

УДК: 616.831-053.2-07:577.12

# ВЗАИМОСВЯЗЬ ПЛАЦЕНТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА И НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКОГО БЕЛКА S100B ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Х.А. АКРАМОВА, А.А. ДЖАЛИЛОВ

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

**Резюме.** На основании обследования 89 матерей и их дети, из них 40 матерей, родивших здоровых новорожденных с нормальным весом и 49 матерей недоношенных новорожденных была доказана взаимосвязь PLGF и S100b при формировании задержки внутриутробного развития плода. Наряду с клиническими симптомами полученные данные помогают объективизировать отбор детей в группу риска по развитию неврологических нарушений и начать более раннее лечение, что уменьшает затраты на реабилитацию.

**Ключевые слова:** новорожденные, недоношенные дети, неврологические болезни новорожденных, реабилитация.

## PLACENTAL GROWTH FACTOR NEUROSPECIFIC PROTEIN S100B AT FORMATION INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

H.A. AKRAMOVA, A.A. DJALILOV

Tashkent pediatric medical institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

**Resume.** Based on a survey of mothers and their 89 children, 40 of them mothers who gave birth to healthy babies with normal weight and 49 mothers of preterm infants has been proven relationship PLGF and S100b and the formation of intrauterine growth retardation. In addition, symptomatic findings help to objectify selection of children at risk for the development of neurological disorders and begin treatment earlier, which reduces the cost of rehabilitation.

**Keywords:** newborns, children born not reaching to term, neurologic illnesses of newborns, rehabilitation.

**Введение.** Многолетние наблюдения отечественных и зарубежных исследователей за развитием детей, рожденных от матерей с диагностированной плацентарной недостаточностью (ПН), показали, что данная патология обуславливает не только резкое увеличение перинатальной смертности, но и многочисленные изменения в организме ребенка. ПН является одной из основных причин нарушений физического и умственного развития, а также повышенной соматической и инфекционной заболеваемости новорожденных и детей на 1-м году жизни [3, 7].

С появлением учения о плацентарном факторе роста (PLGF), которые определяют будущую морфологию (развитие) плаценты, наметилось новое направление в изучении ПН. Есть основания считать его перспективным, поскольку PLGF – клеточные полипептиды, способные стимулировать или тормозить рост тканей, в том числе кровеносных сосудов и железистой ткани и является одним из важнейших регуляторов формирования плаценты и васкуляризации ее ворсин [2, 9].

Изучение особенностей экспрессии нейроспецифических белков (НСБ) в качестве маркеров различных патологических состояний наряду с методами у новорожденных является одним из перспективных направлений. Развитие этого направления имеет не только научно-практическую ценность, но и социальное значение [1, 4].

S100b – кальций-связывающий белок, способный образовывать димеры. Он имеет многочисленные внутри- и внеклеточные функции в норме и при патологии. В мозге S100b продуцируется главным образом астроцитами и в зависимости от концентрации оказывает трофическое или токсическое действие на нейроны и глиальные клетки [6].

Благодаря способности к регуляции активности целого ряда белков, S100b вовлечены в трансдукцию сигналов, контролирующих активность ферментов энергетического обмена в клетках мозга, кальциевый гомеостаз, клеточный цикл, функции цитоскелета, транскрипцию, пролиферацию и дифференцировку клеток, их

подвижность, секреторные процессы, структурную организацию биомембран [8,10].

Однако наиболее необычной характеристикой некоторых членов семейства S100b является их способность секретироваться внеклеточно. S100b-белки во внеклеточном секторе проявляют свойства цитокинов и взаимодействуют с RAGE-рецепторами [5], которые экспрессируются в нервной системе нейронами, микроглией, астроцитами, клетками сосудистой стенки [10].

Следовательно, в перспективе, определение изменений в продукции и функционировании PLGF на ранних сроках беременности, возможно, позволит прогнозировать возникновение ПН, а изучение роли белка S100b позволит прогнозировать нарушения раннего неонатального периода у недоношенных детей. Таким образом, изучение взаимосвязи плацентарного фактора роста и нейроспецифического белка S100b в формировании задержки внутриутробного развития плода является актуальной проблемой в педиатрии и неонатологии.

