

doi: 10.17116/rosakush20151514-8

Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии

Д.м.н., проф. Б.И. МЕДВЕДЕВ¹, Е.Г. СЮНДЮКОВА, С.Л. САШЕНКОВ

Кафедра акушерства и гинекологии (зав. — проф. В.Ф. Долгушина), кафедра нормальной физиологии (зав. — акад. РАН Ю.М. Захаров) Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава России, Челябинск, Россия

Placental expression of erythropoietin in preeclampsia

Prof. B.I. MEDVEDEV, MD¹; E.G. SYUNDYUKOVA², S.L. SASHENKOV²¹Department of Obstetrics and Gynecology and ²Department of Normal Physiology, South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia

Цель исследования — изучение особенностей плацентарной экспрессии эритропоэтина (ЭПО) при преэклампсии. **Материал и методы.** В исследовании случай—контроль участвовали 11 беременных без клинико-лабораторных признаков преэклампсии, 14 беременных с умеренной и 14 пациенток с тяжелой преэклампсией. Проанализированы особенности течения беременности и родов, проведены гистологические и иммуногистохимические исследования плацент пациенток (экспрессия ЭПО, маркеров антиапоптоза, проапоптоза и клеточной пролиферации). **Результаты.** При развитии и нарастании тяжести преэклампсии зарегистрировано увеличение экспрессии ЭПО в синцитиотрофобласте, эндотелии капилляров и макрофагах стромы ворсин. Повышенная экспрессия ЭПО в эндотелии сосудов и макрофагах стромы хориальных ворсин была ассоциирована с активацией программ антиапоптоза и клеточной пролиферации, в синцитиотрофобласте ворсин — с активацией процессов клеточной пролиферации на фоне подавления программ про- и антиапоптоза клеток синцития. При тяжелой преэклампсии зарегистрировано снижение экспрессии ЭПО в эритроцитах капилляров ворсин, что, как мы предполагаем, свидетельствует о запуске программ эриптоза в этих клетках. **Заключение.** Выявленные корреляции плацентарной экспрессии ЭПО с акушерскими осложнениями (хроническая плацентарная недостаточность, тяжелая преэклампсия, гипотрофия и асфиксия новорожденного) свидетельствуют об однотипных механизмах развития этих осложнений.

Ключевые слова: преэклампсия, плацента, экспрессия эритропоэтина, апоптоз, клеточная пролиферация.

Objective. To explore the specific features of placental expression of erythropoietin (EPO) in preeclampsia. **Subject and methods.** The case-control study enrolled 11 pregnant women without clinical and laboratory signs of preeclampsia, 14 pregnant women with moderate preeclampsia, and 14 with severe preeclampsia. The authors analyzed the specific features of the course of pregnancy and labor and conducted histological and immunohistochemical studies of the patients' placentas (EPO expression and antiapoptotic, proapoptotic, and cell proliferation markers). **Results.** As preeclampsia develops and progresses, there is higher EPO expression in the syncytiotrophoblast, capillary endothelium, and villous stromal macrophages. The increased EPO expression in the vascular endothelium and chorionic villous stromal macrophages was associated with the activated programs of antiapoptosis and cell proliferation and that in the villous syncytiotrophoblast was related with the activation of cell proliferation processes in the presence of suppressed programs of syncytial cell pro- and antiapoptosis. In severe preeclampsia, there was lower EPO expression in the red blood cells of villous capillaries, which was, as we assume, indicative of the launch of the programs of eryptosis in these cells. **Conclusion.** The found correlations of placental EPO expression with obstetric complications (chronic placental insufficiency, severe preeclampsia, neonatal hypotrophy and asphyxia) suggest that there are similar mechanisms for the development of these complications.

Key words: pregnancy, placenta, erythropoietin expression, apoptosis, cell proliferation.

