

17-ОН-Прогестерон / Активин А, свободный / Активность акросомального белка акрозина в сперме AcroScreen / Антимюллеров гормон (AMH/MIS) / Антиовариальные антитела / Антиспермальные антитела / Антитела к Zona Pellucida / Гликоделин (ПАМГ-2, РР14) / Гонадотропин рилизинг-фактор (ЛГ-РГ) / Гранулоциты в сперме LeucoScreen® / Ингибин В / Лимонная кислота в сперме CitricScreen® / Лютеинизирующий гормон / Прогестерон / Пролактин / Пролактин-рилизинг пептид / Релаксин / Суспензия латексных частиц для контроля подсчёта сперматозоидов / Фолликулостимулирующий гормон / Фоллистатин / Фруктоза в сперме FructoScreen® / Человеческий лейкоцитарный антиген (HLA-G) / Эстрадиол / Эстрон / Estramet™ 2/16 / Immunoassay плюс контроль (лиоф.), уровни I, II, III

**МАРКЕРЫ,
ОПИСАННЫЕ
В I ТОМЕ
КАТАЛОГА**

сокращения раздела:

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ОИм – окно имплантации

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

Эс – эстроген

2ОНЕ – 2-гидроксиэстроген

16ОНЕ1 – 16α-гидроксиэстрон

IL – интерлейкин

LIF – фактор ингибирования лейкозных клеток

MOM – кратность медиане

TNFA – фактор некроза опухолей α

HB-EGF – гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста

ESTRAMET 2/16 – соотношение метаболитов эстрадиола (2-ОНЕ1/16-ОНЕ1) в моче

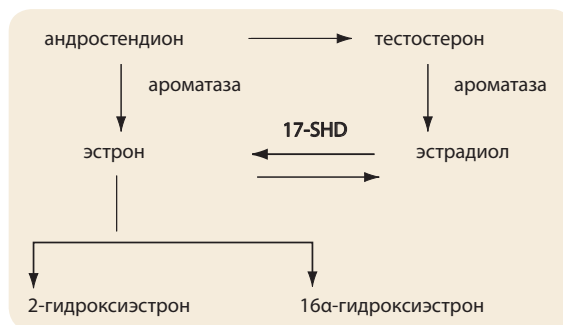
Набор ESTRAMET 2/16 предназначен для количественного определения 2-гидроксиэстрогена (2ОНЕ, 2ОНЕ1α + 2-гидроксиэстрадиола) и 16α-гидроксиэстрона (16ОНЕ1) в моче. Эстрадиол преимущественно превращается в эстрон под действием фермента 17-гидроксистероид дегидрогеназы (17-HSD), который затем метаболизируется системой цитохрома P450 гидроксилированием в положениях 2 или 16α (см. рисунок). Гидроксилированные метаболиты эстрогенов (Эс) выводятся с мочой. Сумма метаболитов Эс (UEM) 2ОНЕ и 16ОНЕ1 является величиной, приблизительно

но отражающей общее содержание Эс в моче. UEM остается относительно стабильной величиной, тогда как соотношение 2ОНЕ/16ОНЕ1 может широко варьировать при различных физиологических и патологических состояниях. У подростков в пубертате и у взрослых мужчин индивидуальные концентрации метаболитов низкие и нециклические, тогда как у женщин они варьируют в зависимости от фазы менструального цикла. Метаболит 16ОНЕ1 действует как Эс агонист, а 2ОНЕ, наоборот, обладает очень слабой Эс активностью. 16ОНЕ1 может связываться ковалентно и нековалентно эстрогеновым рецептором, хотя и с меньшей активностью, чем эстрадиол. Несмотря на то, что 16ОНЕ1 имеет низкую аффинность для сексстероидсвязывающе-

го глобулина (SHBG) по сравнению с эстрадиолом, он более доступен для эстроген-чувствительных тканей-мишеней. Хотя 2ОНЕ имеет низкую связывающую аффинность для эстрогеновых рецепторов, он обладает важными свойствами, включая участие в процессах окисления-восстановления и модуляции физиологических эффектов арахидоновой кислоты и простагландинов. Интересно, что потребление кальция с пищей увеличивает уровень обеих форм гидроксилированных метаболитов Эс в моче.

Метаболизм эстрогенов

17 HSD – 17-гидроксистероиддегидрогеназа



Низкое отношение 2ОНЕ1/16ОНЕ1 связано с тяжелыми заболеваниями, включая опухоли репродуктивной системы, системную красную волчанку, цирроз печени и остеопороз. Первоначально интерес к изучению метаболизма гидроксиэстрогенов связывали с исследованиями рака молочной железы (РМЖ) и тем фактом, что у постменопаузальных женщин с семейной историей РМЖ наблюдали высокую активность пути 16-гидроксилирования. Такая закономерность не была обнаружена для пременопаузальных женщин.

ESTRAMET 2/16 может быть полезен в диагностике и мониторинге лечения различных расстройств, включая бесплодие, аменорею, дифференциальный диагноз первичной и вторичной овариальной дисфункции, эстроген-секретирующие тестикулярные и овариальные опухоли и преждевременное половое созревание у женщин.

