

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-3-139-147>

СОПОСТАВЛЕНИЕ ПРЕНАТАЛЬНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ ЗАДЕРЖКИ РОСТА И РАЗВИТИЯ ПЛОДА С ЭКСПРЕССИЕЙ СОСУДИСТЫХ ФАКТОРОВ РОСТА В ПЛАЦЕНТЕ

Ш.Д. Дюсембинова¹, Н.Г. Павлова², К.А. Кликунова³

¹Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирёва, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель исследования — изучить и сопоставить в III триместре беременности доплерометрические показатели в магистральных артериях функциональной системы мать–плацента–плод, а также параметры цикла активность–покой у плодов с экспрессией VEGF (vascular endothelial growth factor) и PlGF (placenta growth factor) в плацентах при физиологической беременности и плацентарной недостаточности с целью анализа морфофункциональных параллелей между этими показателями.

Материалы и методы. Обследовано 29 женщин в 34–35 недель беременности — срок физиологической зрелости цикла активность–покой у плода. Основную группу составили 19 пациенток. Критерии включения: одноплодная беременность, фетометрические показатели ниже 10-го перцентиля, наличие нарушений кровотока в магистральных сосудах функциональной системы мать–плацента–плод. В группу сравнения вошли 10 относительно здоровых женщин. Критерии включения в группу сравнения: одноплодная физиологическая беременность, фетометрические показатели выше 10-го перцентиля, отсутствие доплерометрических нарушений плацентарного кровотока. Фетометрию и доплерометрические исследования плацентарного кровотока в основных артериях функциональной системы мать–плацента–плод выполняли на ультразвуковом приборе Voluson 730 Expert (GE, США). Изучение цикла активность–покой у плодов проводили на аппарате Sonicaid Team Care (Oxford, Великобритания). У женщин основной группы и группы сравнения после родов проводили забор плацентарной ткани из центральной зоны плаценты для иммуногистохимического анализа экспрессии VEGF и PlGF с помощью первичных моноклональных антител (1:100, Abcam, Великобритания).

Результаты. Выявлена прямая корреляционная зависимость между экспрессией VEGF в центральной зоне плаценты и индексом резистентности (ИР), пульсационным индексом (ПИ) в маточных артериях, а также цереброплацентарным отношением — ЦПО ($r_1=0,487$; $p_1=0,035$; $r_2=0,487$; $p_2=0,035$; $r_3=0,578$; $p_3=0,030$, соответственно) у женщин основной группы. Установлена прямая корреляционная зависимость между экспрессией PlGF в центральной зоне плаценты и ИР в артерии пуповины ($r=0,49$; $p=0,033$) у пациенток основной группы. Анализ цикла активность–покой у плодов женщин основной группы показал, что в 34–35 недель 73% из них его не формируют: поведение плодов представлено только активированным состоянием. При этом выявлена обратная зависимость между экспрессией VEGF и амплитудой моторно-кардиального рефлекса — МКР ($r=-0,866$; $p=0,05$), а также амплитудой осцилляций сердечного ритма ($r=-0,866$; $p=0,05$) у плодов женщин основной группы.

Заключение. Выявленные морфофункциональные параллели позволят разработать неинвазивные патогенетические прогностические модели пренатальной диагностики задержки развития плода при различной степени задержки его роста.

Ключевые слова: задержка роста и развития плода; доплерометрия плацентарного кровотока; цикл активность–покой плода; сосудистый фактор роста в плаценте; плацентарный фактор роста.

Как цитировать:

Дюсембинова Ш.Д., Павлова Н.Г., Кликунова К.А. Сопоставление пренатальных функциональных маркеров задержки роста и развития плода с экспрессией сосудистых факторов роста в плаценте // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2021. Т. 8, № 3. С. 139–147. doi: 10.17816/2313-8726-2021-8-3-139-147

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-3-139-147>

COMPARISON OF PRENATAL FUNCTIONAL MARKERS OF RETARDATION OF FETAL GROWTH AND DELAYED FETAL DEVELOPMENT WITH EXPRESSION OF VASCULAR GROWTH FACTORS IN THE PLACENTA

Sholpan D. Dyusembinova¹, Nataliya G. Pavlova², Kseniya A. Klikunova³

¹Maternity hospital No. 6 named after prof. V.F. Snegirev, Saint Petersburg, Russian Federation;

²The First Saint Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russian Federation;

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

AIM: The study aimed to investigate and compare Doppler metric indicators in the main arteries of the functional system of the mother, placenta, and fetus as well as the parameters of the activity–rest cycle in fetuses with vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and placenta growth factor (PlGF) in the presence of physiological pregnancy and placental insufficiency to analyze morphofunctional parallels between these indicators in the third trimester of pregnancy.