**Цель исследования:** изучить взаимосвязь PLGF и S100b в формировании задержки внутриутробного развития плода.

**Материалы и методы исследования:** Под наблюдением находились 89 матерей и их дети, из них 40 матерей, родивших здоровых новорожденных с нормальным весом (контрольная группа) и 49 матерей недоношенных новорожденных (основная группа). Анализ клинико-анамнестических данных показал, что указанные группы репрезентативны.

Для измерения уровня человеческого PLGF (пг/мл) в сыворотке крови матерей и их новорожденных использовали иммунологический метод Quantikine Human PLGF, основанный на применении твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), который

проводился в клинико-биохимической лаборатории РНПМЦ Педиатрии.

Содержание белка S100b определяли твердофазным иммуноферментным методом с помощью реактивов фирмы «CanAg» (Швеция) в пуповинной крови и сыворотке новорожденных на 2-3 сутки жизни.

**Результаты исследования:** Группы женщин практически не различались по среднему возрасту ( $24,92 \pm 0,37$  лет в основной и  $26,28 \pm 0,36$  лет в контрольной группах), профессиональной принадлежности и уровню образования. Анализируя характер течения настоящей беременности, отмечено, что у женщин основной группы по сравнению с контролем более часто развивались маловодие ( $12,2\%$  и  $2,5\%$ ,  $P < 0,05$ ), анемия ( $73,5\%$  и  $45\%$ ,  $P < 0,05$ ), обострение хронического пиелонефрита ( $10,2\%$  и  $5,0\%$ ,  $P < 0,05$ ). У матерей основной группы достоверно чаще, чем в контрольной группе, выявлялась активная внутриутробная инфекция по данным иммуноферментного анализа ( $55,1\%$  и  $35\%$ ;  $P < 0,01$ ).

Обследование новорожденных основной группы показало, что срок гестации при рождении колебался от 28 недели до 36 недели, средняя масса тела, при рождении которых составила  $2333,0 \pm 81,0$  г., длина тела –  $47,6 \pm 0,5$  см.

Ранний неонатальный период характеризовался неблагоприятным течением с нарушением адаптации особенно со стороны центральной нервной системы у детей, родившихся в сроке гестации 28-30 недель.

Всем детям, родившимся в тяжелом состоянии, проводился комплекс первичных реанимационных мероприятий.

При анализе уровней человеческого PLGF в сыворотке крови матерей основной и контрольной групп оказалось, что в основной группе уровень PLGF достоверно ниже ( $P < 0,01$ ), чем в контрольной группы (соответственно  $84,3 \pm 13,4$  и  $275,0 \pm 126,5$  пг/мл) (рис. 1).

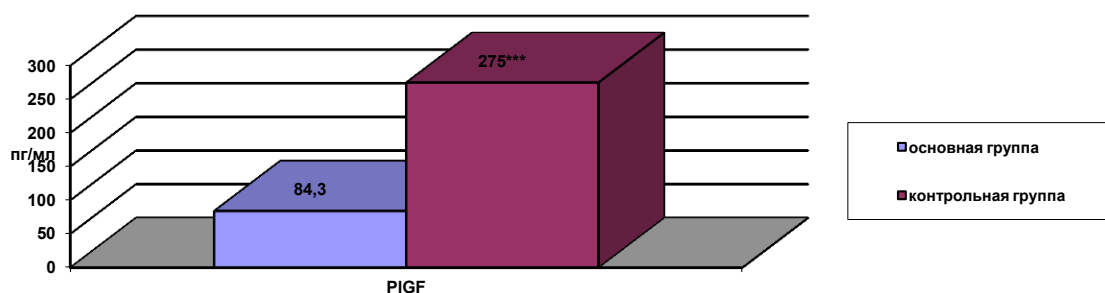


Рис. 1. Показатели PLGF в сравнительном аспекте среди обследованных матерей

Данный факт может свидетельствовать о нарушении процессов инвазии ворсин хориона и формировании недостаточности второй волны инвазии трофобласта в условиях низкого уровня PLGF.