У женщин с поликистозом яичников уровень 2ОНЕ1 а в моче значительно ниже по сравнению со здоровыми (120 и 200 нг/мл соответственно) и отрицательно коррелирует с уровнем инсулина.

У бесплодных женщин с миомой матки снижены соотношение 2-ОН/16ОНЕ1 и уровень 2ОНЕ в сравнении со здоровыми женщинами. В группе

женщин с большими миоматозными узлами (более 5 см) повышен уровень 16ОНЕ1.

Недавние исследования показали, что женщины с преобладанием метаболического пути Эс через 2-гидроксилирование (неактивные метаболиты с антиэстрогенным действием) имеют более низкую минеральную плотность костной ткани и положительную семейную историю остеопороза, что может быть связано с генетическими различиями в метаболизме Эс. Выявлено, что преобладание 2-гидроксиметаболического пути Эс связано с успехом гормонозаместительной терапии у женщин с постменопаузальным остеопорозом.

Снижение 2-гидроксилирования было отмечено у женщин с избыточной массой тела без изменения 16-гидроксилирования за счет периферической ароматизации надпочечниковых андрогенов (андростендиона) в эстрон в жировой ткани и снижением концентрации SHBG. Это гиперэстрогенное состояние — фактически один из механизмов защиты от остеопороза, но повышает риск развития рака молочной железы.

Нарушение метаболизма Эс при ревматоидном артрите (РА) и системной красной волчанке (СКВ) ассоциировано с такими симптомами, как боль и воспаление, скорее, чем с началом структурных нарушений и прогрессией заболевания, катаболическими изменениями суставного хряща и эндохондральным окостенением. Концентрация 2ОНЕ у пациентов с РА и СКВ оказалась в 10 раз ниже по сравнению с контролем. Надо заметить, что уровень 2ОНЕ1 а обратно коррелирует с индексом массы тела за счет периферической ароматизации в жировой ткани, и, отсюда, жировая ткань также вносит свой гормональный вклад как источник Эс в развитие остеоартроза.

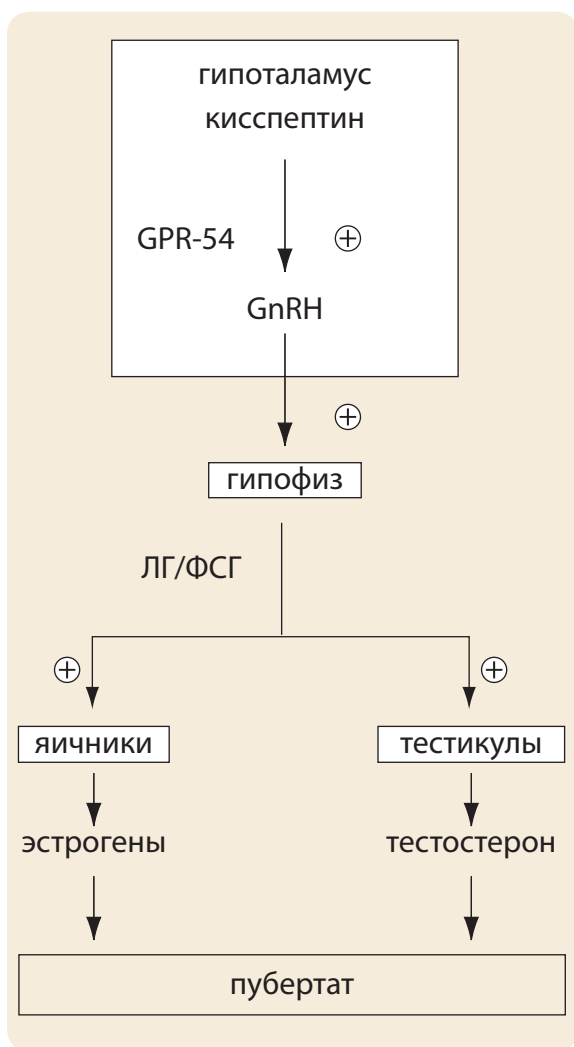
Кисспептин

Белок кисспептин (метастин) кодируется геном *kiSS-1*, первоначально известным как ген, супрессирующий метастазирование меланомы. Название белка не связано с его свойствами, просто его открытие состоялось в Пенсильвании, где производят знаменитые конфеты «Kisses». Экспрессия кисспептина отсутствует или незначительна при метастази-



рующей меланоме в сравнении с неметастазирующими вариантами. Предполагают, что это действие связано с индукцией апоптоза в опухолевых клетках. После этого он был идентифицирован как лиганд для G-протеин-спаренного рецептора-54 (GPR54). Киспептин и рецептор GPR54 (гистохимическое исследование биопсийных образцов опухолей) могут предсказать положительный исход заболевания раком яичников для женщины. Экспрессия мРНК киспептина обнаружена в гипоталамусе, плаценте, гипофизе, поджелудочной железе, спинном мозге.