MATERIALS AND METHODS: Twenty-nine women on the 34–35 weeks of pregnancy (period of physiological maturity of the activity–rest cycle in the fetus) were screened. The main group consisted of 19 patients. The inclusion criteria were as follows: single-fetal pregnancy, fetometric indicators below the 10th percentile, and presence of blood flow disorders in the main vessels of the mother–placenta–fetus functional system. The comparison group included 10 relatively healthy women. The criteria for inclusion in the comparison group were as follows: single-fetal physiological pregnancy, fetometric indicators above the 10th percentile, and absence of Doppler disorders of placental blood flow. Fetometry and Doppler studies of the placental blood flow in the main arteries of the functional system of the mother, placenta, fetus were performed using the Voluson 730 Expert ultrasound device (GE, USA). The activity–rest cycle in the fetus was evaluated using Sonicaid Team Care fetal monitor (Oxford, UK). Placental tissue was taken from the central placental area for immunohistochemical analysis of VEGF and PlGF expression with primary monoclonal antibodies of the main women group and comparison group after childbirth (1:100, Abcam, UK).

RESULTS: A direct correlation between the expression of VEGF in the central zone of the placenta and index resistance (IR), ripple index (RI) in the uterine arteries, as well as the cerebroplacental relationship — CPR ($r_1=0.487$; $p_1=0.035$; $r_2=0.487$; $p_2=0.035$; $r_3=0.578$; $p_3=0.030$, respectively) in women of the main group was found. A direct correlation was established between the expression of VEGF in the central zone of the placenta and IR in the umbilical artery ($r=0.49$; $p=0.033$) in patients of the main group. The analysis of the rest–activity cycle in fetuses of women of the main group showed that at 34–35 weeks 73% of them do not form it: the behavior of fetuses is represented only by the activated state. An inverse relationship was found between VEGF expression and the motor–cardiac reflex amplitude ($r=-0.866$; $p=0.05$) as well as the heart rate oscillation amplitude ($r=-0.866$; $p=0.05$) in fetuses of women of the main group.

CONCLUSIONS: The identified morphofunctional parallels will allow to develop non-invasive pathogenetic prognostic models for prenatal diagnosis of fetal development delay with different degrees of growth restriction.

Keywords: retardation of fetal growth and delayed fetal development; placental blood flow Doppler; activity–rest cycle; vascular endothelial growth factor; placental growth factor.

To cite this article:

Dyusembinova ShD, Pavlova NG, Klikunova KA. Comparison of prenatal functional markers of retardation of fetal growth and delayed fetal development with expression of vascular growth factors in the placenta. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2021;8(3):139–147. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2021-8-3-139-147

ВВЕДЕНИЕ

Задержка роста плода — актуальная проблема современного акушерства. В России встречаемость этого осложнения беременности констатируется у 3–24% доношенных и 18–40% недоношенных новорождённых [1]. Задержка роста сочетается с задержкой созревания функциональных систем плода и прежде всего — его центральной нервной системы (ЦНС), которая формируется, как правило, в условиях перинатальной гипоксии. При этом у новорождённых может наблюдаться равномерная или диссоциированная задержка становления тонических и рефлекторных реакций, а в дальнейшем около трети таких детей страдают неврологическими расстройствами: от минимальной мозговой дисфункции до тяжёлых заболеваний [2]. Дети с тяжёлой формой задержки роста и развития в школьном возрасте имеют проблемы с обучением и порой не могут даже завершить полный курс обучения в общеобразовательной школе [3].

В настоящее время основными методами пренатальной диагностики задержки роста и развития плода остаются ультразвуковая фетометрия и доплерометрия кровотока в сосудах функциональной системы мать–плацента–плод [2]. Международный консенсус, отраженный в Delphi протоколе (2016), уточнил, что при отсутствии нарушений плацентарного кровотока в каждый срок беременности задержку роста плода устанавливают, только если его предполагаемая масса ниже 3-го перцентиля, характерного для данного срока беременности. В тех же случаях, когда имеются расстройства плацентарной гемодинамики, диагноз правомочен уже при предполагаемой массе плода ниже 10-го перцентиля [2, 4]. Однако наше предыдущее исследование показало, что у 7% новорождённых, имеющих пренатальные фетометрические показатели между 5-м и 10-м перцентилем, всё же формируется задержка роста и развития даже при отсутствии нарушений плацентарного кровообращения в магистральных артериях системы мать–плацента–плод. Об этом мы судили по циклической организации функциональных состояний, характеризующих зрелость координационной и интеграционной функции ЦНС плода [2].

Известно, что развитие нормотрофного плода наблюдается при адекватных процессах васкуло- и ангиогенеза в плаценте. Последние находятся под контролем сосудистых факторов роста, таких как эндотелиальный (VEGF) и плацентарный (PlGF) факторы роста, изучению которых в последние годы придается большое значение [5–8]. Анализ экспрессии в плаценте этих факторов, её сопоставление с доплерометрическими параметрами плацентарного кровообращения и функциональными маркерами созревания ЦНС плода помогут глубже понять патогенез задержки роста и развития плода, обеспечив раннюю диагностику данного осложнения беременности, его неврологических последствий для плода и новорождённого с целью выбора адекватной тактики

ведения, сроков и способа родоразрешения и постнатального неврологического сопровождения.

Цель исследования — изучить и сопоставить в III триместре беременности доплерометрические показатели в магистральных артериях функциональной системы мать–плацента–плод, а также параметры цикла активность–покой у плодов с экспрессией VEGF и PlGF в плацентах при физиологической беременности и плацентарной недостаточности с целью анализа морфофункциональных параллелей между этими показателями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В срок физиологической зрелости цикла активность–покой у плодов (34–35 недель беременности) обследовано 29 женщин. Основную группу составили 19 пациенток. Критерии включения в основную группу: одноплодная беременность, фетометрические показатели или предполагаемая масса плода ниже 10-го перцентиля, нарушения кровотока в магистральных артериях функциональной системы мать–плацента–плод по данным доплерометрии.

