

УДК 618.3:616.12-008.331.1:577.1

DOI 10.52246/1606-8157\_2023\_28\_3\_33

## **СОДЕРЖАНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА И ТРОМБОСПОНДИНА В ЛИЗАТАХ ТРОМБОЦИТОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ**

**А. А. Агеев<sup>1</sup>,**  
**И. А. Панова<sup>1</sup>,** доктор медицинских наук,  
**Г. Н. Кузьменко<sup>1</sup>,** доктор медицинских наук,  
**И. Г. Попова<sup>1</sup>,** кандидат медицинских наук,  
**М. М. Клычева<sup>1</sup>,** кандидат биологических наук

<sup>1</sup> ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

**РЕЗЮМЕ** *Цель* – изучить содержание тромбоцитарного фактора роста и тромбоспондина в лизатах тромбоцитов у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза.

*Материал и методы.* Обследованы 166 беременных, из них основную группу составили 119 пациенток с гипертензивными расстройствами: 44 – с преэклампсией (ПЭ), возникшей de novo, 37 – с ПЭ на фоне хронической артериальной гипертензии (ХАГ) и 38 – с ХАГ. В контрольную группу вошли 47 нормотензивных женщин.

Уровни тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB) и тромбоспондина (TSP-1) оценивали посредством иммуноферментного анализа (ИФА) на спектрофотометре ELx808IU, Biotek (USA).

*Результаты и обсуждение.* Уровень PDGF был значимо ниже у женщин всех исследуемых групп по сравнению с контролем. Содержание TSP было значимо выше в группах с ПЭ (как возникшей de novo, так и на фоне ХАГ) по сравнению как с контрольной группой, так и с группой ХАГ.

Уровень тромбоцитарного фактора роста PDGF был достоверно ниже у женщин всех исследуемых групп (при ХАГ – 584,5 [410,3; 708,8] pg/ml, у женщин с ПЭ – 561,8 [330,2; 721,1] pg/ml) по сравнению с контролем (1099,0 [978,9; 1293,8] pg/ml,  $p < 0,05$ ). Содержание тромбоспондина TSP был значимо выше в группах с ПЭ (568,4 [517,6; 598,0] ng/ml) по сравнению как с контрольной группой (529,1 [498,0; 560,5] ng/ml), так и с группой ХАГ (527,7 [496,3; 562,0] ng/ml).

*Заключение.* Выявленные значительные изменения уровней PDGF и TSP у беременных с гипертензивными расстройствами свидетельствуют о нарушении функционального состояния тромбоцитов при данных осложнениях беременности.

**Ключевые слова:** гипертензивные расстройства, преэклампсия, тромбоциты, тромбоцитарный фактор роста, тромбоспондин.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): wertoneng@gmail.com

Проблема гипертензивных расстройств в акушерстве в настоящее время по-прежнему не снижает своей актуальности, и попытки найти истинную причину развития этих нарушений мировое научное сообщество не оставляет и по сей день. В структуре причин материнской смертности во всем мире гипертензивные рас-

стройства занимают второе место с частотой 14 % [2]. Согласно данным Минздрава России, показатель материнской смертности от ПЭ с 2019 г. ежегодно растет в 1,8 раза [1].

Этот мультисистемный синдром включает в себя нарушение процессов плацентации, окислительный стресс, дисфункцию эндотелия, им-

мунные нарушения, наличие антиангиогенного состояния, внутрисосудистое воспаление, патологию гемостаза [1, 10]. Основным звеном гемостаза являются тромбоциты, которые участвуют в поддержании целостности кровеносных сосудов, в воспалительных реакциях, реакциях иммунитета, регулируют состояние эндотелия сосудов и способствуют его восстановлению и ангиогенезу [6, 9]. Метаболические изменения в тромбоцитах напрямую влияют на их функциональную активность, состояние их мембран и рецепторов, синтез биологически активных веществ [12]. В настоящее время остается много вопросов о функциональной активности тромбоцитов и их роли в патогенезе гипертензивных расстройств у беременных.

Цель исследования – изучить содержание тромбоцитарного фактора роста и тромбоспондина в лизатах тромбоцитов у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В акушерской клинике ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России обследованы 166 беременных, из них основную группу составили 119 пациенток с гипертензивными расстройствами: 44 – с ПЭ, возникшей *de novo* (код МКБ-10 – O14), 37 – с ПЭ на фоне ХАГ (код по МКБ-Х – O11) и 38 – с ХАГ (код МКБ-10 – O10).

Критериями невключения в исследования являлись вторичная АГ (код МКБ-10 – O10.1, O10.2, O10.3, O10.4, O10.9), гестационная АГ (код по МКБ-10 – O13), сахарный диабет, врожденные пороки сердца, почечная недостаточность, острые и обострения хронических воспалительных заболеваний.

В контрольную группу вошли 47 нормотензивных женщин.

