

component of the germ of the gland is observed at the end of the pre-fetal period – the beginning of the fetal periods of prenatal ontogenesis.

With age, thickening of the wall and narrowing of the lumen occur, a significant increase in the Vogenvord's index, small caliber arteries, which leads to worsening vascular throughput, inadequate blood supply to the organ, damage to the endothelial cells, and endothelial dysfunction.

Observations of age-related changes in human salivary glands indicate almost double the increase in the specific number of connective and adipose tissue in the older age group compared with the group at 17-21 years, with almost three times the decrease in the number of evacuation ducts in the older age group in all glands. The submandibular and sublingual hypertrophy of the salivary glands refer to the glands of mixed secretion.

The secretion of salivary glands is saliva, which is characterized by a high level of metabolism associated with energy-intensive processes of synthesis and secretion of saliva.

The secretory function is provided with sympathetic and parasympathetic innervation, hormonal effects, local regulatory substances and constant interaction of glandulocytes with the blood supply system.

Consequently, saliva not only participates in processes that pass through the oral cavity, which gives us the notion of the importance of these glands in maintaining the homeostasis of the oral cavity. but also a highly informative object reflecting the general health of a person.

Key words: salivary glands, mixed secretion, age aspect.

*Рецензент – проф. Дубінін С. І.
Стаття надійшла 21.03.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-34-40

УДК 618.2-056.5:611.018.74

Зелінка-Хобзей М. М., Тарасенко К. В.

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ, ЯК ПАТОГЕНЕТИЧНА ОСНОВА АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ З ОЖИРІННЯМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

zelinka88@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття являється фрагментом НДР кафедри акушерства і гінекології № 1 «Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції та генетичні особливості при патології під час вагітності та гінекологічних захворюваннях», № державної реєстрації 0117U005253.

Вступ. Ожиріння – одне з найпоширеніших у всьому світі захворювань. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), більше 23% чоловіків і 25% жінок мають надлишкову масу тіла. На сьогодні ожиріння є проблемою багатьох жителів не лише нашої держави, але і усю планету. В Україні від зайвої маси страждає кожна четверта жінка і кожен шостий чоловік. В деяких пострадянських країнах ця цифра сягає до 45% населення, а у Сполучених Штатах Америки, за даними Американської медичної асоціації, надмірну масу тіла має кожен третій громадянин. Щороку приблизно 2,6 мільйона людей помирає в зв'язку з захворюваннями пов'язаними з ожирінням. Експерти ВООЗ прогнозують, що до 2025 року число людей, що мають надлишкову масу тіла досягне 300 мільйонів [1]. Стан здоров'я населення Землі на 15% залежить від організації медичної служби і генетичних особливостей, а на 70% – від способу життя і повноцінності та збалансованості харчування. Темп розвитку ожиріння залежить від кількості надлишкового надходження в організм їжі, ступеня порушення саморегуляції енергетичного обміну, активності рухових функцій людини. Жінки більш схильні до ожиріння, ніж чоловіки, що пов'язано з особливостями жіночого організму [2,3,4].

Відмічається зростання частоти ожиріння та надлишкової маси тіла у вагітних. Кількість вагітних із ожирінням в економічно розвинених країнах досягає 16-30% і постійно збільшується [5]. Ожиріння впли-

ває на формування несприятливої демографічної ситуації, оскільки комплекс гормонально-метаболических порушень, притаманний цьому захворюванню, обумовлює патогенетичний зв'язок із зниженням дітородної функції у жінок та дозволяє віднести ці стани до факторів ризику материнської і неонатальної захворюваності і смертності [6,7,8,9]. Ожиріння в період вагітності є суттєвим фактором ризику розвитку метаболических порушень у нащадків в дорослому віці [10,11,12,13,14].

