

3. Kalkanis A., Judson M.A. Distinguishing asthma from sarcoidosis: an approach to a problem that is not always solvable // J. Asthma. – 2013. – Vol. 50, № 1. – P. 1-6.
4. O'Donnell D.M., Moynihan J., Finlay G.A. et al. Exhaled nitric oxide and bronchoalveolar lavage nitrite/nitrate in active pulmonary sarcoidosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 156, № 6. – P. 1892-1896.
5. Wilsher M.L., Fergusson W., Milne D., Wells A.U. Exhaled nitric oxide in sarcoidosis // Thorax. – 2005. – Vol. 60, № 11. – P. 967-970.

СВЯЗЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ С РАННИМИ ЭМБРИОНАЛЬНЫМИ ПОТЕРЯМИ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Гриневич Т. Н., Аврукович М. А., Бернацкая А. А., Гринь А. А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Формирование плаценты является инвазивным процессом и неотъемлемо связано с преобразованием базальной мембраны и экстрацеллюлярного матрикса, в котором принимают участие целый ряд ферментов, в том числе система матриксных металлопротеиназ (ММР). ММР представляют собой тип цинк-зависимых эндопротеиназ, способных расщеплять почти все компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей. В настоящее время в литературе описано около 28 типов матриксных металлопротеиназ. Активность ММП в физиологических условиях регулируется рядом специфических ингибиторов, прежде всего тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMP) [1].

ММР участвуют во многих физиологических процессах, таких как рост клеток, пролиферация, дифференцировка, миграция, апоптоз, эмбриональное развитие, морфогенез, репродукция и ремоделирование ткани, а также в различных патологических процессах: артритах, циррозе, злокачественном росте и сердечно-сосудистых заболеваниях.

Во время беременности ММР и их ингибиторы играют главную роль в инвазии трофобlasta в стенку матки. В свою очередь успешная инвазия трофобlasta обеспечивает нормальное развитие тканей плаценты и эмбриона. На ранних стадиях беременности ММП подготавливают среду для последующего вторжения в плацентарное ложе. Экспрессия MMP-2 первые 6–8 недель доминирует над экспрессией других ММР. Таким образом, играя главную роль в период имплантации. В физиологических условиях TIMP-2 подавляет активность MMP-2. Нарушение регуляции секреции этих ферментов может препятствовать физиологической инвазии трофобlasta [2]. Поэтому оценка полиморфизма генов системы MMP/TIMP может быть одним из важных прогностических факторов успешного формирования плаценты и развития процесса гестации.

Цель. Целью исследования являлось изучение ассоциации аллельных вариантов генов матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов с ранними эмбриональными потерями у женщин с ПНБ с последующим анализом морфологических характеристик плацентарной ткани.

Методы исследования. Материалом исследования послужили срезы архивных тканей плаценты 58 пациенток с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) с ранними репродуктивными потерями (до 12 недель беременности) в анамнезе, составивших основную группу и 36 женщин с тремя и более физиологическими родами в анамнезе без существенных осложнений, составивших контрольную группу. Критериями включения наблюдаемых женщин основной группы были привычное невынашивание беременности, т. е. наличие в анамнезе женщины подряд трех и более самопроизвольных прерываний беременности в сроках до 22 недель. У женщин контрольной группы был известен благоприятный акушерский анамнез, отсутствие самопроизвольных выкидышей и других акушерских осложнений.

Для выявления исследуемых полиморфизмов в тканях плаценты пациенток с ПНБ и здоровых лиц ДНК выделялась из срезов архивных тканей плаценты, фиксированных в формалине и залитых в парафиновые блоки, с использованием фирменного набора QIAamp® DNA FFPE Tissue (QIAGEN, Германия). Полиморфные варианты генов MMP-2 735 С/T и TIMP-2 418 G/C выявляли методом ПЦР с определением длины рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP).

Морфометрическая оценка образцов плацентарной ткани включала измерение площади следующих структур плацентарной ткани: ворсин, стромы, сосудов, трофобластического эпителия ворсин и интервиллезного пространства. Морфометрическая оценка образцов плацентарной ткани проводилась по разработанному нами алгоритму. На основании полученных данных были рассчитаны и проанализированы различные коэффициенты.

