анализе особенностей соматического анамнеза у беременных с различными типами СД были характерны определенные тенденции. Так для беременных с СД 1 типа, как и для контрольной группы, было характерным: возраст меньше 30 лет, первые роды, меньший ИМТ. Для

беременных с ГСД и СД 2 было характерным: возраст старше 30 лет, повторные роды, более высокий ИМТ.

При анализе уровней гликированного гемоглобина в первом триместре установлены значительные отличия между беременными с СД 1 типа с запланированной ($HbA1c = 6,5\%$) и незапланированной беременностью ($HbA1c = 7,8\%$). Повышенный уровень гликированного гемоглобина был характерен и для группы СД 2 типа на инсулине. На фоне проводимой терапии углеводных нарушений $HbA1c$ показатели у данных групп пациенток постепенно снижались, и к моменту родоразрешения достигали целевых значений. Это подтверждает эффективность и необходимость назначения дието-, и инсулинотерапии у женщин с различными типами СД.

В нашем исследовании установлено, что гипергликемия при беременности повышает риск развития акушерских осложнений. Длительная гипергликемия связана с эндотелиальной дисфункцией, окислительным стрессом и гиперэкспрессией воспалительных реакций, которые способствуют формированию гипертензивных нарушений при беременности и приводят к развитию гестационной гипертензии и преэклампсии, именно поэтому развитие этих осложнений встречалось намного чаще чем в контрольной группе. Есть значительные отличия в развитии тяжелой ПЭ в соответствии с разными типами диабета и видами их коррекции. В группе СД 2 типа тяжелая ПЭ чаще была обнаружена в группе инсулинотерапии в сравнении с диетой (20% против 6,7% соответственно). В группе ГСД это осложнение было характерно исключительно для группы, получающей инсулин. Т.е. высокие уровни гликемии, требующие коррекцию инсулином, были связаны с развитием более тяжелых состояний у беременных. Если сравнивать две группы женщин с СД 1 типа, то тяжелая ПЭ была характерна только для группы с незапланированной беременностью,

что подтверждает важность прегравидарной подготовки женщин с диабетом этого типа.

Повышенный перенос глюкозы и активный транспорт аминокислот через плаценту обуславливает гиперинсулинемию у плода и приводит к формированию его макросомии. Вследствие этого, частота рождения крупных детей при СД достоверно отличалась от контрольной группы. Данное осложнение чаще встречалось в группе инсулинотерапии в сравнении с группой на диете, что характерно и для гестационного СД, и для СД 2 типа. В группе СД 1 типа с незапланированной беременностью частота макросомии плода наблюдалась намного чаще, чем в группе ПБ (30% против 25% соответственно).

Возможно поэтому помимо макросомии плода типичным осложнением для беременности, осложненной СД, был малый для гестационного срока плод. Данное осложнение также было более характерным для группы инсулина при ГСД и СД 2 типа и для беременных с незапланированной беременностью при СД 1 типа.

Стоит отметить, что, несмотря на высокую частоту макросомии плода у беременных в 15,7% случаев, по данным морфологического исследования, развивалась компенсированная плацентарная недостаточность, в 11,4% - субкомпенсированная. Причем и компенсированная, и субкомпенсированная ПН чаще встречалась в группах, получающих инсулин (для СД 2 типа и ГСД), а также в группе женщин с незапланированной беременностью и СД 1 типа.

У беременных с различными типами диабета наблюдается более высокий процент морфологических изменений плацентарного комплекса по сравнению с контрольной группой. Различные особенности строения плаценты для СД 2 типа и ГСД обусловлены типом коррекции диабета (диета, инсулин). Установлено, что для группы СД 2 типа и ГСД на инсулине характерно: большее число

плацент, несоответствующих гестационному сроку, чаще встречается диссоциированное созревание плацент и преждевременное созревание ворсин, чем в группе диеты, более характерно преобладание как склерозированных, так и промежуточных ворсин. Интересно заметить, что в группе женщин с СД 1 типа процент плацент с преждевременным созреванием ворсин и с преобладанием склерозированных ворсин был одинаков. Для незапланированной беременности чаще встречались плаценты, несоответствующие гестационному сроку (у каждой второй (50% плацент) против 40% с запланированной беременностью) и плаценты с преобладанием промежуточных ворсин (15% против 5%).

Полученные данные позволяют считать, что в ответ на гипергликемию, запускаются выраженные компенсаторные реакции в плаценте. При ГСД и СД 2 типа на диетотерапии имеют место более «мягкие» метаболические изменения, что подтверждается и иммуногистохимическим анализом плацент.

Полученные нами данные демонстрируют, что сахарный диабет ассоциирован с изменениями в экспрессии различных факторов. При этом степень изменений зависит как от прегравидарной подготовки, так и от контроля углеводного обмена во время беременности.

Эндоглин, являясь антиангиогенным фактором, ингибирует активность eNOS. В результате этого, происходит генерализованная вазоконстрикция и повышается уровень АД. Наибольшая площадь экспрессии ENG, как и ожидалось, была выявлена в группе преэклампсии. Полученные нами данные согласуются с рядом исследований, в которых установлена повышенная экспрессия этого фактора при данной патологии [9],[12],[15],[16],[18]. С использованием корреляционного анализа мы выявили умеренную прямую связь между данной патологией и уровнем экспрессии ENG. Интересно, что в группах с более высоким уровнем плацентарной экспрессии данного фактора (НБ группа, СД 2 (и), ГСД (и), ПЭ) чаще развивалась тяжелая

преэклампсия, что подтверждает гипотезу о том, что уровень экспрессии ENG находится в прямой зависимости с тяжестью её проявлений [9]. Также в этих группах чаще наблюдалось ограничение темпа роста плода (малый к сроку, СЗРП), частота которых положительно коррелировала с уровнем эндоглина в плаценте. Стоит отметить, что уровень экспрессии ENG был выше в группе незапланированной беременности у женщин с СД 1 типа. Примечательно, что при СД 2 типа и при ГСД отмечались более высокие показатели плацентарной экспрессии эндоглина в группах женщин, получавших инсулинотерапию. Таким образом, результаты нашей работы соответствуют выводам других исследований [30].

Иммуногистохимическая реакция с ангиогенным фактором роста PlGF наблюдалась во всех изученных образцах. Как для групп пациентов с СД, так и для ПЭ, было характерно снижение уровня экспрессии PlGF в плаценте по сравнению с контрольной группой. При этом наименьшие уровни экспрессии данного фактора наблюдались в группах СД 1 типа с непланированной беременностью, СД 2 типа на инсулине и ПЭ. В группе СД 1 типа уровень PlGF при запланированной беременности превышал значения этого фактора у женщин без прегравидарной подготовки. При этом в группах СД, для которых было характерно развитие тяжелой ПЭ, уровень PlGF был наиболее низким. В случае более выраженных метаболических нарушений, потребовавших назначения инсулинотерапии, показатели экспрессии плацентарного фактора роста достоверно отличались от показателей, полученных при анализе последов женщин, получавших диетотерапию.