Основна частина. Ожиріння у жінок репродуктивного віку асоційоване з низкою загальносоматичних і репродуктивних проблем, що призводить до зниження фертильності. Жирова тканина як місце периферичного синтезу багатьох гормонів також активно бере участь у роботі судинної системи і формуванні імунної відповіді, тому її надмірний вміст супроводжується метаболическими, гормональними, судинними і прозапальними порушеннями. У жінок з ожирінням порівняно з жінками з нормальною масою тіла знижена як частота настання спонтанних вагітностей, так і ефективність лікування безпліддя різними методами (стимуляція овуляції та ін.). Після настання вагітності у таких жінок підвищені ризики вроджених аномалій плода, макросомії, мертвонародження, гестаційної гіпертензії, гестаційного цукрового діабету, передчасних пологів і низки інших ускладнень [9,15].

Аналіз перебігу вагітності у жінок з ожирінням в I триместрі виявив високу частоту загрози переривання вагітності – 25% проти 10% в групі вагітних з нормальною масою тіла [16]. Найчастішими ускладненнями у II триместрі вагітності були: гіпертензія вагітних, яка зустрічалась у 22% жінок з ожирінням; преєклампсія, яка спостерігалась у жінок з індексом маси тіла (ІМТ) 30 і більше у 4 рази частіше, ніж у па-

цієнок з ІМТ<25. У вагітних із ожирінням дисфункція плаценти відмічалась в 2 рази частіше, ніж у вагітних з нормальною масою тіла. Гестаційна гіпертензія зустрічалась у 5 разів частіше у вагітних з ожирінням. При ІМТ>30 дисфункція плаценти відмічалась в 3 рази частіше в порівнянні з жінками, які мали нормальну масу тіла. Встановлена відсоткова залежність передчасних пологів від ІМТ, які зустрічались в 2 рази частіше у жінок з ожирінням. Ризик індукованих пологів був у три рази вищий у вагітних з ІМТ>30 порівняно з жінками, які мали нормальну масу тіла. Відсоток кесарського розтину підвищувався із збільшенням ІМТ і, відповідно, становив 22% у жінок з ожирінням проти 8% – без ожиріння [16].

Пологи у жінок з ожирінням частіше ускладнювалися слабкістю пологової діяльності (у кожній третій жінки), при чому частота аномалій пологової діяльності корелювала зі ступенем ожиріння. Найчастішими показаннями до кесаревого розтину були слабкість пологової діяльності, макросомія плода, дистрес плода та прееклампсія [17].

Ожиріння сприяє підвищенню частоти виникнення цукрового діабету 2-го типу, а порушення вуглеводного обміну часто обтяжують перебіг вагітності в жінок з ожирінням. Результати багатьох досліджень однозначно свідчать про підвищення поширеності гестаційного цукрового діабету у жінок з ожирінням порівняно із загальною популяцією аналогічного віку. Ймовірність розвитку гестаційного цукрового діабету підвищується на 0,92% на кожний 1 кг/м² понад нормальну масу тіла [15].

Існують дані, що порушення ліпідного метаболізму на ранніх етапах вагітності асоціюються з високим ризиком розвитку прееклампсії [18]. В III триместрі вагітності відсоток жінок з прееклампсією подвоївся при підвищенні ІМТ на 5-7 кг/м². Залучення ліпідного обміну в патогенезі прееклампсії виражається в накопиченні тригліцеридів клітинами ендотелію з формуванням системного ендотоксикозу, ендотеліальної дисфункції і, як наслідок – розвитком клінічної картини прееклампсії різних ступенів тяжкості [19]. Ендотеліальні клітини, навантажені ліпідними комплексами, мають підвищену чутливість до ушкодження вільними радикалами [20]. Низький рівень ліпопротеїдів високої щільності у сироватці крові здатний стимулювати зниження рівня простагліцину [19]. Підвищений рівень вільних жирних кислот, нагромадження тригліцеридів клітинами ендотелію може бути фактором, що спричинює формування системного ендотоксикозу [21].

