

ДИНАМІКА ЗМІН ОКСИДУ АЗОТУ ТА РОЗВИТКУ GESTАЦІЙНОЇ ЕНДОТЕЛІОПАТІЇ ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

Дана робота є фрагментом комплексної теми кафедри акушерства і гінекології №2 Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава) «Вивчення патогенетичних механізмів виникнення захворювань репродуктивної системи у жінок, розробка методів удосконалення їх профілактики, консервативного та оперативного лікування і реабілітації», № держ. реєстрації 0112U002900.

Вступ. Велика увага в дослідженнях останніх років приділяється визначенню маркерів активованого ендотелію, їх специфічності при гестозі, залежності тяжкості клінічного перебігу від їх концентрації в різні терміни вагітності, а також їх ролі як предикторів гестозу. Особлива роль у низці маркерів ендотеліальної дисфункції відводиться порушення балансу між судинорозширювальними (простациклін, оксид азоту) і судинозвужуючими агентами (ендотелін-1, тромбоксан) [4, 3].

Оксид азоту (NO) був відкритий як ендотеліальний фактор розслаблення в 1980 р. Р. Фешготом та І. Завадски [1]. Це найпростіша хімічна структура серед фізіологічно значущих молекул, але вона виявляється кінцевою ефекторною субстанцією у ряді багатьох функцій ендотеліальних клітин: більшість хімічних факторів, синтезованих в ендотелії або циркулюючих з кров'ю, реалізує свою дію через експресію синтезу NO [2, 5].

Рівень NO в ендотелії залежить від білка кальмодуліну і концентрації внутрішньоклітинного кальцію. Саме вони забезпечують одну з функцій оксиду азоту – гальмування роботи скорочувального апарату судинних гладком'язових елементів [10, 1, 6]. Інша функція – гальмування адгезії циркулюючих тромбоцитів і лейкоцитів до ендотеліального покриття, яка пов'язана з простациклином, перешкоджає агрегації клітин [1, 5, 6].

Численні дослідження показали, що саме оксид азоту відіграє найсуттєвішу роль в становленні та забезпеченні низькорезистентності фето- та матково-плацентарної циркуляції крові, яка є необхідною умовою адекватного розвитку кровообігу під час вагітності [10, 7, 5]. Його вироблення в тканинах хоріону починається з ранніх термінів і зростає впродовж усієї гестації, сягаючи максимальної кількості у 35-36 тижневому терміні [1, 6].

Збільшені кількості NO секретуються при динамічній напрузі м'язових елементів судини, зниженому вмісті кисню в тканинах, у відповідь на викид у кров ацетилхоліну, норадреналіну, брадикініну та ін.

[1, 2, 3, 5] Синтезовані в ендотелії субстанції перебувають у функціональній рівновазі з NO, яка підтримується механізмом зворотного зв'язку [1, 6].

Вважається, що зміна продукції NO є одним з основних механізмів у процесі розвитку пізнього гестозу, а також причиною порушень матково-плацентарного кровообігу та затримки внутрішньотробного розвитку плода [3, 2, 11]. Зміни синтезу NO у вагітних зі значним підвищенням артеріального тиску або іншими проявами преєклампсії були зафіксовані багатьма дослідженнями [1, 3, 10, 2, 7, 12]. Чулков В. С. (2009) фіксував зниження стабільних метаболітів оксиду азоту та їх сумарної активності у вагітних з артеріальною гіпертензією [12]. Салов І. А. зі співавторами (2003) визначили достовірне зниження метаболітів NO в групі вагітних з гестозом в порівнянні зі здоровими вагітними [9]. Отримані ним дані знайшли своє підтвердження в роботі багатьох зарубіжних дослідників, які показали порушення активності NO-синтази і відповідне зменшення продукції оксиду азоту ендотелієм судин матері при преєклампсії [14, 15, 16].

Таким чином, на сучасному етапі розвитку акушерства існує безліч досліджень, що розкривають триггерну роль оксиду азоту у формуванні патогенетичних процесів при гестозі, однак, не дивлячись на це, отримані дані залишаються протирічними. Рівні кінцевих продуктів нітритів та нітратів плазми крові при гестозі за даними різних авторів можуть бути підвищеними, незмінними або зниженими. Одноставні автори в одному – оксид азоту є тією хімічною речовиною, через яку опосередковується реалізація гемоваскулярного гомеостазу [5]. З огляду на неоднорідність даних існуючих літературних джерел нами було проведено власне дослідження.