Полученные результаты по соотношению уровня плацентарной экспрессии PlGF в исследуемых группах, соответствуют данным других авторов. Cohen и др. обнаружили, что при наличии ПЭ у женщин с СД содержание PlGF имеет меньшие значения по сравнению

с беременными с СД, у которых ПЭ не развилась [26]. Проведенный нами корреляционный анализ подтвердил связь между экспрессией PlGF и ПЭ.

В плаценте беременных с нарушенным метаболизмом глюкозы нарушается баланс между про- и антиангиогенными факторами, что ведет к развитию патологического ангиогенеза, в результате чего увеличивается количество незрелых ворсин. Все это может послужить основой для развития ограничения роста плода. Было замечено, что в группах, где такое осложнение как малый для гестационного срока плод встречалось чаще, уровень PlGF был ниже [25]. К тому же методом корреляционного анализа была выявлена отрицательная связь между уровнем фактора и развитием таких осложнений, как СЗРП и малый для гестационного срока плод. Существуют исследования, посвященные связи плацентарного фактора роста и частотой макросомии плода [52], [53]. Однако в нашем исследовании такой связи не установлено.

Определение лептина сводилось к оценке метаболической функции плаценты. При различных типах СД уровень лептина в ткани плацент был выше по сравнению с группой контроля, что соответствует данным других исследователей [65]. У женщин с СД 1 типа и незапланированной беременностью данный фактор характеризовался более высокими показателями по сравнению с группой пациентов, получавших прегравидарную подготовку. Аналогично, для женщин с СД 2 типа и ГСД, получавших инсулинотерапию, были характерны более высокие уровни экспрессии лептина в плаценте. Наименьший уровень экспрессии LEP был выявлен в плацентах от женщин с ПЭ. Возможно, это подтверждает отсутствие связи между лептином и развитием ПЭ [68], [69].

Как и ожидалось, уровень экспрессии лептина в плаценте имел прямую корреляционную связь с частотой развития макросомии плода,

а также с весом и ростом новорожденного, что соответствует другим работам [118]. Несмотря на данные других исследований [69], [70], мы не обнаружили связи между низкими уровнями лептина и развитием таких осложнений как ЗВУР и малый для гестационного срока плод.

HIF-1 является маркером оксидативного стресса плаценты. Предполагалось, что наибольшее значение этого фактора будет обнаружено в группе пациентов с ПЭ. Однако в ходе исследования мы обнаружили, что самые высокие показатели экспрессии данного фактора были характерны для группы СД 1 типа с незапланированной беременностью. Экспрессия HIF-1 в плаценте при ПЭ достигла, как и ожидалось, высоких значений, что соответствует большему числу исследований [90],[91],[92],[93]. Установлена прямая корреляционная связь между уровнем HIF-1 и развитием гестационной гипертензии и ПЭ. Повышение фактора при ПЭ можно объяснить двумя теориями: во-первых, плацента находится в состоянии глубокой гипоксии при данной патологии, что приводит к повышению уровня экспрессии фактора, во-вторых, HIF-1 стимулирует выработку sENG [44], который, как мы уже подтвердили в нашей работе, напрямую связан с развитием преэклампсии.

Возможно, что по такому же принципу в нашей работе выявляется корреляционная связь между уровнем HIF-1 и макросомией плода. Было доказано [103], [104], что плацентарный фактор роста стимулирует выработку лептина клетками плаценты, избыток которого ведет к развитию данного осложнения.

Наиболее высокий уровень HIF-1, возможно связан с тем, что при СД 1 типа плацента находится в состоянии еще большей гипоксии, чем при ПЭ, но исследований по поводу связи между уровнем экспрессии HIF-1 и СД 1 типа мы не обнаружили, таким образом, вопрос нуждается в дальнейшем исследовании. В группах, получающих инсулинотерапию, уровни этого фактора были выше, что связано с

влиянием более высокого уровня глюкозы на клетки плаценты и говорит о том, что ткань находится в состоянии более сильного оксидативного стресса и более выраженной гипоксии [84].

Также важно отметить, что для всех факторов выявлена достоверная корреляционная связь с уровнем гликированного гемоглобина (для PLGF–отрицательная, для других факторов – положительная). Таким образом, каждый из факторов связан с гликемическим профилем беременной женщины и играет роль в развитии осложнений беременности при различных типах сахарного диабета.

Выводы

1) Для плацент от женщин с различными типами диабета характерны определенные морфологические особенности в зависимости от типа диабета и вида компенсации гликемических нарушений, а также наличия или отсутствия прегравидарной подготовки. Установлено, что для группы СД 2 типа и ГСД на инсулине характерно большее число плацент, несоответствующих гестационному сроку, чаще встречается диссоциированное созревание плацент и преждевременное созревание ворсин, чем в группе диеты, более характерно преобладание как склерозированных, так и промежуточных ворсин. В группе женщин с СД 1 типа процент плацент с преждевременным созреванием ворсин и с преобладанием склерозированных ворсин был одинаков. Для незапланированной беременности чаще встречались плаценты, несоответствующие гестационному сроку и плаценты с преобладанием промежуточных ворсин.

2) Увеличение ENG было отмечено во всех группах беременных с СД, уровни экспрессии фактора были значительно выше, чем в группе контроля. Наибольшая площадь экспрессии была выявлена в группе ПЭ. Экспрессия PlGF в ткани плацент была невысокой. Наибольшая

площадь экспрессии была характерна для группы контроля, во всех остальных группах выявлено значительное снижение экспрессии фактора.

Наибольший уровень лептина был характерен для женщин с СД 1 типа с незапланированной беременностью, наименьший – в группе ПЭ. Показатели LEP в контрольной группе находилось в средних значениях.

Наиболее высокий уровень экспрессии NIF-1 был характерен для женщин с СД 1 типа без прегравидарной подготовки и группы ПЭ. Наименьшая экспрессия фактора наблюдалась в группе контроля.

3) При СД 2 типа и ГСД отмечались более высокие уровни ENG в группах, получающих инсулинотерапию в сравнении с группой диеты. Среди женщин с СД 1 типа уровень фактора был выше в группе незапланированной беременности.

Для групп СД 2 типа и ГСД, получающих диету, показатели уровня экспрессии PIGF были выше в сравнении с группой, находящейся на инсулинотерапии. В группе СД 1 типа при запланированной беременности значения PIGF превышали уровни фактора у женщин без прегравидарной подготовки.

Для группы, получающей инсулинотерапию, были характерны более высокие уровни лептина при ГСД и СД 2 типа в сравнении с группой диеты. У женщин с СД 1 типа с незапланированной беременностью данный фактор характеризовался более высоким уровнем, чем для беременных, прошедших прегравидарную подготовку.

В группах СД 2 типа и ГСД, получающих инсулинотерапию, уровень NIF-1 был выше, чем в группах, состоящих на диетотерапии. Более высокие значения экспрессии NIF-1 были характерны для женщин группы СД 1 типа с незапланированной беременностью.

4) Уровень обоих ангиогенных факторов (ENG и PlGF) коррелировал с такими акушерскими и перинатальными осложнениями как преэклампсия, кесарево сечение, малый для гестационного срока плод, СЗРП.