Половое созревание наступает в результате активации гипоталамус-гипофиз-гонады под влиянием взаимодействия киспептина и его рецептора GPR-54



Взаимодействие киспептина и его клеточного рецептора GPR54 в мозге является определяющим

фактором в активировании нейронов, высвобождающих гонадолиберин, который, в свою очередь, управляет секрецией ЛГ и ФСГ, вызывающих в итоге овуляцию. Расстройства, нарушающие взаимодействие киспептина и его рецепторов, приводят к невозможности овуляции. Мутации гена GPR54, связанные с потерей функции, обнаружены у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом; также идентифицирована мутация GPR54, связанная с преждевременным половым созреванием. В эксперименте киспептин стимулировал выработку половых гормонов у неполовозрелых животных (см. рисунок). Dhillon и соавт. получили доказательства, что введение киспептина женщинам с менопаузой увеличивает уровень ФСГ и ЛГ по сравнению с показателями контрольной группы. В перспективе это позволит добиваться овуляции более естественным и щадящим способом по сравнению с существующими в настоящий момент методами. Сейчас в подобных ситуациях применяют прямую гормональную стимуляцию яичников, что вызывает различные побочные эффекты. Киспептин, по выражению профессора Ричарда Андерсона (Richard Anderson) из Эдинбургского университета, позволяет мягко «разбудить» репродуктивную систему.

С другой стороны, обнаружение веществ, блокирующих этот механизм, поможет разработать новые лекарственные средства, «включающие» половое созревание, если оно не начинается в срок или, напротив, «выключающие» слишком рано начавшийся процесс. Также супрессия оси гипофиз-гонады часто необходима в лечении определенных гормонозависимых видов рака, эндометриоза, разработке противозачаточных средств.

Ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15/MIC-1)

Ростовой фактор дифференцировки (growth differentiation factor 15 — GDF-15, macrophage-inhibitory cytokine 1 — MIC-1, плацентарный TGFβ, плацентарный костный морфогенетический белок — PLAB, простатический фактор — PDF) является членом суперсемейства белков трансформирующего фактора роста β (TGFβ). Экспрессируется в низкой концентрации широким спектром тканей (мозг, печень, поджелудочная железа), в умеренных количествах предстательной железой и в высокой концентрации плацен-

той. Белок обладает разнообразными функциями в зависимости от клеточного окружения: регулирует позднюю фазу активации макрофагов через ингибирование TNF α , вовлечен в раннюю фазу формирования кости, гемопоэз, имплантацию эмбрионов и развитие плаценты, может функционировать как центральный регулятор аппетита и веса тела (синтезируется также адипоцитами). В среднем мозге на дофаминэргические нейроны GDF-15 действует как нейротрофический и нейрозащитный фактор.

Обладает защитным действием при хроническом поражении сердца и инфаркте миокарда*, вовлечен в процессы апоптоза нейронов и опухолевых клеток**; определение GDF-15 имеет значение при ревматоидном артрите и талассемии.

Концентрация GDF-15 в материнской сыворотке растет вместе с гестационным сроком при нормально развивающейся беременности. Его экспрессия связана с нормальной децидуализацией (влияет на дифференцировку стромальных клеток и инвазию цитотрофобласта), а наличие в высокой концентрации в амниотической жидкости отражает его системное иммуносупрессивное и противовоспалительное действие. Предполагают, что GDF-15 может прогнозировать плацентарную патологию, т.к. его низкие уровни связаны с риском преждевременных родов или выкидышем, причем концентрация снижается уже за 3 недели до выкидыша (на сроке 6–13 недель гестации MOM составляет 0,32 против 1,00 при продолжившейся беременности, $p < 0,0001$; Tong S. и соавт., Lancet 2004, 363). Концентрация в образцах крови повышается умеренно у пациенток с преэклампсией по сравнению с нормой (медиана 127 против 80 нг/мл; $p < 0,001$).

Пентраксин-3 (РТХЗ)

Пентраксин-3 — маркер воспаления, пентамерный белок, который синтезируется во многих тканях и выполняет множество функций в воспалительном ответе, сосудистой интеграции, фертильности, беременности, а также в центральной нервной системе. Уровень маркера увеличивается в крови в I-м триместре беременности на 11–14 неделях гестации (1,44 MOM; $p < 0,0083$), в случае, когда потом развивается ранняя преэклампсия. Интересная деталь: уровень

РТХЗ различался недостоверно между здоровыми беременными женщинами и беременными с гипертонией, у которых не развилась преэклампсия, а также беременными с задержкой развития плода, что поддерживает гипотезу о том, что с этиологией преэклампсии связан избыточный материнский воспалительный ответ.

Известно, что РТХЗ коррелирует с сывороточным уровнем 8-изопростана, маркера окислительного стресса, и гиалуронана, недавно идентифицированного лиганда для Toll-подобных рецепторов, скоростью оседания эритроцитов. Подтверждена связь РТХЗ с фиброзом легких, кардиологической патологией (см. раздел «Кардиомаркеры» в этом томе), показателями состояния кожи при системном склерозе, степенью прогрессирования неалкогольного стеатогепатита, клиническим и субклиническим атеросклерозом, острым респираторным дистресс-синдромом (прогностический маркер выживания и маркер повреждения легочной ткани) и протеинурией на поздних стадиях почечной недостаточности при сахарном диабете II типа.