В Российской Федерации преэклампсия (ПЭ) ежегодно занимает 3—4-е место в структуре причин материнской смертности. В настоящее время основной причиной развития ПЭ считаются нарушение инвазии трофобласта в ранние сроки гестации и плацентарная ишемия [1, 2]. Современные исследователи предполагают, что в условиях ишемии плаценты ядерная транскрипция фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1), клетками трофобласта, способствует транспорту кислорода через плаценту посредством увеличения синтеза эритропоэтина (ЭПО), стимуляции эритропоэза и плацентарного неоваскулогенеза [3]. ЭПО выполняет негемопоэтические функции, оказывая влияние на процессы апоптоза и пролиферации

клеток ЭПО-чувствительных тканей [3—7]. Экспрессия ЭПО на уровне плаценты демонстрирует, вероятно, его паракринную роль в процессах выживания, пролиферации и дифференцировки клеток плацентарного трофобласта [5]. Имеются сообщения, что повышенные уровни ЭПО тормозят сократительную активность плацентарных сосудов, поэтому увеличение содержания ЭПО приводит к улучшению плацентарной перфузии [8]. В настоящее время изучение значения плацентарной экспрессии ЭПО при ПЭ представляет несомненный клинический интерес и расширяет представления о патогенезе формирования и нарастания тяжести данного синдрома, однако взгляды ученых по этому поводу крайне противоречивы.

Цель исследования — изучение особенностей плацентарной экспрессии ЭПО при ПЭ.

Материал и методы

Нами проведен отбор по методу случай—контроль 39 беременных, которые получали стационарное лечение в родильном доме Клиники Южно-Уральского государственного медицинского университета. Критерием включения беременных в исследование явилось информированное согласие женщины на участие в исследовании. Критерии исключения: онкозаболевания, ВИЧ-инфекция, туберкулез, тяжелая соматическая патология, психические заболевания, наркомания. План исследования соответствовал законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Изучены особенности течения беременности и родов, проведено морфологическое (гистологическое, иммуногистохимическое) исследование плацент.

В зависимости от наличия ПЭ и степени ее тяжести [1] выделены следующие группы: 1-я (контрольная) — 11 женщин, у которых течение беременности не осложнилось развитием ПЭ; 2-я — 14 беременных с умеренной ПЭ; 3-я — 14 пациенток с тяжелой ПЭ. Средний возраст женщин 1-й группы составил $27,00 \pm 1,67$ года, 2-й — $27,63 \pm 1,05$ года, 3-й — $30,36 \pm 1,64$ года.

Исследованы 11 плацент женщин 1-й группы, 15 — 2-й группы (в том числе 2 плаценты из бихориальной биамниотической двойни), 17 — 3-й группы (в том числе 2 плаценты из бихориальной биамниотической двойни, 3 плаценты из трихориальной триамниотической двойни). Гистологическое исследование проводили на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином (с помощью окулярной измерительной сетки и метода точечной объемметрии [9] в 10 случайно отобранных полях зрения при увеличении 400). Иммуногистохимическое исследование использовали для оценки в плаценте экспрессии ЭПО, активности процессов клеточной пролиферации (ki-67), антиапоптоза (bcl-2) и проапоптоза (P53). В качестве первичных специфических антител

использовали моноклональные антитела к Epo (N-19), sc-1310-R, P53, bcl-2, ki-67. Количественное исследование для маркеров ЭПО, ki-67, bcl-2, P53 проводили в 10 случайно выбранных полях зрения при увеличении 720, подсчитывая количество клеток, дающих интенсивное связывание пероксидазы в 1 мм^2 (кл/мм²). Просмотр и фотосъемку микропрепаратов осуществляли на микроскопе Leica с использованием цифровой фотокамеры Carl Zeiss Jena.

Все статистические расчеты были выполнены с помощью пакетов программ: SPSS 12.1, Statistica for Windows 6.0, STADIA 6.3 prof. Для оценки различий между группами применен аппарат проверки статистических гипотез с использованием критерия Манна—Уитни при уровне значимости критерия 0,05. Для выявления степени корреляционной зависимости между показателями использовался непараметрический корреляционный анализ с расчетом коэффициента Спирмена.

Результаты и обсуждение

В настоящее время доказано, что ткани матки, плаценты, эмбриональные ткани являются одновременно и ЭПО-чувствительными, и ЭПО-продуцирующими [3, 5—7]. Согласно результатам нашего исследования, в тканях плаценты женщины 1-й группы экспрессия ЭПО (табл. 1; см. рисунок, а) определялась чаще в синцитиотрофобласте и в эритроцитах сосудов ворсин по сравнению с эндотелием сосудов и макрофагами стромы ворсин.