В ходе исследования была выявлена корреляционная связь между экспрессией лептина и такими осложнениями как макросомия плода и кесарево сечение.

Корреляционная связь обнаружена между уровнем HIF-1 и гестационной гипертензией, преэклампсией, кесаревым сечением, СЗРП и макросомией плода

Список литературы

- [1] «WHO | World Health Statistics 2016: Monitoring health for the SDGs», WHO, 2017.
- [2] N. P. Deputy, S. Y. Kim, E. J. Conrey, и К. М. Bullard, «Prevalence and Changes in Preexisting Diabetes and Gestational Diabetes Among Women Who Had a Live Birth — United States, 2012–2016», *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, т. 67, вып. 43, сс. 1201–1207, ноя. 2018.
- [3] L. T. Dickens и С. С. Thomas, «Updates in Gestational Diabetes Prevalence, Treatment, and Health Policy», *Curr. Diab. Rep.*, т. 19, вып. 6, с. 33, июн. 2019.
- [4] V. L. Rudland, J. Wong, D. K. Yue, и G. P. Ross, «Gestational Diabetes: Seeing Both the Forest and the Trees», *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.*, т. 1, вып. 4, сс. 198–206, дек. 2012.
- [5] D. S. Feig, J. Hwee, B. R. Shah, G. L. Booth, A. S. Bierman, и L. L. Lipscombe, «Trends in Incidence of Diabetes in Pregnancy and Serious Perinatal Outcomes: A Large, Population-Based Study in Ontario, Canada, 1996–2010», *Diabetes Care*, т. 37, вып. 6, сс. 1590–1596, июн. 2014.
- [6] R. Bell, K. Bailey, T. Cresswell, G. Hawthorne, J. Critchley, и N. Lewis-Barned, «Trends in prevalence and outcomes of pregnancy in women with pre-existing type I and type II diabetes», *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, т. 115, вып. 4, сс. 445–452, мар. 2008.
- [7] Y. J, С. EA, О. С, и J. К, «Fetal and Neonatal Outcomes of Diabetic Pregnancies», *Obstet. Gynecol.*, т. 108, вып. 3 Pt 1, 2006.
- [8] N. I, С. А, R. H, von K. R, и E. R, «Gestational Diabetes Predicts the Risk of Childhood Overweight and Abdominal Circumference Independent of Maternal Obesity», *Diabet. Med.*, т. 30, вып. 12, 2013.
- [9] B. L, С. JP, H. AD, и W. D, «Type 2 Diabetes Mellitus After Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis», *Lancet (London,*

- England*), т. 373, вып. 9677, 2009.
- [10] I. Caniggia *и др.*, «Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGF β 3», *J. Clin. Invest.*, т. 105, вып. 5, сс. 577–587, 2000.
- [11] A. Umopathy, L. W. Chamley, и J. L. James, «Reconciling the distinct roles of angiogenic/anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies», *Angiogenesis*, сс. 1–13, ноя. 2019.
- [12] D.-B. Chen и J. Zheng, «Regulation of placental angiogenesis.», *Microcirculation*, т. 21, вып. 1, сс. 15–25, янв. 2014.
- [13] J. S. M. Cuffe, O. Holland, C. Salomon, G. E. Rice, и A. V Perkins, «Review: Placental derived biomarkers of pregnancy disorders.», *Placenta*, т. 54, сс. 104–110, июн. 2017.
- [14] M. Toporsian *и др.*, «A role for endoglin in coupling eNOS activity and regulating vascular tone revealed in hereditary hemorrhagic telangiectasia.», *Circ. Res.*, т. 96, вып. 6, сс. 684–92, апр. 2005.
- [15] H. M. Arthur *и др.*, «Endoglin, an ancillary TGF β receptor, is required for extraembryonic angiogenesis and plays a key role in heart development.», *Dev. Biol.*, т. 217, вып. 1, сс. 42–53, янв. 2000.
- [16] «Preeclampsia: Pathogenesis - UpToDate». [Онлайн]. Доступно на: https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-pathogenesis?search=endoglin-diabetes&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. [Просмотрено: 26-фев-2020].
- [17] M.-J. Goumans, G. Valdimarsdottir, S. Itoh, A. Rosendahl, P. Sideras, и P. ten Dijke, «Balancing the activation state of the endothelium via two distinct TGF-beta type I receptors.», *EMBO J.*, т. 21, вып. 7, сс. 1743–53, апр. 2002.
- [18] B. Oujo, F. Perez-Barriocanal, C. Bernabeu, и J. Lopez-Novoa, «Membrane and Soluble Forms of Endoglin in Preeclampsia», *Curr. Mol. Med.*, т. 13, вып. 8, сс. 1345–1357, авг. 2013.
- [19] S. Venkatesha *и др.*, «Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of

- preeclampsia», *Nat. Med.*, т. 12, вып. 6, сс. 642–649, июн. 2006.
- [20] J. S. Gilbert, S. A. B. Gilbert, M. Arany, и J. P. Granger, «Hypertension produced by placental ischemia in pregnant rats is associated with increased soluble endoglin expression.», *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)*, т. 53, вып. 2, сс. 399–403, фев. 2009.
- [21] R. J. Levine *и др.*, «Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia.», *N. Engl. J. Med.*, т. 350, вып. 7, сс. 672–83, фев. 2004.
- [22] R. J. Levine *и др.*, «Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia», *N. Engl. J. Med.*, т. 355, вып. 10, сс. 992–1005, сен. 2006.
- [23] P. K. Aggarwal, N. Chandel, V. Jain, и V. Jha, «The relationship between circulating endothelin-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin in preeclampsia», *J. Hum. Hypertens.*, т. 26, вып. 4, сс. 236–241, апр. 2012.
- [24] F. R. Helmo *и др.*, «Angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia.», *Pathol. Res. Pract.*, т. 214, вып. 1, сс. 7–14, янв. 2018.
- [25] R. Romero *и др.*, «A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for», *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.*, т. 21, вып. 1, сс. 9–23, янв. 2008.
- [26] A. Cohen, K.-H. Lim, Y. Lee, S. Rana, S. A. Karumanchi, и F. Brown, «Circulating Levels of the Antiangiogenic Marker Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase 1 Are Elevated in Women With Pregestational Diabetes and Preeclampsia: Angiogenic markers in preeclampsia and preexisting diabetes», *Diabetes Care*, т. 30, вып. 2, сс. 375–377, фев. 2007.
- [27] R. W. Powers *и др.*, «Soluble fms-Like tyrosine kinase 1 (sFlt1), endoglin and placental growth factor (PlGF) in preeclampsia among high risk pregnancies.», *PLoS One*, т. 5, вып. 10, с. e13263, окт. 2010.
- [28] Y. Yu *и др.*, «Anti-angiogenic factors and pre-eclampsia in type 1 diabetic

