

УДК 618.39-021.3: 612.133: 612.118.24

© Д. Г. Коньков, 2013.

РОЛЬ СИГНАЛЬНИХ ПЕПТИДОВ У РЕГУЛЯЦИИ СУДИННОГО ТОНУСА В ГЕНЕЗЕ ГЕСТАЦИОННОЙ ЭНДОТЕЛИОПАТИИ

Д. Г. Коньков*Кафедра акушерства и гинекологии №1 (зав. – д.мед.н., доцент Г. В. Чайка), Винницкий национальный медицинский университет им. М. И. Пирогова; 21018, Украина, м. Винница, вул. Пирогова, 56; E-mail: admission@vsmu.vinnica.ua*

THE SIGNAL PEPTIDE ROLE IN THE VASCULAR TONE REGULATION IN THE GENESIS OF GESTATIONAL ENDOTHELIOPATHY

D. G. Konkov

SUMMARY

The author presents the results of studying the role of endothelin-1 and C-natriuretic peptide in the vascular tone regulation for pregnant women. The investigation results give the basis for a conclusion that the simultaneous increase of content of endothelin-1 and C-natriuretic peptide in blood and their ratio increase to more than 0,5 pg/ml/ng/ml can be considered as the markers for prognosis of vasoconstrictor and vasodilatation dysfunctions of the endothelial properties. This study has demonstrated the leading role of the regulation of the vascular tone in the pathogenesis of gestational endotheliopathy. The use of signal vasoregulatory peptides as indicators in clinical practice will significantly expand the arsenal of methods used for early diagnosis of obstetric pathology and help to evaluate the therapy effectiveness.

РОЛЬ СИГНАЛЬНЫХ ПЕПТИДОВ В РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА В ГЕНЕЗЕ ГЕСТАЦИОННОЙ ЭНДОТЕЛИОПАТИИ

Д. Г. Коньков

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты исследования роли эндотелина-1 и С-натрийуретического пептида в регуляции сосудистого тонуса у беременных. Результаты работы позволяют рассматривать одновременное увеличение в крови эндотелина-1, С-натрийуретического пептида и увеличение их соотношения более 0,5 пг/мл/нг/мл, как прогностические маркеры дисфункции вазоконстрикторных и вазодилатирующих свойств эндотелия. Данное исследование свидетельствует о главенствующей роли регуляции сосудистого тонуса в генезе гестационной эндотелиопатии. Использование показателей сигнальных вазорегуляторных пептидов в клинической практике значительно расширит арсенал методов, применяемых для ранней диагностики акушерской патологии, поможет оценить эффективность проводимой терапии.

Ключові слова: гестаційна ендотеліопатія, ендотелін-1, С-натрійуретичний пептид, вагітність.

Останнім часом пріоритет у дослідженні основних акушерських проблем (перинатальні втрати, передчасні пологи, преєклампсія, затримка внутрішньоутробного розвитку та росту плоду та ін.) змістився на вивчення ранніх термінів вагітності, початкових патофізіологічних механізмів розвитку перинатальної патології [2, 6]. У процесі життєдіяльності фізіологічні системи та їх складові працюють нерівномірно – панує раціоналістичний, фізіологічний закон – отримує, в першу чергу, той, хто в цьому зараз більше потребує. Відносно I триместру вагітності, то такими процесами є формування гемодинамічної підсистеми, перебудова маткової гемодинаміки, унікальні процеси ангиогенеза (морфофункціональна трансформація спіральних артерій з утворенням і формуванням матково-плацентарних судин). Вищевказані процеси закладають фундамент майбутньої вагітності, і його міцність залежить від безлічі факторів. Окремі вітчизняні та зарубіжні фахівці схильні вважати, що акушерська патологія

«свої коріння» має, починаючи з I триместру, і лише величезні адаптаційні резерви функціональної системи «мати-плацента-плід» дозволяють відтермінувати їх клінічну маніфестацію [2, 5]. Ми практично позбавлені можливості контролювати ці найважливіші процеси, прогностичну роль яких важко переоцінити. Разом з тим є достатня кількість підходів, що дозволяють відслідковувати ці події з урахуванням позиції домінантного принципу побудови репродуктивної системи.