Снижение содержания плацентарного фактора роста, по видимому, приводит к нарушению роста и созревания ворсин хориона, угнетая процесс васкуляризации хориона, в результате нарушается процесс формирования плаценты и возникает плацентарная недостаточность, нарушается питание, дыхание и метаболизм плода, что приводит к угнетению его развития и роста [3, 8].

В ходе наших исследований была выделена группа недоношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), которая состояла из 21 ребенка (42,9%). При исследовании PLGF в сыворотке крови матерей у данных новорожденных мы установили, что этот показатель был достоверно снижен по сравнению с контрольной группой в 2,5 раза и в 1,6 раз по сравнению с группой недоношенных новорожденных без ЗВУР.

Выявлено влияние показателей PLGF на состояния здоровья новорожденных с ЗВУР при рождении так в основной группе в состоянии асфиксии лёгкой степени родилось достоверно меньше новорожденных, чем у недоношенных новорожденных без ЗВУР (4,8% и 14,3%,  $P < 0,05$ ).

Таким образом, снижение показателей PLGF коррелирует с формированием ЗВУР ( $r = +0,49$ ), а так же имеет прямую корреляционную связь с состоянием здоровья недоношенных новорожденных на фоне задержки внутриутробного развития ( $r = +0,51$ ).

Исследования показали, что уровень S100b при рождении у доношенных новорожденных в среднем составил  $571,5 \pm 56,9$  нг/л, в группе недоношенных детей -  $811,2 \pm 46,9$  ( $P < 0,05$ ). Уровень S100b зависел от срока гестации - наиболее высокие показатели зафиксированы у новорожденных, рожденных на 28-30 недели гестации. В данной группе новорожденных отмечено также повышение уровня S100b на 2-3 сутки ( $1075,6 \pm 31,8$  нг/л), тогда как у доношенных детей уровень S100b достоверно не отличался от показателя при рождении.

Для анализа изменений концентрации S100b в зависимости от оценки по Апгар на 1-й минуте жизни новорожденных были сформированы две группы: I-новорожденные с оценкой 0-4 балла; II- новорожденные с оценкой 5-7 баллов. У детей, родившихся в состоянии тяжелой асфиксии, в первые сутки показатели

сывороточной концентрации белка S100b были существенно выше нормативных значений (в 4-5 раз) и составляли в среднем  $2571,75 \pm 55,51$  нг/л, тогда как по сравнению с новорожденными с оценкой по Апгар 5-7 баллов повышение S100b отмечалось в 2-3 раза.

Среди недоношенных новорожденных с оценкой по Апгар 5-7 баллов отмечалось повышение S100b в 2-3 раза по сравнению с контрольной группой и составляло в среднем  $1428,7 \pm 56,1$  нг/л.

Корреляционный анализ в выделенных группах новорожденных детей выявил выраженную обратную зависимость сывороточного уровня S100b в сыворотке крови новорожденных от тяжести асфиксии при рождении, характеризующейся оценкой по Апгар на 1-й минуте в баллах: чем ниже была оценка по Апгар, тем выше был сывороточный уровень белка S100b.

Необходимо учитывать, что в первые сутки повышение сывороточной концентрации S100b у новорожденных детей с гипоксией мозга обусловлено, возможно, нейропротективным действием этого протеина, однако повышение концентрации в первые сутки не должно превышать 3-х кратного увеличения по сравнению с верхней границей нормы.

Превышение в первые сутки концентрации S100b в сыворотке крови в 4 и более раз является обычно неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о деструктивных изменениях в клетках мозга, и указывает на вероятное формирование в течение 10-14 дней тяжелых структурных нарушений головного мозга.

