

Preeklampsianın patogenezinə angiogen faktorların rolu

Ağayeva K.V.

Azərbaycan Tibb Universiteti

Açar sözlər: preeklampsiya, inkişaf faktorları, VEGF, sFlt-1

Preeklampsiya müasir mamalıqın mürəkkəb problemlərindən biri olub, ana ölümü və xəstəlikləri strukturunda aparıcı yerlərdən birini tutur. Preeklampsiya -multifaktorial xəstəlik olub, onun inkişaf mexanizminin əsasında endotelial disfunksiya durur. Endotelial disfunksiyanın vaxtında diaqnostikasının aparılmaması, prosesin dərinliyinin qiymətləndirilməməsi, kliniki mənzərə ilə üst-üstə düşməməsi və ana ilə döl orqanizmində baş verən patofizioloji dəyişikliklərin dərəcəsi preeklampsianın ağır formalarının inkişafına səbəb olmaqla –problemin rast gəlmə tezliyinin azalmadığını göstərir.

Preeklampsianın patogenezi az öyrənilmiş sahə olaraq qalmaqdadır. Buna baxmayaraq məlumdur ki, oksidləşmə stressi nəticəsində ciftə sintez olunan artıq miqdarda sistemli iltihabi prosesə səbəb olan faktorlar qadında endotelial disfunksiya yaradaraq preeklampsianın kliniki gedişinə təsir edir.

Ciftin inkişafında vacib element damar sisteminin formalaşmasıdır ki, bu da hamiləliyin fizioloji gedişinə və dölün inkişafına təsir edir. Hestasiyanın ilk həftələrində bioloji faktorların nəzarəti altında, əvvəl vaskulogenez, sonra isə angiogenez baş verir. Hamiləliyin fizioloji gedişində hestasiyanın 3-cü həftəsinin sonunda vaskulogenez yolu ilə ilk fetal kapilyarlar yaranaraq primitiv damar torunu əmələ gətirir. Sonrakı həftələrdə angiogenez və apoptoz prosesləri nəticəsində yeni damarların əmələ gəlməsi və onların remodelləşməsi baş verir. Endotel sistemin pozulması ciftə sintez olunan bioloji aktiv maddələrin təsiri altında baş verir. Hamiləliyin I trimestrində vaskulogenez və angiogenez mərhələsində bu maddələrin sintezi pozulur.

Böyümə faktoru- 5-50kDa molekul çəkili polipeptid olub, trofik requlyator substansiya qrupunda birləşərək, bioloji aktiv birləşmə kimi embriogenez və iltihab proseslərdə iştirak edir. Böyümə faktorları bölünmə və hestasiyanın ilkin mərhələsində hüceyrələrin differensiasiyasını, in vaziya, miqrasiya və trofoblastın metabolik aktivliyini, böyüməsini, inkişafını, cift damarlarının

keçiriciliyini requlyasiya edir. Böyümə faktorları bir çox hüceyrələrə geniş spektrdə bioloji təsir edərək: hüceyrələrdə, mitogenez, hemotaksis və differensiasiyayı stimulyasiya yaxud ingibisiya edir. Böyümə faktorları bir qayda olaraq bütün toxumalarda yerləşən qeyri-spesifik hüceyrələr tərəfindən sintez olunur.

Hal-hazırda preeklampsianın inkişafında mühüm rol oynayan böyümə faktorlarının aktivliyinin öyrənilməsi preeklampsianın ağırlıq dərəcəsinin inkişafını proqnozlaşdırmağa imkan verir [2, 12, 16]. Ədəbiyyatlarda çoxlu sayda faktorlar təsvir olunub ki, onlardan: endotelial böyümə faktoru (VEGF), plasental böyümə faktoru (PLGF), antiangiogen faktor, həll olan fms-bənzər tirozinkinaza-1 (sFlt-1) [5, 17, 21, 25, 26]. Preeklampsiyalı qadınların ciftində immunohistokimyəvi metodla müəyyən edilmişdir ki, VEGF, ciftin böyümə faktoru (PLGF) və antiangiogen faktor (Flt-1) ekspressiyasında nəzərə çarpan dəyişiklik baş verir. Bununla yanaşı preeklampsianın patogenezinə açar rolu oynayan bir sıra göstəricilər haqqında da məlumat verilir bunlara: azot oksidi, homosistein, fibronektin, endotelin, böyümənin transformasiya faktoru-b1, böyümənin insulinəbənzər faktoru-1 və digərləri [1, 7].

