

УДК: 618.396-071-037:577.112.85:612.017.1
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.11

РОЛЬ Е-СЕЛЕКТИНУ У РОЗВИТКУ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

Л. В. Дубик, О. М. Юзько,
С. Г. Приймак

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
(м. Чернівці, Україна)

Резюме

Вступ. У статті представлені результати імуноферментного аналізу Е-селектину в сироватці крові вагітних із фізіологічною вагітністю та невиношуванням вагітності.

Невиношування вагітності, особливо на ранніх термінах, і досі залишається актуальною як медичною, так і соціально-демографічною проблемою. Зниження здорового потенціалу населення призводить до збільшення відсотку жінок, вагітність яких перебігає із ускладненнями або взагалі переривається достроково.

На думку багатьох вчених, досягнення успіху у вирішенні питання ранніх перинатальних втрат полягає у глибшому вивченні етіопатогенезу даної проблеми. Тому пріоритетним напрямком є пошук маркерів, які дозволять виявляти доклінічні форми загрози переривання вагітності, що дасть змогу пролонгувати вагітність та знизити перинатальні втрати.

На сучасному етапі для уточнення анатомічних і функціональних порушень репродуктивної системи велике значення приділяється теорії ендотеліальної дисфункції та її ролі в розвитку і патогенезі акушерських ускладнень.

Мета дослідження. Визначити роль Е-селектину у розвитку невиношування вагітності.

Матеріали і методи дослідження. Проводили визначення Е-селектину у сироватці крові 153 вагітних із фізіологічним перебігом і невиношуванням вагітності, які перебували на обліку у Жіночій консультації №1 м. Чернівці та на стаціонарному лікуванні у гінекологічному відділенні КМУ «Міський клінічний пологовий будинок №1».

Усі вагітні розподілені на чотири групи: 30 жінок з неускладненою вагітністю в терміні 6-12 тиж. (I група – контрольна), 60 – із загрозою самовільного абортів (II група), 34 – зі спонтанним абортів (III група) і 29 – з вагітністю, що не розвивається (IV група).

Середній вік обстежених жінок становив 18-45 років. У більшості пацієнток мали місце ратифікаційні абортів і репродуктивні втрати в анамнезі. Для пацієнток усіх груп характерна відсутність гінекологічних і екстрагенітальних захворювань у гострій і підгострій стадіях. У дане дослідження не включали вагітних із антифосфоліпідним синдромом.

Е-селектин визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи виробництва фірми Diaclone (Франція). Людський CD62EELISA набір призначений для кількісного визначення «in vitro» розчинної адгезивної молекули ендотеліальних лейкоцитів ELAM-1 (CD62E) у плазмі, сироватці людини, буферному розчині або в культурі клітин. Він визначає як природний, так і рекомбінантний CD62E.

Результати дослідження. Проведене дослідження показало, що у жінок із неускладненою вагітністю в терміні 6-12 тиж. рівень Е-селектину становив $69,04 \pm 4,30$ мкг/л, а при загрозі переривання вагітності падав до $52,43 \pm 3,91$ мкг/л. При спонтанному аборті цей показник характеризувався тенденцією до ще більшого зниження – $43,06 \pm 5,95$ мкг/л, а при вагітності, що не розвивається, – до $47,14 \pm 6,04$ мкг/л. Аналіз рівня Е-селектину у межах II, III і IV груп досліджуваних жінок достовірної різниці не виявив.

Враховуючи важливу роль Е-селектину в процесах інвазії трофобласту, розвитку хоріону, його судинної системи, можна вважати, що зниження його рівня у крові вагітних вказує на розвиток ендотеліальної дисфункції у жінок з патологією вагітності.

Висновки. Проведені дослідження показали, що у жінок із загрозою викидня, при спонтанному аборті та вагітності, що не розвивається, спостерігається тенденція до зниження концентрації Е-селектину в порівнянні із показниками при фізіологічній вагітності. Оскільки, вищевказане зниження даного показника є відображенням роботи ендотелію, то можна вважати, що однією із причин невиношування вагітності у обстежених жінок була саме ендотеліальна дисфункція.