В настоящее время установлено, что в условиях ишемии (в том числе при ПЭ) плацента активно участвует в выработке ЭПО, который в условиях плацентарной ишемии и гипоксии плода оказывает нейропротективное действие, обусловленное его антиапоптотическими и ангиогенными свойствами [13, 16].

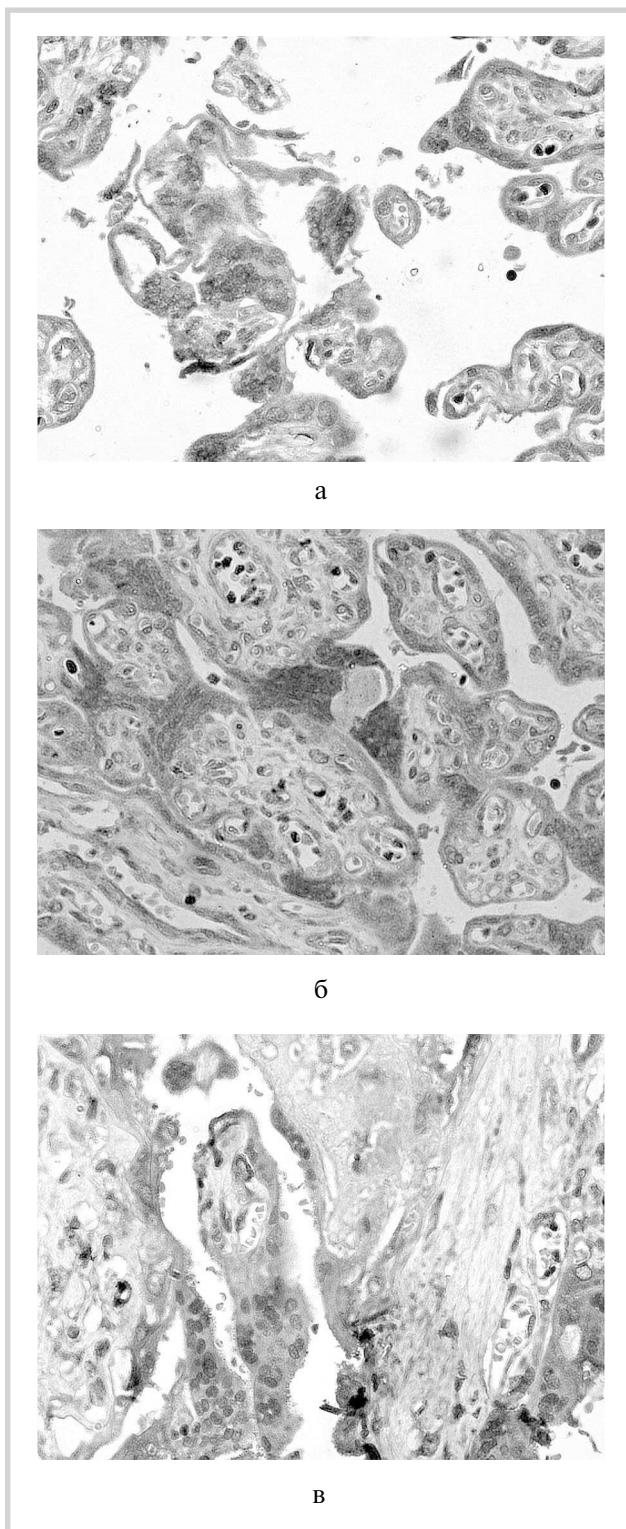
Согласно результатам нашего исследования, при умеренной ПЭ (2-я группа) экспрессия ЭПО в синцитиотрофобласте, эндотелии капилляров и макрофагах стромы ворсин была выше таковой в контрольной группе (см. табл. 1; см. рисунок, б). При этом экспрессия ЭПО чаще определялась в синцитии ворсин.