Proangiogen böyümə faktorları damar divarının vəziyyətinə, ciftə vaskulogenez və angiogenezə, onun düzgün inkişaf və formalaşmasına, bütünlükdə qadın reproduktiv sisteminin funksiyalarına təsir edir [14, 21, 22, 24]. Angiogenin əsas stimulyatoru hipoksiyadır. Proangiogen faktorların təsiri antiangiogen faktorların təsirdən üstünlük təşkil edərsə endotelial hüceyrələr aktiv vəziyyətə keçərək angiogenez prosesini aktivləşdirir. Angiogen böyümə faktorlarının yaranma mənbəyi endometriya, desidual təbəqə və ciftədir ki, tirozinkinaza aktivliyinə malik transmembran reseptorları cəlb etməklə mürəkkəb mediator sistemi ilə angiogenezi işə salır [21]. Fizioloji angiogenez inkişafın fetal dövründə müşahidə olunur. Preeklampsiya angiogenin çatışmazlığı ilə xarakterizə olunur [26].

Hal-hazırda VEGF-in bir neçə forması məlumdur-A, B, C, D, və E [5]. Bunlardan ən çox öyrənilən forma VEGF-A-dır. VEGF endotelial hüceyrələrin yeganə spesifik mitogeni olaraq böyümə, miqrasiya, proliferasiya və proteolitik aktivliyi stimula etməklə bir çox toxumalarda damar keçiriciliyini artıraraq, vaskulogenez və angiogeneza səbəb olur, bununla da, ciftin fizioloji inkişafında vacib rol oynayır [5]. VEGF-in əsas funksiyalarından biri hamiləliyin son dövründə endotelial hüceyrələrin həyat qabiliyyətini artırmaq və damar şəbəkəsini stabilləşdirməkdir. VEGF endotelial hüceyrələr, fibroblastlar, saya əzələ hüceyrələri, iltihab hüceyrələri tərəfindən sintez olunur [5, 9]. Preeklampsiya zamanı VEGF-in sekresiyasının azalması nəticəsində endotelial hüceyrələrin həyat qabiliyyəti azalır. Göstərilmişdir ki, hamiləliyi fizioloji keçən hamilələrdən fərqli olaraq preeklampsiyalı hamilə qadınlarda cift xovlarının damar endoteliositləri və sinsitiotrofoblastda VEGF-in ekspressiyası azalır [5]. VEGF-in sekresiyasının pozulması ciftə angiogeneza proseslərinin pozulmasına, cift çatışmazlığına və endotelial hüceyrələrdə disfunksiyanın artmasına səbəb olur [12,20].

Ciftin böyümə faktoru – PLGF endotelial hüceyrələrin böyüməsini, inkişafını, miqrasiyasını artırmaqla neoangiogeneza proseslərində aktiv iştirak edir [2, 12, 16, 21, 22]. Hamiləlik zamanı PLGF trofoblastda xov xarici proliferasiyanı təmin etməklə, VEGF induksiya angiogenezi və damar keçiriciliyini artırır. Fizioloji keçən hamiləlik zamanı hamiləliyin I və II trimestri PLGF-in konsentrasiyası artır, sonra isə azalmağa başlayır. Hestasiyanın ikinci yarısı preeklampsianın inkişafı ilə hamiləliyi ağırlaşan qadınların qan zərdabında PLGF-in səviyyəsi hamiləliyin 10-13 həftəsində aşağı olur, bu da hamiləlik ağırlaşmasının erkən diaqnostika və profilaktikasını proqnozlaşdırmağa imkan verir. PLGF-in fizioloji rolu işemiya, iltihab və toxumaların mexaniki zədələnməsi zamanı angiogeneza proseslərini stimullaşdırmaqdır. PLGF VEGF-in təsirini gücləndirə bilər. PLGF-in üstünlüyü ilkin olaraq onun plazmada olan konsentrasiyası plasentasiya, angiogeneza, trofoblastın uşaqlığın spiral arteriyalarına invaziyası proseslərini əks etdirir; ikincisi onun miqdarını hestasiyanın erkən müddətində həmişə təyin etmək olur [21, 22].