Богатую тромбоцитами плазму (БТП) получали центрифугированием венозной крови при 300 g в течение 5 минут. До получения лизата количество тромбоцитов стандартизировали до  $400 \times 10^3$  в мкл. Полученные образцы замораживали при  $-70^\circ\text{C}$ . После размораживания образцы тромбоцитарных лизатов центрифугировали при 3000 g в течение 20 минут для удаления всех клеточных фрагментов. Условия хранения и исследований лизатов были одинаковыми. В супернатантах оценивали уровни тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB) и тромбоспондина

(TSP-1) фирмы-производителя R&D Systems™ посредством ИФА на спектрофотометре ELx808IU, Biotek (USA).

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6,0 с подсчетом медианы и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей. Проверка нормальности распределения величин проводилась при помощи критерия Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Статистическую значимость различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна – Уитни, значимыми считались различия при уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст обследованных женщин находился в пределах от 19 до 46 лет. Средний возраст в группе контроля составил 30,5 [28,0; 35,0] года, в группе с ХАГ – 33,0 [27,0; 37,0] года, в основной группе с ПЭ – 32,0 [26,0; 37,0] года, в группе с ПЭ, возникшей *de novo*, – 28,0 [28,0; 33,0] года, в группе с ПЭ на фоне ХАГ – 33,0 [30,0; 39,0] года. Все женщины состояли на диспансерном учете в женской консультации. У большинства беременных с гипертензивными расстройствами (95,1 %) было восемь и более посещений женской консультации.

По трудовой характеристике, уровню образования, месту проживания и семейному положению женщины исследуемых групп не различались ( $p > 0,05$  во всех случаях). В контрольной группе экстрагенитальная патология встречалась достоверно реже, чем в группах с ПЭ (в том числе на фоне ХАГ и возникшей *de novo*) ( $p = 0,002$ ) и с ХАГ ( $p = 0,000$ ).

У пациенток с ПЭ (в том числе на фоне ХАГ и возникшей *de novo*) и с ХАГ плацентарная недостаточность, по данным ультразвукового исследования, значимо чаще осложняла беременность, чем у нормотензивных женщин ( $p = 0,01$  и  $p = 0,04$ ).

При оценке уровней тромбоцитарного фактора роста и тромбоспондина в лизатах тромбоцитов у беременных с различными гипертензивными расстройствами выявлены особенности их изменений, представленные в *таблице*.

Уровень PDGF был значимо ниже у женщин всех групп с гипертензивными расстройствами по сравнению с контролем.

**Таблица.** Содержание фактора роста тромбоцитов и тромбоспондина в лизатах тромбоцитов у беременных с гипертензивными расстройствами

Показатели	МЕ [25%– 75%]				
	контрольная группа (n = 47)	ХАГ (n = 38)	ПЭ		
			целом (n = 81)	возникшая de novo (n = 44)	на фоне ХАГ (n = 37)
PDGF, pg/ml	1099,0 [978,9; 1293,8]	584,5 [410,3; 708,8]*	561,8 [330,2; 721,1]*	569,7 [326,3; 722,4] *	532,9 [364,9; 721,1] *
TSP, ng/ml	529,1 [498,0; 560,5]	527,7 [496,3; 562,0]	568,4 [517,6; 598,0] *,**	567,4 [508,5; 596,2]**	573,3 [519,2; 610,4] **,*

Примечание: \* – статистическая значимость различий с контрольной группой,  $p < 0,05$ ; \*\* – то же по сравнению с группой женщин с ХАГ,  $p < 0,05$ .

Содержание TSP было значимо выше в группах с ПЭ, в том числе как возникшей de novo, так и на фоне ХАГ, по сравнению с контрольной группой и с группой ХАГ.

В результате анализа показателей PDGF и TSP в лизатах тромбоцитов в зависимости от степени тяжести ПЭ различий между группами не выявлено как в общей группе с ПЭ, так и при ПЭ на фоне ХАГ и ПЭ, возникшей de novo.

Известно, что у женщин с ПЭ нарушены процессы васкуляризации плацентарной площадки, что приводит к патологическому изменению её функций: прикрепление и инвазия в эндометрий, иммуносупрессия, ремоделирование кровеносных сосудов [3]. У беременных с ПЭ отмечено повышение антиангиогенного потенциала за счет снижения уровней VEGF и PlGF и повышения sFlt-1 в периферической венозной крови [8, 11].

Выявленное нами снижение уровней PDGF в лизатах богатой тромбоцитами плазмы у беременных с гипертензивными расстройствами, возможно, свидетельствует о снижении регенераторного и ангиогенного потенциала тромбоцитов при данных осложнениях. Повышенные

уровни тромбоспондина в тромбоцитарных лизатах у женщин с ПЭ на фоне ХАГ и ПЭ, возникшей de novo, могут свидетельствовать о еще большем торможении ангиогенеза за счет его антиангиогенного действия. Снижение ангиогенного потенциала тромбоцитов может быть фактором формирования плацентарных нарушений при гипертензивных расстройствах [4]. Также известно, что тромбоцитарный белок тромбоспондин повышает проадгезивные свойства тромбоцитов [5, 7], поэтому у женщин с ПЭ высокое содержание TSP, возможно, является одним из механизмов формирования повышенного тромбогенного потенциала, что способствует формированию плацентарной недостаточности.