Ключові слова: невиношування вагітності; ендотеліальна дисфункція; Е-селектин

Вступ

Нажаль, незважаючи на значні досягнення сучасної науки, частота втрат вагітності залишається на рівні 15-20 % [1, 2]. Дана патологія є важливою загальномедичною і соціальною проблемою. У зв'язку з цим у всьому світі науковці активно працюють над створенням наукової доказової бази, направленої на збереження та пролонгацію вагітності.

У розвитку невиношування вагітності відіграють роль багато факторів, у тому числі, обтяжений репродуктивний анамнез, інфекції, які передаються статевим шляхом, хромосомні аберації та ін. [3]. Також до числа одних із найважливіших причин переривання вагітності на ранніх термінах є порушення контрактильної активності міометрію, тобто гіпертонус [4]. Крім того, останнім часом особлива увага приділяється судинним

ефектам [5], пов'язаним із роботою ендотелію, який має вагомий вплив на фізіологічний перебіг вагітності.

Ендотелій відноситься до органів ендокринної системи. Це тонка мембрана, яка вистилає судини зсередини. Він продукує біологічно активні речовини – медіатори, які впливають на роботу усього організму. Дисбаланс медіаторів проявляється ендотеліальною дисфункцією, яка є універсальним дефектом, який лежить в основі багатьох ускладнень вагітності, включно із невиношуванням [6]. Однією із основних біологічно активних речовин ендотелію є Е-селектин. Особливістю дисфункції ендотелію при невиношуванні вагітності є зниження рівня Е-селектину в 1,5 рази [5]. Зазначене зниження Е-селектину, який є одним із основних стимуляторів утворення цГМФ, веде до зниження кількості цГМФ, що збільшує вміст кальцію у тромбоцитах і гладких м'язках [7].

Е-селектин є одним із факторів, які визначають функцію ендотеліальних клітин, і, відповідно, впливають на стан кровоносної системи плаценти. Він є важливим фактором формування плаценти та імплантації ембріона, забезпечує ендovasкулярну інвазію під час ранньої гестації [8].

Е-селектин – це глікопротеїд, який виробляється ендотеліальними клітинами у відповідь на запальний процес і відноситься до молекул клітинної адгезії. У стані спокою він, як правило, знаходиться у незначній кількості на ендотеліальних клітинах кровоносних судин [9]. Активація його продукції контролюється прозапальними цитокінами TNF α , IL-1.

Мета і завдання дослідження

Визначити роль Е-селектину у розвитку невиношування вагітності.

Матеріали та методи дослідження

З метою вивчення Е-селектину у жінок з невиношуванням вагітності обстежили 153 вагітних із фізіологічним перебігом і невиношуванням вагітності, які перебували на обліку у Жіночій консультації №1 м. Чернівці та на стаціонарному лікуванні у гінекологічному відділенні КМУ «Міський клінічний пологовий будинок №1». Усі

вагітні розподілені на чотири групи: 30 жінок з неускладненою вагітністю в терміні 6-12 тиж. (I група – контрольна), 60 – із загрозою самовільного аборту (II група), 34 – зі спонтанним абортom (III група) і 29 – з вагітністю, що не розвивається (IV група).

Середній вік обстежених жінок становив 18-45 років. У більшості пацієнток мали місце ратифікаційні аборти і репродуктивні втрати в анамнезі. Для пацієнток усіх груп характерна відсутність гінекологічних і екстрагенітальних захворювань у гострій і підгострій стадіях. У дане дослідження не включали вагітних із антифосфоліпідним синдромом.

Е-селектин визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи виробництва фірми Diaclone (Франція). Людський CD62EELISA набір призначений для кількісного визначення «in vitro» розчинної адгезивної молекули ендотеліальних лейкоцитів ELAM-1 (CD62E) у плазмі, сироватці людини, буферному розчині або в культурі клітин. Він визначає як природний, так і рекомбінантний CD62E.

Дослідження схвалено Комісією з питань біомедичної етики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

Результати дослідження та їх обговорення

У нормі значення Е-селектину коливається в межах 46,30 - 70,50 мкг/л.