Preeklampsiya zamanı trofoblastın invaziya proseslərində proangiogen və angiogen faktorların balansının pozulması böyük əhəmiyyət kəsb edir [22]. Endotelial hüceyrələrin mikroəha-

təsində angiogenezin başlanması və sona çatması proangiogen antiangiogen balansdan asılıdır. Bu faktorlar arasında balansın pozulması angiogenezin hansısa bir mərhələsinin patoloji dəyişməsinə səbəb olmaqla, ciftin normal damar quruluşunun dəyişməsinə gətirir. Antiangiogen faktor məhsulları normal angiogenezin əsas hissəsidir [22].

Fms-bənzər tirozinkinaza – endogen antiangiogen zülal olub, VEGF-in transmembran reseptorudur və müxtəlif hüceyrələr: endoteliositlər, trofoblast hüceyrələri, monositlər (makrofaqlar), perisitlər, osteoblastlar, hemopoetik sütun hüceyrələri tərəfindən sintez olunur. Məlumdur ki, angiogeneza və hipoksiya zamanı hüceyrələr tərəfindən Flt-1-in sintezi artır [17, 21]. Hipoksiya və plasentasiyanın pozulması sFlt-1-in daha çox sintez olmasına, bu isə VEGF-i azaltmaqla angiogenezi tormozlayır [22]. Nəticədə, sFlt-1 məhsullarında qüsurlu dövrən yaranır. bu isə sonda preeklampsiya və plasentara çatmamazlıq zamanı hemodinamik dəyişikliklərə səbəb olur [3, 7, 14, 15]. Preeklampsianın kliniki təzahürlərinin əsasında duran plasentara faktorlar generalizə olunmuş damar iltihabını yaradır ki, bunun da əsasını endotelial disfunksiya təşkil edir. Burada sFlr-1 əhəmiyyətli rol oynayır.

Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən hamilə qadınların qan zərdabında sFlt-1-in səviyyəsinin artması və PLGF-in konsentrasiyasının azalması hipertenzianın ağırlıq dərəcəsi, ödem sindromu və proteinuriyanın miqdarının artması ilə düz mütənasiblik təşkil edir [16, 22]. sFlt-1-in artıq ifrazı yüksək risklə preeklampsianın inkişaf edəcəyinin göstərir. Sübut olunmuşdur ki, proteazların təsiri ilə ciftə artıq miqdarda bu faktor ifraz olunur [16]. Preeklampsiya inkişaf edən hamilə qadınlarda hamiləliyin I və II trimestrində qan zərdabında sFlt-1-in səviyyəsi hamiləliyi fizioloji keçən qadınlara nisbətən yüksək olur ki, preeklampsianın ağırlıq dərəcəsi ilə bu faktorun yüksək səviyyəsi arasında asılılığın olduğu müəyyən edilmişdir [17, 21].

Hazırkı dövrdə məlumdur ki, sirkulyasiya edən proangiogen və antiangiogen faktorların səviyyəsinin qiymətləndirilməsi bəzi hallarda preeklampsianın inkişafını 1 neçə həftə əvvəl proqnozlaşdırmaq olar [1,8,19]. İlk növbədə sFlt-1-in qan plazmasında konsentrasiyası preeklampsianın kliniki əlamətləri meydana çıxmışdan 5-8 həftə əvvəl artmağa başlayır [17, 21]. Antiangiogen faktorun PLGF-in konsentrasiyasına olan nisbəti preeklampsianın inkişafının ən yaxşı proqnostik markeri hesab olunur [17,21].