Метою дослідження стало дослідити зміни концентрації оксиду азоту впродовж усього гестаційного періоду та їх зв'язок з формуванням ендотеліальної дисфункції у жінок з преєклампсією.

Об'єкт і методи дослідження. Оцінку стану синтезу оксиду азоту ендотелієм судин проводили шляхом визначення сумарної кількості нітратів та нітритів а методом Грися (1989) [8]. В якості маркера пошкодження ендотелію паралельно проводилося виявлення в периферичній крові циркулюючих ендотеліальних клітин та їх підрахунок за методикою J. Hladovec (1978) [13]. Обидва дослідження проводилося 30 вагітним жінкам в терміні 6-8, 16-18 та 32-34 тижні вагітності. 20 з них в послідовному перебігу вагітності мали явища преєклампсії (група І).

Таблиця

Ознаки ендотеліальної дисфункції в процесі перебігу вагітності у жінок з прееклампсією

Термін дослідження	Група контролю n = 10	Група І (пацієнти з прееклампсією)	
		ПЕ легкого та середнього ступеня n = 10	Тяжка ПЕ n = 10
Сумарні нітрити та нірати, мкмоль/л			
6-8 тижнів	16,8±0,4	16,6±0,3 p>0,05*	15,9±1,6 p>0,05*
16-18 тижнів	26,8±0,6	25,3±0,7 p>0,05*	22,4±0,9 p<0,01*
32-34 тижні	43,9±0,4 p<0,05**	36,8±0,85 p<0,01*	27,34±1,3 p<0,01*
Кількість десквामованих ендотеліоцитів, Ч10⁴/л			
6-8 тижнів	3,1±0,6	3,25±0,9 p>0,05*	4,0±0,8 p>0,05*
16-18 тижнів	4,0±1,0	4,9±0,5 p>0,05*	6,25±0,3 p<0,05*
32-34 тижні	4,56	6,2±0,6 p<0,05*	9,9±0,7 p<0,01*
Термін дослідження	Група контролю n = 10	Група І (пацієнти з прееклампсією)	
		ПЕ легкого та середнього ступеня n = 10	Тяжка ПЕ n = 10
Сумарні нітрити та нірати, мкмоль/л			
6-8 тижнів	16,8±0,4	16,6±0,3 p>0,05*	15,9±1,6 p>0,05*
16-18 тижнів	26,8±0,6	25,3±0,7 p>0,05*	22,4±0,9 p<0,01*
32-34 тижні	43,9±0,4 p<0,05**	36,8±0,85 p<0,01*	27,34±1,3 p<0,01*
Кількість десквामованих ендотеліоцитів, Ч10⁴/л			
6-8 тижнів	3,1±0,6	3,25±0,9 p>0,05*	4,0±0,8 p>0,05*
16-18 тижнів	4,0±1,0	4,9±0,5 p>0,05*	6,25±0,3 p<0,05*
32-34 тижні	4,56	6,2±0,6 p<0,05*	9,9±0,7 p<0,01*

Примітка: p<0,05** – в порівнянні з терміном 6-8 тижнів, * з ГК в тому ж терміні.

Ретроспективно пацієнти цієї групи були об'єднані в підгрупи за критерієм тяжкості розвитку гестозу. При цьому 10 вагітних мали прееклампсію легкого та середнього ступеня; інші 10 вагітних – тяжку прееклампсію. Групу контролю (ГК) склали 10 здорових жінок, які не мали явищ прееклампсії під час вагітності.

Результати досліджень та їх обговорення. Результати дослідження маркерів ендотеліальної дисфункції у жінок групи контролю показують, що сумарний вміст метаболітів оксиду азоту поступово зростає впродовж усієї вагітності (табл.). В 6-8 тижнів значення цього показника становлять 16,8±0,4

мкмоль/л, а до 32-34-тижневого терміну сягають 43,9±0,4 мкмоль/л, що майже в 2,6 рази (p<0,05) перевищує початковий рівень. Це відображає тенденції, знайдені іншими авторами [1,3,11], які пов'язують збільшення синтезу NO зі зростанням обсягу кровеносного русла і інтенсифікацією матково-плацентарного кровотоку. Тенденція до наростання спостерігається і в кількості десквамованих ендотеліоцитів (ДЕ), циркулюючих в крові здорових вагітних.