Срок родоразрешения у пациенток основной группы: у 4 — 35 недель, у 3 — 36 недель, у 12 пациенток состоялись срочные роды. У всех беременных основной группы наблюдали разной степени нарушения гемодинамики в функциональной системе мать–плацента–плод [9]: I степени — у 7, II степени — у 6, III степени — у 6 пациенток. Плоды, имеющие критические нарушения в магистральных артериях плодово–плацентарной циркуляции, в нашем исследовании отсутствовали, поскольку в 34–35 недель у таких беременных уже провели родоразрешение [2]. Беременные основной группы имели экстрагенитальные заболевания: гипертоническую болезнь — 2 пациентки, вегетососудистую дистонию — 3, варикозную болезнь нижних конечностей — 3, сахарный диабет 1-го типа — 1, хронические воспалительные заболевания: пиелонефрит — 6, гастрит — 3, тонзиллит — 4. Контрольную группу составили 10 относительно здоровых женщин. Критериями включения в контрольную группу были одноплодная физиологическая беременность, фетометрические параметры выше 10-го перцентиля, отсутствие гемодинамических нарушений в функциональной системе мать–плацента–плод, срочные роды [8].

Рост плода и доплерометрические исследования плацентарного кровотока в основных артериях функциональной системы мать–плацента–плод выполняли на ультразвуковом диагностическом приборе Voluson-730 Expert (GE, США). Помимо определения стандартных индексов, характеризующих резистентность сосудов (индекс резистентности — ИР, пульсационный индекс — ПИ), проводили расчёт цереброплацентарного отношения (ЦПО).

Изучение у плодов цикла активность–покой проводили методом визуальной оценки 90-минутных

кардиотокограмм, полученных на аппарате Sonicaid Team Care (Oxford, UK). Оценивали наличие цикла активность–покой, при его наличии — длительность в нём спокойного состояния в минутах. В период активного состояния плода определяли базальную частоту сердечных сокращений, амплитуды осцилляций сердечного ритма (СР) и моторно-кардиального рефлекса (МКР) [2].

У женщин основной и контрольной группы после родов проводили забор плацентарной ткани из центральной зоны плаценты для иммуногистохимического анализа экспрессии VEGF и PlGF. Для проведения иммуногистохимической реакции использовали стандартный одноэтапный протокол с демаскировкой антигена (высокотемпературной обработкой ткани) в 0,01 М цитратном буфере с pH 7,6. Для исследования использовали первичные моноклональные антитела к PlGF (1:100, Abscam, Великобритания) и первичные моноклональные антитела к VEGF (1:100, Abscam, Великобритания). Количественную оценку результатов иммуногистохимической реакции проводили на микрофотографиях, полученных с помощью системы фиксации микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Nikon Eclipse E400 (Япония), цифровой камеры Nikon DXM1200 (Япония), персонального компьютера на базе Intel Pentium 4, программного обеспечения АСТ-1, версия 2.12. Дальнейшее количественное исследование проводили с помощью программы компьютерного анализа изображений Морфология 5.0 (ВидеоТест, Россия). Относительную площадь экспрессии VEGF и PlGF (S, %) вычисляли как отношение площади иммунопозитивных клеток к общей площади препарата в соответствии с законом Бугера–Ламберта–Бера. Использование этого показателя, являющегося базовым параметром программы ВидеоТест–Морфология 5.0, для анализа оптических параметров

микрофотографий считали приемлемым, поскольку измерения осуществляли по аналогии со спектрофотометрическим анализом. Кроме того, определяли среднюю яркость экспрессии, отражающую интенсивность синтеза или накопления исследуемых маркеров [8].

Статистическую обработку материала проводили с помощью программных пакетов SPSS Statistics 23.0. Описание количественных данных представляли в виде медианы (Me) и квартилей Q_1 и Q_3 в формате Me (Q_1 ; Q_3). Для выявления возможной связи между показателями проводили корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Спирмена. Для проверки гипотезы о нормальности распределения применяли критерий Шапиро–Уилка. U -критерий Манна–Уитни применяли с целью обнаружения различий между выборками. При уровне значимости $p < 0,05$ результаты считали статистически значимыми [2].

Проведение исследования утверждено Учёным советом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (протокол заседания № 1 от 26.02.2021), а также локальным этическим комитетом университета, утверждены формы информированного согласия пациента; получено информированное согласие всех пациенток на участие в исследовании и публикацию их медицинских данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сопоставление показателей доплеровского исследования кровотока в магистральных артериях системы мать–плацента–плод у беременных основной и контрольной групп представлено в таблице 1.