Проблема ендотеліальних порушень, як основних в патології розвитку перинатальної патології, активно розробляється, з'являється велика кількість теорій, що пояснюють патогенез і патофізіологію цього стану, проте і в даний час не тільки етіологія і патогенез до кінця не вивчені, але й не існує ефективних методів діагностики цієї патології на ранній стадії розвитку, до кінця не розроблено стандарти профілактики та лікування для запобігання прогресування перинатальної патології [7].

Ендотелій бере участь не тільки в здійсненні бар'єрної, метаболічної і трофічної функцій, але й відповідає за підтримання агрегатного стану крові, регуляції проліферативних процесів, бере активну участь у регуляції і контролі судинного тону та забезпечує атромбогенну поверхню, тонко регулюючи просвіт судин і місцеве кровопостачання в залежності від стану метаболізму. Крім того, дисфункція ендотелію під час вагітності може бути самостійною причиною порушення гемодинамічного забезпечення вагітності, оскільки може провокувати ангіоспазм або тромбоз судин матково-плацентарно-фетального комплексу. З іншого боку, порушення регіонарного кровообігу (ішемія, венозний стаз) теж можуть призводити до розвитку ендотеліальної дисфункції [2, 4].

Не залежно від виду ускладнення вагітності, дисфункція ендотелію протікає в декілька етапів, які взаємопов'язані між собою і обумовлюють важкість перебігу патологічного процесу. У відповідності з рівнем продукції ендотеліальних факторів під час вагітності доцільно розрізняти: стимуляцію ендотелію, активацію ендотелію та гестаційну ендотеліопатію (ГЕ) [4, 7]. Активація ендотелію характеризується поступовим зростанням в сироватці крові ендотеліальних факторів, які постійно присутні в сироватці крові (оксид азоту, простагліцилін), і факторів, що накопичуються в ендотелії і виділяються при його стимуляції (фактор Вілебранда), в порівнянні з невагітними жінками. Стан стимуляції та активації ендотелію є фізіологічним для вагітності. Стимуляція ендотелію характерна для першого триместру вагітності, що нормально протікає, і забезпечує фізіологічне формування судинної системи мати-плацента-плід. Активація ендотелію характерна для другого і третього триместрів вагітності та забезпечує компенсаторні механізми, відповідальні за адекватність гемозабезпечення вагітності. ГЕ є патологічним станом під час вагітності і лежить в основі багатьох ускладнень гестаційного процесу. Основними ознаками розвитку ГЕ є: порушення ендотеліозалежної вазодилатації (зниження синтезу простагліциліну, натрійуретичного пептиду, збільшення синтезу ендотеліну); підвищення чутливості судин до вазоактивних речовин; зниження тромборезистентних властивостей судин (порушення синтезу тромбомодуліну, тканинного активатора плазміногену, гіперкоагуляція); активація факторів запалення (супероксидних радикалів, прозапальних цитокінів); дизрегуляція факторів росту (фактор росту плаценти, судинно-ендотеліальний фактор росту), підвищення судинної проникності [7].

Практично будь-яке ускладнення вагітності асоціюється з порушенням мікроциркуляції, зміною гемодинамічних реакцій, а, отже, і функціонального стану структурних компонентів судинного русла. Медіатори, що продукуються ендотелієм, регулюють васкулярну архітектуру і взаємодію клітин крові з судинною стінкою. Саме тому нашу увагу привернуло

дослідження маркерів регуляції судинного тону. Серед факторів, що регулюють тону судин матково-плацентарного комплексу, провідне місце займають потужний вазоконстриктор – ендотелін-1 (ЕТ-1) та С-натрійуретичний пептид (СНП), для якого притаманні вазодилаторні властивості [1].

Синтез ЕТ-1 активізує ендотелінперетворюючий фермент та спричиняє адгезію та агрегацію тромбоцитів. При низькій концентрації ЕТ-1 більше проявляється судинорозширювальний ефект завдяки зв'язуванню з ET_B рецепторами на ендотелії. Однак, при більш високій концентрації ЕТ-1 починає зв'язуватися з ET_A рецепторами на гладеньком'язових клітинах і проявляє свою основну активність, викликаючи вазоконстрикцію [1].

Вазоактивна дія СНП, який продукується ендотеліальними клітинами, пов'язана з паракринним впливом на рецептори гладенького'язових клітин – викликає збільшення утворення цГМФ, пригнічення клітинної проліферації і вазодилатацію.