При тяжелой ПЭ (см. табл. 1; см. рисунок, в) показатели экспрессии ЭПО в синцитиотрофобласте, эндотелии

Таблица 1. Морфометрическая характеристика иммуногистохимических показателей экспрессии ЭПО в плаценте (количество клеток в 1 мм^2), $M \pm m$ [95% ДИ]

Показатель	1-я группа (n=11)	2-я группа (n=15)	3-я группа (n=17)
Синцитиотрофобласт	$19,73 \pm 0,54$ (18,52—20,93) $p_{c-3} = 0,003$ $p_{c-м} = 0,003$	$26,20 \pm 0,46$ (25,21—27,19) $p_{1-2} < 0,001$; $p_{c-3} = 0,001$ $p_{c-3р} = 0,001$; $p_{c-м} = 0,001$	$33,06 \pm 0,76$ (31,45—34,67) $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$ $p_{c-3р} < 0,001$; $p_{c-м} < 0,001$
Эндотелий капилляров	$9,46 \pm 0,60$ (8,13—10,78) $p_{3-3р} = 0,003$ $p_{3-м} = 0,005$	$18,87 \pm 0,50$ (17,80—19,93) $p_{1-2} < 0,001$	$26,00 \pm 0,40$ (25,15—26,85) $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$ $p_{3-3р} < 0,005$; $p_{c-3} < 0,001$
Эритроциты капилляров	$19,46 \pm 0,41$ (18,54—20,37) $p_{3р-м} = 0,003$	$20,00 \pm 0,66$ (18,58—21,42)	$16,53 \pm 0,29$ (15,92—17,14) $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$ $p_{3р-м} < 0,001$
Макрофаги стромы	$12,27 \pm 0,51$ (11,15—13,40)	$19,87 \pm 0,48$ (18,84—20,89) $p_{1-2} < 0,001$	$27,29 \pm 0,52$ (26,19—28,40) $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$

Примечание. Использован критерий Манна—Уитни, значимость при $p \leq 0,05$.



Экспрессия ЭПО в симпластотрофобласте, эритроцитах капилляров, эндотелиоцитах, макрофагах стромы ворсин хориона. Иммунопероксидазный метод, $\times 400$.

а — 1-я группа; б — 2-я группа; в — 3-я группа.

сосудов и макрофагах стромы ворсин были достоверно выше, а в эритроцитах сосудов стромы ворсин — ниже по сравнению с таковыми 1-й и 2-й групп наблюдения. В то

же время показатели экспрессии ЭПО в синцитиотрофобласте значительно превышали таковые в эндотелии сосудов, эритроцитах сосудов, макрофагах ворсин.

Таким образом, при развитии и нарастании тяжести ПЭ выявлено значительное увеличение экспрессии ЭПО во всех изучаемых структурах плаценты (синцитиотрофобласт, эндотелий капилляров и макрофаги стромы ворсин). Одновременно при тяжелой ПЭ зарегистрировано снижение экспрессии ЭПО в эритроцитах капилляров ворсин.

Действие ЭПО на ЭПО-чувствительные ткани (как кроветворные, так и некроветворные) проявляется активацией в них программ антиапоптоза и клеточной пролиферации [4–6]. С целью выявления степени участия ЭПО в этих процессах на уровне плаценты мы решили изучить объемные доли капилляров стромы ворсин, экспрессию p53, bcl-2, ki-67 в структурах плаценты и корреляции показателя экспрессии ЭПО с указанными параметрами.

При гистологическом исследовании плацент у женщин 1-й группы объемная доля капилляров ворсин составила $3,82 \pm 0,38$ (95% ДИ 2,98–4,66). При умеренной ПЭ указанный показатель ($7,27 \pm 0,30$; 95% ДИ 6,4–9,1) был больше, чем в контрольной группе ($p_{1-2} < 0,001$). В плацентах пациенток с тяжелой ПЭ зарегистрированы выраженная очаговая пролиферация и гиперплазия капилляров стромы ворсин, объемная доля капилляров ворсин ($9,65 \pm 0,23\%$; 95% ДИ 9,17–10,13%) превышала аналогичный показатель в двух других группах ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$).

