УДК 618.46+618.3-06+618.36+612.63+577.1

ЦИКЛАЗНЫЕ СИСТЕМЫ И МЕХАНИЗМЫ КЛЕТОЧНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ПЛАЦЕНТЕ

Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Линде В.А.

Ростовский НИИ акушерства и педиатрии, Ростов-на-Дону, e-mail: rniiap@yandex.ru

В обзоре представлены сведения о влиянии циклических нуклеотидов на функционально-метаболические процессы в плаценте при физиологической и осложненной беременности. Приведены данные об избирательности и специфичности действия цАМФ и цГМФ, участии соответствующих протеинкиназ в регуляции углеводного, энергетического, липидного обменов, обеспечении гормональных воздействий и взаимосвязи с молекулярно-клеточными эффектами простагландинов. Рассмотрены материалы о возможности цАМФ-зависимого иммуномодулирующего действия плацентарных гормонов.

Ключевые слова: плацента, плацентарная недостаточность; циклазные системы; циклонуклеотид-зависимые протеинкиназы

CYCLASE SYSTEM AND MECHANISMS OF CELL REGULATION IN THE PLACENTA

Pogorelova T.N., Gunko V.O., Linde V.A.

Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov-on-Don, e-mail: rniiap@yandex.ru

The review contains data on influence of cyclic nucleotides on the functional and metabolic processes in the placenta during physiological and complicated pregnancy. Provides data about the selectivity and specificity of action cAMP and cGMP, participation of the corresponding protein kinases in the regulation of carbohydrate, energy, lipid metabolism, to the provision of hormonal influences and interactions with the molecular and cellular effects of prostaglandins. Considered materials about the possibility of the cAMP-dependent immune-modulating action of placental hormones.

Keywords: placenta; placental insufficiency; cyclase system; cyclic nucleotide-dependent protein kinases

В настоящее время не вызывает сомнения необходимость выяснения особенностей регуляции метаболических процессов в репродуктивных тканях и биологических жидкостях при физиологической и осложненной беременности. Особую роль в обеспечении нормального течения беременности и внутриутробного развития плода играет плацента, обеспечивающая гомеостаз во всей системе мать-плацента-плод.

Функционирование плаценты на клеточном уровне зависит от внешних регуляторных сигналов, среди которых важное значение имеют гормоны, факторы роста, интерлейкины [17]. Эти сигналы являются первичными по отношению к тем каскадам молекулярно-биохимических реакций, которые запускаются в клетках в ответ на их воздействие. Поскольку первичные сигналы, как правило, не действуют непосредственно на метаболические процессы, в клетке инициируется образование промежуточных соединений (вторичных мессенджеров), запускающих внутриклеточные реакции, воздействие на которые было целью первичного сигнала. Причем данные соединения способны многократно усиливать сигнал от внеклеточных регуляторных молекул [4, 42].

Одним из таких универсальных посредников передачи сигнала с внешней стороны мембраны к эффекторным системам клетки, действие которых вызывает ее генерализованную реакцию, как известно, является циклический аденозин-3′,5′-монофосфат (цАМФ). Несмотря на то, что в настоящее время количество установленных вторичных мессенджеров увеличилось и включает циклический гуанозин-3′,5′монофосфат (цГМФ), фосфоинозитиды, ионы Ca^{2+} и H^{+}, метаболиты ретиноевой и арахидоновой кислот, оксид азота и другие, изучению роли регуляторных воздействий циклических нуклеотидов, особенно цАМФ, в репродуктивной системе придается особое значение.

В связи с тем, что плацента является органом, выполняющим многообразные биохимические и физиологические функции, поддержание оптимальных соотношений в системе ее внутриклеточной регуляции чрезвычайно необходимо для их полноценного осуществления. Изменение вышеуказанных механизмов с помощью циклазных систем может служить важной причиной повреждения метаболических процессов в самой плаценте и нарушения гомеостаза всего фетоплацентарного комплекса.

За последние десятилетия накоплены и обобщены многочисленные сведения о строении и функционировании ферментов циклазной системы, процессах регуля-

ции их активности, влиянии циклических нуклеотидов на метаболические процессы и характер биохимической адаптации [7, 37, 46, 49], что способствовало выяснению молекулярных механизмов сопряжения между различными воздействиями на клетку и реализацией ответа на них.

Поскольку уровень циклических нуклеотидов контролируется активностью соответствующих циклаз и фосфодиэстераз, последние в значительной мере определяют эффективность функционирования системы, обеспечивающей передачу гормональных и медиаторных сигналов. Реализация этих процессов и осуществление подавляющего большинства эффектов циклических нуклеотидов опосредуются протеинкиназами (ПК), субстратами которых являются десятки и даже сотни внутриклеточных белков. Это определяет весьма широкий спектр клеточных функций, контролируемых ПК. Данная группа ферментов весьма разнообразна по своей субстратной специфичности и механизмам регуляции их активности.