У зв'язку з вищевикладеним, вивчення ендотеліальних факторів, що впливають на тону судин при вагітності (ЕТ-1 та СНП) при гестаційній ендотеліопатії, є актуальним і дозволить виявити їх роль у розвитку даної патології і використовувати як маркери ранньої діагностики.

Метою дослідження було дослідження ролі ендотеліну-1 та натрійуретичного пептиду С в сироватці крові у вагітних в генезі гестаційної ендотеліопатії, як одного з можливих маркерів дисфункціонального вазорегуляторного стану ендотелію.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Обстежено 116 вагітних жінок у віці від 17 до 26 років (середній вік – $23,3 \pm 3,1$ років) в термінах вагітності 8-14 тижнів. Вагітні знаходились на обліку в жіночій консультації № 1 м. Вінниці. Жінок було розподілено на 3 клінічні групи. Першу групу склали 58 вагітних без маніфестованої акушерської патології, в яких було діагностовано ГЕ за результатами тесту на визначення мікроальбумінурії (МАУ) та ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД). Співвідношення альбумін/креатинін в сечі визначали за допомогою діагностичних тестових стрічок «МікроальбуФан» виробництва Pliva Lachema Diagnostika [3]. На МАУ вказував результат відносини альбуміну до креатиніну $3,4-33,9$ мг альбуміну/ммоль креатиніну. ЕЗВД визначалась за допомогою ультразвукового апарату фірми Toshiba Hagio XG та лінійного датчику 12 Мгц (продольний зріз плечової та задньої великогомілкової артерії). Дилатація артерій на фоні реактивної гіперемії більше, ніж на 15% від вихідного діаметра, вважалась нормальною їх реакцією, що вказувала на збереження функції ендотелію. В першій клінічній групі показник МАУ становив $14,8 \pm 1,5$ мг/ммоль, показник ЕЗВД був меншим за 10%.

У другій групі (28 осіб) знаходились пацієнтки гінекологічного відділення Миського клінічного по-

логового будинку № 1 м. Вінниця з діагнозом – загрозовий викидень та ультразвуковими знахідками (ретрохоріальна гематома і гіперплазія хоріона), в яких було діагностовано ГЕ, за результатами МАУ та показників ЕЗВД. МАУ становила $24,6 \pm 2,6$ мг/ммоль, ЕЗВД – менше 10%.

Третю клінічну групу склали 30 жінок з фізіологічним перебігом вагітності без лабораторно-підтвердженої ГЕ. Рівень МАУ в цій клінічній групі знаходився в межах нормативного ($3,0 \pm 0,3$ мг/ммоль), показник ЕЗВД був більшим за 15%.

Контрольну групу склали 16 здорових невагітних жінок (середній вік – $24,5 \pm 2,7$ років), показник МАУ в яких складав $1,4 \pm 0,2$ мг/ммоль, та в яких ЕЗВД була більшою за 15%.

Для дослідження ендотеліну-1 та С-натрійуретичного пептиду використовувалась сироватка крові. Визначення проводилось імуноферментним методом з використанням набору «BIOMEDICA» (Німеччина). Імуноферментний аналіз виконувався на стриповому імуноферментному аналізаторі «Humareader single» (Німеччина) при

довжині хвилі 450 нм та диференційним фільтром 630 нм. Розрахунки проводились на основі даних, отриманих вимірюванням калібрувальних розчинів, відповідно до побудованої калібрувальної кривої.

Статистичну обробку даних проводили методами описової статистики і одновимірного однофакторного аналізу (критерії Стьюдента і Вілкоксона) з використанням статистичного пакета Statistica v. 6.0. Критична величина рівня значимості для оцінки статистичної значущості прийнята рівною 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Згідно результатів нашого дослідження, рівень ET-1 в сироватці крові жінок з фізіологічною гестацією та контрольної групи не відрізнявся – $2,5 \pm 0,4$ пг/мл та $2,6 \pm 0,4$ пг/мл відповідно ($p > 0,05$). Приведені показники були статистично достовірно менші, ніж в клінічних групах вагітних з гестаційною ендотеліопатією (табл. 1). Так, згідно результатів, які наведені в таблиці, рівень ET-1 у вагітних з ГЕ без клінічної маніфестації становив $5,6 \pm 0,8$ пг/мл та у вагітних з ГЕ в поєднанні з акушерською патологією (загрозливим викиднем) – $7,2 \pm 0,6$ пг/мл.