Согласно результатам нашего исследования, при беременности, не осложненной ПЭ (1-я группа), маркеры про- и антиапоптоза (P53, bcl-2), клеточной пролиферации (ki-67) были выявлены во всех структурах плаценты (синцитиотрофобласт, эндотелий капилляров, макрофаги стромы ворсин). Экспрессия bcl-2 и P53 в макрофагах стромы ворсин ($25,64 \pm 0,86$ кл/мм²; 95% ДИ 23,73–27,54 и $22,18 \pm 0,48$ кл/мм²; 95% ДИ 21,11–23,26 кл/мм² соответственно) была достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в симпластотрофобласте ($20,36 \pm 0,61$ кл/мм²; 95% ДИ 19,01–21,72 и $18,82 \pm 0,10$ кл/мм²; 95% ДИ 16,59–21,04 кл/мм² соответственно) и эндотелии капилляров ворсин ($12,55 \pm 0,31$ кл/мм²; 95% ДИ 11,85–13,24 и $10,46 \pm 0,56$ кл/мм²; 95% ДИ 9,20–11,71 кл/мм² соответственно). В то же время экспрессия ki-67 в симпластотрофобласте ($12,82 \pm 0,30$ кл/мм²; 95% ДИ 12,16–13,48 кл/мм²) значительно превышала ($p_{с-в} = 0,003$; $p_{с-н} = 0,005$; $p_{в-н} = 0,037$) таковую в эндотелии капилляров ($8,27 \pm 0,51$ кл/мм²; 95% ДИ 7,15–9,40 кл/мм²) и макрофагах стромы ворсин ($9,73 \pm 0,51$ кл/мм²; 95% ДИ 8,60–10,86 кл/мм²).

Данные современной литературы о состоянии процессов клеточного обновления в плаценте при ПЭ неоднозначны и часто противоречивы. Ряд авторов [10–13] регистрировали активацию процессов клеточной пролиферации и антиапоптоза с угнетением проапоптотических программ, другие отмечают повышенную экспрессию маркеров апоптоза в структурах плаценты на фоне неизменной или сниженной экспрессии показателей антиапоптоза.

Согласно результатам нашего исследования, при умеренной ПЭ экспрессия bcl-2 в синцитиотрофобласте ($11,33 \pm 0,41$ кл/мм²; 95% ДИ 10,45–12,21 кл/мм²) была существенно ниже, а в эндотелии капилляров ($14,47 \pm 0,34$ кл/мм²; 95% ДИ 13,75–15,19 кл/мм²) и макрофагах стромы ворсин ($32,00 \pm 1,10$ кл/мм²; 95% ДИ 29,64–34,36 кл/

мм²) — выше, чем в контрольной группе ($p_{1-2} < 0,001$). В то же время экспрессия P53 в симпластотрофобласте ($12,67 \pm 0,35$ кл/мм²; 95% ДИ 11,92—13,41 кл/мм²), эндотелии капилляров ($7,20 \pm 0,30$ кл/мм²; 95% ДИ 6,57—7,84 кл/мм²) и макрофагах стромы ($16,13 \pm 0,36$ кл/мм²; 95% ДИ 15,35—16,91 кл/мм²) ворсин оказались значительно ниже ($p_{1-2} < 0,001$), а экспрессия ki-67 в этих же структурах ($18,33 \pm 0,44$ кл/мм² при 95% ДИ 17,38—19,29 кл/мм²; $14,20 \pm 0,33$ кл/мм² при 95% ДИ 13,50—14,90 кл/мм²; $16,67 \pm 0,44$ кл/мм² при 95% ДИ 15,72—17,62 кл/мм² соответственно) — выше, чем в контрольной группе ($p_{1-2} < 0,001$).