Так, в 6-8 тижнів вагітності рівень ДЕ в венозній крові жінок ГК становив 3,1±0,6 Ч10⁴/л, що відповідає межах, притаманним здоровим невагітним жінкам. В послідуєчому показник набуває тенденції до зростання і в ІІІ триместрі фізіологічної вагітності становить 4,56±0,3Ч10⁴ /л (p<0,05). Такі дані узгоджуються з результатами інших дослідників, які вважають їх відображенням напруженого стану ендотелію судин у відповідь на зростання інтенсивності кровотоку на пізніх термінах фізіологічної вагітності [11,3].

В двох підгрупах пацієток з прееклампсією в терміні 6-8 тижнів кількість сумарних метаболітів NO майже не різнилася від контрольних значень (p>0,05). Аналогічно незмінною залишалася циркуляція ДЕ: 3,25±0,9 Ч10⁴/л та 4,0±0,8Ч10⁴ /л відповідно до підгрупам.

В терміні 16-18 тижнів в підгрупі з середньою і легкою формами прееклампсії сумарна кількість нітратів та нітритів так само наближаються до контрольних: 25,3±0,7 мкмоль/л (p>0,05). В підгрупі жінок з тяжкою прееклампсією в цьому терміні показники набувають доказових відмінностей: кількість метаболітів NO зменшується по відношенню до контрольних значень на 16,4% (22,4±0,9 мкмоль/л; p<0,01), а кількість ДЕ зростає на 56,25% (p<0,05). та 4,9±0,5Ч10⁴/л

Це свідчить про те, що розвиток ендотеліальної дисфункції при ізольованому гестозі, обумовлений зменшенням вазодилататорного впливу оксиду азоту і послідуєчим ураженням стінок судин з розвитком ендотеліозу, у жінок з важкими формами гестозу починається ще в ІІ триместрі, на відміну від середньо-легких форм.

В терміні 32-33 тижнів у обох підгрупах пацієток з клінічно вираженою прееклампсією маркери ендотеліопатії зберігають тенденцію до зростання по відношенню до вихідних значень. Так, кількість NO зростає по відношенню до вихідних значень у 2,2 рази (на 121%) у групі з середньо-легкою прееклампсією та у 1,7 рази (на 72%) при тяжкій формі. Враховуючи, що збільшення сумарної кількості метаболітів оксиду азоту в групі контролю за весь період вагітності становить 161,3% (в 2,6 рази), очевидно, що в зазначених підгрупах приріст показника є недостатнім, особливо в разі тяжкої прееклампсії. При цьому показник виявляється меншим за контрольні значення на 17% при середньо-легкій (36,8±0,85 мкмоль/л, p<0,01) та на 38% при тяжкій прееклампсії (27,34±1,3 мкмоль/л, p<0,01).

Закономірним наслідком зменшення вазодилататорного впливу оксиду азоту є збільшення кількості ДЕ, яка при зростанні відносно вихідних показників

у 1,9 рази (на 90,7%) та у 2,5разів (на 147%) відповідно по підгрупах, перевищує контрольні значення на 35, 9% ($6,2 \pm 0,6 \cdot 10^4$ /л, $p \leq 0,05$) у жінок з легкою та середньої тяжкості формами прееклампсії та на 117% (в 2,2 рази) ($9,9 \pm 0,7 \cdot 10^4$ /л, $p \leq 0,01$) при тяжкій.

Висновки. Виявлені зміни досліджуваних маркерів свідчать про розвиток ендотеліозу і ендотеліальної дисфункції у жінок з прееклампсією, терміни появи і вираженість яких знаходяться у відповідності з тяжкістю процесу. Розвиток ендотеліальної дисфункції починається поступовим зменшенням вироблення оксиду азоту. Про це свідчить той факт, що, зберігаючи загальну тенденцію до зростання відносно вихідних показників на початку вагітності, сумарна кількість метаболітів азоту все ж таки є

достовірно нижчою належних для відповідного терміну значень, зафіксованих в групі контролю. У жінок з легкою та середньої тяжкості прееклампсією найвиразніші зміни фіксовані при третьому дослідженні (в 32-34 тижні), в той час як при важкій прееклампсії дефіцит оксиду азоту достовірно виражений вже в II триместрі. В результаті це призводить до закономірного підвищення вазоконстрикторної активності і послідуєчого структурно-метаболического виснаження ендотелію, що проявляється загибеллю та десквамацією клітин.

Перспективи подальших досліджень. Результати проведеної роботи вказують на необхідність послідуєчих досліджень для удосконалення методів прогнозування, лікування, а також профілактики прееклампсії.