МАРКЕРЫ ИМПЛАНТАЦИИ

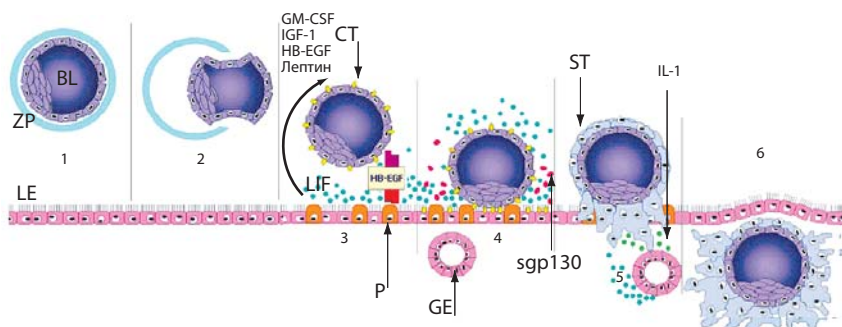
Растущий интерес к изучению механизмов имплантации в наши дни связан с возможностью повышения эффективности методов лечения бесплодия, в том числе методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Имплантация эмбриона определяется как процесс внедрения оплодотворенной яйцеклетки в эндометрий через децидуализацию стромы и достижения ею материнской микроциркуляции. Это сложный многоступенчатый процесс, регуляция которого осуществляется при помощи разнообразных гуморальных факторов и межклеточных взаимодействий. Успех имплантации во многом связан с эффективностью обмена сигнальными молекулами между эндометрием и эмбрионом — «диалога», от которого зависит дальнейшее развитие бластоцисты и адаптация к ней организма матери. Для этого эндометрий претерпевает структурные модификации, индуцированные прогестероном и Эс, этот период называется «окном имплантации» (ОИм). В это время происходят интенсивная экспрессия молекул адгезии, факторов

• см. также раздел «Кардиомаркеры» стр. 561

•• см. также раздел «Онкомаркеры» стр. 691

Роль маркеров имплантации в фетоплацентарном диалоге в момент ОИм



BL: Бластоциста
 ZP: Zona pellucida
 LE: Люминальный эпителий эндометрия
 CT: Цитотрофобласт
 LIF: Лейкемию ингибирующий фактор

P: Пиноподий
 GE: Железистый эпителий
 gp130: растворимый gp130
 ST: синцитиотрофобласт
 IL-1: интерлейкин-1

GM-CSF: колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов
 IGF-1: инсулиноподобный фактор роста 1
 HB-EGF: гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста

роста и цитокинов, осуществляющих паракринную, аутокринную, юкстакринную и интракринную регуляцию, модификация эпителия люминальной поверхности эндометрия, связанная с адгезией бластоцисты и стромальной инвазией.

Имплантация происходит в несколько этапов, основными среди которых являются контакт (аппозиция), адгезия и инвазия. Однако собственно имплантации предшествуют определенные процессы, развивающиеся в эндометрии в секреторной фазе цикла, активное участие в которых принимают различные факторы (см. рисунок).

1. Свободное движение бластоцисты, окруженной Zona pellucida в матке. В этот момент бластоциста состоит из внутренней клеточной массы с внешним слоем трофоэктодермы. Эндометрий находится под контролем Эс и прогестерона и характеризуется изменениями в эпителиальных клетках, результатом чего является подготовка к аппозиции и присоединению бластоцисты. Решающую роль в имплантации играет не столько абсолютное содержание стероидных гормонов, действующих на ткани-мишени органов репродуктивной системы, сколько его рецептивность, т.е. количество функционально полноценных рецепторов ткани эндометрия к соответствующим стероидным гормонам, и характерные морфологические изменения, развивающиеся параллельно с изменениями в системе стероидных рецепторов и во многом определяемые процессом апоптоза клеток.
2. Хэтчинг бластоцисты и разрушение Zona pellucida.

3. Постепенно развивающийся контакт бластоцисты с эндометрием (аппозиция) с развитием пиноподий и участием предполагаемых маркеров рецептивности. В этот период эндометрий максимально экспрессирует LIF, а бластоциста экспрессирует рецептор LIF.
4. Адгезия бластоцисты к эндометрию. Начало секреции бластоцистой хорионического гонадотропина и других белков ранней беременности, бластоциста начинает синтезировать LIF, а эндометрий усиливает экспрессию LIF и его рецептора, а также пиноподий. Железистый эпителий отвечает на действие эмбриональных регуляторов изменением секреции гликоделина, оказывающего защитное действие на развивающуюся беременность. Стромальные фибробласты начинают экспрессировать актиновые филаменты. Децидуализация включает в себя многочисленные изменения в стромальных клетках, в результате чего образуется вторичная децидуальная зона. Ее клетки подвергаются дальнейшей дифференцировке, полиплоидизации и апоптозу, «освобождая» место для имплантирующегося эмбриона. Среди разнообразных факторов роста, экспрессирующихся в децидуальных клетках в этот период, — IGF-1, рецепторы к EGF, TGFα и HB-EGF. Важная роль химического посредника в передаче сигнала бластоцисты от эпителия эндометрия к строме с последующим развитием ее децидуальной реакции отводится гистамину и/или простагландинам.
5. Инвазия: клетки трофобласта дифференцируются в цитотрофобласт и внешний слой синци-