Достаточно хорошо охарактеризованы 2 типа цАМФ-зависимых протеинкиназ (цАМФ-ПК), фосфорилирующих белки-мишени по остаткам серина и треонина (серин/треониновые А-киназы). Одна из форм цАМФ-ПК экспрессирована в клеточном ядре и включается в метаболизм, модулируя экспрессию генов [29]. Внутриядерными мишенями киназы А могут быть факторы транскрипции CREB, CREMt, AP2, SRF, Sp1, участвующие в регуляции многих клеточных функций (пролиферации, дифференцировки, деятельности ионных каналов), метаболизме глюкозы и гликогена [12]. Фундаментальное свойство циклонуклеотид-зависимых ПК – быть высокочувствительным сенсором для оценки метаболического статуса клетки [36, 43]. По мнению ряда авторов, активация цАМФ-ПК является триггером катаболических путей, ответственных за продукцию АТФ, и ингибитором анаболических процессов, для обеспечения которых требуется этот макроэрг [38]. Система цАМФ-ПК играет важную роль в качестве параметра, оценивающего энергетический статус клетки [37], что имеет особое значение для плацентарной ткани, характеризующейся высокой потребностью в энергии, прежде всего, для жизнедеятельности плода.

Специфичность воздействий цАМФ обусловливается наличием в клетках определенных присущих им тканеспецифических белков, являющихся субстратами ПК. В частности клетки трофобласта обогащены фосфорилазой и гликогенсинтазой [10], активность которых регулируется избирательным фосфорилированием по цАМФ-зависимому механизму, что сопровождается накоплением или высвобождением углеводов в трофобластических клетках.

Синцитиотрофобласт, подобно адипоцитам, характеризуется также высокой активностью липазы, цАМФ-зависимое фосфорилирование которой приводит к освобождению свободных жирных кислот (СЖК), необходимых для осуществления функций плаценты, а также обеспечения полноценного питания, необходимого для роста и развития плода.

В активации цАМФ-ПК участвуют различные механизмы: аллостерическая активация цАМФ-ПК циклическим нуклеотидом; комплексирование фермента с цАМФ, которое создает оптимальный субстрат для киназы цАМФ-ПК посредством фосфорилирования каталитической субъединицы на специфическом треониновом остатке (Тре-172); аллостерическая активация киназы цАМФ-ПК циклическим нуклеотидом.

Эти эффекты позволяют достичь значительной активации описываемой системы [3, 36]. К числу активаторов процессов фосфорилирования, кроме циклических нуклеотидов, относятся двухспиральная РНК, гемин, полиамины, также участвующие в обеспечении тонкой и многоплановой регуляции этих процессов [22]. Важную роль в осуществлении регулирующих функций играет внутриклеточная локализация ПК, их миграция между ядром и цитоплазмой, связывание молекул фермента с плазматической мембраной и внутриклеточными структурами. В последние годы установлен еще один активатор цАМФ-зависимой протеинкиназы – киназа кальмодулин-активированной протеинкиназы, которая является триггером внутриклеточного Ca^{2+} [41]. Кроме названных механизмов в регуляции активности ПК может принимать участие ингибирующий ее белок PKI (protein kinase cAMP-dependent catalytic inhibitor), который блокирует каталитическую субъединицу А-киназы. Данный процесс сопровождается инактивацией определенных транскрипционных факторов и, как следствие, снижением экспрессии регулируемых ими генов.

Большое значение в осуществлении клеточной регуляции имеет также цГМФ и цГМФ-зависимые протеинкиназы (цГМФ-ПК), хотя гуанилатциклазной системе в литературе уделяется меньше вни-

мания, чем аденилатциклазной. Принято считать, что биологические эффекты цАМФ и цГМФ противоположны, однако такая закономерность наблюдается не всегда [31]. В настоящее время цАМФ отводят роль медиатора адренергических нейрогормональных влияний, цГМФ-холинергических, а величину их соотношения рассматривают в качестве интегрального биохимического показателя превалирования той или иной фазы регуляции. Сопоставление свойств цАМФ- и цГМФ-ПК показывает, что оба типа ферментов связывают два эквивалента циклического нуклеотида, имеют сходные молекулярные массы и даже одинаковую молекулярную асимметрию. Сходство цАМФ- и цГМФ-ПК проявляется также в том, что они могут фосфорилировать одни и те же субстраты. Однако следует уточнить: в клетке эти ПК фосфорилируют чаще всего разные субстраты, по-видимому, в связи с их различной структурной локализацией [24]. Отличие данных ферментов заключается в том, что у цАМФ-ПК регуляторный и каталитический центры расположены на разных субъединицах, а у цГМФ-ПК на одной субъединице имеется два домена – активный центр и участок связывания цГМФ. Кроме того, ПК, зависимая от цГМФ, не способна к аутофосфорилированию.