При тяжелой ПЭ показатели экспрессии bcl-2 в симпластотрофобласте ($3,94 \pm 0,22$ кл/мм²; 95% ДИ 3,48—4,40 кл/мм²) были достоверно меньше, а в эндотелии капилляров ($17,41 \pm 0,36$ кл/мм²; 95% ДИ 16,64—18,18 кл/мм²) — больше, чем в 1-й и 2-й группах ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$). Кроме того, в 3-й группе показатель экспрессии bcl-2 в макрофагах стромы ворсин ($30,53 \pm 0,63$ кл/мм²; 95% ДИ 29,19—31,87 кл/мм²) был значительно выше, чем в синцитиотрофобласте и эндотелии капилляров стромы ворсин ($p_{c-3} < 0,001$; $p_{c-m} < 0,001$; $p_{3-m} < 0,005$). Данный показатель экспрессии в макрофагах стромы ворсин был существенно выше, чем в контрольной группе ($p_{1-3} < 0,001$), но не имел отличий от показателя 2-й группы. Наряду с этим показатели экспрессии P53 в симпластотрофобласте ($7,00 \pm 0,32$ кл/мм²; 95% ДИ 6,32—7,68 кл/мм²), эндотелии капилляров ($3,06 \pm 0,25$ кл/мм²; 95% ДИ 2,53—3,59 кл/мм²) и макрофагах стромы ворсин ($8,71 \pm 0,36$ кл/мм²; 95% ДИ 7,94—9,47 кл/мм²) были значительно ниже ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$), а показатели экспрессии ki-67 ($26,23 \pm 0,41$ кл/мм² при 95% ДИ 25,37—27,10 кл/мм²; $21,24 \pm 0,33$ кл/мм² при 95% ДИ 20,5—21,93 кл/мм²; $25,77 \pm 0,59$ кл/мм² при 95% ДИ 24,53—27,01 кл/мм² соответственно) выше, чем в контрольной и 2-й группах ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$). При этом в 3-й группе показатели экспрессии P53 и ki-67 в симпластотрофобласте и макрофагах стромы ворсин значительно превышали таковые в эндотелии капилляров стромы ворсин ($p_{c-3} < 0,001$; $p_{3-m} = 0,001$).

В результате корреляционного анализа установлено, что показатель экспрессии ЭПО в эндотелии сосудов ворсин отрицательно коррелирует с показателями P53 ($r = -0,842$; $p < 0,001$); положительно — с объемной долей капилляров ворсин ($r = 0,834$; $p < 0,001$), с показателями bcl-2 ($r = 0,741$; $p < 0,001$) и ki-67 ($r = 0,913$; $p < 0,001$).

Показатель экспрессии ЭПО в макрофагах стромы ворсин отрицательно коррелирует с показателем экспрессии P53 ($r = -0,842$; $p < 0,001$); положительно — с показателями объемной доли капилляров ворсин ($r = 0,858$; $p < 0,001$), bcl-2 ($r = 0,399$; $p = 0,008$), ki-67 ($r = 0,905$; $p < 0,001$).

Показатель экспрессии ЭПО в синцитиотрофобласте хориальных ворсин отрицательно коррелирует с показателями экспрессии bcl-2 ($r = -0,887$; $p < 0,001$) и P53 ($r = -0,849$; $p < 0,001$), положительно — с объемной долей капилляров ворсин ($r = 0,871$; $p < 0,001$) и ki-67 ($r = 0,871$; $p < 0,001$).

Таким образом, в результате нашего исследования выявлено, что при ПЭ, особенно тяжелой, увеличивается число капилляров стромы ворсин, при этом в эндотелии капилляров и макрофагах стромы ворсин преобладают процессы клеточной пролиферации и антиапоптоза, которые ассоциированы с высокой экспрессией ЭПО, обладающего антиапоптотическими и ангиогенными свойствами [6]. Такие изменения при ПЭ в условиях ишемии

плаценты, вероятно, являются компенсаторно-приспособительными реакциями.

Мы предполагаем, что степень компенсаторно-приспособительных реакций в синцитиотрофобласте при ПЭ, несмотря на высокую экспрессию активатора клеточного обновления ЭПО, оказалась резко сниженной. На морфологическом уровне это сопровождалось реализацией проапоптических программ на фоне повышенной активности процессов клеточной пролиферации. Аналогичные изменения показателей P53, bcl-2, ki-67 в плаценте при ПЭ в разных сочетаниях описывают ряд современных авторов [10, 12].