Вагітність, ускладнена прееклампсією, залишається однією з актуальних проблем сучасного акушерства, адже є однією з основних причин материнської та перинатальної захворюваності й смертності [22,23,24]. Дана патологія є основою кожного третього випадку акушерської захворюваності та в п'ять разів підвищує перинатальну смертність [25]. Крім материнської та перинатальної смертності, прееклампсія та її ускладнення обумовлюють цілу низку медичних проблем, зокрема, індуковані передчасні пологи і майбутні захворювання матері та дитини [26]. Значна кількість як медичних, так і соціальних ресурсів витрачаються безпосередньо на лікування жінок із прееклампсією та їх новонароджених, а також віддалених наслідків для матерів і дітей [27].

В Україні прееклампсія виявляється в 12-17% випадків й розвивається у 8-12% здорових вагітних та у 20-40% вагітних з екстрагенітальною патологією [28]. За даними інших авторів, її частота становить 12-30% у країнах, що розвиваються, а в розвинутих країнах цей показник нижчий, що подає надію на можливість ефективного впливу на результат вагітності, яка ускладнена прееклампсією [22,26]. Неприятливий преморбідний фон жіночого населення, ожиріння, розширення вікових рамок репродуктивної активності як з тенденцією до омолодження (вагітність до 18 років), так і старіння (вагітність після 35-40 років), збільшення частоти індукованих та пов'язаних із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій вагітностей – лише верхівка багатофакторної піраміди, що зумовлює високу частоту прееклампсії та відсутність тенденції до зниження даного ускладнення [29].

Висока частота материнської та перинатальної захворюваності при прееклампсії пояснюється відсутністю точних відомостей про патогенез захворювання, ранніх методів діагностики і, як наслідок, дієвих заходів профілактики [22,30,31]. Важливим фактором у розв'язанні питання зниження негативних наслідків при даній патології є проведення терапії на ранніх, доклінічних стадіях захворювання, коли мінімальні терапевтичні впливи дозволяють зупинити прогресування прееклампсії. У зв'язку з цим, у даний час залишається актуальним пошук ранніх предикторів її розвитку та розробка на підставі отриманих результатів чітких профілактичних заходів. Ефективність таких заходів перебуває в прямій залежності від терміну гестації, часу виникнення симптомів, що передують прееклампсії [20].

У забезпеченні сприятливого перебігу вагітності основним є формування системної судинної адаптації материнського організму до даного стану. За сучасними уявленнями, прееклампсія – синдром, зумовлений невідповідністю можливостей адаптаційних систем материнського організму адекватно забезпечити потреби зростаючого плода, що пов'язано з порушенням структури, мікроциркуляції та функцій плаценти [32], тобто це хвороба дезадаптації матері, плаценти і плода. Прееклампсія належить до найтяжчих і специфічних ускладнень при вагітності, характеризується множинними ураженнями, при яких виявляється протеїнурія, тромбоцитопенія, ниркова недостатність, порушення функції печінки з набряком легень і головного мозку, візуальними симптомами [33].

Згідно клінічного протоколу з акушерської допомоги «Предиктори, профілактика, діагностика та лікування гіпертензивних розладів вагітності», розробленого робочою групою у складі ведучих спеціалістів України у сфері акушерства [29], профілактика прееклампсії передбачає призначення вагітним групи ризику, до якого відноситься і ожиріння, ацетилсаліцилової кислоти 100 мг/добу, починаючи з 12 тижнів до 36 тижнів вагітності, препаратів кальцію 1 г/добу з 20-го тижня вагітності та включення до раціону харчування морських продуктів із високим вмістом поліненасичених жирних кислот. Отримані останнім часом дані підтверджують необхідність призначення низьких доз аспірину задля попередження прееклампсії починаючи з ранніх термінів ва-

гітності, ще на етапі формування плаценти [34]. Крім того, превентивне лікування у вагітних групи високого ризику розвитку прееклампсії повинно впливати на інші складові ендотеліопатії, яка, на думку більшості дослідників, є основним механізмом розвитку прееклампсії [35,36,37,38].