Beləliklə, proangiogen və antiangiogen faktorların sintezindəki disbalans preeklampsianın patogenezinə açar rolunu oynayır. sFlt-1-in ekspresiyasının artması ilə ciftin böyümə faktorlarının azalması və VEGF-in sintezinin dəyişməsi endotelial faktor məhsullarının balansının pozulmasının aydın nəzərə çarpan əlamətləridir. Angiogen zülalların səviyyəsinin dəyişməsi pre-

eklampsiya üçün qiymətli diaqnostik test olmaqla həmçinin, preeklampsianın qeyri qənaətbəxş nəticələrinin riskini də qiymətləndirməyə imkan verir. Angiogen faktorlar preeklampsianın erkən preklinik diaqnostikasında faydalı olmaqla yanaşı hamiləlikdə preeklampsianı digər damar pozulmaları ilə də differensial diaqnostikasını aparmağa da imkan verir.

ƏDƏBİYYAT:

1. Аверкиева В.С., Лисянская М.В. Инновационные биомаркеры для диагностики и прогноза преэклампсии// Поликлиника. 2016. № 1-3. С. 20-23.
2. Башмакова Н.В., Чистякова Г.Н., Пестряева Л.А., Гагарина Е.М. Ангиогенные ростовые факторы и патогенез преэклампсии //Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17. № 5. С. 7-12.
3. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Телицын Д.П. Молекулярно-генетические предикторы ранней преэклампсии//Вестник СурГУ. Медицина. 2017. № 3 (33). С. 6-12.
4. Девятова Е.А. Преэклампсия - это синдром или болезнь? //Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2016. № 3 (13). С. 34-40.
5. Демченко Н.С., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б. Патогенез невынашивания беременности: роль сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-a) (обзор литературы) //Уральский медицинский журнал. 2012. № 11 (103). С. 6.
6. Додхоева М.Ф., Олимова Ф.З. Современные теории этиопатогенеза и профилактики преэклампсии //Вестник Авиценны. 2017. Т. 19. № 4. С. 537-543.
7. Дубровина С.О., Муцалханова Ю.С., Тикиджиева В.Ю., Гимбут В.С. Циркулирующие прогностические биомаркеры преэклампсии// РМЖ. Мать и дитя. 2015. Т. 23. № 14. С. 810-813.
8. Зарипова Л.Р., Галина Т.В., Голикова Т.П., Гондаренко А.С. Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии //Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2012. № 6. С. 15-22.
9. Игнатко И.В., Флорова В.С., Кузнецов А.С., Кузина Е.Ю. Роль биохимических маркеров в стратификации риска развития преэклампсии: взгляд клинициста //Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2017. Т. 4. № 4. С. 181-186.
10. Леваков С.А., Боровкова Е.И. Эффективная профилактика преэклампсии //Наука и Мир. 2016. Т. 1. № 7 (35). С. 97-99.
11. Лемешевская Т.В. Преэклампсия: возможности прогнозирования в первом триместре беременности //Здравоохранение (Минск). 2017. № 7. С. 48-56.
12. Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Копылова Ю.В., Джохадзе Л.С. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности //Акушерство и гинекология. 2014. № 12. С. 64-70.
13. Михалева Л.М., Грачева Н.А., Бирюков А.Е. Клинико-анатомические аспекты преэклампсии: современные особенности течения //Архив патологии. 2018. Т. 80. № 2. С. 11-17.
14. Османова А.П. Ангиогенный дисбаланс в патофизиологии преэклампсии и синдрома задержки роста плода // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2014. № 2. С. 16-17.
15. Перфилова В.Н., Михайлова Л.И., Тюренков И.Н. Роль эндотелиальных биологически активных веществ в прогнозировании развития и оценке степени тяжести преэклампсии //Акушерство и гинекология. 2013. № 11. С. 24-29.
16. Рождественская Т.А., Лысенко О.В., Радецкая Л.Е. Эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с артериальной гипертензией //Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 5. С. 67-68.