Наряду с вышеописанными протеинкиназами известны протеинкиназы, активируемые митогенами (МАПК), играющие чрезвычайно важную роль в модификации экспрессии генов особенно при таких этапах жизнедеятельности клеток, как пролиферация, дифференцировка, апоптоз – процессов, с изменением которых в значительной степени связано развитие и функционирование плаценты. В ответ на поступление внеклеточных сигналов, в частности митогенного воздействия или влияния провоспалительных и апоптогенных цитокинов, в клетках начинают развиваться каскады реакций фосфорилирования, завершающиеся активацией или снижением активности факторов транскрипции и других белков. К семейству МАПК относятся различные киназы (в настоящее время известно более 10 таких киназ), регулируемые внеклеточными сигналами [30, 45, 48]. В свою очередь, активация МАПК осуществляется их киназами (МКК) и происходит по общему принципу путем фосфорилирования специфических аминокислотных остатков. МКК, в отличие от большинства других белковых киназ, имеют двойную специфичность: они могут фосфорилировать как остатки серина/треонина, так и остатки тирозина. Передача сигнала с участием МАПК играет важную роль во многих процессах, в том числе контроле клеточного цикла.

Выше приведенные многочисленные эффекты действия циклонуклеотидов и опосредующих эти эффекты ферментов позволяют полагать, что изучение компонентов данной системы регуляции способствует выяснению механизмов развития плацентарной недостаточности, ее предупреждения и устранения.

Известно, что динамика цАМФ в развивающейся плаценте характеризуется значительным возрастанием уровня этого нуклеотида. По данным В.Е.Радзинского и соавт. [19], содержание цАМФ в плаценте при доношенной беременности значительно превышает соответствующую величину в 6-7 недель. Концентрация цГМФ возрастает в меньшей степени.

Результаты более поздних исследований подтверждают эти закономерности [16]. Причем имеется прямая зависимость между содержанием цАМФ и активностью аденилатциклазы, которая в зрелой плаценте выше, чем в ткани раннего хориона почти в 1,5 раза. Что касается активности фосфодиэстеразы цАМФ, то ее величина также возрастает по мере развития беременности. Активность гуанилатциклазы плаценты в разные периоды гестации, по данным авторов вышецитируемой статьи, значительно ниже активности аденилатциклазы и коррелирует с уровнем цГМФ.

В то же время, гуанилатциклаза, активность которой регулируется оксидом азота и монооксидом углерода, имеет большое значение в релаксации сосудов плаценты [23]. Взаимоотношения между внутриклеточной концентрацией цГМФ и сосудистым тонусом изолированных сегментов артерий хориона хорошо прослежены в экспериментах in vitro: расслабление артерий хориона сопровождалось значительным увеличением содержания цГМФ по сравнению с базальным уровнем. В отличие от синцитиотрофобласта, где важную роль в регуляции гуанилатциклазы имеет оксид азота, в интермедиальном трофобласте обнаружена гемоксигеназа, продуцирующая молекулы монооксида углерода, также влияющие на активность гуанилатциклазы. Локализация каталитической субъединицы этого фермента практически во всех тканях сосудов плаценты свидетельствует о ее значении в проведении эффектов как оксида азота, так и монооксида углерода [23, 40].

По цГМФ-зависимому механизму расслабление сосудов плаценты вызывается и лактатом. Существует предположение, что в данный процесс может включаться также пероксид водорода, поскольку метаболизм аргинина и образование оксида азота могут и не изменяться. Лактат-зависимая дилатация особенно необходима в ситуациях острой и хронической гипоксии плода [35]. Важно отметить, что при тяжелых формах преэклампсии лактат-индуцированная дилатация плацентарных сосудов отсутствует, что вносит свой вклад в патологию беременности, ассоциированную с нарушениями кровотока и вазоспазмом [23].

Наряду с гуанилатциклазой на функционирование плацентарных сосудов влияет и аденилатциклазная система. Это обусловлено участием цАМФ в модификации экспрессии гена прогестерона [34] и синтезе самого гормона [49], который способствует дозозависимой релаксации гладкомышечных клеток плацентарных артерий и тем самым играет эффективную роль в регуляции их тонуса. Указанная релаксация опосредована рецептор-зависимым цАМФ-обусловленным механизмом и является физиологически необходимой составляющей процесса снижения резистентности сосудов, а также нормализации циркуляции крови через плаценту. Рецептор-зависимая активация аденилатциклазы и/или ингибирование фосфодиэстеразы цАМФ могут составлять один из физиологически важных процессов, благодаря которому создаются условия для снижения резистентности сосудов плаценты и обеспечения в ней нормального кровотока.