Сучасними дослідженнями доведено, що за умов розвитку прееклампсії має місце неповноцінна інвазія клітин цитотрофобласта в стінку спіральних артерій матки, що зумовлює збереження структури судинної стінки із залишенням гладком'язових волокон [39,40].

Інтенсивність матково-плацентарного кровотоку (МПК) є основним фактором, який визначає надходження кисню до плаценти. У разі неускладненого перебігу вагітності плацентарні судини перебувають у стані дилатації і не реагують на скорочувальні стимули, що забезпечує рівномірне надходження кисню та поживних речовин до плода. Із взаємодії цитотрофобласту з децидуальною тканиною ендометрію починається процес плацентарної судинної інвазії. За даними морфологічних досліджень, процес інвазії інтерстиційного цитотрофобласту починається з 16-18-го дня після імплантації плідного яйця. На 5-6-му тижні перша хвиля інвазії цитотрофобласту сприяє розширенню і відкриттю спіральних артерій (СА) у міжворсинчастий простір, що забезпечує початок і приріст МПК. На 16-18-му тижні вагітності починається друга хвиля інвазії цитотрофобласту за рахунок міграції клітин внутрішньосудинного цитотрофобласту в глибину стінок міометральних сегментів СА, які трансформуються у матково-плацентарні судини. Це супроводжується руйнуванням еластом'язових компонентів судин і заміщенням їх фібриноідом, внаслідок чого плацентарні судини стають неспроможними до скорочення [41].

Аналіз виявленої динаміки змін МПК у вагітних з гестозом другої половини вагітності дозволяє визначити наступні патофізіологічні моменти. Пусковим механізмом виникнення патології вагітності є пошкодження ендотелію судин у прегравідарному періоді, що спричиняють такі фактори, як артеріальна гіпертензія, ожиріння, дисліпідемія, інсулінорезистентність, куріння, токсичний вплив тощо. Це, в свою чергу, індукує порушення процесів плацентарної судинної інвазії (зниження МПК у першій половині II триместру вагітності) та другої (обмеження приросту об'єму МПК наприкінці II та протягом III триместру вагітності) хвиль інвазії цитотрофобласту [42].

Наслідком цього є збереження чутливості спіральних артерій матки до вазоконстрикції. Локальна плацентарна ішемія, що розвивається, призводить до порушення ендотеліальної регуляції судинного тонуусу і розвитку артеріальної гіпертензії. Комплекс змін функціонального стану ендотелію, що є однією з основних ланок патогенезу прееклампсії, перебуває в центрі уваги дослідників через те, що пошкодження судин та наступна ендотеліальна дисфункція зумовлюють розвиток основних проявів прееклампсії: артеріальної гіпертензії, протеїнурії, набряків, матково-плацентарної недостатності, змін з боку згортальної системи крові. В результаті порушується мікроциркуляція життєво-важливих органів з розвитком поліорганної недостатності [43].

За сучасними уявленнями, ендотелій судин – це великий активний нейроендокринний орган, який дифузно розсіяний по всіх тканинах. Основними його функціями є: регуляція проникності судин і судинного тонуусу, участь у гемостазі, ремоделювання судин, контроль реакцій неспецифічного запалення, імунна та ферментативна активність [44].

Важливим аспектом у перебігу вагітності, ускладненої прееклампсією, є розвиток плацентарної дисфункції та її клінічних проявів – синдрому затримки росту плода і хронічного фетального дистресу, що зумовлює високу перинатальну захворюваність (від 460 до 780 ‰) та смертність (від 10 до 30 ‰) [45,46,47].