При изучении взаимосвязи взаимосвязь PLGF у матерей и S100b у их новорожденных в формировании задержки внутриутробного развития плода было установлена обратная корреляционная взаимосвязь ( $r = -0,875$ ), так при снижении уровня PLGF заметно достоверное повышение S100b ( $P < 0,05$ ).

#### Выводы:

1. Низкий уровень PLGF (ниже 100 пг/мл) в сыворотке крови матерей свидетельствует о высоком риске развития задержки внутриутробного развития плода, что подтверждается корреляционной связью между уровнем PLGF и с частотой формирования данной патологии.
2. На состояние здоровья недоношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития имеет непосредственное влияние низкий уровень PLGF их матерей.

3. Уровень нейроспецифического белка S100b при рождении и в первые 2-3 суток жизни является одним из критериев прогноза адаптации у недоношенных и оценки тяжести поражения ЦНС.

4. Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь уровня PLGF у матерей и показателей S100b у их новорожденных в формировании задержки внутриутробного развития плода.

#### Литература:

1. Голосная Г.С., Маркевич К.А. Диагностические возможности иммуноферментного определения нейроспецифических белков у новорожденных детей с тяжелым геморрагическим и ишемическим поражением мозга // Журнал «Клиническая лабораторная диагностика» 2004 г, № 9, с.76-77.
2. Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов // Акушерство и гинекология. – 2010. - № 6. – С.10-15.
3. Савельева И.В., Баринов С.В., Рогова Е.В. Роль фактора роста плаценты в прогнозе развития тяжелых гестационных осложнений у беременных с метаболическим синдромом // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. - №1. – С. 25-29
4. Хурасева А.В. Современный взгляд на синдром задержки внутриутробного развития плода. // Гинекология. – Москва, 2009. - Т. 9. - № 5. - С. 40-45.
5. Чехонин В.П., Дмитриева Т.Е., Жирков Ю.А. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. - М., 2000.
6. Barger S.W., Van Eldik L.J. S100b stimulates calcium fluxes in glial and neuronal cells // J. Biol. Chem. - 1992. - V. 267. - P. 9689-9694.
7. Carmeliet P., Moons L., Luttun A. et al. Sinergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. // Nat Med. – 2001. – vol.7. – P. 575-583.
8. Heizmann C.W. The multifunctional S100 protein family // Methods Mol. Biol. - 2002. - V. 172. - P. 69-80.
9. Luttun A. Tjwa, Moons L. et al. Revascularization of ischemic tissues by P1GF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1 // Nat Med. – 2002. – vol. 8. – P. 831-840.

10. Marenholz I., Heizmann C.W., Fritz G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature) // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 2004. - V. 322. - P. 1111-1122.

#### ХОМИЛА РИВОЖЛАНИШДАН ОРҚАДА ҚОЛИШИ ШАКЛЛАНИШИДА ЙЎЛДОШ ЎСИШ ОМИЛИ ВА НЕЙРОСПЕЦИФИК ОҚСИЛ S100B НИ ЎЗАРО БОҒЛИҚЛИГИ

Х.А. АКРАМОВА, А.А. ДЖАЛИЛОВ

Тошкент педиатрия медицина институти,  
Узбекистон Республикаси, Тошкент ш.

89 нафар оналар ва уларни болаларини текшириш асосида, улардан 40 нафар онадан нормал вазни соғлом чакалоқ ва 49 онадан муддатдан аввал туғилган чакалоқларда PLGF ва S100b ни ўзаро боғлиқлигини ҳамда, хомила ривожланишдан орқада қолиши шаклланиши исботланди. Шу билан бир қаторда, олинган натижалар клиник симптомлар билан бирга чакалоқларни объектив саралашга ёрдам бериб, неврологик ўзгаришлар бўйича хавф гурухига киритиш ва даволашни эрта бошлаш, реабилитацияга бўлган харажатни камайтиради.

**Калит сузлар:** гўдаклар, муддатига етмай туғилган болалар, гўдакларнинг неврологик касалликлари, реабилитация.