тиотрофобласта, инвазирующего люминальный эпителий, где бластоциста начинает синтезировать цитокины, например, IL-1, которые, в свою очередь, стимулируют дополнительно экспрессию LIF эндометрием. Имплантация завершается: эмбрион и эндометрий активно обмениваются сигналами через LIF и другие цитокины, обеспечивая полноту имплантации. Идет перестройка стромального компонента эндометрия, гладкомышечных клеток, эндотелия кровеносных сосудов. В этой фазе заканчивается трансформация фибробластов в децидуальные клетки, которые начинают экспрессировать весь комплекс ростовых факторов, свойственных ранней беременности. Таким образом, процесс имплантации контролируется сложнейшим взаимодействием множества сигнальных и эффекторных молекул, секретируемых эндометрием и эмбрионом, который принимает активное участие в последовательном каскаде событий.

Фактор ингибирования лейкозных клеток (LIF) и его рецептор (LIF-R; gp190)

LIF — это цитокин, впервые описанный как продукт активированных Т-лимфоцитов и макрофагов. Это гликозилированный белок, содержащий 180 аминокислотных остатков, с молекулярной массой 35–67 кДа, в зависимости от его происхождения и степени гликозилирования. У человека ген LIF расположен на 22 хромосоме. Последовательность гена имеет высокий межвидовой структурный консерватизм. Разнообразную природу LIF можно проиллюстрировать его многочисленными «открытиями» под различными названиями (см. табл.).

LIF принадлежит семейству цитокинов, включающему онкостатин M, IL-6, IL-11, цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), кардиотропин 1, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Эти факторы считают родственными на основании гомологичной последовательности, локализации их генов на хромосоме и структуре их рецепторов. У всех рецепторов цитокинов этого семейства присутствует общий обязательный компонент – субъединица gp130, первоначально идентифицированный как трансдуктор сигнала IL-6. Действие LIF на клетки осуществляется через связывание со специфическим высоко-

аффинным гетеродимерным рецепторным комплексом из двух мембранных гликопротеинов: LIF-R, связывающего LIF с низкой аффинностью, и gp130, который сам по себе LIF не связывает, но необходим для высокоаффинного связывания.

Синонимы D-фактора/LIF

| Сокращение | Название |
|------------|---|
| D-фактор | Фактор, индуцирующий дифференцировку |
| LIF | Фактор ингибирования лейкозных клеток |
| DIF | Фактор, индуцирующий дифференцировку |
| DIA | Активатор индукции дифференцировки |
| DRF | Фактор, замедляющий дифференцировку |
| HSF III | Фактор стимулирующий гепатоциты |
| MLPLI | Липопротеинлипазный ингибитор меланомного происхождения |
| HILDA | Человеческий интерлейкин DA-1 клеток |
| CNDF | Холинергический фактор нейрональной дифференциации |
| OAL | Фактор активации остеокластов |

LIF обладает плейотропными функциями в различных биосистемах. Его важными и разнообразными физиологическими функциями являются поддержка роста и ингибирование дифференцировки нормальных эмбриональных стволовых клеток через активацию сигнального пути транскрипционного фактора STAT3. Обратным эффектом обладает индуцированный гипоксией фактор 1 (HIF-1), который способен стимулировать дифференцировку эмбриональных стволовых клеток путем ингибирования LIF-STAT3-системы передачи сигнала, ответственной за поддержание плюрипотентности эмбриональных стволовых клеток. LIF стимулирует продукцию белков острой фазы гепатоцитами, усиливает способность IL-3 стимулировать мегакариоцитарную дифференцировку миелоидных клеток-предшественников и резорбцию кости и формирование кости.

В процессе развития нервной системы LIF индуцирует и усиливает синтез нейропептидов

и ацетилхолина в симпатической нервной системе, и является нейротрофическим фактором, связанным с выживаемостью. Гиперпродукция LIF при острых или хронических воспалительных заболеваниях может служить причиной некоторых видов патологии. Многие линии человеческих опухолевых клеток конститутивно продуцируют определяемые уровни LIF, тогда как в норме экспрессия LIF индуцируется стимулирующими факторами. LIF представляет собой гемопоэтический регулятор, индуцирующий дифференцировку клеток миелоидной лейкемии линии M1.

Уровень LIF повышается при гиперкальциемии, полицитемии, гипертромбоцитозе; остеопорозе, остром отторжении аллотрансплантата, особенно почки. Повышенный уровень LIF в плазме при сепсисе коррелирует с шоком и плохим прогнозом. У человека он играет важную роль при воспалительных заболеваниях легких и в других случаях при острых и хронических воспалениях (при пневмонии и ревматоидном артрите). Высокая концентрация в сыворотке и синовиальной жидкости найдена при раке (аденокарцинома, мезотелиома, меланома), при перитонитах. Уровень LIF в костном мозге у пациентов с онкогематологическими заболеваниями значительно повышен.

Значительно повышенный уровень LIF в амниотической жидкости ассоциирован с внутриутробными инфекциями. Избыточная концентрация цитокина, определяемая в секрете полости матки, свидетельствует о воспалительном процессе.