По данным таблицы 1 видно, что ИР и ПИ в маточных артериях женщин основной группы на 27 и 51% выше

Таблица 1. Допплерометрические параметры плацентарного кровотока у пациенток основной и контрольной группы в 34–35 недель беременности

Table 1. Doppler parameters of placental blood flow in patients of the main and the control groups at 34–35 weeks of pregnancy

Показатель	Контрольная группа (n=10)	Основная группа (n=19)	p
ИР маточных артерий	0,47 (0,44; 0,51)	0,66 (0,62; 0,69) (n=19)	0,000
ПИ маточных артерий	0,72 (0,59; 0,84)	1,43 (1,17; 1,51) (n=19)	0,000
ИР артерии пуповины	0,51 (0,49; 0,53)	0,78 (0,71; 0,81) (n=12)	0,000
ПИ артерии пуповины	0,74 (0,63; 0,79)	1,70 (1,62; 2,00) (n=12)	0,000
ИР средней мозговой артерии	0,77 (0,73; 0,81)	0,83 (0,60; 1,07) (n=12)	0,263
ПИ средней мозговой артерии	1,62 (1,44; 1,79)	1,45 (1,23; 1,67) (n=12)	0,595

Примечание. ПИ — пульсационный индекс; ИР — индекс резистентности; p дано по U -критерию Манна–Уитни (сравнение показателей основной и контрольной групп).

Таблица 2. Иммуногистохимические показатели экспрессии VEGF и PLGF в плацентах женщин основной и контрольной группы, у которых роды произошли в срок

Table 2. Immunohistochemical parameters of VEGF and PLGF expression in placentas of women of the main and control groups who delivered at term

Показатель	PLGF			VEGF		
	основная группа (n=12)	контрольная группа (n=10)	p	основная группа (n=12)	контрольная группа (n=10)	p
Относительная площадь экспрессии, %	6,30 (5,25; 7,36)	11,39 (4,40; 18,39)	0,018	5,45 (3,93; 6,92)	4,07 (1,66; 6,49)	0,011
Средняя яркость экспрессии, у.е.	178,34 (173,66; 183,00)	175,18 (165,18; 185,1)	0,821	165,65 (157,96; 183,01)	175,18 (165,18; 185,18)	0,021

Примечание. PLGF — плацентарный фактор роста; VEGF — эндотелиальный фактор роста; p дано по U-критерию Манна–Уитни (сравнение показателей основной и контрольной групп).

(соответственно), чем показатели у женщин контрольной группы. У 12 плодов женщин основной группы наблюдались нарушения плацентарной гемодинамики II и III степени. У них ИП и ПИ в артериях пуповины были на 28 и 56% соответственно выше этих показателей у плодов женщин контрольной группы. Резистентность средней мозговой артерии (СМА) у плодов женщин сопоставляемых групп не различалась.

Проведено изучение экспрессии PLGF и VEGF в центральных участках плаценты у пациенток контрольной группы и тех женщин основной группы (n=12), у которых роды произошли в срок. Данные иммуногистохимических показателей экспрессии VEGF и PLGF в плацентах этих женщин основной и контрольной группы представлены в таблице 2.

По данным таблицы 2 видно, что при доношенной беременности относительная площадь экспрессии PLGF в 2 раза меньше, а относительная площадь экспрессии VEGF на 20% больше в плацентах женщин основной группы, чем в плацентах беременных контрольной группы. Кроме того, выявлено, что средняя яркость экспрессии VEGF в плацентах женщин основной группы на 7% меньше, чем в плацентах женщин контрольной группы. Средняя яркость экспрессии PLGF в сравниваемых группах достоверно не различалась.

На рисунках 1 и 2 представлены препараты плацент пациенток основной и контрольной группы. На рисунках видно, что маркер PLGF в плацентах женщин обеих групп определяется преимущественно по периферии терминальных ворсин, в отличие от экспрессии маркера VEGF, который определяется в центре ворсин.

Проведён корреляционный анализ между показателями экспрессии в плацентах VEGF, а также PLGF и доплерометрическими показателями кровотока в магистральных артериях функциональной системы мать–плацента–плод у пациенток основной группы. Выявлена прямая корреляционная зависимость между экспрессией VEGF в центральной зоне плаценты и ИП, ПИ в маточных артериях, а также ЦПО ($r_1=0,487$; $p_1=0,035$; $r_2=0,487$; $p_2=0,035$; $r_3=0,578$; $p_3=0,030$, соответственно).

Установлена прямая корреляционная зависимость между экспрессией PLGF в центральной зоне плаценты и ИП в артерии пуповины ($r=0,49$; $p=0,033$).

Проведён также анализ зрелости координационной и интеграционной функции ЦНС у плодов женщин основной группы по данным оценки их поведения. Установлено, что у 73% плодов этих женщин в 34–35 недель цикл активность–покой отсутствовал, а поведение было представлено только активированным состоянием. У остальных 27% плодов женщин основной группы спокойное состояние в цикле активность–покой было укорочено в 2 раза по сравнению с плодами контрольной группы ($p=0,000$). Корреляционный анализ показал, что у плодов женщин основной группы имеется обратная зависимость между площадью экспрессии VEGF и амплитудой МКР ($r=-0,866$; $p=0,05$), а также амплитудой осцилляций сердечного ритма ($r=-0,866$; $p=0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Физиологическое развитие плаценты определяется процессами инвазии, васкуло- и ангиогенеза в трофобласте [10, 11]. Известно, что васкулогенез — это процесс образования и развития кровеносных сосудов *de novo* из мезодермальных клеток-предшественников. В свою очередь, ангиогенез — создание новых сосудов из уже существующих. Оба процесса имеют решающее значение в нормальном развитии плаценты, поскольку от них зависит эффективная транспортировка кислорода, питательных веществ и выведение продуктов обмена веществ [11]. Нарушения инвазии трофобласта, сопровождающиеся недоразвитием сосудистой сети плаценты, обуславливают формирование расстройств плацентарной гемодинамики и последующей задержки роста и развития плода. Основным методом пренатальной диагностики гемодинамических нарушений в функциональной системе мать–плацента–плод остаётся доплерометрическое исследование, в том числе на ранних этапах беременности. Последние имеют значение для формирования прогноза возможного