В результате нашего исследования зарегистрирована экспрессия ЭПО на мембранах эритроцитов в капиллярах ворсин. Согласно данным современной литературы [14], максимальное число рецепторов к ЭПО обнаруживается на эритроидных клетках-предшественниках, в процессе эритропоэза количество рецепторов уменьшается и считается, что у ретикулоцита и у эритроцита они отсутствуют. Однако существует ряд исследований, свидетельствующих о наличии рецепторов к ЭПО на мембранах эритроцитов, в том числе содержащих фетальный гемоглобин, однако их плотность очень низкая [15, 16]. По данным В.С. Глушкова, С.А. Сторожка [2], деградация рецепторов к ЭПО на мембранах эритроцитов по мере их старения приводит к активации кальциевых каналов и запуску запрограммированной гибели эритроцитов (эриптоз). Аналогичная ситуация зарегистрирована при дефиците ЭПО, окислительном стрессе и осмотическом шоке [15]. При морфометрическом исследовании плацент женщин с тяжелой ПЭ нами зарегистрировано снижение экспрессии ЭПО в эритроцитах капилляров ворсин, что, как мы предполагаем, свидетельствует о запуске программ эриптоза в этих клетках на фоне тех патологических изменений, которые характерны для тяжелой ПЭ (гипоксия, дислипидемия, активация перекисного окисления липидов, дисфункция эндотелия, системное неспецифическое воспаление) [1, 2].

С целью изучения значения плацентарной экспрессии ЭПО при таких акушерских осложнениях, как тяжелая ПЭ, суб- и декомпенсированная хроническая плацентарная недостаточность, гипотрофия и асфиксия новорожденного, использован корреляционный анализ Спирмена (табл. 2).

Для указанной гестационной патологии характерны абсолютно однотипные плацентарные изменения: на уровне синцитиотрофобласта, эндотелия капилляров и макрофагов стромы отмечено повышение экспрессии ЭПО, а на уровне эритроцитов капилляров ворсин — ее снижение, что, вероятно, свидетельствует об одинаковых механизмах развития данных акушерских осложнений и согласуется с данными литературы [2].

Выводы

1. При развитии и нарастании тяжести преэклампсии зарегистрировано значительное увеличение экспрессии эритропоэтина в плаценте (синцитиотрофобласт, эндотелий капилляров и макрофаги стромы ворсин).
2. При преэклампсии повышенная экспрессия эритропоэтина в эндотелии сосудов и макрофагах стромы хориальных ворсин сопровождалась активацией программ антиапоптоза и клеточной пролиферации.
3. В синцитиотрофобласте ворсин при преэклампсии повышенная плацентарная экспрессия эритропоэтина ас-

Таблица 2. Корреляции иммуногистохимических показателей экспрессии ЭПО в структурах плаценты с акушерской патологией

Показатель	Симпласто-трофобласт	Эндотелий капилляров	Макрофаги стромы	Эритроциты капилляров
ПЭ	$r=0,535$ ($p<0,001$)	$r=0,733$ ($p<0,001$)	$r=0,724$ ($p<0,001$)	$r=-0,715$ ($p<0,001$)
ПЭ тяжелая	$r=0,744$ ($p<0,001$)	$r=0,812$ ($p<0,001$)	$r=0,733$ ($p<0,001$)	$r=-0,723$ ($p<0,001$)
ХПН	$r=0,704$ ($p<0,001$)	$r=0,642$ ($p<0,001$)	$r=0,636$ ($p<0,001$)	$r=-0,472$ ($p=0,001$)
ХПН суб-, декомпенсированная	$r=0,337$ ($p=0,027$)	$r=0,395$ ($p=0,009$)	$r=0,401$ ($p=0,008$)	$r=-0,336$ ($p=0,028$)
Масса новорожденного, перцентили	$r=-0,486$ ($p=0,001$)	$r=-0,522$ ($p<0,001$)	$r=-0,547$ ($p<0,001$)	$r=0,304$ ($p=0,047$)
Асфиксия новорожденного средней, тяжелой степени	$r=0,452$ ($p=0,003$)	$r=0,557$ ($p<0,001$)	$r=0,417$ ($p=0,006$)	$r=-0,340$ ($p=0,028$)
ИВЛ новорожденного	$r=0,428$ ($p=0,005$)	$r=0,465$ ($p=0,002$)	$r=0,383$ ($p=0,012$)	$r=-0,348$ ($p=0,024$)
РДС новорожденного	$r=0,543$ ($p<0,001$)	$r=0,654$ ($p<0,001$)	$r=0,561$ ($p<0,001$)	$r=-0,506$ ($p=0,001$)

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких; РДС — респираторный дистресс-синдром.