Патологические изменения плацентарной ткани оценивали полукаличественно (в баллах от 0 до 3).

Результаты и их обсуждение. Частота мутантного гомозиготного генотипа Т/Т полиморфизма 735 Т/С гена MMP-2 у женщин с ПНБ составила 9,68%, тогда как в КГ мутантный гомозиготный генотип Т/Т не встречался ($p=0,05$). Частота гетерозиготного генотипа С/Т у женщин с ПНБ составила – 19,35%, С/С гомозиготного варианта генотипа по «дикому» аллелю – 70,97%. В КГ частота гетерозиготного генотипа С/Т составила 16,67%, «дикого» гомозиготного С/С – 83,33%.

Распределение частот генотипов гена TIMP-2 418 G/ было следующим: мутантный гомозиготный генотип G/G обнаружен у 12,5% женщин с ПНБ и 8,33% в КГ, гомозиготный вариант по «дикому» аллелю С/С – у 33,93% женщин с ПНБ и 72,22% в КГ ($p=0,004$), G/C (гетерозиготный генотип) – у 53,57% с ПНБ и 19,44% ГС ($p=0,008$).

Также были выявлены различия гистологического строения трофобласта и ворсин хорион у женщин с ПНБ в сравнении с контролем. Так, следует отметить преобладание площади трофобласта ($p < 0,003$) и снижение площади ворсин хориона ($p < 0,04$) в группе пациенток с ПНБ в сравнении с группой женщин без репродуктивных потерь в анамнезе. Снижение площади ворсин хориона пациенток с ПНБ связано с замещением нормальной плацентарной ткани соединительной в результате ишемического повреждения, а также с отложением большого количества разнокалиберных кальцинатов. В свою очередь, увеличение площади трофобласта можно рассматривать как структурное проявление компенсации обменных процессов между матерью и плодом.

При оценке морфологических изменений плацентарной ткани у пациенток с ПНБ острое полнокровие выявлено в 73,3 % случаев; интервиллезные кровоизлияния – в 60,0 %. Острое полнокровие и интервиллезные кровоизлияния свидетельствуют об острых нарушениях маточно-плацентарного кровообращения, что могло явиться причиной спонтанного аборта с острой отслойкой плацентарной ткани в раннем сроке гестации.

Синцитиальные почки выявлены в 86,7 %; склероз ворсин хориона – в 20,0 %, тромбоз сосудов ворсин хориона – в 80,0 % ($p = 0,001$ по сравнению с контролем); отек, дистрофия ворсин и некроз – в 93,3 %; – в 93,3 % ($p = 0,001$ по сравнению с контролем), кальцинаты – в 30,0 % ($p = 0,049$ по сравнению с контролем) случаев. Тромбоз сосудов ворсин хориона с последующим некрозом, дистрофические изменения и отек ворсин хориона приводят к инволютивно-дистрофическим и воспалительным изменениям, а наличие склеротических изменений может свидетельствовать о нарастающей гипоксии.

Выводы. У женщин с ПНБ гетерозиготный генотип G/C полиморфизма 418 G/C гена TIMP-2 чаще выявлялся в плаценте женщин основной группы ($p=0,008$) чем в контрольной. Частота мутантного гомозиготного генотипа T/T полиморфизма 735 T/C гена MMP-2 составила 9,68%, в контроле гомозиготное носительство аллеля T не встречалось ($p=0,05$).

У женщин с ПНБ площадь трофобласта плаценты значимо больше ($p < 0,003$), а площадь ворсин хориона меньше ($p < 0,04$), чем у представительниц контрольной группы. Тромбоз сосудов хориона, некрозы и кальцинаты в плаценте при ПНБ выявлены в 80,0 % ($p = 0,001$), 93,3 % ($p = 0,001$) и 30,0 % ($p = 0,049$) случаев соответственно, что достоверно выше, чем в группе сравнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stygar, D. Increased level of matrix metalloproteinases 2 and 9 in the ripening process of the human cervix / D Stygar [et al.] // Biol Reprod. – 2002. – Vol. 67. – P. 889–894.
2. Belfort, M. A. Placenta accrete / M. A. Belfort // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 203, N 5. – P. 430–439.