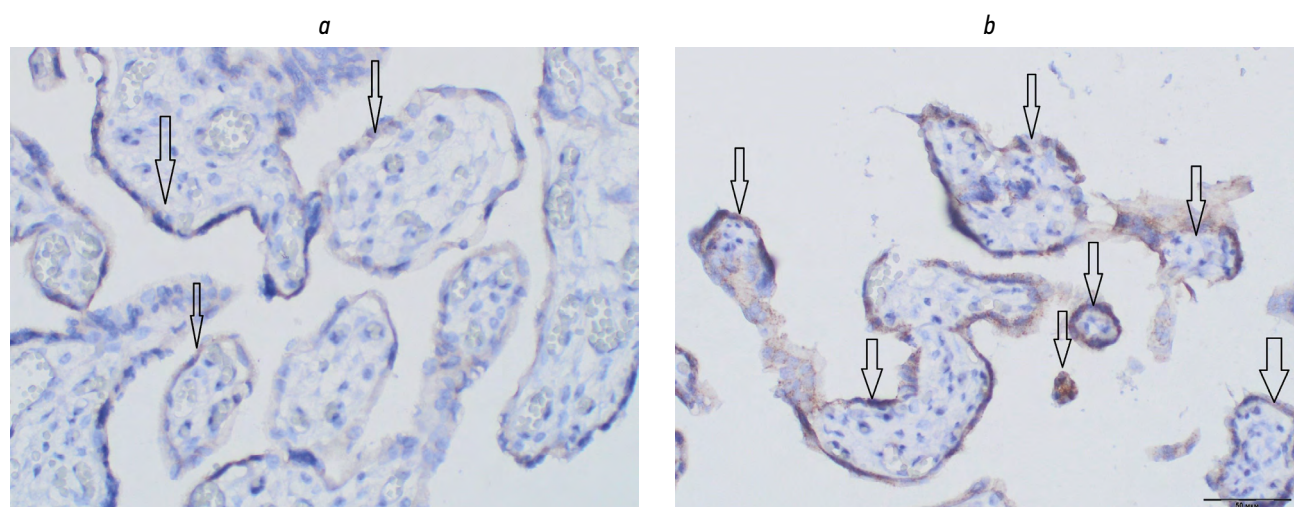


Рис. 1. Сравнение площади экспрессии PLGF в терминальных ворсинах центральной части плаценты: *a* — пациенток основной группы; *b* — пациенток контрольной группы.

Стрелками указана экспрессия PLGF; окраска: иммуногистохимическая реакция на PLGF.

Fig. 1. Comparison of the PLGF expression area in the terminal villi of the central part of the placenta: *a* — patients of the main group; *b* — patients of the control group.

Arrows indicate PLGF expression; color: immunohistochemical reaction to PLGF.

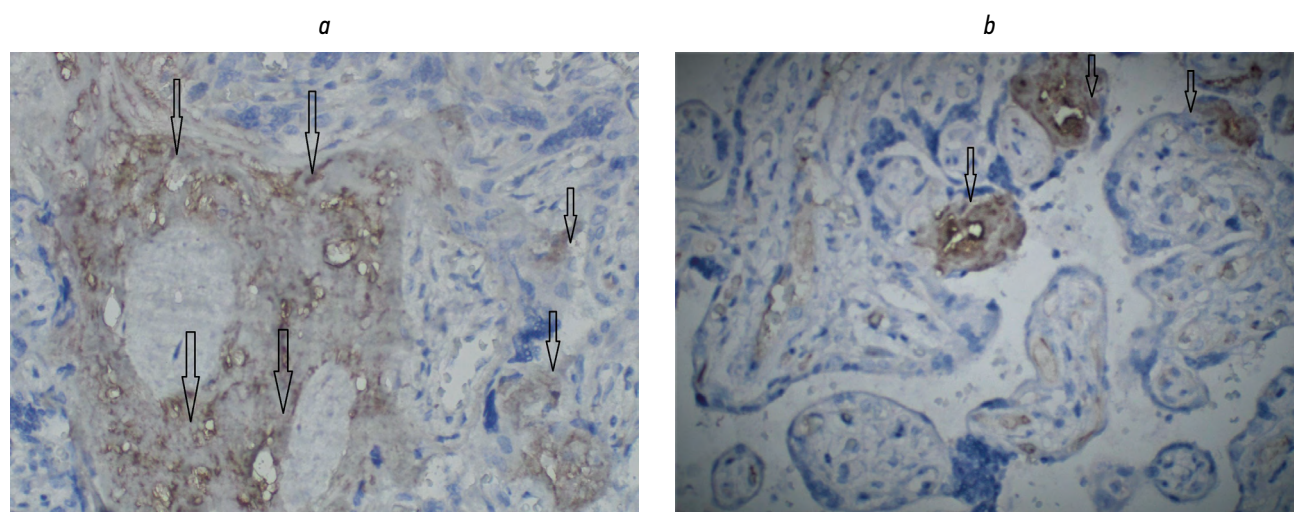


Рис. 2. Сравнение площади экспрессии VEGF в ворсинах хориона центральной части плаценты: *a* — пациенток основной группы; *b* — пациенток контрольной группы.