По данным Bernatchez R. et al. [28], как в цито-, так и синцитиотрофобласте плаценты аденилатциклаза присутствует в двух формах: мембраносвязанной и растворимой. Однако дифференциация одного типа клеток в другой связана со значительным снижением экспрессии растворимой аденилатциклазы, что, по мнению авторов, может иметь большое значение в образовании вневорсинчатого трофобласта.

Важным аспектом регуляторных воздействий аденилатциклазы и цАМФ является их участие в механизмах инициации родов, связанное с продукцией простагландинов (ПГ). Взаимовлияние этих компонентов, а также циклонуклеотид-зависимых ПК, доказано на хориальной, децидуальной тканях, амнионе и миометрии [26, 39]. ПГ класса E_2 ($ПГE_2$) реализуют свое действие через рецепторы, ассоциированные с G-белком. Взаимодействие $ПГE_2$ с их рецепторами (R2 и R4) приводит к подъему внутриклеточного уровня цАМФ [25], который по принципу обратной связи модулирует эффекты простагландинов. Среди последних – контроль за процессами фертилизации яйцеклетки, имплантация бластоцисты, индукция дифференцировки цитотрофобласта в синцитиотрофобласт, участие в родовой деятельности. Исследования [46] свидетельствуют о значительно более высоких показателях простагландин-стимулированной аденилатциклазы в децидуальной ткани при самостоятельных родах, чем при кесаревом сечении, что позволило авторам сделать вывод о важной роли указанного фермента в развитии родовой деятельности. Очевидно, именно взаимосвязью интенсивности продукции цАМФ с концентрацией простагландинов объясняется падение содержания этого циклического нуклеотида в децидуальной ткани при самопроизвольном аборте, когда концентрация простагландинов повышена во много раз [11, 39].

Значительное изменение продукции простагландинов имеет место при плацентарной недостаточности. В этих условиях содержание $ПГE_1$, $ПГE_2$ и $ПГF_{2\alpha}$ в плаценте уменьшено в несколько раз по сравнению с аналогичными величинами при физиологической беременности [14]. Снижение уровня $ПГE_1$ и $ПГE_2$, в свою очередь, носит очевидный вклад в динамику цАМФ, поскольку они ингибируют активность фосфодиэстеразы и активируют аденилатциклазу. Влияние $ПГF_{2\alpha}$ на активность указанных ферментов менее выражено. В то же время, сочетанное действие именно $ПГF_{2\alpha}$ и циклических нуклеотидов играет важную роль в механизмах регуляции кровотока и транспорта кислорода к плоду [20]. Нарушение биохимического обеспечения этих процессов при осложненной беременности в числе прочих составляющих находит отражение в изменении коэффициента отношения уровней цАМФ и $ПГF_{2\alpha}$ [14]. Поскольку $ПГF_{2\alpha}$ и особенно ПГЕ стимулируют образование стероидов в плаценте, снижение их содержания способствует усилению уже имеющегося при плацентарной недостаточности гормонального дефицита.

Чрезвычайно важным представляется тот факт, что многие гормоны, синтезируемые в плаценте и фетоплацентарном комплексе, реализуют свое действие с помощью цАМФ. При понижении концентрации гормонов во внеклеточной среде и умень-

шении уровня гормонального воздействия на рецепторы, внутриклеточное содержание цАМФ быстро уменьшается, т.к. фосфодиэстераза сразу же превращает цАМФ в 5'-АМФ. Одновременно происходит фосфорилирование белков-мишеней А-киназ под воздействием фосфатаз, активность которых в ряде случаев также регулируется по цАМФ-зависимому механизму [4].

Развитие плаценты при ее недостаточности, формирующейся на фоне гормонального дисбаланса и внутриутробной гипоксии, сопровождается значительными сдвигами в циклазных системах [2, 17]. Содержание цАМФ в плаценте женщин с плацентарной недостаточностью снижено по сравнению с физиологической величиной, в то же время содержание цГМФ значительно превышает нормальный показатель. Высокий уровень цГМФ, очевидно, обусловлен увеличением активности мембраносвязанной и цитозольной форм гуанилатциклазы [9].