- women», *Diabetologia*, т. 52, вып. 1, сс. 160–168, янв. 2009.
- [29] V. A. Holmes *u др.*, «The role of angiogenic and antiangiogenic factors in the second trimester in the prediction of preeclampsia in pregnant women with type 1 diabetes. ,большое исследование», *Diabetes Care*, т. 36, вып. 11, сс. 3671–7, ноя. 2013.
- [30] Y. Yinon *u др.*, «Severe intrauterine growth restriction pregnancies have increased placental endoglin levels: hypoxic regulation via transforming growth factor-beta 3.», *Am. J. Pathol.*, т. 172, вып. 1, сс. 77–85, янв. 2008.
- [31] S. Sela *u др.*, «A novel human-specific soluble vascular endothelial growth factor receptor 1: cell-type-specific splicing and implications to vascular endothelial growth factor homeostasis and preeclampsia.», *Circ. Res.*, т. 102, вып. 12, сс. 1566–74, июн. 2008.
- [32] C. R. Cawyer *u др.*, «Hyperglycemia impairs cytotrophoblast function via stress signaling», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, т. 211, вып. 5, сс. 541.e1-541.e8, ноя. 2014.
- [33] C. Cawyer *u др.*, «Attenuation of hyperglycemia-induced apoptotic signaling and anti-angiogenic milieu in cultured cytotrophoblast cells», *Hypertens. Pregnancy*, т. 35, вып. 2, сс. 159–169, апр. 2016.
- [34] S. A. El-Tarhouny, S. M. Almasry, A. K. Elfayomy, H. Baghdadi, и F. A. Habib, «Placental growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 in diabetic pregnancy: A possible relation to distal villous immaturity.», *Histol. Histopathol.*, т. 29, вып. 2, сс. 259–72, 2014.
- [35] M. Lappas, «Markers of endothelial cell dysfunction are increased in human omental adipose tissue from women with pre-existing maternal obesity and gestational diabetes», *Metabolism*, т. 63, вып. 6, сс. 860–873, июн. 2014.
- [36] C. S. Han *u др.*, «Glucose and Metformin Modulate Human First Trimester Trophoblast Function: a Model and Potential Therapy for Diabetes-Associated Uteroplacental Insufficiency», *Am. J. Reprod. Immunol.*, т. 73, вып. 4, сс. 362–371, апр. 2015.
- [37] A. K. McAuley BbSc *u др.*, «Vitreous biomarkers in diabetic retinopathy: A

- systematic review and meta-analysis. Vitreous biomarkers in diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis», *J. Diabetes Complications*, 2013.
- [38] R. L. Kendall и К. А. Thomas, «Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor.», *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, т. 90, вып. 22, сс. 10705–9, ноя. 1993.
- [39] M. Yáñez-Mó и др., «Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions», *J. Extracell. Vesicles*, т. 4, вып. 1, с. 27066, янв. 2015.
- [40] S. De Falco, «The discovery of placenta growth factor and its biological activity», *Exp. Mol. Med.*, т. 44, вып. 1, с. 1, 2012.
- [41] S. M., «Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptor System: Physiological Functions in Angiogenesis and Pathological Roles in Various Diseases», *J. Biochem.*, т. 153, вып. 1, 2013.
- [42] H. Zeisler и др., «Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia», *N. Engl. J. Med.*, т. 374, вып. 1, сс. 13–22, янв. 2016.
- [43] M. Coolman и др., «Angiogenic and Fibrinolytic Factors in Blood During the First Half of Pregnancy and Adverse Pregnancy Outcomes», *Obstet. Gynecol.*, т. 119, вып. 6, сс. 1190–1200, июн. 2012.
- [44] A. S, S. M, W. A, W. D, и N. KH, «Competing-risks Model in Screening for Pre-Eclampsia by Maternal Factors and Biomarkers at 35-37 Weeks' Gestation», *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, т. 48, вып. 1, 2016.
- [45] N. O'Gorman и др., «Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation», *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, т. 49, вып. 6, сс. 751–755, июн. 2017.
- [46] M. Y. Tan и др., «Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation», *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, т. 52, вып. 2, сс. 186–195, авг. 2018.

- [47] J. C. Livingston, R. Chin, B. Haddad, E. T. McKinney, R. Ahokas, и В. М. Sibai, «Reductions of vascular endothelial growth factor and placental growth factor concentrations in severe preeclampsia», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, т. 183, вып. 6, сс. 1554–1557, дек. 2000.
- [48] «Pitfalls in the measurement of circulating vascular endothelial growth factor. - PubMed - NCBI». [Онлайн]. Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11274009>. [Просмотрено: 19-май-2020].
- [49] S. E. Maynard и др., «Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia», *J. Clin. Invest.*, т. 111, вып. 5, с. 649, 2003.
- [50] «Upregulation of Angiogenic Factors via Protein Kinase C and Hypoxia-induced Factor-1 α Pathways under High-glucose Conditions in the Placenta. - PubMed - NCBI». [Онлайн]. Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30140083>. [Просмотрено: 19-май-2020].
- [51] C. Y. T. Ong, T. T. Lao, K. Spencer, и К. Н. Nicolaides, «Maternal serum level of placental growth factor in diabetic pregnancies.», *J. Reprod. Med.*, т. 49, вып. 6, сс. 477–80, июн. 2004.
- [52] E. I., H. de Valk, M. B., E. ter Braak, и V. G., «Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands», *Diabetologia*, т. 45, вып. 11, сс. 1484–1489, ноя. 2002.
- [53] M. Balsells, A. García-Patterson, I. Gich, и R. Corcoy, «Maternal and Fetal Outcome in Women with Type 2 Versus Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Metaanalysis», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, т. 94, вып. 11, сс. 4284–4291, ноя. 2009.
- [54] J. M. Roland, H. R. Murphy, V. Ball, J. Northcote-Wright, и R. C. Temple, «The pregnancies of women with Type 2 diabetes: poor outcomes but opportunities for improvement», *Diabet. Med.*, т. 22, вып. 12, сс. 1774–

1777, дек. 2005.

- [55] D. Sundrani *и др.*, «Gestation Dependant Changes in Angiogenic Factors and Their Associations with Fetal Growth Measures in Normotensive Pregnancy», *PLoS One*, т. 8, вып. 1, с. e54153, янв. 2013.
- [56] K. S, W. EJ, K. MP, de V. HW, S. PC, и V. GH, «Prediction of Macrosomia at Birth in type-1 and 2 Diabetic Pregnancies With Biomarkers of Early Placentation», *BJOG*, т. 118, вып. 6, 2011.
- [57] T. James-Todd, A. Cohen, J. Wenger, и F. Brown, «Time-specific placental growth factor (PlGF) across pregnancy and infant birth weight in women with preexisting diabetes», *Hypertens. Pregnancy*, т. 35, вып. 3, сс. 436–446, июл. 2016.
- [58] P. Gutaj, E. Wender-Ożegowska, R. Iciek, A. Zawiejska, M. Pietryga, и J. Brązert, «Maternal serum placental growth factor and fetal SGA in pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus», *J. Perinat. Med.*, т. 42, вып. 5, сс. 629–633, янв. 2014.
- [59] W. W *и др.*, «Angiogenic Growth Factors in Maternal and Fetal Serum in Pregnancies Complicated by Intrauterine Growth Restriction», *Clin. Sci. (Lond).*, т. 112, вып. 1, 2007.
- [60] L. M, L. P, T. K, и A. S, «Concentration of Cord Serum Placenta Growth Factor in Normal and Diabetic Pregnancies», *BJOG*, т. 112, вып. 1, 2005.
- [61] P. LC, Z. E, A. R, A. E, и N. KH, «Maternal Serum Placental Growth Factor (PlGF) in Small for Gestational Age Pregnancy at 11(+0) to 13(+6) Weeks of Gestation», *Prenat. Diagn.*, т. 28, вып. 12, 2008.
- [62] S. J. Benton *и др.*, «Placental growth factor as a marker of fetal growth restriction caused by placental dysfunction», *Placenta*, т. 42, сс. 1–8, июн. 2016.
- [63] R. Iciek *и др.*, «Placental LEPTin and its receptor genes expression in pregnancies complicated by type 1 diabetes.», *J. Physiol. Pharmacol.*, т. 64, вып. 5, сс. 579–85, окт. 2013.
- [64] H. Münzberg и C. D. Morrison, «Structure, production and signaling of