Успех имплантации зависит от качества диалога на уровне химических сигналов между эмбрионом и рецептивной маткой. Известно, что начало имплантации может быть сравнимо с воспалительной реакцией, которая быстро исчезает, и избыток провоспалительных цитокинов на этой стадии может оказывать патологический эффект на выживание эмбриона и прогноз развития беременности. Таким образом, определение LIF помогает верифицировать нерцептивную матку перед проведением вспомогательных репродуктивных технологий и, в будущем, помочь определить нормализацию уровня цитокинов после специфической терапии с целью улучшения рецептивности матки перед стимуляцией яичников. Сравнение цитокинового профиля перед и в течение имплантации может помочь определить

стратегию повышения доли успешных имплантаций после переноса эмбрионов и увеличить число успешных циклов ЭКО.

В эндометрии здоровых женщин экспрессия LIF резко возрастает в середине секреторной фазы, совпадая с предполагаемым окном имплантации. Человеческие бластоцисты, экспрессируют мРНК для LIFR и gp130, активно участвуя в установлении контакта с эндометрием, а также эпителий эндометрия в середине секреторной фазы активно экспрессирует мРНК для этих рецепторов.

Эндометрий бесплодных женщин и женщин с необъяснимым рецидивирующим выкидышем синтезирует значительно меньше LIF и его рецепторов (LIFR и gp130) в период рецептивности по сравнению со здоровыми женщинами. Сильная экспрессия мРНК LIF отмечена в децидуальных лейкоцитах, число которых возрастает в момент ОИМ.

Обнаружена связь мутаций гена LIF и наличия антифосфолипидных антител у бесплодных женщин: у 100% женщин с мутациями гена LIF детектировались антифосфолипидные антитела, тогда как у бесплодных женщин без этого вида мутаций частота выявления антифосфолипидных антител составила 30% ($p = 0,0035$).

LIF-R необходим для нормального развития мотонейронов в головном и спинном мозге. При нарушениях гена LIF-R в эксперименте отмечают дефекты развития плаценты, скелета, нервной системы у эмбрионов, приводящие к перинатальной смерти. Возможные области использования этого маркера – в изучении таких видов патологии, как онкологические, аутоиммунные и воспалительные заболевания в качестве диагностического инструмента, а также для мониторинга и терапевтического вмешательства.

Гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста-подобный фактор роста (HB-EGF)

HB-EGF — член семейства эпидермальных факторов роста (EGF) — митогенов, происходящих из трансмембранных предшественников. Известно, что HB-EGF является потенциальным стимулятором клеточной пролиферации, миграции и подвижности и секретируется широким спектром клеток. Рецептор дифтерийного токсина,

который опосредует эндоцитоз, имеет структуру, идентичную трансмембранному предшественнику HB-EGF. Растворимая форма sHB-EGF вовлечена во множество процессов: ангиогенез, заживление ран, имплантацию бластоцисты, атеросклероз и канцерогенез. HB-EGF является потенциальным митогеном кератиноцитов, гладкомышечных клеток, но не капиллярного эндотелия, продуцируется моноцитами и макрофагами. Мыши с мутацией гена HB-EGF умирают вскоре после рождения от дефектов сердечно-сосудистой системы.

Обнаружено, что экспрессия эндометрием HB-EGF у женщин с необъяснимым бесплодием намного ниже, чем у здоровых женщин. У человека временная экспрессия HB-EGF в эндометрии индуцируется половыми стероидами и наблюдается в период восприимчивости эндометрия к имплантации бластоцисты и в ранний период беременности. В середине секреторной фазы цикла HB-EGF присутствует на апикальной поверхности клеток поверхностного и железистого эпителия, в строме он более активен в конце фазы пролиферации, тогда как в начале беременности его максимальная экспрессия проявляется в децидуальных клетках и трофобласте. Экспрессия фактора на поверхности эндометриальных пиноподий предполагает его участие в процессе имплантации бластоцисты и плацентации через связывание с рецептором HB-EGF – белком ErbB4. Предполагают, что основной функцией комплекса HB-EGF-ErbB4 является стимуляция формирования бластоцисты (индуцирует рост и дифференцировку клеток) и хэтчинг, необходимый для последующей инвазии. Более того, расщепление металлопротеиназами HB-EGF важно для предотвращения апоптоза трофобласта в низкокислородной среде, что необходимо для полноценной инвазии трофобласта. Добавленный в среду для культивирования HB-EGF может связываться с активной бластоцистой через свой рецептор ErbB4 на поверхности эмбриона или через молекулы гепарансульфат протеогликана. Он улучшает качество человеческих эмбрионов в циклах ВРТ и действует как паракринный фактор, стимулирующий другие маркеры рецептивности эндометрия: индуцирует локальную реакцию клеток эндометрия, вызывает повышение проницаемости сосудов, усиливает процесс децидуализации.