Присутствие цГМФ – фактор, ускоряющий гидролиз цАМФ, в то же время, последний является положительным эффектором в отношении гидролиза цГМФ. Высокое содержание цГМФ в плаценте при гормональной недостаточности вносит определенный вклад в процесс деградации цАМФ, что сопровождается снижением коэффициента цАМФ/цГМФ. Однако основную роль в уменьшении количества цАМФ при плацентарной недостаточности играет изменение активности аденилатциклазы плаценты, которая достоверно снижена относительно физиологического показателя [14]. Падение активности аденилатциклазы в определенной мере может быть обусловлено изменениями в составе мембранных липидов. В настоящее время известно, что каталитические и регуляторные свойства аденилатциклазы зависят от структурного состояния липидов мембран [44]. Многие гормоны способны стимулировать аденилатциклазу лишь при наличии в мембране определенных соотношений фосфатидилинозита, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина [21]. В то же время в плазматических мембранах плаценты женщин с эндокринной недостаточностью фетоплацентарной системы наблюдается снижение количества фосфатидилинозита и фосфатидилэтаноламина [6].

При преждевременных родах уменьшение уровня цАМФ в плаценте в условиях гормонального дисбаланса в системе мать-плацента-плод более выражено, чем при своевременных родах. Аналогичная динамика характерна и для аденилатциклазы [15]. Степень падения содержания цАМФ и активности аденилатциклазы, по-видимому, не является критической в случае донашивания беременности. Адаптивным целям, вероятно, служит модификация активности фосфодиэстеразы, также сниженной в плаценте при преждевременных родах. Определенное влияние на показатели компонентов циклазной системы оказывает и направленность нуклеотидного и пуринового обменов. Резкое уменьшение активности 5'-нуклеотидазы может поддерживать содержание АМФ на уровне, который предотвращает превращение цАМФ в АМФ по принципу субстратного торможения соответствующей реакции [2]. Несомненное значение имеет также повышение в плаценте количества ксантина, являющегося одним из классических ингибиторов фосфодиэстеразы [1].

Изменение концентраций циклических нуклеотидов, способствующее развитию плацентарной недостаточности, влияет на активность ПК. Поскольку субстратами ПК, активируемых циклическими нуклеотидами, являются белки хроматина, рецепторы гормонов, энзимы различных субклеточных фракций, мембранные белки, динамика этих ферментов при физиологической и осложненной беременности имеет большое значение в осуществлении функций плаценты [32].

Известно, что интенсивность фосфорилирования белков плаценты зависит от циклического нуклеотида, регулирующего протеинкиназную активность [5]. При физиологической беременности активность цАМФ-ПК превышает активность цГМФ-ПК по отношению к белкам-субстратам плазматических мембран микроворсин синцитиотрофобласта, белкам ядерной и митохондриальной фракций плаценты и ниже активности цГМФ-ПК при фосфорилировании белков цитоплазмы. Эти данные свидетельствуют об определенной субстратной специфичности ПК плаценты. Причем модификация цАМФ-зависимого фосфорилирования белков при плацентарной недостаточности отличается в разных субклеточных фракциях, наименьшая степень изменения характерна для белков цитоплазмы. Наиболее значительное снижение активности этого фермента плаценты обнаружено для белков митохондрий и клеточных мембран.

Выявленная модификация процессов фосфорилирования белков плаценты может

приводить к существенным последствиям в биохимических механизмах клеточной регуляции. Даже незначительные изменения степени фосфорилирования цитоплазматических белков плаценты, составляющих почти третью часть ее белкового фонда, включая специфические протеины беременности, и выполняющих многочисленные функции (пластические, осмотические, транспортные, а также обеспечивающие иммунологическую совместимость матери и плода), будут способствовать развитию глубоких нарушений в плаценте. Это относится и к митохондриальным белкам, ответственным за энергетический потенциал клеток.

Модификация мембранных белков не может не отразиться на физико-химических свойствах плазматических мембран плаценты, и, следовательно, основных функциях этих важных клеточных структур: компартментализации, рецепции, обеспечении транспортных процессов, каналообразовании и др. [18]. Особенно негативные последствия для метаболических процессов в плаценте может иметь снижение фосфорилирования негистоновых белков хроматина, являющихся модуляторами биологической активности ДНК (репликации и транскрипции) и акцепторными сайтами для стероид-рецепторных комплексов, а также гистонов, участвующих в формировании структуры хроматина и регуляции экспрессии генов [13]. Влияние изученной белковой модификации на состояние плаценты и фетоплацентарного комплекса в целом подтверждается более выраженным изменением активности циклонуклеотид-зависимых ПК при преждевременных родах.