Література

1. Айламазян Э. К. Гестоз: теория и практика [Текст] / Э. К. Айламазян, Е. В. Мозговая. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.: ил.
2. Антошина Н. Л. Современные представления об этиологии и патогенезе гестоза [Текст] / Н. Л. Антошина, С. И. Михайлович // Медицинские новости. – 2005. – №3. – С. 23-28.
3. Галич С. Р. Клиническое значение гестационной эндотелиопатии [Текст] / С. Р. Галич, Д. Г. Коньков, Г. С. Белканиа // З турботою про жінку. – 2013. -№2. – С. 64-67.
4. Гнатко Е. П. Оценка функционального состояния эндотелия у здоровых беременных [Текст] / Е. П. Гнатко, Т. А. Димаси, А. И. Матвеев // Акушерство, гинекология, репродуктология. – 2011. – №3. – С. 81.
5. Киселева Н. И. Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования [Текст] / Н. И. Киселева, С. Н. Занько, А. П. Солодков // Труды III международной научно-практической конференции, 18–20 мая 2004 г. – Витебск, 2004. – С. 201–204.
6. Климов В. А. Физиология эндотелия во время беременности [Текст] / В. А. Климов, В. В. Чуб, Я. И. Креминский // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : «Інтермед», 2008. – С. 332-337.
7. Мозговая Е. В. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика [Текст]: методические рекомендации / Е. В. Мозговая, О. В. Малышева, Т. Э. Иващенко. – СПб., 2003. – 12 с.
8. Проскурянов С. Я. Биология окиси азота [Текст] / С. Я. Проскурянов, А. Г. Конопляников, А. И. Иванников, В. Г. Скворцов. – Обнинск: Медицинский радиологический научный центр РАМН, 1999. – С. 46-47.
9. Салов И. А. Механизмы развития артериальной гипертензии при гестозе различной степени тяжести [Текст] / И. А. Салов Т. Н. Глухова Н. П. Чеснокова П. Я. Довгалевский // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – №6. – С. 7-9.
10. Сидельникова В. М. Гемостаз и беременность [Текст] / В. М. Сидельникова, П. А. Кирющенков. – М.: Триада X, 2004. – 206 с.
11. Чуб В. В. Стадии эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе при осложненном течении беременности [Текст] / В. В. Чуб, Л. И. Школа, В. А. Климов // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : «Інтермед», 2006. – С. 741-743.
12. Чулков В. С. Артериальная гипертензия у беременных с факторами трименого риска: клиническое течение, состояние гемостаза и функции эндотелия [Текст] : диссертация на соискание ученой степени кандидата мед. наук : спец. 14. 00. 06 «Кардиология» / В. С. Чулков. – Челябинск, 2009. – 157 с.
13. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions / J. Hladovec // Physiol. Bohemoslov. – 1978. – Vol. 27. – P. 140-144.
14. Magness R. R. Ovarian and pregnancy effects on eNOS and NOx / R. R. Magness, J. A. Sullivan, Y. Li [et al.] // J. Physiol. Heart Circulat. Physiol. – 2001. – Vol. 280 (2). – P. 453–460.
15. Nova A. Maternal plasma level of endothelin is increased in preeclampsia / A. Nova, B. M. Sibai, J. R. Barton // Am. J. Obstet Gynec. – 1991. – Vol. 165. – P. 724–747.
16. Ranta V. H. Endothelial dysfunction is important in the pathophysiology of preeclampsia / V. H. Ranta, A. K. Orpana, T. S. Mikola [et al.] // Hypertens. Pregn. – 1998. – Vol. 17 (3). – P. 307–314.

УДК 618. 14-002

ДИНАМІКА ЗМІН ОКСИДУ АЗОТУ ТА РОЗВИТКУ GESTАЦІЙНОЇ ЕНДОТЕЛІОПАТІЇ ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ Ліхачов В. К., Тарановська О. О., Семенюк Л. М., Яремчук Л. В.

Резюме. Досліджені зміни концентрації оксиду азоту та кількості циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів у вагітних з різним ступенем прееклампсії. Результати свідчать про розвиток ендотеліозу і ендотеліальної дисфункції у жінок з прееклампсією, терміни появи і вираженість яких знаходяться у відповідності з тяжкістю процесу. У жінок з легкою та середньої тяжкості прееклампсією найвиразніші зміни фіксовані у III триместрі, в той час як при важкій прееклампсії дефіцит оксиду азоту достовірно виражений вже в II

триместрі. В результаті це призводить до закономірного підвищення вазоконстрикторної активності, послі-
дуючого структурно-метаболического виснаження ендотелію, загибелі та десквамацією клітин.

