

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

© Анна Олеговна Дробинцева^{1,2}, Роман Викторович Капустин¹, Виктория Олеговна Полякова^{1,3}

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

²ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

³Санкт-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 кон-

трольной 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 недостаточности ($r = 0,31$, $p = 0,03$), 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 киспептина 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 киспептина. 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 киспептин может быть вовлечен в патофизиологические пути развития преэклампсии. Можно предположить, что повышенная экспрессия киспептина на ранних сроках развития плаценты, приводит к ограниченной инвазии трофобласта, и развитию данного гестационного осложнения в дальнейшем.