Релаксин-2

Релаксин принадлежит суперсемейству белковых гормонов инсулинов/релаксинов, которое у человека включает 10 белков (инсулин, инсулиноподобные факторы роста, релаксины и др. факторы). Гормон синтезируется яичниками во время беременности и родов, но его продукция также обнаружена в плаценте, эндометрии, молочных железах и простате. Экспрессия релаксина-2 (основная форма релаксина у человека и приматов) стимулирует гены, связанные с действием прогестерона, глюкокортикоидов, цинка, минералокортикоидов и др. Роль релаксина в беременности различается у разных видов млекопитающих. Часто упоминаемое воздействие на расширение лонных симфизов и развитие молочных желез действительно существует у некоторых видов, но не у человека. У человека и приматов релаксин вовлечен в физиологические изменения эндометрия во время имплантации, достигая пика (в отличие от крыс) не в конце беременности, а в I-м триместре. Основным источником циркулирующего релаксина-2 у женщин — желтое тело яичников, и в менструальном цикле его концентрация достигает пика на 10-й день после овуляции, снижаясь вместе с инволюцией желтого тела. После оплодотворения концентрация релаксина-2 в материнской циркуляции продолжает расти, достигая концентраций 1,0–3,5 нг/мл в первом триместре, и падает в самом конце 1-го триместра на 20 %, оставаясь на таком уровне до родов. Децидуальная ткань, плацента и плод также синтезируют релаксин-2, обеспечивая более высокую концентрацию релаксина в случае преждевременных родов. Снижение релаксина в циркуляции ведет к негативным последствиям на метаболизм глюкозы.

Строма и железистый эпителий эндометрия синтезируют релаксин-2 как паракринный фактор стимуляции синтеза пролактина, IGFBP-1 и VEGF. Маточный эффект эндометриального релаксина-2 проявляется в росте массы эндометрия и плаценты вместе со стимуляцией эндометриального ангиогенеза и синтеза цитокинов лимфоцитами. Этот релаксин также обеспечивает баланс между эндометриальным коллагеном, матриксными металлопротеиназами и их ингиби-

тором TIMP-1, принимая, таким образом, участие в развитии ранней беременности.

В то же время релаксин из другого источника (синтезируемый желтым телом) нужен для успешной имплантации. Пациентки с преждевременной яичниковой недостаточностью (нет желтого тела и нет релаксина) не могут иметь успешной имплантации донорскими эмбрионами.

В экспериментах с участием животных (приматов) был показан положительный эффект введения экзогенного релаксина на имплантацию: увеличивался уровень Эс-связанных факторов и инфильтрации макрофагами, активировался ангиогенез, быстро росли матка и плацента, несколько рань-

ше происходили роды по сравнению с контролем. В целом, релаксин эффективно влияет на подготовку эндометрия к имплантации. Эти факты предполагают в будущем использование релаксина при патологии беременности, связанной с нарушениями физиологических процессов ранней беременности или с патологией плаценты.

Область применения релаксина: диагностика репродуктивных процессов, определение эффективности защиты при реперфузии/ишемии, диагностика регуляции кровяного давления, микроциркуляции, исследования ангиогенеза, иммуномодуляции, прогнозирование выживаемости пациентов при ХПН.

• см. также главы «Кардиомаркеры» стр. 561 и «Исследование функции почек» стр. 589

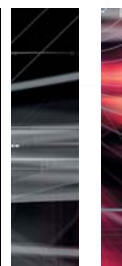
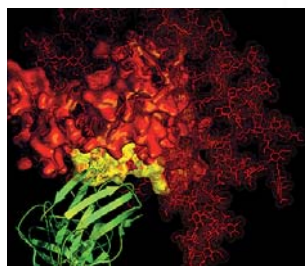
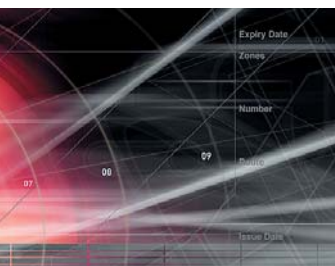
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



| Кат.№ | Производитель | Наименование, количество / упаковка |
|--------------|-------------------|---|
| IA52011 | BCM Diagnostics | Estramet 2/16 (метаболиты эстрадиола), 2x96 |
| S-1308 | BCM Diagnostics | Кисспептин-54, метастин, 96 |
| RD191135200R | BioVendor | Ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15/MIC-1), 96 |
| DPTX30 | BCM Diagnostics | Пентраксин-3, 96 |
| BMS242 | Bender Medsystems | Фактор ингибирования лейкозных клеток (LIF), 96 |
| BMS246 | Bender Medsystems | Растворимый рецептор LIF (gp190), 96 |
| по запросу | | Гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста (HB-EGF) |
| K 9210 | Immundiagnostik | Релаксин, 96 |
| DRL200 | BCM Diagnostics | Релаксин-2, 96 |
| 413-5003 | Monobind | Лютеинизирующий гормон (ЛГ), 96 |
| RE52111 | IBL | Лютеинизирующий гормон в моче, 96 |
| 413-6003 | Monobind | Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), 96 |
| 413-7003 | Monobind | Пролактин, 96 |
| S-1314 | BCM Diagnostics | Пролактин-рилизинг пептид, 96 |
| S-1353 | BCM Diagnostics | Гонадотропин рилизинг-фактор (ЛГ-РГ), 96 |
| 449-8410 | DSL | Ингибин В, 96 |
| 749-8700 | DBC | Эстрон, 96 |
| DAC00 B | BCM Diagnostics | Активин А, свободный, 96 |
| DFN00 | BCM Diagnostics | Фоллистатин, 96 |
| 749-4300 | DBC | Эстрадиол, 96 |
| DKO022 | BCM Diagnostics | Эстрадиол в слюне, 96 |
| RE52641 | IBL | Эстрадиол в слюне, 96 |
| 749-3900 | DBC | Прогестерон, 96 |
| 749-3901 | DBC | Прогестерон в слюне, 96 |
| 449-6800 | DSL | 17-ОН-Прогестерон, 96 |