В последние годы интерес исследователей к циклонуклеотид-зависимым ПК значительно возрос в связи с их особой важностью в контроле углеводного и липидного метаболизма, что привело к предположению об участии дефицита этих ферментов, особенно цАМФ-ПК, в развитии инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа и гестационного сахарного диабета [27, 36]. Установлено, что способность лептина индуцировать окисление СЖК, утилизацию глюкозы, повышать чувствительность к инсулину обеспечивает те метаболические эффекты, которые активируются цАМФ-ПК [33]. Действие другого адипокина – адипонектина, заключающееся в снижении уровня глюкозы и СЖК, также частично обусловлено адипокин-индуцированным усилением активности цАМФ-ПК. Активация ПК адипонектином подавляет эндогенную продукцию глюкозы путем ингибирования экспрессии генов ключевых ферментов глюконеогенеза [3, 50]. Важность изучения этой посттрансляционной модификации белков в рамках репродуктивной системы возрастает в связи со значительным увеличением распространенности гестационного диабета и необходимостью поиска новых терапевтических (фармакологических) воздействий.

В настоящее время большое внимание уделяется вопросам изучения механизмов цАМФ-иммунорегуляторной активности различных белково-пептидных гормонов, синтезируемых плацентой и фетоплацентарным комплексом [41]. Гормоны и биологически активные соединения, использующие в качестве вторичного мессенджера цАМФ, при специфическом взаимодействии с клетками иммунной системы оказывают выраженное действие, репрессируя гены цитокинов Th1-типа и активируя экспрессию цитокиновых генов Th2-типа. Так, иммуномодулирующие эффекты хорионического гонадотропина (ХГ) непосредственно связаны с активацией цАМФ-зависимого пути трансдукции. При связывании клеток-мишеней с молекулой ХГ происходит повышение активности аденилатциклазы, опосредованное внутриклеточным Gs-белком и, соответственно, содержания цАМФ. Степень активации аденилатциклазы зависит от типа клеток, уровня рецепторов ХГ и наличия определенных G-сопрягающих белков.

Эффекты ХГ на уровне Т-клеток, связанные с активацией цАМФ-зависимых механизмов трансдукции, проявляются в угнетении синтеза интерлейкина-2 (ИЛ-2), стимулировании продукции ИЛ-4, ингибировании секреции интерферона-γ и снижении процессов пролиферации, для которой необходимым условием является синтез и секреция ИЛ-2 и его рецептора. Причем блокада протеинкиназы А в экспериментах in vitro (с предварительным добавлением ХГ в культуры тромбоцитов) полностью снижает эффекты этого гормона на продукцию интерлейкинов, подтверждая цАМФ-зависимый характер его иммунорегулирующей активности [8].

С повышением в макрофагах активности аденилатциклазы и внутриклеточного уровня цАМФ, запускающего механизмы экспрессии генов цитокинов Th2-типа, также связано действие синтезируемых в плаценте и фетоплацентарном комплексе

адренокортикотропного гормона и кортикотропин-рилизинг гормона [8, 47]. Аналогичным образом реализуют свое биологическое действие такие иммунорегуляторы, как α-меланоцитстимулирующий гормон и вазоактивный интестинальный пептид, являющийся важным фактором роста эмбриона [24].

Кроме того, цАМФ-зависимое иммуномодулирующее действие – один из многочисленных эффектов простагландинов, особенно $ПГЕ_2$. Взаимодействие $ПГЕ_2$ с рецепторами, приводя к повышению внутриклеточного уровня цАМФ и активности цАМФ-ПК, сопровождается снижением экспрессии рецептора ИЛ-12, в результате чего ингибируется дифференцировка экспрессии Th1-фенотипа, что приводит к фетопротективным эффектам [25].

Таким образом, приведенные материалы свидетельствуют о важной роли циклических нуклеотидов, аденилат- и гуанилатциклаз, а также циклонуклеотид-зависимых протеинкиназ в регуляции молекулярно-клеточных процессов в плаценте при физиологической беременности и нарушении этих процессов при дисбалансе циклазных систем в течение осложненной беременности. Последствия таких нарушений могут явиться индукторами функциональных повреждений, затрагивающих тонус сосудов плаценты, интенсивность кровотока, трофику плода, механизмы инициации родовой деятельности и другие процессы.

Список литературы

1. Гарновская М.Н. Производные аминобензойной кислоты как специфические ингибиторы фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов матки крыс // Укр. биохим. журн. 1990. № 1. С. 97-101.

2. Друккер Н.А. Биохимические аспекты регуляции фетоплацентарной системы у женщин с гипофункцией яичников различного генеза: Автореф. дис. докт. биол. наук. Ростов-на-Дону, 1994. 39 с.

3. Залевская А.Г., Патракеева Е.М. Метаболическая регуляция и цАМФ–зависимая протеинкиназа (АМРК): враг или союзник? // Сахарный диабет. 2008. № 4. С. 12-17.