Ключовою ланкою ендотеліальної дисфункції вважають зниження синтезу оксиду азоту (NO), який є основним вазодилататором, а також бере участь у функціонуванні різноманітних систем організму людини, зокрема, серцево-судинної, імунної та ендокринної [48,49]. Оксид азоту утворюється з L-аргініну під дією ферменту NO-синтази (NOS). Саме системі L-аргінін – NO сучасне акушерство відводить провідну вазорегуляторну роль у період гестації [50,51]. Отже, наявність ендотеліальної дисфункції у вагітних із прееклампсією зумовлена низьким рівнем вазодилатуючих речовин [43]. Існує нітрит-редуктазна система регенерації оксиду азоту, роль якої збільшується за умов дефіциту кисню. Середня тривалість життя оксиду азоту становить всього декілька секунд, у зв'язку з чим він здійснює ауторегуляцію кровотоку локально [52,53].

На стан судинного ендотелію впливає ціла низка тригерних чинників, а саме, імунокомплексних, інфекційних, механічних, обмінних, котрі сприяють підвищеній продукції вазоконстрикторів, ендотелінів та коагулянтів [54]. Зростання рівня прозапальних, антиангіогенних і вазоконстрикторних речовин плацентарного походження призводить до оксидативного стресу, дисліпідемії [55,56,57], підвищена активність протеаз обумовлює зростання фібринолітичної активності [58,59].

Вазопресорні чинники, що виділяються ішемізованою плацентою, посилюють дисфункцію ендотелію; що призводить до прогресування артеріальної гіпертензії та розвитку прееклампсії у вагітної, що і замикає хибне коло [39,53].

Особливе значення для розвитку судинної мережі плаценти та її нормального функціонування мають судинні фактори, що стимулюють проліферацію ендотеліальних клітин і підвищують їх життєздатність, до яких відноситься ендотеліальний фактор росту (VEGF), плацентарний фактор росту (PlGF) і фактор росту фібробластів (bFGF) [60]. Деякі автори вважають, що в механізмі розвитку прееклампсії важливу роль відіграє підвищений синтез цитокінів (інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-10 та фактору некрозу пухлин- α), які пов'язані з дисфункцією ендотелію [61]. Ще одним важливим фактором репродуктивних та акушерських порушень є гіпергомоцистеїнемія, яка призводить до пошкодження та активації ендотеліальних клітин, що значно підвищує ризик розвитку тромбозів. З іншого боку, гіпергомоцистеїнемія може супроводжуватися розвитком вторинних аутоімунних реакцій і сьогодні розглядається як одна з причин антифосфоліпідного синдрому. Гомоцистеїн

індукує апоптоз клітин трофобласта і значно знижує вироблення хоріонічного гонадотропіну, що може бути причиною розвитку акушерських ускладнень, пов'язаних із порушенням імплантації [62].

На сучасному науковому рівні не існує остаточної концепції щодо етіології і патогенезу прееклампсії, необхідних для оцінки ступеня її тяжкості та прогнозування перебігу в динаміці [28,63,64,65]. Проте сьогодні добре відомо, що в патогенезі прееклампсії значна роль належить ендотеліальній дисфункції [66], що закладається на ранніх гестаційних етапах [40,67,68].

Зміни в ендотелії на ранніх стадіях захворювання призводять до виділення токсичних для ендотелію речовин, а також до зниження синтезу вазодилаторів, клітинних дезагрегантів (брадикініну, простагліцину). З іншого боку, за умов пошкодження ендотелію оголюється м'язово-еластична мембрана судин, що підвищує їхню чутливість до вазоактивних речовин [69].

Виділяють дві стадії розвитку судинної дисфункції при прееклампсії. На I етапі виникає недостатня перфузія плаценти та порушується розвиток плаценти, на II етапі розвивається пізня ендотеліальна дисфункція, що і призводить до клінічного синдрому прееклампсії [40,70]. До ранніх порушень локальної судинної адаптації при вагітності належать дефекти плацентації і порушення диференціювання цитотрофобласта [71]. Важлива роль у розвитку прееклампсії також відводиться плацентарним антиангіогенним факторам, які, потрапляючи в материнський кровотік, спричиняють порушення функцій ендотелію, що зумовлює гіпертензію, протеїнурію та інші системні прояви розвитку прееклампсії [72].

