

Роль ангиогенных факторов и их взаимодействия с иммунной системой при неосложненной беременности и преэклампсии

Е. А. Ташкина^{1,2}, **Е. Р. Черных**¹,
Н. М. Пасман³

¹ Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия

² Городская клиническая больница № 1, Новосибирск, Россия

³ Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Значение проангиогенных факторов, к которым относят VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и PlGF (плацентарный фактор роста), связывают с их важной ролью в регуляции фетоплацентарного ангиогенеза. Недостаточность этих факторов и повышенная продукция антиангиогенных факторов, к которым относится эндоглин (sENG) и рецептор васкуло-эндотелиального фактора роста (sVEGF-R1, также известный как sFlt1 – fms-подобная тирозинкиназа), связывают с развитием фетоплацентарной недостаточности и преэклампсии [1]. Повышенный уровень тирозинкиназы и низкий уровень плацентарного фактора роста доказанно являются предикторами развития преэклампсии в течение 5 последующих недель.

Исследования последних лет показали, что наряду с ангиогенными свойствами VEGF и PlGF обладают выраженной иммуномодулирующей активностью. В частности, данные факторы вовлечены в формирование иммуносупрессии при опухолевом росте [2]. Показано, что VEGF способен угнетать созревание дендритных клеток, усиливать экспрессию на Т-клетках ингибиторных молекул (PD1, CTLA4, Tim3), индуцировать генерацию регуляторных Т-клеток и миелоидных супрессорных клеток. Данные об иммуномодулирующей активности PlGF, в отношении этого фактора с компартментом регуляторных клеток и экспрессией Т-лимфоцитами ингибиторных молекул отсутствуют. Тем не менее, учитывая, что CD4 Т-клетки с высокой экспрессией рецептора к PlGF (VEGFR1) обладают супрессорной активностью (и PlGF поддерживает поляризацию M2 макрофагов, имеются основания полагать, что PlGF также обладает способностью активировать супрессорные механизмы [3].

Ангиогенные факторы также могут взаимодействовать с цитокинами, влияя на биологическую активность и биодоступность последних. Например, sENG, уровень которого повышен при преэклампсии, способен связывать и подавлять активность TGF- β (трансформирующий фактор роста), необходимого для генерации регуляторных Т-клеток [4].

С другой стороны, у беременных с преэклампсией повышенный уровень TNF- α может активировать высвобождение sFlt1 [5]. Аналогичным образом связывание антител к рецептору ангиотензина при эклампсии усиливает секрецию sENG и sFlt1 через TNF- α зависимый механизм и, соответственно, снижает уровень проангиогенных факторов [6].

Имеющиеся в литературе данные позволили сформулировать рабочую гипотезу, согласно которой проангиогенные факторы при физиологической гестации участвуют в индукции и поддержании гестационной иммуносупрессии. Соответственно, снижение их продукции может ослаблять супрессорные механизмы и способствовать развитию фетоплацентарной недостаточности. Одним из аргументов в пользу данной гипотезы являются полученные нами ранее данные о том, что повышенная частота ПЭ при вынашивании беременности у женщин с риском самопроизвольного прерывания беременности ассоциировалось со снижением количества регуляторных Т-клеток в 1 триместре. Исследование клеточно-молекулярных механизмов гестационной иммуносупрессии на основе исследования ангиогенных факторов, различных субпопуляций регуляторных клеток и экспрессии Т-лимфоцитами ингибиторных молекул (PD1, CTLA-4, Tim3) при неосложненной беременности и преэклампсии позволят проверить данную гипотезу.

Список литературы:

1. Uzan J., Carbonnel M., Piconne O. et al., Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management // Vasc Health Risk Manag 2011; 7: 467–474.
2. Ohm J. E., Carbone D. P. VEGF as a mediator of tumor-associated immunodeficiency // Immunol. Res. 2001; 23: 263–272.
3. Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia // J Leukoc Biol. 2013; 94(2): 247–257.

4. LaMarca B., Cornelius D., Wallace K. Elucidating immune mechanisms causing hypertension during pregnancy // *Physiology* (Bethesda). 2013; 28(4): 225–233.

5. Levine R. J., Thadhani R., Qian C. et al. Urinary Placental Growth Factor and Risk of Preeclampsia // *JAMA*. 2005; 293: 77–85.

6. Molvarec A., Szarka A., Walentin S. et al. Circulating angiogenic factors determined by electrochemiluminescence immunoassay in relation to the clinical features and laboratory parameters in women with preeclampsia // *Hypertens Res*. 2010; 33: 892–898.