социирована с активацией процессов клеточной пролиферации на фоне подавления программ про- и антиапоптоза клеток синцития. В синцитиотрофобласте в сравнении с другими структурными элементами плаценты экспрессия эритропоэтина была наивысшей, но степень активности антиапоптотических программ оказалась очень низкой.

4. При тяжелой преэклампсии зарегистрировано снижение экспрессии эритропоэтина в эритроцитах капилля-

ров ворсин, что, как мы предполагаем, свидетельствует о запуске программ эритроптоза в этих клетках.

5. Выявленные корреляции плацентарной экспрессии эритропоэтина с акушерскими осложнениями (суб- и декомпенсированная плацентарная недостаточность, тяжелая преэклампсия, гипотрофия и асфиксия новорожденного) свидетельствуют об однотипных механизмах развития данной гестационной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М: ГЭОТАР-Медиа 2014; 1024.
2. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей. Под ред. А.Д. Макария. М: МИА 2011; 1056.
3. Zamudio S., Wu Y., Jetta F., Rolfo A., Cross A., Wheeler T., Post M., Illsley N.P., Caniggia I. Human placental hypoxia-inducible factor-1alpha expression correlates with clinical outcomes in chronic hypoxia in vivo. *Am J Pathol* 2007; 170: 6: 2171—2179.
4. Захаров Ю.М. Цитопротективные функции эритропоэтина. *Клин нефрол* 2009; 1: 16—21.
5. Fairchild B.D., Conrad K.P. Expression of the erythropoietin receptor by trophoblast cells in the human placenta. *Biol Reprod* 1999; 60: 4: 861—870.
6. Teramo K.A., Widness J.A. Increased fetal plasma and amniotic fluid erythropoietin concentrations: markers of intrauterine hypoxia. *Neonatology* 2009; 95: 2: 105—116.
7. Yasuda Y., Fujita Y., Masuda S., Musha T., Ueda K., Tanaka H., Fujita H., Matsuo T., Nagao M., Sasaki R., Nakamura Y. Erythropoietin is involved in growth and angiogenesis in malignant tumors of female reproductive organs. *Carcinogenesis* 2002; 23: 11: 1797—1805.
8. Jain V., Lim M., Longo M., Fisk N.M. Inhibitory effect of erythropoietin on contractility of human chorionic plate vessels. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1: 246.
9. Автандилов Г.Г. Основы патологоанатомической практики. М: РМАПО 1994; 512.
10. Jeschke U., Schiessl B., Mylonas I., Kunze S., Kuhn C., Schulze S., Friese K., Mayr D. Expression of the proliferation marker Ki-67 and of p53 tumor protein in trophoblastic tissue of preeclamptic, HELLP, and intrauterine growth-restricted pregnancies. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25: 4: 354—360.
11. Whitehead C.L., Walker S.P., Lappas M., Tong S. Circulating RNA coding genes regulating apoptosis in maternal blood in severe early onset fetal growth restriction and pre-eclampsia. *J Perinatol* 2013; 33: 8: 600—604.
12. Cali U., Cavkaytar S., Sirvan L., Danisman N. Placental apoptosis in preeclampsia, intrauterine growth retardation, and HELLP syndrome: an immunohistochemical study with caspase-3 and bcl-2. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013; 40: 1: 45—48.
13. Mendilcioglu I., Karaveli S., Erdogan G., Simsek M., Taskin O., Ozekinci M. Apoptosis and expression of Bcl-2, Bax, p53, caspase-3, and Fas, Fas ligand in placentas complicated by pre-eclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011; 38: 1: 38—42.
14. Malik J., Kim A.R., Tyre K.A., Cherukuri A.R., Palis J. Erythropoietin critically regulates the terminal maturation of murine and human primitive erythroblasts. *Haematologica* 2013; 98: 11: 1778—1787.
15. Глушков В.С., Сторожок С.А. Запрограммированная гибель эритроцитов (эритроптоз). *Вестн урал акад науки* 2009; 2: 99.
16. Lang F., Lang E., Föller M. Physiology and pathophysiology of erythropoiesis. *Transfus Med Hemother* 2012; 39: 5: 308—314.