Проведене дослідження показало, що у жінок із неускладненою вагітністю в терміні 6-12 тиж. рівень Е-селектину становив в середньому $69,04 \pm 4,30$ мкг/л, що практично не відрізняється від нормативного показника. Діаметрально протилежна картина спостерігалася у жінок із загрозою переривання вагітності – рівень даного показника знижувався до $52,43 \pm 3,91$ мкг/л. При спонтанному аборті Е-селектин характеризувався тенденцією до ще більшого зниження – $43,06 \pm 5,95$ мкг/л, а при вагітності, що не розвивається, – до $47,14 \pm 6,04$ мкг/л (рис. 1). Аналіз рівня Е-селектину у межах II, III і IV груп досліджуваних жінок достовірної різниці не виявив. Отримані результати були статистично підтверджені.

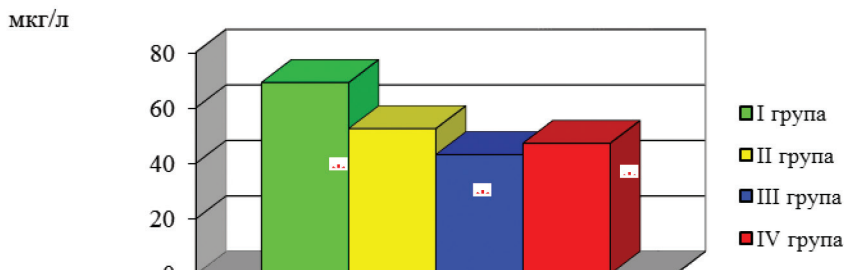


Рис. 1. Вміст Е-селектину у жінок з неускладненою вагітністю та різними варіантами її патології

Також ми порівняли зміни значення Е-селектину із ендотеліном-1 та оксидом азоту (табл. 1), які також є одними із головних маркерів ендотеліальної дисфункції. Так, у представниць II групи (вагітні із загрозою самовільного абортu) концентрація ендотеліну-1 багаторазово

перевищувала показники при фізіологічній вагітності, становлячи $10,46 \pm 1,37$ пмоль/л, а у жінок із самовільним абортom склала $14,72 \pm 2,98$ пмоль/л. У пацієнток з вагітністю, що не розвивається рівень ендотеліну-1 значно підвищився ($16,90 \pm 3,86$ пмоль/л). Таким чином, разом з роз-

витком патології вагітності достовірно зростала й концентрація зазначеного маркера.

Діаметрально протилежна закономірність спостерігалася рівня оксиду азоту. У вагітних жінок із загрозою самовільного абортів рівень цього маркера знижувався до $11,23 \pm 0,86$ мкмоль/л, будучи статистично вагомо меншим в порівнянні із нормативним показником – $19,42 \pm 1,15$ мкмоль/л. У жінок III групи рівень оксиду азоту знижувався більш ніж

удвічі – до $9,35 \pm 0,92$ мкмоль/л, а в осіб, вагітність яких не розвивалася, – до $10,48 \pm 1,03$ мкмоль/л. Різниця між значеннями оксиду азоту при загрозі спонтанного абортів, вже реалізованому викидні та при вагітності, що не розвивається, статистично не вагома. Зазначене зниження рівня NO вказує на користь збільшення потенціалу згортання крові (гіперкоагуляцію), з подальшим утворенням мікротромбозів та внутрішньосудинної агрегації.

Таблиця 1

Показники ендотеліальної дисфункції у жінок різних груп (M±m)

Показник	I група (фізіологічна вагітність), n=30	II група (загроза самовільного абортів), n=60	III група (спонтанний аборт), n=34	IV група (вагітність, що не розвивається), n=29
Е-селектин, мкг/л	69,04±4,30	52,43±3,91	43,06±5,95	47,14±6,04
Ендотелін-1, пмоль/л	3,38±0,83	10,46±1,37	14,72±2,98	16,90±3,86
Оксид азоту, мкмоль/л	19,42±1,15	11,23±0,86	9,35±0,92	10,48±1,03

Така гіпопродукція Е-селектину і оксиду азоту у II і III групах та надмірне утворення ендотеліну-1 свідчать про інтенсивну участь судинного ендотелію у процесі невиношування вагітності.