Ключові слова: вагітність, ендотеліальна дисфункція, преєклампсія, оксиду азоту.

УДК 618. 14-002

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ОКСИДА АЗОТА И РАЗВИТИЯ ГЕСТАЦИОННОЙ ЭНДОТЕЛИОПАТИИ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Лихачев В. К., Тарановская А. А., Семенюк Л. М., Яремчук Л. В.

Резюме. Исследованы изменения концентрации оксида азота и количества циркулирующих десквамованных эндотелиоцитов у беременных с различной степенью преэклампсии. Результаты свидетельствуют о развитии эндотелиоза и эндотелиальной дисфункции у женщин с преэклампсией, сроки появления и выраженность которых находятся в соответствии с тяжестью процесса. У женщин с легкой и средней тяжестью преэклампсии изменения зафиксированы в III триместре, в то время как при тяжелой преэклампсии дефицит оксида азота достоверно выражен уже во II триместре. В результате это приводит к закономерному повышению вазоконстрикторной активности и последующего структурно-метаболического истощения эндотелия, что проявляется гибелью и десквамацией клеток.

Ключевые слова: беременность, эндотелиальная дисфункция, преэклампсия, оксида азота.

UDC 618. 14-002

Dynamics Nitric Oxide Changes and Development Gestacional Endothelial Dysfunction in Preeclampsia Likhachev V. K., Taranovsky A. A., Semenyuk L. M., Yaremchuk L. V.

Abstract. A special role in several markers of endothelial dysfunction is given to the violation of the balance between vasodilator (prostacyclin, nitric oxide) and vasoconstrictive agents (endothelin-1, thromboxane). Numerous studies have shown that nitric oxide plays the most significant role in the formation and ensuring low resistance to feto-maternal-placental blood circulation, which is a necessary condition for the adequate development of blood circulation during pregnancy.

Is that changes NO production is one of the main mechanisms in the process of late gestosis, and cause disorders uterine-placental circulation and intrauterine growth retardation.

At the present stage of development of obstetrics there are many studies that reveal trigger role of nitric oxide in the formation of the pathogenetic processes in cause the gestosis, however, the data remain contradictions. The level of end-products of nitrites and nitrates of blood plasma at gestosis according to different authors can be elevated, unchanged, or reduced.

The authors are unanimous in their opinion nitric oxide is the chemical substance through which mediated the implementation hemo-vascular homeostasis – functional equilibrium rheological status of blood and vascular tone, the violation of which underlies the progression of preeclampsia. Given the heterogeneity of the data existing literature, we have conducted their own study.

Studied changes of the concentration of nitric oxide and the amount of blood circulating of desquamating endothelial cells in pregnant women with varying degrees of pre-eclampsia during the period of gestation.

Assessment of the synthesis nitrogen oxide in vascular endothelial conducted by determining the total amount of nitrates and nitrites. As a token of damage of endothelium in parallel there were detected circulating endothelial cells in peripheral blood and their calculation by the method of J. Hladovec.

Both the study was conducted 30 pregnant women in the period of 6-8, 16-18 and 32-34 weeks of pregnancy. 20 of them in later pregnancy had phenomenon of pre-eclampsia (group I). In retrospect, the patients in this group were merged into subgroups according to the criterion of severity of gestosis development. With 10 pregnant women had pre-eclampsia mild and moderate; other 10 pregnant – severe preeclampsia. The control group included 10 healthy women, who had no symptoms of pre-eclampsia during pregnancy.

The revealed changes of the investigated markers indicate the development of endotheliosis and endothelial dysfunction in women with preeclampsia, time of occurrence and severity of which are in accordance with the severity of the gestosis.

The development of endothelial dysfunction begins a gradual decrease in the production of nitric oxide. This is evidenced by the fact that, while retaining the general tendency to increase relative to the baseline in early pregnancy, the total amount of nitrogen metabolites there are still significantly lower laid for the corresponding period of the values recorded in the control group.

In women with mild and severe preeclampsia expressive changes fixed the third study (32-34 weeks), while in severe pre-eclampsia deficiency of nitric oxide validly expressed already in the second trimester. As a result, this leads to a natural increase vessels contraction activity and subsequent structural-metabolic exhaustion of endothelium, which is manifested death and desquamation of the cells.

The results of this work indicate the need for further research to improve methods of forecasting, treatment, and prevention of pre-eclampsia.

Keywords: pregnancy, endothelial dysfunction, pre-eclampsia, nitrogen oxide.

Рецензент – проф. Громова А. М.

Стаття надійшла 7. 06. 2014 р.