Стрелками указана экспрессия VEGF; окраска: иммуногистохимическая реакция на VEGF.

Fig. 2. Comparison of the area of VEGF expression in chorionic villi of the central part of the placenta: *a* — patients of the main group; *b* — patients of the control group.

The arrows indicate VEGF expression; color: immunohistochemical reaction to VEGF.

развития преэклампсии и задержки роста плода [12]. Так, и в нашем исследовании у беременных основной группы, имеющих в 34–35 недель фетометрические показатели плодов ниже 10-го перцентиля, ИР и ПИ в маточных артериях были выше на 27 и 51%, а в артериях пуповины соответственно на 28 и 56% по сравнению со значениями этих параметров у пациенток контрольной группы. По данным Т.Л. Смирновой и соавт. (2009), в плацентах женщин, имеющих синдром плацентарной

недостаточности (ПН), выявляется выраженный фиброз стромы стволовых, промежуточных и якорных ворсин, а также наличие многочисленных мелких ворсин, в том числе с дистрофическими и некробиотическими изменениями, слабая их васкуляризация, малая протяжённость синцитиокапиллярных мембран. В межворсинчатом пространстве и в участках повреждения эндотелия откладывается фибрин и липиды. Следствием этого становится повышение резистентности сосудов, на фоне которой

снижается маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровоток [13].

В ряде исследований авторам удалось установить параллели между функциональными и морфологическими маркерами плацентарных нарушений. Так, А.Н. Закурина и соавт. (2010) показали, что значения доплерометрических показателей в функциональной системе мать-плацента-плод отражают морфометрию терминальных ворсин плаценты [14]. Такой подход позволяет понять патогенез нарушений созревания функциональных систем плода, которые часто предшествуют задержке его роста.

Многие из проведённых в последние годы исследований посвящены влиянию сосудистых факторов роста на морфогенез плаценты при плацентарной недостаточности и задержке роста/развития плода. Процессы васкулогенеза и ангиогенеза осуществляются под контролем сосудистых факторов роста — VEGF и PlGF. Установлено, что VEGF экспрессируют клетки трофобласта, обеспечивая дифференцировку, миграцию, пролиферацию эндотелиальных клеток и формирование сосудистой сети. Под влиянием VEGF материнские сосуды трансформируются так, чтобы обеспечить маточно-плацентарную циркуляцию крови. Инвазия трофобласта происходит под материнские спиральные артерии, которые полностью разрушаются, а плацентарный лабиринт представлен открытыми окончаниями спиральных артерий [15]. PlGF обеспечивает пролиферацию вневорсинчатого трофобласта, не оказывая влияния на процессы его миграции и инвазии. Нарушение этих процессов способствует развитию плацентарной недостаточности и задержке роста/развития плода [16, 17]. Доказано, что чем тяжелее выявленная задержка роста плода, тем ниже уровень PlGF, определяемый в крови матери [14]. В нашем исследовании относительная площадь экспрессии PlGF в плаценте женщин с нарушениями гемодинамики и задержкой роста плода была в 2 раза меньше, чем у женщин контрольной группы. А.Н. Стрижаков и соавт. (2009) установили, что при сохранных компенсаторных возможностях маточно-плацентарного звена, наблюдающихся при незначительной задержке роста плода, содержание VEGF в крови женщин не превышает физиологических показателей. При значительной задержке роста плода уровень VEGF в крови матери сначала значительно возрастает, а затем снижается (при III степени задержки), что объясняется истощением компенсаторных возможностей фетоплацентарной системы [18]. В нашем исследовании относительная площадь экспрессии VEGF в плацентах женщин с нарушениями плацентарной гемодинамики и задержкой роста плода была на 20% больше, чем у пациенток контрольной группы. В нашем исследовании выявлена корреляционная зависимость между экспрессией VEGF в центральной зоне плаценты и ИР, ПИ в маточных артериях, а также ЦПО ($r_1=0,487$; $p_1=0,035$; $r_2=0,487$; $p_2=0,035$; $r_3=0,578$; $p_3=0,03$).

Установлена прямая корреляционная зависимость между экспрессией PlGF в центральной зоне плаценты и ИР в артерии пуповины ($r=0,49$; $p=0,03$). Следовательно, наши данные свидетельствуют о том, что доплерометрические параметры плацентарного кровообращения можно использовать для оценки степени морфологических расстройств сосудистой сети плаценты.