Таблиця 1

Концентрація ET-1 та СНП в сироватці крові у вагітних з гестаційною ендотеліопатією, n=132 (M±m)

| № | Клінічні групи | ET-1, пг/мл | СНП, нг/мл | (ET-1)/СНП, пг/мл/нг/мл |
|----|---|-----------------|--------------------|-------------------------|
| 1. | Вагітні з ГЕ без клінічної маніфестації (n=58) | $5,6 \pm 0,8^*$ | $6,7 \pm 0,7^*$ | $0,86 \pm 0,07^*$ |
| 2. | Вагітні з ГЕ та загрозливим викиднем (n=28) | $7,2 \pm 0,6^*$ | $7,4 \pm 0,7^*$ | $0,98 \pm 0,05^*$ |
| 3. | Жінки з фізіологічним перебігом вагітності (n=30) | $2,5 \pm 0,4$ | $5,6 \pm 0,6^{**}$ | $0,46 \pm 0,04^{**}$ |
| 4. | Здорові невагітні жінки (n=16) | $2,6 \pm 0,4$ | $8,1 \pm 0,4$ | $0,32 \pm 0,06$ |

Примітки: * – відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо жінок з фізіологічним перебігом вагітності; ** – відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо здорових невагітних жінок.

Збільшення синтезу вазоактивної речовини (ET-1) відображає ступінь метаболічної модифікації в ендотелії і може стати об'єктивним показником важкості можливого розвитку як акушерської, так і перинатальної патології. Наведені результати припускають, що підвищення вмісту ET-1 в сироватці крові вагітних у першому триместрі, ймовірно, може бути пов'язано з порушенням ендovasкулярної міграції трофобласта. Недостатність інвазії позаворсинчатого хоріона призводить до неповної трансформації спіральних артерій, що розглядають одним з основних механізмів редукції матково-плацентарного кровообігу з розвитком гіпоплазії плаценти і гіпотрофії плода.

Проте, в нашому дослідженні, поряд з ендотелій-залежним збільшенням вазоконстрикторних субстанцій (ET-1), в усіх клінічних групах спостерігалось

характерне компенсаторне збільшення рівня вазодилатуючих з'єднань (СНП). Найбільша концентрація СНП в сироватці крові визначалась у здорових невагітних жінок з контрольної групи – $8,1 \pm 0,4$ нг/мл. При фізіологічній вагітності спостерігалось достовірне зменшення вмісту СНП в сироватці крові $5,6 \pm 0,6$ нг/мл ($p < 0,05$). Можливо, подібна динаміка СНП пов'язана з тим, що в першому триместрі вагітності, поряд з гемодилуцією, створюються необхідні умови для адекватного гемодинамічного забезпечення вагітності, а саме формування необхідного перфузійного тиску, який потрібний для нормальної плацентації. Інший механізм зниження кількості СНП може полягати в тому, що під час вагітності активізуються інші вазодилаторні ендотеліальні фактори, які впливають на тонус судин (NO, простагліцин, кініні) при непошкодженню ендотелії [2]. Це може розглядатися як

паракринна форма регуляції судинного тонуусу [1]. В I триместрі вагітності у жінок з ГЕ без ознак клінічної маніфестації акушерської патології спостерігалось статистично достовірне зростання СНП до $6,7 \pm 0,7$ нг/мл відносно жінок з фізіологічною вагітністю ($p < 0,05$). У вагітних з ГЕ та наявною клінічною симптоматикою загрозового викидню рівень СНП був ще більшим і досягав $7,4 \pm 0,7$ нг/мл.

