ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ КИССПЕПТИНА И ЕГО РЕЦЕПТОРА В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

© Анна Олеговна Дробинцева [1,2], Роман Викторович Капустин[1], Виктория Олеговна Полякова[1,3]

[1]ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

2 ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

3 Санкт-петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Ключевые слова: преэклампсия; сахарный диабет; экспрессия Кисспептина

Актуальность. Ген *KISS1* описан, как ген, ингибирующий метастазирование раковых клеток, и лишь позже было обнаружено, что существует его выраженная экспрессия в плаценте. Белки — продукты гена *KISS1* преимущественно экспрессируются в клетках синцитиотрофобласта, в то время как его рецептор *(KISS1R)* — в ворсинчатом и вневорсинчатом цитотрофобласте. Установлено, что они обеспечивают тонкую ауто- и паракринную регуляцию инвазии трофобласта на ранних сроках беременности.

Цель исследования. Исследовать плацентарную экспрессию белков KISS1 и KISS1R у пациенток с преэклампсией (ПЭ) и разными типами сахарного диабета.

Материал и методы: Дизайн исследования — проспективное, когортное. Всего включено 55 беременных, которые составили 35 женщин с ПЭ, и 20 — группу контроля. Группа с ПЭ была дополнительно разделена на женщин без диабета с преэклампсией (ПЭ-N; n = 15); женщин с гестационным СД (ПЭ-ГСД; n = 10); женщин с СД 1 типа (ПЭ-СД 1; n = 10). Для иммуногистохимической реакции использовали первичные моноклональные мышиные антитела к кисспептину (KISS1 ab55384, разведение 1:150, Abcam, UK) и рецептору к кисспептину (KISS1R ab 140839, разведение 1:350, Abcam, UK) и вторичные антитела Alexa Fluor 488 и 647 (разведение 1:1000, Abcam). Докрашивание ядер проведено с использованием DAPI A4099 (AppliChem). Затем срезы заключили в монтирующую среду Fluorescent mounting medium (Dako), предотвращающую выгорание красителей

Результаты. Продукт иммуногистохимической реакции с антителами к кисспептину и его рецептору был выявлен во всех исследованных плацентах. Экспрессия кисспептина была значительно выше в группе с ПЭ (95% ДИ: 31,6–34,2%; n = 35) по сравнению с контрольной группой (95% ДИ: 13,2–15,0; n = 20) (p< 0,001). При проведении множественных сравнений независимых выборок, было показано, что самый высокий уровень экспрессии KISS1 был в группе ПЭ-N (95% ДИ: 34,8–36,2%; n = 15). При сравнении плацент от пациенток с сахарным диабетом, осложненных преэклампсией, установлено статистически достоверное отличие группы ПЭ-ГСД (95% ДИ: 30,9–33,6%; n=10) от группы ПЭ-СД (95% ДИ: 25,7–28,7%; n=10). При анализе плацентарной экспрессии рецептора к кисспептину было обнаружено, что экспрессия KISS1R выше в случае патологии, чем при нормально протекавшей беременности. Экспрессия белка KISS1R была выше в группе ПЭ-N (95% ДИ: 23,3–25,3%; n = 15) по сравнению с контролем (95% ДИ: 23,3–25,3%; n =20).

При проведении корреляционного анализа обнаружена достоверная отрицательная связь между плацентарной экспрессией кисспептина и индексом массы тела женщин в группе с ПЭ (r = –0,355, p = 0,0274). Дополнительно установлена прямая связь между плацентарной экспрессией KISS1/KISS1R и клиническими (нарушение гемодинамики в маточно-плацентарном кровотоке) и морфологическими признаками плацентарной недостаточностью (r = 0,31, p = 0,03), и обратная связь с массой тела при рождении в случае преждевременных родов (r = -0,73, p = 0,008).

Обсуждение: Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований. Matjila и коллеги (2016) показали повышенный уровень экспрессии кисспептина в плаценте при беременности осложненной преэклампсией. Исследования, посвященные исследованию KISS1 и KISS1R у беременных с сахарным диабетом, единичные. В основном, в них оценивалось плазменное содержание KISS1. В работе Cetković и коллег (2012)

показано, что у беременных с СД 1 типа и повышенным артериальным давлением уровень кисспептина в крови понижен по сравнению с контрольной группой.

Повышенная плацентарная экспрессия KISS1R стимулирует увеличение синтеза и активности белка KISS1, что усиливает ингибирующее и антиметастатическое действие кисспептина. KISS1 оказывает ангиостатическое действие на сосуды плаценты человека, так же он способен регулировать тонус сосудов.

Выводы. Повышенная экспрессия KISS1 и KISS1R в плаценте при преэклампсии и сахарном диабете по сравнению с контрольными образцами, свидетельствует о том, что кисспептин может быть вовлечен в патофизиологические пути развития преэклампсии. Можно предположить, что повышенная экспрессия кисспептина на ранних сроках развития плаценты, приводит к ограниченной инвазии трофобласта, и развитию данного гестационного осложнения в дальнейшем.