- LEPTin.», *Metabolism.*, т. 64, вып. 1, сс. 13–23, янв. 2015.
- [65] A. Pérez-Pérez, F. Sánchez-Jiménez, J. Maymó, J. L. Dueñas, C. Varone, и V. Sánchez-Margalet, «Role of LEPTin in female reproduction.», *Clin. Chem. Lab. Med.*, т. 53, вып. 1, сс. 15–28, янв. 2015.
- [66] F. F. Chehab, «LEPTin and Reproduction: Past Milestones, Present Undertakings and Future Endeavors», *J. Endocrinol.*, т. 223, вып. 1, с. T37, окт. 2014.
- [67] H.-K. Park и R. S. Ahima, «LEPTin signaling.», *F1000Prime Rep.*, т. 6, с. 73, 2014.
- [68] J. Wauman, L. Zabeau, и J. Tavernier, «The LEPTin Receptor Complex: Heavier Than Expected?», *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, т. 8, с. 30, 2017.
- [69] R. T. Turner, K. A. Philbrick, A. F. Kuah, A. J. Branscum, и U. T. Iwaniec, «Role of estrogen receptor signaling in skeletal response to LEPTin in female ob/ob mice.», *J. Endocrinol.*, т. 233, вып. 3, сс. 357–367, 2017.
- [70] S. Najib и V. Sánchez-Margalet, «Human LEPTin promotes survival of human circulating blood monocytes prone to apoptosis by activation of p42/44 MAPK pathway», *Cell. Immunol.*, т. 220, вып. 2, сс. 143–149, дек. 2002.
- [71] E. Maltepe, A. I. Bakardjiev, и S. J. Fisher, «The placenta: transcriptional, epigenetic, and physiological integration during development», *J. Clin. Invest.*, т. 120, вып. 4, с. 1016, 2010.
- [72] A. Pérez-Pérez *и др.*, «Activated Translation Signaling in Placenta from Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus: Possible Role of LEPTin», *Horm. Metab. Res.*, т. 45, вып. 06, сс. 436–442, фев. 2013.
- [73] B. D. Taylor *и др.*, «Serum LEPTin measured in early pregnancy is higher in women with preeclampsia compared with normotensive pregnant women.», *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)*, т. 65, вып. 3, сс. 594–9, мар. 2015.
- [74] G. Chrelias *и др.*, «Serum inhibin and LEPTin: Risk factors for preeclampsia?», *Clin. Chim. Acta*, т. 463, сс. 84–87, дек. 2016.
- [75] «The possible role of serum LEPTin in preeclampsia. - PubMed - NCBI».

[Онлайн]. Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27048026>.

[Просмотрено: 19-май-2020].

- [76] A. Pérez-Pérez *и др.*, «LEPtin action in normal and pathological pregnancies.», *J. Cell. Mol. Med.*, т. 22, вып. 2, сс. 716–727, ноя. 2018.
- [77] L. H *и др.*, «Relationships Between Maternal Plasma LEPtin, Placental LEPtin mRNA and Protein in Normal Pregnancy, Pre-Eclampsia and Intrauterine Growth Restriction Without Pre-Eclampsia», *Mol. Hum. Reprod.*, т. 12, вып. 9, 2006.
- [78] L. J, G.-M. M, A. J, C. M, и H. M. S, «LEPtin: A Potential Marker of Placental Insufficiency», *Gynecol. Obstet. Invest.*, т. 55, вып. 3, 2003.
- [79] A. HI *и др.*, «Adipokine, Adropin and endothelin-1 Levels in Intrauterine Growth Restricted Neonates and Their Mothers», *J. Perinat. Med.*, т. 44, вып. 6, 2016.
- [80] M. Safran, W. G. K. Jr, M. Safran, и W. G. Kaelin, «HIF hydroxylation and the mammalian oxygen- sensing pathway Find the latest version : HIF hydroxylation and the mammalian oxygen-sensing pathway», т. 111, вып. 6, сс. 779–783, 2003.
- [81] M. Ema, S. Taya, N. Yokotani, K. Sogawa, Y. Matsuda, и Y. Fujii-Kuriyama, «A novel bHLH-PAS factor with close sequence similarity to hypoxia-inducible factor 1alpha regulates the VEGF expression and is potentially involved in lung and vascular development.», *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, т. 94, вып. 9, сс. 4273–8, апр. 1997.
- [82] Y. Z. Gu, S. M. Moran, J. B. Hogenesch, L. Wartman, и C. A. Bradfield, «Molecular characterization and chromosomal localization of a third α - class hypoxia inducible factor subunit, HIF3 α », *Gene Expr.*, т. 7, вып. 3, сс. 205–213, 1998.
- [83] L. E. Huang, J. Gu, M. Schau, и H. F. Bunn, «Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway», *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, т. 95, вып. 14, сс. 7987–7992, 1998.

- [84] E. Berra, D. E. Richard, E. Gothié, и J. Pouyssegur, «HIF-1-dependent transcriptional activity is required for oxygen-mediated HIF-1 α degradation», *FEBS Lett.*, т. 491, вып. 1–2, сс. 85–90, 2001.
- [85] M. Hirsilä, P. Koivunen, V. Günzler, K. I. Kivirikko, и J. Myllyharju, «Characterization of the human prolyl 4-hydroxylases that modify the hypoxia-inducible factor», *J. Biol. Chem.*, т. 278, вып. 33, сс. 30772–30780, 2003.
- [86] K. Nakayama *и др.*, «Siah2 regulates stability of prolyl-hydroxylases, controls HIF1 α abundance, and modulates physiological responses to hypoxia», *Cell*, т. 117, вып. 7, сс. 941–952, 2004.
- [87] R. Tal, «The Role of Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha in Preeclampsia Pathogenesis», *Biol. Reprod.*, т. 87, вып. 6, сс. 1–8, 2012.
- [88] K. G. Pringle, K. L. Kind, A. N. Sferruzzi-Perri, J. G. Thompson, и С. Т. Roberts, «Beyond oxygen: Complex regulation and activity of hypoxia inducible factors in pregnancy», *Hum. Reprod. Update*, т. 16, вып. 4, сс. 415–431, 2009.
- [89] B. Cox *и др.*, «Comparative systems biology of human and mouse as a tool to guide the modeling of human placental pathology», *Mol. Syst. Biol.*, т. 5, янв. 2009.
- [90] R. E. Albers *и др.*, «Trophoblast-Specific Expression of Hif-1 α Results in Preeclampsia-Like Symptoms and Fetal Growth Restriction», *Sci. Rep.*, т. 9, вып. 1, сс. 1–13, 2019.
- [91] O. Article, «Conditions in the Placenta», 2018.
- [92] H. P. Li, X. Chen, и M. Q. Li, «Gestational diabetes induces chronic hypoxia stress and excessive inflammatory response in murine placenta», *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, т. 6, вып. 4, сс. 650–659, 2013.
- [93] V. Shenoy, K. Kanasaki, и R. Kalluri, «Pre-eclampsia: connecting angiogenic and metabolic pathways.», *Trends Endocrinol. Metab.*, т. 21, вып. 9, сс. 529–36, сен. 2010.
- [94] C. E. Wood, *Advances in Fetal and Neonatal Physiology*, т. 814. 2014.