В сучасних умовах оцінка співвідношення концентрацій в сироватці крові ЕТ-1 і СНП набуває неабиякого сенсу, оскільки оцінка окремих показників вазодилатуючих або вазоконстрикторних компонентів може викликати певні труднощі в інтерпретації цих результатів. Тому ми в своєму дослідженні додатково провели аналіз співвідношення ЕТ-1 до СНП в усіх клінічних групах (табл. 1). Так, у здорових невагітних жінок цей показник вказував на переважання вазодилаторного компоненту і становив $0,32 \pm 0,06$ пг/мл/нг/мл. У вагітних жінок з фізіологічним перебігом вагітності динаміка переважання дилаторного компоненту зберігалася, показник співвідношення ЕТ-1/СНП був $0,46 \pm 0,04$ пг/мл/нг/мл. При ГЕ відзначалось прогресивне збільшення показника співвідношення ЕТ-1/СНП в сироватці крові жінок у першому триместрі. У вагітних з ГЕ без клінічної маніфестації показник співвідношення ЕТ-1/СНП знаходився на рівні $0,86 \pm 0,07$ пг/мл/нг/мл ($p < 0,05$) відносно жінок з фізіологічним перебігом вагітності. У вагітних з ГЕ та загрозовим викиднем показник відношення вазоконстриктор/вазодилатор (ЕТ-1/СНП) припадав на $0,98 \pm 0,05$ пг/мл/нг/мл. Подібна динаміка вищенаведеного показника може свідчити про дисбаланс основних ендотеліальних факторів, які впливають на тонус судин. Переважання вазоконстрикторного компоненту (ЕТ-1) порушує не тільки адекватність кровопостачання в системі матка-плацента-плід, але й може викликати розлади системного кровообігу матері, що цілком може бути ініціативним фактором подальшого розвитку прогресування ГЕ. Хоча збільшення продукції ЕТ-1 не є ключовою причиною ГЕ, проте створює умови для прогресування патологічного процесу. Крім того, ЕТ-1 у високих концентраціях проявляє цитотоксичну дію на трофобласт, інгібує його функції, проліферацію і життєздатність, сприяє дегенерації синцитіотрофобласту, розвитку інфарктів і некрозів в плаценті [4].

Таким чином, фізіологічні норми показників функціонального стану ендотелію при вагітності відрізняються від нормативних показників здорових невагітних жінок. Отримані нами результати можуть

свідчити про додаткові ланки патогенезу ГЕ, переважання вазоконстрикторного компоненту у вагітних з ГЕ, що є прогностично-несприятливим фактором вже в I триместрі.

ВИСНОВКИ

1. Результати роботи дозволяють вважати визначення одночасного зростання рівня ЕТ-1 і СНП в крові вагітних жінок діагностичним маркером пошкодження вазорегуляторних властивостей ендотелію.

2. Найбільш інформативним є зростання показника співвідношення ЕТ-1 і СНП вище $0,5$ пг/мл/нг/мл у вагітних до клінічної маніфестації ГЕ для ранньої адекватної діагностики вазомоторної дизрегуляції та корекції в подальшій тактиці ведення вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Елисеєв О. М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний / О. М. Елисеєв // *Терапевтический архив*. – 2003. – Т. 75, № 9. – С. 40–46.
2. Коньков Д. Г. Эндотелиальная дисфункция в генезе невынашивания беременности / Д. Г. Коньков, О. О. Процепко // *Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения*: сб. труд. / Крымский гос. мед. университет им. С. И. Георгиевского. – Симферополь, 2009. – Т. 145, ч. II. – С. 157–160.
3. Пат. 71862 А Україна, МПКG01N 33/48. Спосіб доклінічної діагностики гестаційної ендотеліопатії / В. М. Запорожан, С. Р. Галич, Д. Г. Коньков. – № U201201377; заявл. 09.02.2012; опубл. 25.07.2012.
4. Bird I. M. Possible mechanisms underlying pregnancy-induced changes in uterine artery endothelial function / I. M. Bird, L. Zhang, R. R. Magness // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – P. R245–R258.
5. Pathophysiology of placentation abnormalities in pregnancy-induced hypertension / M. Furuya, J. Ishida, I. Aoki [et al.] // *Vascular Health and Risk Management*. – 2008. – Vol. 4, № 6. – P. 1301–1313.
6. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction / J. P. Granger, B. T. Alexander, M. T. Llinas [et al.] // *Microcirculation*. – 2002. – Vol. 9. – P. 147–160.
7. The pathophysiology of endothelial function in pregnancy and the usefulness of endothelial markers / L. Slavik, J. Prochazkova, M. Prochazka [et al.] // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2011. – Vol. 155. – P. 1–5.