Ендотеліальна дисфункція є універсальним патогенетичним механізмом більшості захворювань, ендотелій не тільки регулює судинний тонус, але й бере участь у процесах атерогенезу, тромбоутворення, захисту цілісності судинної стінки [73]. Ендотеліальна дисфункція відіграє важливу роль і при розладах репродуктивної сфери, зокрема безплідді, звичному невиношуванні вагітності [62].

Висновок. Ожиріння у жінок репродуктивного віку асоційоване з низкою загальносоматичних і репродуктивних проблем, ендотеліальною дисфункцією та системним запаленням, що призводить до зниження фертильності. Вагітність і пологи у жінок з ожирінням ускладнюються прееклампсією, загрозою переривання вагітності, невиношуванням і внутрішньоутробним стражданням плоду. Все це зумовлює необхідність подальшого вдосконалення заходів, спрямованих на антенатальну охорону плода та зниження частоти ускладнень з боку матері й плода у даного контингенту вагітних, та необхідність раннього виявлення жінок з підвищеним ризиком розвитку плацентарних синдромів (прееклампсії, затримки розвитку плода тощо).

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи високий ризик материнських та перинатальних ускладнень, пов'язаних з ожирінням, необхідно розробити комплекс лікувально-діагностичних заходів та здійснювати динамічне спостереження за вагітними для мінімізації цих ризиків. Профілактику ендотеліальної дисфункції слід починати в прекоцепційний період та на ранніх термінах гестації у вагітних груп ризику поряд з належним медикаментозним супроводом основного захворювання.

Література

- Ogienko VP. Statisticheskiye dannyye po vyzhivaniyu v Ukraine i za rubezhom [Internet]. Dostupno: <http://medstat.gov.u/ukr> [in Russian].
- Vinnik NI, Kaidashev IP. Clinical description of effectiveness pioglitazone in complex therapy on patients with ischemic heart disease with metabolic syndrome. *Likarska Sprava*. 2011 Jan-Mar;(1-2):82-9.
- Ermolenko NO, Zarudna OI, Golik IV. Ozhirinnya problema suchasnosti. *Medsestrinstvo*. 2016;1:52-6. [in Ukrainian].
- Mirovaya statistika zdavookhraneniya, 2014. Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya. 2014. s. 21-4. [in Russian].
- Duka YuM. Patohenetichne obhruntuvannya diahnostyky, likuvalnoyi taktiky ta profilaktyky vynyknennya systemnykh porushen u vahitnykh zhinok z nadmirnoyu masoyu tila [dysertsiya]. Kyiv. 2016. 20 s. [in Ukrainian].
- Serhiyenko LYu, Perets OV, Kartavtseva OV. Histofunktsionalni osoblyvosti vistseralnoyi zhyrovoyi tkanyny u nashchadkakh hestatsiynostresovanykh osib. *Problemy endokrynnoyi patolohiyi*. 2010;3:83-9. [in Ukrainian].
- Tsallahova EV. Ozhirenye y reproduktivnaya funktsiya: suchasnyy vzhlyad na problemu. *Problemy reproduktsiyi*. 2012;4:23-7. [in Russian].
- Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2009;297(1):977-86.
- Tarasenko KV, Gromova M, Pikul KV, Lysenko RB, Nesterenko LA. Patogenesis of insulin resistance in pregnant women with obesity. *Wiadomosti Lekarskie*. 2018;LXXI(4):801-6.
- Dalfrà MG, Pacini G, Parretti E. Tap Elevated insulin sensitivity and β -cell function during pregnancy in mothers of growth-restricted newborns. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2011;301(1):25-30.
- Kryuchko T, Kaidashev I, Pilipenko O, Ostapenko V, Kolenko I. Effect of gene polymorphism of PPR- γ 2 regulatory proteins on the metabolic syndrome in children with nonalcoholic fatty liver disease and obesity. *Georgian Med News*. 2014;4(229):66-73.
- Netrebenko OK. Prohramuvannya kharchuvannya: ratsion beremnoy zhinky i zdorov'ya potomstva. *Pedyyatryya*. 2012;91(5):49-57. [in Ukrainian].
- Yajnik CS. Transmission of obesity-adiposity and related disorders from the mother to the baby. *Ann. Nutr. Metab*. 2014;64(1):8-17.
- Tan HC, Roberts J, Catov J. Mother's pre-pregnancy BMI is an important determinant of adverse cardiometabolic risk in childhood. *Pediatr. Diabetes*. 2015;16(6):419-26.
- Korytko OO. Vplyv nadmirnoyi masy tila ta oriyentatsiyi na fertylnist ta mistse znakhodzhennya. *Mizhnarodnyy endokrynolohichnyy zhurnl*. 2016;(7):22-6. [in Ukrainian].
- Hnatko OP. Akusherski ta perynatalni naslidky vahitnosti u zhinok z ozhyrinnyam. *Aktulni pytannya pediatriyi, akusherstva ta hinekolohiyi*. 2017;1:56-61. [in Ukrainian].
- Rozhkovska NM, Sytnikova VO. Osoblyvosti fetoplatsentarnoho kompleksu pry ozhyrinni u zhinok. *Materialy Vseukrayins'koyi naukovo-praktychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyuu, prysvyachenoyi 50-richchyu kafedry patolohichnoyi anatomiyi ta kafedry patofiziolohiyi Zaporiz'koho derzhavnoho medychnoho universytetu*. 2015. 81 s. [in Ukrainian].
- Enquobahrie D, Williams M, Butler CL. Maternal plasma lipid concentration in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am. J. Hypertens*. 2004;17(7):574-81.
- Mittal M, Kulkarni CV, Panchonia, Mittal RK. Evaluation of serum lipid profile in cases of preeclampsia and eclampsia. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol*. 2014;3(3):732-4.