- [95] K. P. Robb, T. Cotechini, C. Allaire, A. Sperou, и С. Н. Graham, «Inflammation-induced fetal growth restriction in rats is associated with increased placental HIF-1 α accumulation», *PLoS One*, т. 12, вып. 4, апр. 2017.
- [96] A. Rolfo *и др.*, «Abnormalities in oxygen sensing define early and late onset preeclampsia as distinct pathologies», *PLoS One*, т. 5, вып. 10, 2010.
- [97] W. Liu, S. J. Wang, и Q. De Lin, «Study on the expressions of PHD and HIF in placentas from normal pregnant women and patients with preeclampsia», *Int. J. Biol. Sci.*, т. 10, вып. 3, сс. 278–284, 2014.
- [98] I. Caniggia, S. Grisaru-Gravnosky, M. Kuliszewsky, M. Post, и S. J. Lye, «Inhibition of TGF- β 3 restores the invasive capability of extravillous trophoblasts in preeclamptic pregnancies», *J. Clin. Invest.*, т. 103, вып. 12, сс. 1641–1650, 1999.
- [99] A. Rajakumar, H. M. Brandon, A. Daftary, R. Ness, и K. P. Conrad, «Evidence for the functional activity of hypoxia-inducible transcription factors overexpressed in preeclamptic placentae», *Placenta*, т. 25, вып. 10, сс. 763–769, ноя. 2004.
- [100] I. Caniggia и J. L. Winter, «Adriana and Luisa Castellucci Award Lecture 2001 Hypoxia Inducible Factor-1: Oxygen regulation of trophoblast differentiation in normal and pre-eclamptic pregnancies - A review», *Placenta*, т. 23, вып. SUPPL. 1, 2002.
- [101] O. Ashur-Fabian *и др.*, «Cell free expression of hif1 α and p21 in maternal peripheral blood as a marker for preeclampsia and fetal growth restriction», *PLoS One*, т. 7, вып. 5, сс. 3–8, 2012.
- [102] A. Rajakumar, K. A. Whitelock, L. A. Weissfeld, A. R. Daftary, N. Markovic, и K. P. Conrad, «Selective Overexpression of the Hypoxia-Inducible Transcription Factor , HIF-2 α , in Placentas from Women with Preeclampsia 1», т. 506, сс. 499–506, 2001.
- [103] S. L. Dunwoodie, «The Role of Hypoxia in Development of the Mammalian Embryo», *Dev. Cell*, т. 17, вып. 6, сс. 755–773, 2009.

- [104] S. Zamudio, «High-altitude hypoxia and preeclampsia», *Front. Biosci.*, т. 12, вып. 8, сс. 2967–2977, 2007.
- [105] S. Zamudio *и др.*, «Human placental hypoxia-inducible factor-1 α expression correlates with clinical outcomes in chronic hypoxia in vivo», *Am. J. Pathol.*, т. 170, вып. 6, сс. 2171–2179, 2007.
- [106] G. Rath, R. Aggarwal, P. Jawanjal, R. Tripathi, и A. Batra, «HIF-1 Alpha and Placental Growth Factor in Pregnancies Complicated With Preeclampsia: A Qualitative and Quantitative Analysis», *J. Clin. Lab. Anal.*, т. 30, вып. 1, сс. 75–83, 2016.
- [107] M. J. Park *и др.*, «LEPtin, LEPtin receptors and hypoxia-induced factor-1 α expression in the placental bed of patients with and without preeclampsia during pregnancy», *Mol. Med. Rep.*, т. 17, вып. 4, сс. 5292–5299, 2018.
- [108] H. Laivuori *и др.*, «Relationships between maternal plasma LEPtin , placental LEPtin mRNA and protein in normal pregnancy , pre-eclampsia and intrauterine growth restriction without pre-eclampsia», т. 12, вып. 9, сс. 551–556, 2006.
- [109] A. Grosfeld, J. André, S. H. De Mouzon, E. Berra, J. Pouysségur, и M. Guerre-Millo, «Hypoxia-inducible factor 1 transactivates the human LEPtin gene promoter», *J. Biol. Chem.*, т. 277, вып. 45, сс. 42953–42957, ноя. 2002.
- [110] O. Genbacev, B. M. Polliotti, и S. J. Fisher, «Hypoxia alters early gestation human cytotrophoblast differentiation / invasion in vitro and models the placental defects that occur in Find the latest version »:, 1996.
- [111] E. L. Page, A. Robitaille, J. Pouysse, и D. E. Richard, «Induction of Hypoxia-inducible Factor-1 α by Transcriptional and Translational Mechanisms *», т. 277, вып. 50, сс. 48403–48409, 2002.
- [112] D. E. Richard, E. Berra, и J. Pouysségur, «Non-hypoxic pathway mediates the induction of hypoxia inducible factor 1 alpha (HIF-1 α) in vascular smooth muscle», 2000.
- [113] H. Lee, «Angiotensin II Stimulates Hypoxia-Inducible Factor 1 α

- Accumulation in Glomerular», т. 293, сс. 286–293, 2005.
- [114] T. Iriyama *и др.*, «Expression Contributes To the Pathogenesis of Preeclampsia», т. 65, вып. 6, сс. 1307–1315, 2016.
- [115] O. Nevo *и др.*, «HHS Public Access», сс. 1–20, 2019.
- [116] «Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes», *N. Engl. J. Med.*, т. 358, вып. 19, сс. 1991–2002, май 2008.
- [117] H. Berger, R. Gagnon, и M. Sermer, «Diabetes in Pregnancy», *J. Obstet. Gynaecol. Canada*, т. 38, вып. 7, сс. 667-679.e1, июл. 2016.
- [118] H.-C. Lo, L.-Y. Tsao, W.-Y. Hsu, H.-N. Chen, W.-K. Yu, и C.-Y. Chi, «Relation of cord serum levels of growth hormone, insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins, LEPTin, and interleukin-6 with birth weight, birth length, and head circumference in term and preterm neonates», *Nutrition*, т. 18, вып. 7–8, сс. 604–608, июл. 2002.