17. Серов В.Н., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Прогностическое значение отношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 к плацентарному фактору роста у беременных с преэклампсией // Акушерство и гинекология. 2016. № 6. С. 5-10.
18. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия в центре внимания врача-практика // Акушерство и гинекология. 2014. № 6. С. 4-9.
19. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Пицхелаури Е.Г., Белоусова В.С., Якушина Н.И. Преэклампсия сегодня: патогенез и возможности прогнозирования и лечения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016. Т. 15. № 3. С. 24-31.
20. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М. Нарушения структуры и васкуляризации ворсин плаценты при преэклампсии // Гинекология. 2018. Т. 20. № 4. С. 12-18.
21. Яковлева Н.Ю., Зазерская И.Е. Измерение уровней ангиогенных (сосудистого и плацентарного) и антиангиогенных (растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1) факторов на протяжении беременности / В сборнике: Доказательная медицина - основа современного здравоохранения. Сборник научных трудов (в рамках Национального года борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями). Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения. 2015. С. 150-151.
22. Яковлева Н.Ю., Хазова Е.Л., Васильева Е.Ю., Зазерская И.Е. Соотношение ангиогенных и антиангиогенных факторов при преэклампсии // Артериальная гипертензия. 2016. Т. 22. № 5. С. 488-494.
23. Charnock-Jones DS, Kaufmann P, Mayhew TM. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. Molecular regulation // Placenta. 2004. Vol. 5. P.103-113
24. Huppertz B, Peeters LL. Vascular biology in implantation and placentation // Angiogenesis. 2005. Vol. 8 (2). P.157-167
25. Jim B., Phipps E., Polsani S. Emerging New Biomarkers of Preeclampsia // Advances in Chronic Kidney Disease. 2013. Vol. 20 (3). P. 271-279.
26. Staff A.C. Circulating predictive biomarkers in preeclampsia. Pregnancy Hypertension // An International Journal of Women's Cardiovascular Health. 2011. Vol. 1 (1). P. 28-42.

Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии

РЕЗЮМЕ

Агаева К.В.

Азербайджанский медицинский университет

Ключевые слова: преэклампсия, факторы роста, VEGF, PlGF, sFlt-1.

В обзоре проанализированы данные современной литературы, касающиеся роли ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии. Показано, что дисбаланс синтеза проангиогенных и антиангиогенных факторов играет ключевую роль в патогенезе преэклампсии. Увеличение экспрессии sFlt-1, ассоциированное с ним уменьшение синтеза плацентарного фактора роста и изменение синтеза VEGF являются одними из наиболее ярких признаков нарушения баланса продукции эндотелиальных факторов. Измененные уровни ангиогенных белков не только ценный диагностический тест для преэклампсии, но и возможность оценки риска неблагоприятных исходов, связанных с преэклампсией. Помимо ранней доклинической диагностики преэклампсии, ангиогенные факторы могут оказаться полезными в проведении дифференциальной диагностики преэклампсии и других сосудистых расстройств во время беременности.

The role of angiogen growth factors in pathogenesis of preeclampsia

SUMMARY

Agayeva K.V.

Azerbaijan Medical University

Key words: preeclampsia, growth factors, VEGF, PLGF, sFlt-1.

The role of angiogenic factors in the pathogenesis of preeclampsia has been investigated in the current literature. It has been shown that imbalances in the synthesis of progenic and angiogenic factors play an important role in the pathogenesis of preeclampsia. Increased expression of sFlt-1, decreased synthesis of growth factors and changes in VEGF synthesis are prominent manifestations of impairment of endothelial factor products. The change in the level of angiogen proteins will allow for a pre-evaluation of the risk of preeclampsia's harmful consequences, as well as a valuable diagnostic test in the proinflammation of preeclampsia. Angiogen factors - the early release of preeclampsia is also valuable in the differentiating diagnostics of the drug in the course of its pregnancy.