Враховуючи важливу роль Е-селектину в процесах інвазії трофобласта, розвитку хоріону, його судинної системи, можна вважати, що зниження його рівня у крові вагітних вказує на розвиток ендотеліальної дисфункції у жінок з патологією вагітності.

Такі зміни рівня Е-селектину призводять до збільшення вмісту кальцію у тромбоцитах і гладких м'язках. Іони кальцію – обов'язкові учасники усіх фаз гемостазу і скорочення м'язів. Тому падіння рівня Е-селектину може призводити до вазоконстрикції в судинах матки та до активації агрегації тромбоцитів, а у кінцевому підсумку – до невиношування вагітності.

Висновки

1. Проведені дослідження показали, що у жінок із загрозою викидня, при спонтанному аборті та вагітності, що не розвивається, спостерігається тенденція до зниження концентрації Е-селектину в порівнянні із показниками при фізіологічній вагітності.

2. Зазначені зміни рівня Е-селектину вказують

Література

1. Айламазян ЭК, Зайнулина МС, Петрищев НН. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии. Акушерство и гинекология. 2007;5:38-41.
2. Башмакова НВ, Путилова НВ. Рациональная противотромботическая терапия у пациенток с различными формами тромбофилии в прегравидарный период и во время беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011;11(5):49-53.
3. Щербаков ВИ, Еремеева ЛИ. Преждевременные роды и новые стратегии их коррекции: обзор литературы. Бюллетень СО РАМН. 2008;3:38-44.
4. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. Lancet. 2002;360(9344):1489-97. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11476-0.
5. Назаренко ЛГ, Нікіфор ЛВ. Прогестерон і ризик реалізації пізніх ускладнень вагітності. Здоров'я жінчини. 2015;8:106-9.
6. Силина НК. Оценка состояния эндотелиальной системы у беременных с отягощенным акушерским анамнезом. Запорожский медицинский журнал. 2008;4:47-9.
7. Петрищев НН, редактор. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Санкт-Петербург: Изд-во СПбГМУ. 2003. Власов ТД, Петрищев НН. Физиология и патофизиология эндотелия; с.4-38.
8. Лигидова АТ, Некрасова МГ, Друккер НА, Погорелова ТН, Крукиер ИИ, Роль биоактивных полипептидов в развитии плацентарной недостаточности при угрозе прерывания беременности и преждевременных родах. Современные проблемы науки и образования [Интернет]. 2011[цитовано 2019 Кві 3];6. Доступно на: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5146>
9. Фещенко ЮІ, Рекалова ОМ, Панасюкова ОР, Кадан ЛП, Чернищенко КФ, Петішкіна ВМ, та ін. Е-селектин як маркер активності запального процесу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Український пульмонологічний журнал. 2012;2:42-5.

на користь порушення стану кровоносної системи хоріону і матки, оскільки він є одним із факторів, які визначають роботу їх ендотелію.

3. Оскільки, вищевказане зниження даного показника є відображенням роботи ендотелію, то можна вважати, що однією із причин невиношування вагітності у обстежених жінок була саме ендотеліальна дисфункція.

4. Тому визначення Е-селектину має прогностичне значення і сприятиме зниженню кількості перинатальних втрат.

Перспективи подальших досліджень

Визначення Е-селектину у сироватці крові вагітних може служити інформативним тестом для раннього виявлення пацієнток групи ризику з невиношування. Подальші дослідження Е-селектину можуть мати велике значення для зниження рівня перинатальних втрат.

Конфлікт інтересів: автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

Джерела фінансування: самофінансування.

**РОЛЬ E-СЕЛЕКТИНА В РАЗВИТИИ
НЕВЫНАШИВАНИЯ
БЕРЕМЕННОСТИ***Л. В. Дубик, О. М. Юзько, С. Г. Приймак***Высшее государственное учебное заведение
Украины «Буковинский государственный
медицинский университет»
(г. Черновцы, Украина)****Резюме**

Вступление. В статье представлены результаты иммуноферментного анализа E-селектина в сыворотке крови беременных с физиологической беременностью и невынашиванием беременности.