4. Зинченко В.П., Долгачева Л.П. Внутриклеточная сигнализация. Пущино, 2003. 84 с.

5. Крукиер И.И., Погорелова Т.Н. Протеинкиназные системы плаценты при физиологической и осложненной беременности // Акуш. и гин. 2005. № 1. С. 6-9.

6. Крукиер И.И., Погорелова Т.Н. Физико-химическая характеристика плазматических мембран плаценты женщин при плацентарной недостаточности // Акуш. и гин. 1989. № 1. С.35-38.

7. Кузнецова Л.А. Регуляторные свойства изоформ аденилатциклаз // Журн. эволюц. биохим. и физиол. 2002. № 4. С. 289-304.

8. Куклина Е.М., Ширшев С.В. Репродуктивные гормоны в контроле баланса Th1/Th2-цитокинов // Изв. РАН. Сер. Биол. 2005. № 3. С. 273-280.

9. Кучеренко Н.Е., Блюм Я.Б. Роль мембранных фосфолипидов в опосредовании гормональных эффектов // Укр. биохим. журн. 1986. № 1. С. 86-101.

10. Линде В.А., Погорелова Т.Н., Гунько В.О. Источники и основные пути использования энергии в плаценте при физиологической беременности и сахарном диабете // Журн. акуш. и женск. бол. 2013. № 4. С. 70-78.

11. Морозова М.С., Гончарова В.Н., Астахова Т.М. и др. Содержание простагландинов в децидуальной ткани женщин при самопроизвольном аборте // Акуш. и гин. 1994. № 1. С. 14-16.

12. Патрушев Л.И. Экспрессия генов. М.: Наука, 2000. 800 с.

13. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Линде В.А. Плацентарная экспрессия белков хроматина и их посттрансляционная модификация при осложненной беременности // Пробл. репродукции. 2013. № 6. С. 82-85.

14. Погорелова Т.Н., Друккер Н.А., Длужевская Т.С. и др. Особенности внутриклеточной регуляции метаболизма плаценты при плацентарной недостаточности // Вестн. рос. ассоц. акуш.-гин. 1998; N 3: 19–21.

15. Погорелова Т.Н., Друккер Н.А., Линде В.А. Влияние нарушенной плацентарной продукции нуклеотидов и аминокислот на развитие осложненной беременности // Пробл. репродукции. 2010. № 4. С. 86-89.

16. Погорелова Т.Н., Крукиер И.И., Друккер Н.А. Процессы внутри- и межклеточной регуляции в плаценте при физиологической и осложненной беременности // Изв. высш. уч. зав. Сев.-Кавказск. регион. Сер. Естеств. Науки. 2005. Спецвыпуск. С. 57-60.

17. Погорелова Т.Н., Линде В.А., Крукиер И.И. и др. Молекулярные механизмы регуляции метаболических процессов в плаценте при физиологически протекающей и осложненной беременности. СПб.: Гиппократ, 2012. 304 с.

18. Погорелова Т.Н., Орлов В.И., Крукиер И.И. и др. Фосфорилирование и карбонилирование белков плаценты при нормальной и осложненной гестации // Бюл. экспер. биол. и мед. 2009. № 4. С. 459-462.

19. Радзинский В.Е., Смалько П.Я. Биохимия плацентарной недостаточности. М.: РУДН, 2001. 273 с.

20. Розен В. Б. Основы эндокринологии. М.: Изд–во МГУ, 1994. 384 с.

21. Саатов Т.С. Роль липидных компонентов биологических мембран в рецепции гормонов и функционировании аденилатциклазной системы // Укр. биохим. журн. 1981. № 2. С.44-51.

22. Северин Е.С., Кочеткова М.Н. Роль фосфорилирования в регуляции клеточной активности. М.: Наука, 1985. 287 с.

23. Сидоренко В.Н. Роль циклических нуклеотидов в регуляции тонуса сосудов плаценты при беременности, осложненной гестозом // Мед. журн. 2007. № 2. С. 71-73.

24. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Мир, 1989. 656 с.

25. Ширшев С.В. АМФ-зависимые механизмы эндокринного контроля иммунной системы при беременности // Успехи соврем. биологии. 2010. № 2. С. 130-146.

26. Шпаков А.О., Деркач К.В., Бондарева В.М. Снижение чувствительности аденилатциклазы и гетеротримерных G-белков к действию хорионического гонадотропина и пептидных гормонов в тканях репродуктивной системы крыс с экспериментальным диабетом 2-го типа // Биомед. химия. 2010. № 6. С.700-709.

27. Barnes B.R., Marklund S., Steiler T.L. et al. The 5'-AMP-activated protein kinase gamma3 isoform has a key role in carbohydrate and lipid metabolism in glycolytic skeletal muscle // J. Biol. Chem. 2004. Vol. 279, № 37. P. 38441-38447.