## ВЫВОДЫ

1. У беременных с различными гипертензивными расстройствами, как с ХАГ, так и с ПЭ, выявлено достоверное снижение уровня PDGF-BB.
2. Содержание TSP-1 у пациенток с ПЭ, как возникшей de novo, так и развившейся на фоне ХАГ, было достоверно выше по сравнению с контролем и с показателем у беременных с ХАГ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Никитина Н.А., Сидорова И.С., Агеев М.Б., Тимофеев С.А., Кирьянова М.А., Морозова Е.А. Новые технологии в решении проблем преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2022;10:5-13 <https://doi.org/10.18565/aig2022.10.5-13>.
2. Панова И.А., Кузьменко Г.Н., Садов Р.И., Сытова Л.А., Назарова С.Б. Клиническое значение изменений морфометрических показателей тромбоцитов у женщин с гипертензивными расстройствами в III триместре беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2020;20(1):16-21. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202001116>.
3. Петров Ю.А., Купина А.Д. Преэклампсия и эклампсия: перспективные возможности диагностики и профилактики. Мать и дитя в Кузбассе. 2020;2:54-58.
4. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. Am J Obstet

- Gynecol. 2018;Feb;218(2S):745-761. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.577>. PMID: 29422210
5. Frazier WA. Thrombospondin: a modular adhesive glycoprotein of platelets and nucleated cells. *J Cell Biol.* 1987 Aug;105(2):625-632. <https://doi.org/10.1083/jcb.105.2.625>. PMID: 3305519; PMCID: PMC2114762.
  6. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(14):1690-1702. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.014>. PMID: 33004135.
  7. Liu B, Yang H, Song YS, Sorenson CM, Sheibani N. Thrombospondin-1 in vascular development, vascular function, and vascular disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2023;Jul26:1084-9521(23)00149-0. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2023.07.011>. Epub ahead of print. PMID: 37507331.
  8. MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. *EBioMedicine.* 2022 Jan;75:103780. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103780>. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34954654; PMCID: PMC8718967.
  9. Mereweather LJ, Constantinescu-Bercu A, Crawley JTB, Salles-Crawley II. Platelet-Neutrophil Crosstalk in Thrombosis. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 9;24(2):1266. <https://doi.org/10.3390/ijms24021266>. PMID: 36674781; PMCID: PMC9861587.
  10. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019;124(7):1094-1112. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276>
  11. Stepan H, Galindo A, Hund M, Schlembach D, Sillman J, Surbek D, Vatish M. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023 Feb;61(2):168-180. <https://doi.org/10.1002/uog.26032>. PMID: 35816445.
  12. Xu XR, Zhang D, Oswald BE, Carrim N, Wang X, Hou Y, Zhang Q, Lavalle C, McKeown T, Marshall AH, Ni H. Platelets are versatile cells: New discoveries in hemostasis, thrombosis, immune responses, tumor metastasis and beyond. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2016;Dec;53(6):409-30. <https://doi.org/10.1080/10408363.2016.1200008>. Epub 2016 Jul 22. PMID: 27282765.

## PLATELET GROWTH FACTOR AND THROMBOSPONDIN CONTENT IN PLATELET LYSATES IN PREGNANT WOMEN WITH HYPERTENSIVE DISORDERS

A. A. Ageev, I. A. Panova, G. N. Kuzmenko, I. G. Popova, M. M. Klycheva

**ABSTRACT Objective** – to study platelet growth factor and thrombospondin content in platelet lysates in pregnant women with hypertensive disorders of various origins.

**Material and methods.** 166 pregnant women were examined; the basic group consisted of 119 patients with hypertensive disorders: 44 with preeclampsia (PE), appeared de novo, 37 – with PE against the background of chronic arterial hypertension (CAH) and 38 – with CAH. 47 normotensive women composed the control group.

Levels of platelet growth factor (PDGF-BB) and thrombospondin (TSP-1) were evaluated by enzyme immunoassay (EIA) with spectrophotometer ELx808IU, Biotek (USA).

**Results and discussion.** PDGF level was significantly lower in women of all examined groups in comparison with the control one. TSP content was significantly higher in the groups with PE (both appeared de novo and against the background of CAH) in comparison with both control group and CAH group.

Platelet growth factor level PDGF was trustworthy lower in women of all examined groups (in CAH – 584,5 [410,3; 708,8] pg/ml, in women with PE – 561,8 [330,2; 721,1] pg/ml) in comparison with control group (1099,0 [978,9; 1293,8] pg/ml,  $p < 0,05$ ). Thrombospondin content TSP was significantly higher in the groups with PE (568,4 [517,6; 598,0] ng/ml) in comparison with both control group (529,1 [498,0; 560,5] ng/ml), and the group with CAH (527,7 [496,3; 562,0] ng/ml).

**Conclusion.** Such revealed considerable changes of PDGF and TSP levels in pregnant women with hypertensive disorders testified to platelet dysfunction in these complications of pregnancy.

**Key words:** hypertensive disorders, preeclampsia, thrombocytes, platelet growth factor, thrombospondin.