| Кат.№ | Производитель | Наименование, количество / упаковка |
|---------------|-----------------|---|
| RE52271 | IBL | 17-ОН-прогестерон в слюне, 96 |
| 449-1440 | DSL | Антимюллеров гормон (AMH/MIS), 96 |
| 194-0701 | BioVendor | Человеческий лейкоцитарный антиген (HLA-G), 96 |
| 425-3020 | Bioserv | Гликоделин (ПАМГ-2, PP14), 96 |
| 425-4020 | Bioserv | Антиовариальные антитела, 96 |
| 425-4050 | Bioserv | Антиовариальные антитела, с определением класса иммуноглобулинов, 96 |
| 425-4010 | Bioserv | Антиовариальные антитела (латексная агглютинация), 50 |
| 425-2020 | Bioserv | Антитела к Zona Pellucida, 96 |
| 425-2050 | Bioserv | Антитела к Zona Pellucida, с определением класса иммуноглобулинов, 96 |
| 425-2010 | Bioserv | Антитела к Zona Pellucida (латексная агглютинация), 50 |
| 425-1020 | Bioserv | Антиспермальные антитела в сыворотке, 96 |
| 425-1021 | Bioserv | Антиспермальные антитела в семенной плазме, 96 |
| 425-1050 | Bioserv | Антиспермальные антитела с определением класса иммуноглобулинов в сыворотке, 96 |
| 425-1010 | Bioserv | Антиспермальные антитела в семенной жидкости и сыворотке (латексная агглютинация), 50 |
| BS-ACRO | BCM Diagnostics | Активность акросомального белка акрозина в сперме AcroScreen, 50 |
| BS-CITRIC | BCM Diagnostics | Лимонная кислота в сперме CitricScreen®, 100 |
| BS-FRUCTO | BCM Diagnostics | Фруктоза в сперме FructoScreen®, 100 |
| BS-SPHERES-A | BCM Diagnostics | Антиспермальные антитела на сперматозоидах ImmunoSpheres®, IgA, 140 |
| BS-SPHERES-G | BCM Diagnostics | Антиспермальные антитела на сперматозоидах ImmunoSpheres®, IgG, 140 |
| BS-SPHERES-M | BCM Diagnostics | Антиспермальные антитела на сперматозоидах ImmunoSpheres®, IgM, 140 |
| BS-SPHERES-IG | BCM Diagnostics | Суммарные антиспермальные антитела на сперматозоидах ImmunoSpheres® Ig (H&L), 140 |
| BS-LEUCO | BCM Diagnostics | Гранулоциты в сперме LeucoScreen®, 25-300 |
| BS-MAR-A | BCM Diagnostics | Антиспермальные антитела на сперматозоидах MarScreen® IgA, 70 |
| BS-MAR-G | BCM Diagnostics | Антиспермальные антитела на сперматозоидах MarScreen® IgG, 70 |
| BS-MAR-M | BCM Diagnostics | Антиспермальные антитела на сперматозоидах MarScreen® IgM, 70 |
| BS-P | BCM Diagnostics | Контрольная положительная сыворотка, содержащая антиспермальные антитела класса G, и отрицательный контроль, 2 x 2 мл |
| BS-G | BCM Diagnostics | Контрольная положительная сыворотка, содержащая антиспермальные антитела классов A+G, и отрицательный контроль, 2 x 2 мл |
| BS-QC-BEADS | BCM Diagnostics | Суспензия латексных частиц для контроля подсчёта сперматозоидов ручными и автоматизированными методами: высокий и низкий уровни QC Beads™, 2 x 4 мл |
| 370 | Bio-Rad | Immunoassay плюс контроль (лиоф.), уровни I, II, III, 3 x 4 x 5 мл |

АВТОМАТИЧЕСКИЕ ИММУНОХИМИЧЕСКИЕ АНАЛИЗАТОРЫ



**Access[®] 2
Immunoassay
System**
100 тестов/ч

Уникальное сочетание метода ИФА на парамагнитных микрочастицах и ферментативно усиленной хемилюминесценции



**UniCel[®] DxI
600 Access[®]
Immunoassay
System**
200 тестов/ч

Высокая чувствительность и широкий диапазон определяемых значений

Охлаждение реагентов на борту до +4-+10°C

Широкое меню тестов

Первый результат через 12-30 мин.



**UniCel[®] DxI
800 Access[®]
Immunoassay
System**
400 тестов/ч

Любые образцы, любые тесты, в любое время: произвольный режим, непрерывный доступ, выполнение неограниченного количества срочных тестов.