28. Bernatchez R., Belkacemi L., Rassart E. et al. Differential expression of membrane and soluble adenylyl cyclase isoforms in cytotrophoblast cells and syncytiotrophoblasts of human placenta // Placenta. 2003. Vol. 24, № 6. P. 648-657.

29. Birnbaum M.J. Activating AMP-activated protein kinase without AMP // Mol. Cell. 2005. Vol. 289-290.

30. Cheng Y.H., Handwerger S. Mitogen-activated protein kinase activation induces corticotrophin-releasing hormone gene expression in human placenta // Life Sci. 2005. Vol. 77, №11. P. 1263-1272.

31. Cohen P. The rate of protein phosphorylation in neural and hormonal control of cellular activity // Nature. 1982. Vol. 296. P. 613-618.

32. Corso M., Thomson M. Protein phosphorylation in mitochondria from human placenta // Placenta. 2001. Vol. 22, № 5. P. 432-439.

33. Ge Y.C., Li J.N., Ni X.T. et al. Cross talk between cAMP and p38 MAPK pathways in the induction of leptin by hCG in human placental syncytiotrophoblast // Reproduction. 2011. Vol. 142, № 2. P. 369-375.

34. Gellersen B., Brosen J. Cyclic AMP and progesterone receptor cross–talk in human endometrium: a decidualizing affair // J. Endocrinol. 2003. Vol. 178, № 3. P. 357-372.

35. Gilman A.G. Guanine nucleotide–binding regulatory proteins and dual control of adenylate cyclase // Clin. Invest. 1984. Vol. 73, № 1. P. 1-4.

36. Hardie D.G. The AMP–activated protein kinase pathway: new players upstream and downstream // J. Cell Sci. 2004. Vol.117. P. 5479-5487.

37. Hardie D.G., Hawley S.A. AMP–activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited // Bioessays. 2001. Vol. 23. P.1112-1119.

38. Hardie D.G., Salt I.P., Hawley S.A. et al. AMP-activated protein kinase: an ultrasensitive system for monitoring cellular energy charge // Biochem. J. 1999.Pt. 3. P. 717–722.

39. Hassan N., Moore R.M., Moore J.J. The adenylate cyclase system and prostaglandin production in human decidua parietalis // Placenta. 1992. Vol. 13. P. 241-253.

40. Hull A., White C., Pearce W. Endothelium–derived relaxing factor and cyclic-GMP dependent vasorelaxation in human chorionic plate arteries // Placenta. 1994. Vol. 15, № 4. P. 365-375.

41. Hurley R.L., Anderson K.A., Franzone J.M. et al. The Ca2+/calmodulin–dependent protein kinase kinases are AMP-activated protein kinase kinases // J. Biol. Chem. 2005. Vol. 280, № 32. P. 29060-29066.

42. Keltner N.L., Gorman A.G. Second messengers // Perspect. Psychiatr. Care. 2007. Vol. 43, № 1. P. 60-64.

43. Kemp B.E., Stapleton D., Campbell D.J. et al. AMP-activated protein kinase, super metabolic regulator // Biochem. Soc. Trans. 2003. Vol. 31, Pt. 1. P.162-168.

44. Levey C. The role of phospholipids in hormone activation of adenylate cyclase // Res. Prog. Hormone. 1983. Vol. 29. P.361-386.

45. McMahon K., Karumanchi S.A., Stillman I.E. et al. Does soluble fms-like tyrosine kinase-1 regulate placental invasion? Insight from the invasive placenta // Am. J. Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 210, № 1. P.68.e1–4.

46. Miyazaki K., Tanaka N., Kawakami S. et al. Adenylyl cyclase activity in human decidua and myometrium during pregnancy and labor // J. Reprod. Fert. 1995. Vol.105, № 1. P. 141-145.

47. Navolotskaya E.V., Zargarova T.A., Lepikhova T.N. et al. Study of immunosuppressive activity of a synthetic decapeptide corresponding to an ACTH-like sequence of human immunoglobulin G1 // Biochemistry (Mosc). 1999. Vol. 64, № 7. P. 758-764.

48. Qiu Q., Yang M, Tsang B.K. et al. Both mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase signalling are required in epidermal growth factor-induced human trophoblast migration // Mol. Hum. Reprod. 2004. Vol. 10, № 9. P.677-684.

49. Strauss J.F. 3rd, Kido S., Sayegh R. et al. The cAMP signalling system and human trophoblast function // Placenta. 1992. Vol. 13, № 5. P. 389-403.

50. Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y. et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase // Nat. Med. 2002. Vol. 8, № 11. P. 1288-1295.