Невынашивание беременности, особенно на ранних сроках, до сих пор остаётся актуальной как медицинской, так и социально-демографической проблемой. Снижение здорового потенциала населения приводит к увеличению процента женщин, беременность которых протекает с осложнениями или вообще прерывается досрочно.

По мнению многих учёных, достижения успеха в решении вопроса ранних перинатальных потерь заключается в более глубоком изучении этиопатогенеза данной проблемы. Поэтому приоритетным направлением является поиск маркеров, которые позволят выявлять доклинические формы угрозы прерывания беременности, позволят пролонгировать беременность и снизить перинатальные потери.

На современном этапе для уточнения анатомических и функциональных нарушений репродуктивной системы большое значение уделяется теории эндотелиальной дисфункции и ее роли в развитии и патогенезе акушерских осложнений.

Цель исследования. Определить роль E-селектина в развитии невынашивания беременности.

Материалы и методы исследования. Проводили определение E-селектина в сыворотке крови 153 беременных с физиологическим течением и невынашиванием беременности, состоящих на учете в женской консультации №1 г. Черновцы и на стационарном лечении в гинекологическом отделении КГУ «Городской клинический родильный дом №1».

Все беременные разделены на четыре группы: 30 женщин с неосложненной беременностью в сроки 6-12 нед. (I группа – контрольная), 60 – с угрозой самопроизвольного аборта (II группа), 34 – со спонтанным абортом (III группа) и 29 – с беременностью, которая не развивается (IV группа).

Средний возраст обследованных женщин составил 18-45 лет. У большинства пациенток имели место ратификационные аборты и репродуктивные потери в анамнезе. Для пациенток всех групп характерно отсутствие гинекологических и экстрагенитальных заболеваний в острой и подострой стадиях. В данное исследование не включали беременных с антифосфолипидным синдромом.

E-селектин определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы производства фирмы Diaclone (Франция). Человеческий CD62EELISA набор предназначен для количественного определения «in vitro» растворимого адгезивного молекулы эндотелиальных лейкоцитов ELAM-1 (CD62E) в плазме, сыворотке человека, буферном растворе или в культуре клеток. Он определяет как природный, так и рекомбинантный CD62E.

Результаты исследования. Проведенное исследование показало, что у женщин с неосложненной беременностью в сроки 6-12 нед. уровень E-селектина составил $69,04 \pm 4,30$ мкг/л, а при угрозе прерывания беременности падал до $52,43 \pm 3,91$ мкг/л. При спонтанном аборте этот показатель характеризовался тенденцией к еще большему снижению – $43,06 \pm 5,95$ мкг/л, а при беременности, которая не развивается, - до $47,14 \pm 6,04$

**THE ROLE OF E-SELECTIVE IN THE
DEVELOPMENT OF PREVENTION
OF MISCARRIAGE***L. V. Dubyk, O. M. Yuzko, S. G. Pryimak***Higher State Educational Establishment
of Ukraine "Bukovinian State
Medical University"
(Chernivtsi, Ukraine)****Summary**

Introduction. The article presents the results of enzyme-linked immunosorbent assay of E-selectinin blood serum of pregnant women with physiological pregnancy and miscarriage.

Miscarriage, especially in the early stages, continues to be a topical both medical and socio-demographic problem. Reducing the healthy potential of the population leads to an increase in the percentage of women whose pregnancy goes through complications or is generally interrupted prematurely.

According to many scientists, the success in solving the problem of the early perinatal loss lies in a deeper study of the etiopathogenesis of this problem. Therefore, the priority is to search for markers that will detect pre-clinical forms of the threat of abortion, which will allow prolongation of pregnancy and reduce perinatal losses.

At the present stage, the theory of endothelial dysfunction and its role in the development and pathogenesis of obstetric complications is of great importance intending to clarify the anatomical and functional disorders of the reproductive system.

Objective. To determine the role of E-selectin in the development of miscarriage.