Приложение

Рисунок 1. Анатомия плацентарной ворсинки.

VEGF - фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста плаценты - PlGF , Ang-1 - ангиопоэтин-1, Ang-2 - ангиопоэтин-2, TSP-1-тромбоспондин-1, фактор роста фибробластов 2 - FGF2 , sFlt-1 – растворимая фмс-подобная тирозинкиназа-1, sENG -растворимый эндоглин.

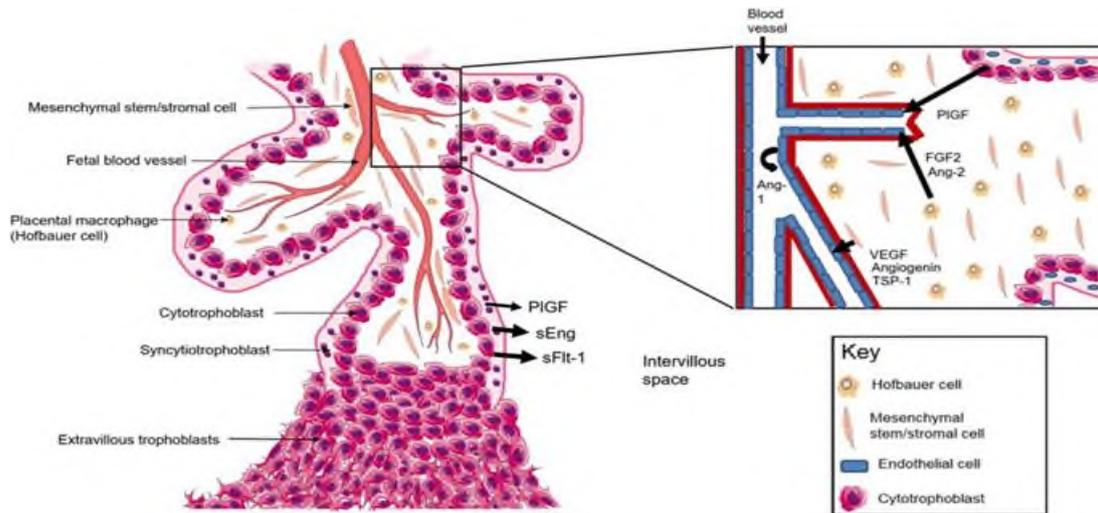


Рис. 2. Схема связывания факторов с рецепторами.

PlGF - фактор роста плаценты , VEGF - фактор роста эндотелия сосудов , VEGFR-1-эндотелиальный фактор роста сосудистого рецептора-1, VEGFR-2 - фактор роста эндотелия сосудов рецептора-2, sFlt-1- растворимые FMS-подобные киназы тирозина-1, TGF - beta -трансформирующий фактор роста бета, TGFβR - трансформирующий фактор роста бета - рецептора, sENG- растворимый эндоглин.

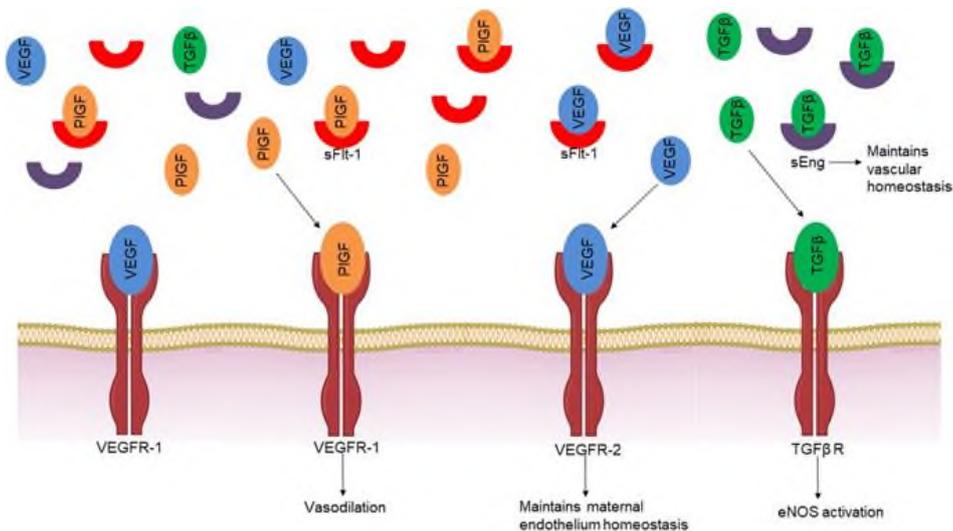


Рисунок 3. Экспрессия sENG в материнской сыворотке в период беременности у женщин с ранее существовавшим диабетом (А), хронической гипертензией (В), многоплодной беременностью (С) и преэклампсией в анамнезе (D) [27].

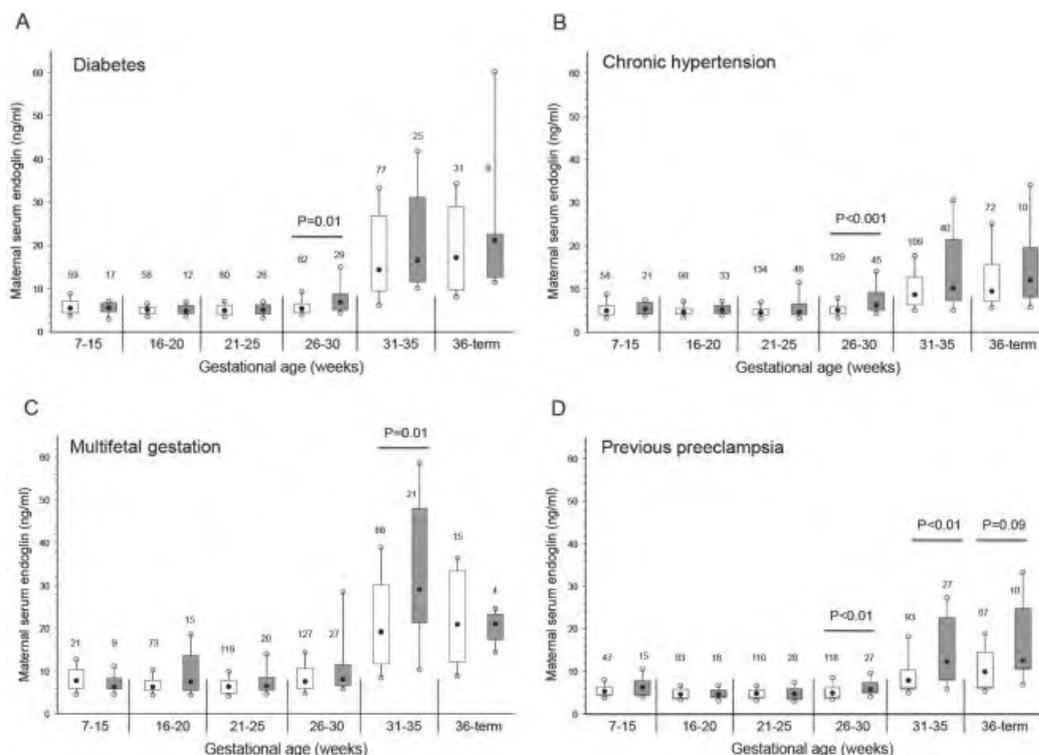


Рисунок 4. Содержание эндоглина в сыворотке у женщин с СД 1 типа без ПЭ, с ПЭ и гестационной АГ.