Задержке роста и развития плода сопутствует перинатальная гипоксия, являющаяся причиной возникновения перинатальных повреждений головного мозга. У каждого пятого ребёнка на первом году жизни медленно регрессируют последствия перинатальных поражений центральной нервной системы [19, 20]. Установлено, что в дальнейшем у таких детей в 2,4 раза чаще встречаются признаки минимальных мозговых дисфункций, детский церебральный паралич, двигательные нарушения и когнитивные расстройства [19, 20]. В наших предыдущих исследованиях установлено, что задержка роста и развития плода сопровождается нарушением становления цикла активность–покой [2]. Только у 1/3 таких плодов к 34–35 неделям беременности цикл активность–покой был сформирован, однако даже в этих случаях задерживалось его становление. Показано также, что у 7% плодов, не попавших в алгоритм Delphi протокола, цикл активность–покой отсутствовал [2]. Мы показали, что чем тяжелее были расстройства плацентарного кровообращения, тем реже у плода формировался цикл активность–покой [2]. Именно поэтому в этом исследовании мы проанализировали связь между экспрессией сосудистых факторов VEGF и PlGF и функциональным состоянием плода, оценивая координационную и интеграционную функцию ЦНС. Установлено, что у 73% плодов женщин основной группы в 34–35 недель цикл активность–покой отсутствовал, а у остальных 27% плодов спокойное состояние в цикле активность–покой было укорочено в 2 раза по сравнению с плодами контрольной группы ($p=0,000$). Корреляционный анализ показал, что у плодов женщин основной группы имеется обратная зависимость между площадью экспрессии VEGF и амплитудой МКР ($r=-0,866$; $p=0,05$), а также амплитудой осцилляций сердечного ритма ($r=-0,866$; $p=0,05$). При этом известно, что МКР отражает сопряжённую реакцию сердечного ритма и произвольной двигательной активности, по которой можно оценивать координационную деятельность ЦНС [21]. При гипоксии происходит угнетение функций ЦНС, что проявляется снижением амплитуды МКР и осцилляций СР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявленные морфофункциональные параллели позволят разработать неинвазивные патогенетические прогностические модели пренатальной диагностики задержки развития плода при различной степени задержки его роста.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / DISCLAIMERS

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д. Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013.
2. Павлова Н.Г., Дюсембинова Ш.Д. Особенности формирования цикла активность–покой у плодов, имеющих задержку роста и развития // Акушерство и гинекология. 2020. № 1. С. 104–109. doi: 10.18565/aig.2020.1.104-109
3. Bose C., Van Marter L.J., Laughon M., et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation // Pediatrics. 2009. Vol. 124, N 3. P. 450–458. doi: 10.1542/peds.2008-3249
4. Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganathan B., et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure // Ultrasound Obstet Gynecol. 2016. Vol. 48, N 3. P. 333–339. doi: 10.1002/uog.15884
5. Стрижаков А.Н., Кушлинский Н.Е., Тимохина Е.В. Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании плацентарной недостаточности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т. 8, № 4. С. 5–11.
6. Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Копылова Ю.В. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью // Акушерство, гинекология и репродукция. 2013. Т. 7, № 3. С. 13–19.
7. Shu-Wei Li, Yi Ling, Song Jin, et al. Expression of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 and placental growth factor in fetal growth restriction cases and intervention effect of tetramethylpyrazine // Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. 2014. Vol. 7, N 8. P. 663–667. doi: 10.1016/s1995-7645(14)60112-7
8. Дюсембинова Ш.Д., Дробинцева А.О., Соснина А.К., и др. Локальная экспрессия сигнальных молекул и состояние внутриплацентарного кровотока // Молекулярная медицина. 2017. Т. 15, № 2.
9. Павлова Н.Г., Аржанова О.Н., Зайнулина М.С. Плацентарная недостаточность: учебно-методическое пособие / под ред. Э.К. Айламазяна. Санкт-Петербург : Н-Л, 2007.
10. Khankin E.V., Royle C., Karumanchi S.A. Placental vasculature in health and disease // Semin Thromb Hemost. 2010. Vol. 36, № 3. P. 309–320. doi: 10.1055/s-0030-1253453
11. Соколов Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Т. LVI, № 3. С. 129–133.
12. Akolekar R., Syngelaki A., Poon L.C., Wright D., Nicolaides K.H. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers // Fetal Diagn Ther. 2013. Vol. 33, N 1. P. 8–15. doi: 10.1159/000341264
13. Смирнова Т.Л., Алексеева Т.А., Сергеева В.Е. Морфология плаценты при плацентарной недостаточности // Фундаментальные исследования. 2009. № 7 (приложение). С. 62–63.
14. Закурина А.Н., Коржевский Д.Э., Павлова Н.Г. Плацентарная недостаточность — морфофункциональные параллели // Журнал акушерства и женских болезней. 2010. Т. LIX, № 5. С. 51–55.
15. Torry D.S., Hinrichs M., Torry R.J. Determinants of placental vascularity // Am J Reprod Immunol. 2004. Vol. 51, N 4. P. 257–268.
16. Burton G.J., Charnock-Jones D.S., Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta // Reproduction. 2009. Vol. 138, № 6. P. 895–902. doi: 10.1530/REP-09-0092
17. Yagel S. Angiogenesis in gestational vascular complications // Thromb Res. 2011. Vol. 127, Suppl. 3. P. S64–S66. doi: 10.1016/S0049-3848(11)70018-4
18. Стрижаков А.Н., Кушлинский Н.Е., Тимохина Е.В., Тарабрина Т.В. Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании плацентарной недостаточности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т. 8, № 4. С. 5–11.
19. Bose C., Van Marter L.J., Laughon M., et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation // Pediatrics. 2009. Vol. 124, N 3. P. 450–458. doi: 10.1542/peds.2008-3249
20. Дегтярева Е.А., Захарова О.А., Куфа М.А., Кантемирова М.Г., Радзинский В.Е. Эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63, № 6. С. 37–45. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-37-45
21. Белич А.И. Эволюционный подход к изучению становления ЦНС плода // Журнал акушерства и женских болезней. 2010. Т. LIX, № 5. С. 12–16.