Materials and methods. In order to study E-selectin in women with miscarriage 153 pregnant women with the physiological course and miscarriage have been examined, who were registered in the Women's consultation №1, Chernivtsi, and were in inpatient treatment at the gynecological department of MHCF "City clinical maternity hospital №1". They have been divided into three groups, 30 women were with uncomplicated pregnancy for 6-12 weeks (Group I - Control), 60 women were with the threat of miscarriage (Group II), 34 women were with spontaneous abortion (Group III) and 29 women were with a blighted ovum (Group IV).

The average age of the examined women was 18-45 years. Artificial abortions and reproductive loss occurred in the history of most patients. Gynecological and extragenital diseases in the acute and subacute stages were absent in patients of all groups. Pregnant women with antiphospholipid syndrome have not been included in the study.

E-selectin has been determined by the method of immunoassay analysis using a test system manufactured by the company Diaclone (France). The human CD62E ELISA kit is designed to quantify the "in vitro" soluble adhesive molecule of endothelial leukocytes ELAM-1 (CD62E) in plasma, human serum, buffer solution, or cell culture. It defines both natural and recombinant CD62E.

Results. The conducted research showed that in women at 6-12 weeks of uncomplicated pregnancy, the level of E-selectin was 69.04 ± 4.30 µg/l, and with the threat of abortion, it dropped to 52.43 ± 3.91 µg/l. In case of spontaneous abortion, this index was characterized by a tendency to further decrease – 43.06 ± 5.95 µg/l, and in the case of blighted ovum – up to 47.14 ± 6.04 µg/l. Analysis of the level of E-selectin within the II, III and IV groups of the studied women has not revealed a significant difference.

Taking into account the important role of E-selectin in the processes of trophoblast invasion, the development of chorion, its vascular system, it can be assumed that the reduction of its level in the blood of pregnant women indicates the development of endothelial dysfunction in

мкг/л. Аналіз рівня Е-селектину в межах II, III і IV груп досліджуваних жінок достовірної різниці не виявив.

Учитывая важную роль Е-селектину в процессах инвазии трофобласта, развития хориона, его сосудистой системы, можно считать, что снижение его уровня в крови беременных указывает на развитие эндотелиальной дисфункции у женщин с патологией беременности.

Выводы. Проведенные исследования показали, что у женщин с угрозой выкидыша, при спонтанном аборте и беременности, которая не развивается, наблюдается тенденция к снижению концентрации Е-селектину по сравнению с показателями при физиологической беременности. Поскольку вышеуказанное снижение данного показателя является отображением работы эндотелия, то можно считать, что одной из причин невынашивания беременности у обследованных женщин была именно эндотелиальная дисфункция.

Ключевые слова: невынашивание беременности; эндотелиальная дисфункция; Е-селектин.

Контактна інформація:

Юзько Олександр Михайлович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

e-mail: uarm.kiev@gmail.com

Контактна адреса: площа Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

Контактний телефон: +38 (050) 6752334.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-9095>

ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/Д-8126-2017>

Контактная информация:

Юзько Александр Михайлович – д.м.н., профессор, зав. кафедры акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).

e-mail: uarm.kiev@gmail.com

Контактный адрес: площадь Театральная, 2, г. Черновцы, 58000, Украина.

Контактный телефон: +38 (050) 6752334.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-9095>

ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/Д-8126-2017>

women with a pathology of pregnancy.

Conclusions. Studies have shown that women with a risk of miscarriage, with spontaneous abortion and non-developing pregnancy, tend to decrease the concentration of E-selectin compared with the indicators in physiological pregnancy. Since the above reduction of this indicator is a reflection of endothelium work, it can be considered that one of the reasons for not pregnancy in the examined women was endothelial dysfunction.

Key words: Miscarriage; Endothelial Dysfunction; E-Selectin.

Contact Information:

Olexander Yuzko – DM, Professor, Head Department of Obstetrics and Gynecology of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: uarm.kiev@gmail.com

Contact Address: Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.

Contact Phone: +38 (050) 6752334.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-9095>

ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/Д-8126-2017>

© Л. В. Дубик, О. М. Юзько,
С. Г. Приймак, 2019

© L. V. Dubyk, O. M. Yuzko,
S. G. Pryimak, 2019

Надійшло до редакції 03.02.2019 р.
Підписано до друку 15.05.2019 р.