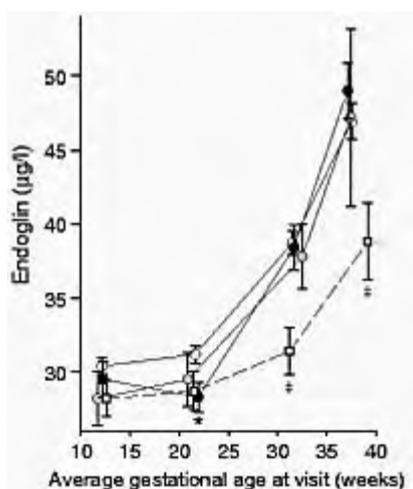


Рисунок 5. Содержание плацентарного фактора роста в сыворотке у женщин с СД 1 типа без ПЭ, с ПЭ и гестационной АГ.

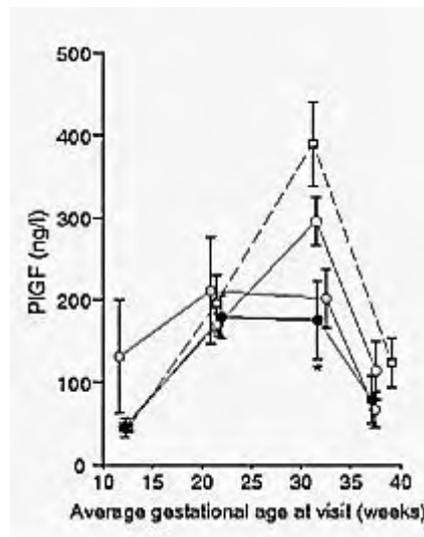


Рис. 6. Экспрессия sENG, начиная с первой недели беременности у пациенток 4х групп: преэклампсия до 37 недель беременности; преэклампсия после 37 недели беременности; малый вес плода; контрольная группа [25].

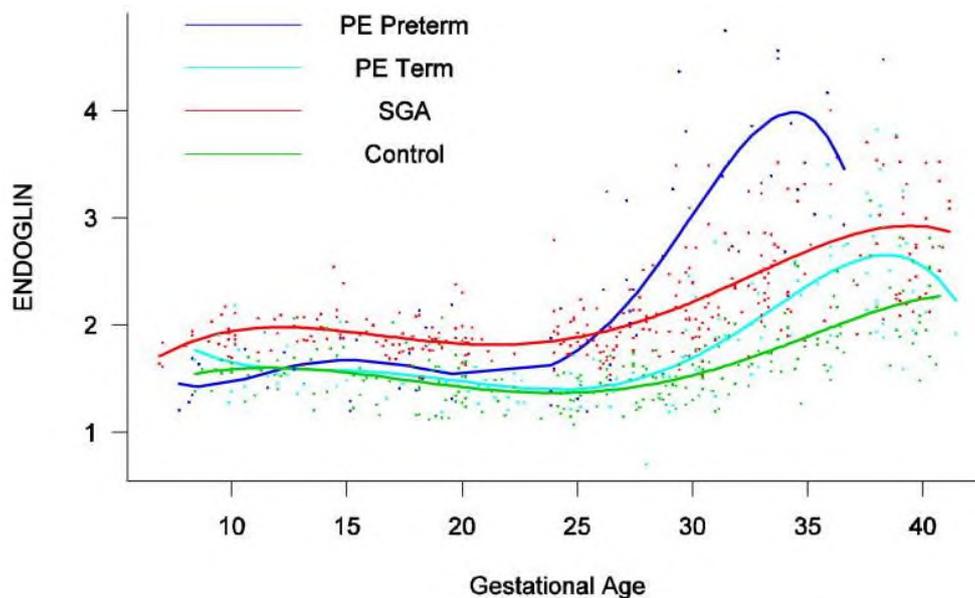


Рисунок 7. Экспрессия sENG в обработанном глюкозой цитотрофобласте.

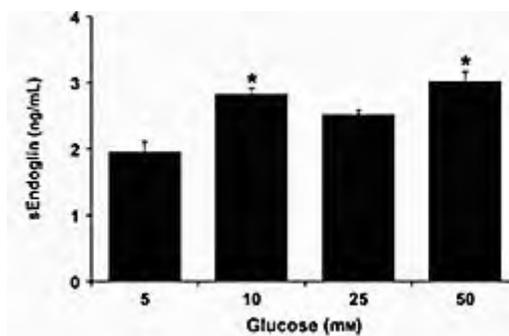


Рисунок 8. Экспрессия PlGF в обработанном глюкозой цитотрофобласте.

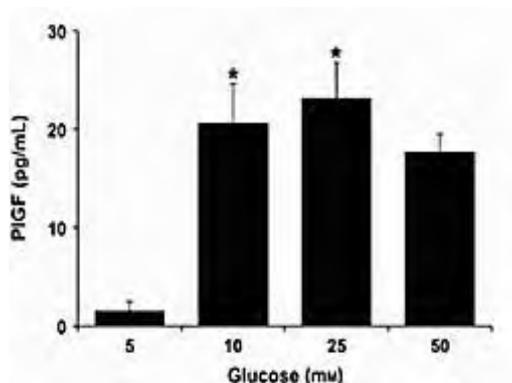


Рисунок 9. Схематическое представление взаимодействия изоформ PlGF и гетеродимера PlGF / VEGF (адаптировано из S. De Falco, «The discovery of placenta growth factor and its biological activity»[40])

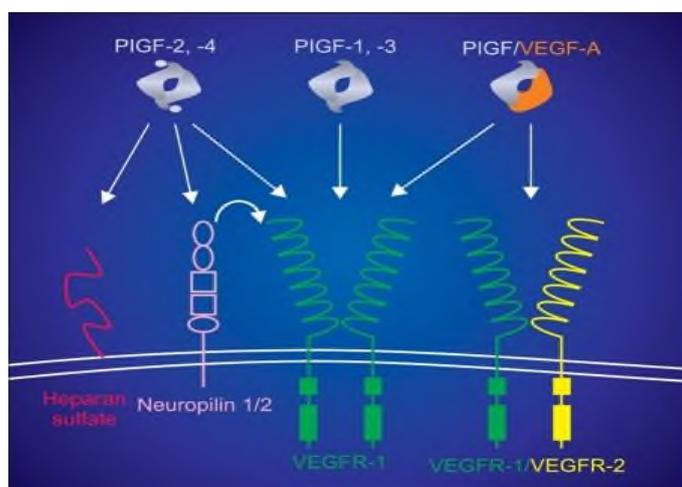


Рисунок 10. Факторы, индуцируемые гипоксией, являются ключевыми медиаторами плаценты, реагирующими на низкое содержание кислорода [85],[87].