REFERENCES

1. Strizhakov AN, Ignatko IV, Timokhina EV, Belotserkovtseva LD. Fetal growth retardation syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, obstetric tactics. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ).
2. Pavlova NG, Dyusembinova ShD. Features of the formation of the activity–rest cycle in fruits with delayed growth and development. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(1):104–109. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2020.1.104-109

3. Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics*. 2009;124(3):450–458. doi: 10.1542/peds.2008-3249
4. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(3):333–339. doi: 10.1002/uog.15884
5. Strizhakov AN, Kushlinskiy NE, Timokhina EV. The role of angiogenic growth factors in predicting placental insufficiency. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2009;8(4):5–11. (In Russ).
6. Makarov OV, Volkova EV, Lysyuk EYu, Kopylova YuV. Fetoplacental angiogenesis in pregnant women with placental insufficiency. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2013;7(3):13–19. (In Russ).
7. Shu-Wei Li, Yi Ling, Song Jin, et al. Expression of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 and placental growth factor in fetal growth restriction cases and intervention effect of tetramethylpyrazine. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2014;7(8):663–667. doi: 10.1016/s1995-7645(14)60112-7
8. Dyusembinova ShD, Drobintseva AO, Sosnina AK, et al. Local expression of signaling molecules and the state of intra-placental blood flow. *Molecular medicine*. 2017;15(2). (In Russ).
9. Pavlova NG, Arzhanova ON, Zaynulina MS. Placental insufficiency: an educational and methodological guide. Ed. E.K. Aylamazyan. Saint Petersburg: N-L; 2007. (In Russ).
10. Khankin EV, Royle C, Karumanchi SA. Placental vasculature in health and disease. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(3):309–320. (In Russ). doi: 10.1055/s-0030-1253453
11. Sokolov DI. Vasculogenesis and angiogenesis in placental development. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2007;LVI(3):129–133. (In Russ).
12. Akolekar R, Syngelaki A, Poon LC, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biochemical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(1):8–15. doi: 10.1159/000341264
13. Smirnova TL, Alekseeva TA, Sergeeva VE. Placental morphology in placental insufficiency. *Fundamental Research*. 2009;(7 suppl.):62–63. (In Russ).
14. Zakurina AN, Korzhenskii DE, Pavlova NG. Placental insufficiency — morphofunctional parallels. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2010;LIX(5):51–55. (In Russ).
15. Torry DS, Hinrichs M, Torry RJ. Determinants of placental vascularity. *Am J Reprod Immunol*. 2004;51(4):257–268.
16. Burton GJ, Charnock-Jones DS, Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta. *Reproduction*. 2009;138(6):895–902. doi: 10.1530/REP-09-0092
17. Yagel S. Angiogenesis in gestational vascular complications. *Thromb Res*. 2011;127 Suppl.3:S64–S66. doi: 10.1016/S0049-3848(11)70018-4
18. Strizhakov AN, Kushlinskiy NE, Timokhina EV, Tarabrina TV. The role of angiogenic growth factors in predicting placental insufficiency. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2009;8(4):5–11. (In Russ).
19. Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics*. 2009;124(3):450–458. doi: 10.1542/peds.2008-3249
20. Degtyareva EA, Zakharova OA, Kufa MA, Kantemirova MG, Radzinskii VE. Effectiveness of predicting and early diagnosis of fetal growth retardation. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2018;63(6):37–45. (In Russ). doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-37-45
21. Belich AI. An evolutionary approach to the study of the development of the fetal central nervous system. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2010;LIX(5):12–16. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

***Дюсембинова Шолпан Дулатовна**, врач ультразвуковой диагностики;
адрес: 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 5, Россия;
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9483-7335>;
e-mail: sholpan8-d@mail.ru

Павлова Наталия Григорьевна, д.м.н., профессор;
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2886-4578>
e-mail: ngp05@yandex.ru

Кликунова Ксения Алексеевна, к.ф.-м.н., доцент;
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5978-5557>;
e-mail: kliksa@gmail.com

AUTHORS INFO

***Sholpan D. Dyusembinova**, ultrasound diagnostics doctor;
address: 5 Mayakovsky str., Saint Petersburg, 191014, Russian Federation;
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9483-7335>;
e-mail: sholpan8-d@mail.ru

Nataliya G. Pavlova, M.D., Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2886-4578>
e-mail: ngp05@yandex.ru

Kseniya A. Klikunova, MD, Cand. Sci. (Phys. and Mathem.), assistant professor;
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5978-5557>;
e-mail: kliksa@gmail.com