20. Ventskivska IB, Aksonov V, Yuzvenko TYu. Rol pokaznykiv lipidohramy protyahom vahitnosti v prohnozuvanni ryzyku rozvytku pre eklampsii. Mizhnarodnyy endokrynolohichnyy zhurnal. 2016; 5(77):51-5. [in Ukrainian].
21. Mozgovaya YeV, Malysheva OV, Ivashchenko TE. Endotelial'naya disfunktsiya pri gestoze. Patogenez, geneticheskaya predispolozhennost', diagnostika i profilaktika: metod. rekomendatsii. Izdatel'stvo: N-L; 2003. 32 s. [in Russian].
22. Aylamazyan EK, Mostovaya YeV. Gestozy: teoriya i praktika. 2008. 272 s. [in Russian].
23. Carty DM, Delles C, Dominiczak F. Preeclampsia and future maternal health. J. Hypertens. 2010;(28):1349-55.
24. Duley L. The global impact of preeclampsia and eclampsia. Semin. Perinol. 2009;33:130-7.
25. Nahornaya VF. Hestozy. Zdorovya Ukrainy. Tematychnyy vypusk. Akusherstvo i hinekolohiya. 2013. s. 35-7. [in Ukrainian].
26. Ventskovskiy BM, Zaporozhan VN, Senchuk Y, Skachko BG. Gestozy. Moskva: MIA; 2005. 462 s. [in Russian].
27. Kolomiychenko TV, Yarotska YuO. Optymizovanyy kompleks zakhodiv profilaktyky preeklampsii, spryamovanyy na korektsiyu endotelialnoy dysfunktsiyi. Reproduktyvna endokrynolohiya. 2015;5(25):88. [in Ukrainian].
28. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis and management. Vasc. Health Risk Manag. 2011;(7):467-74.
29. Peredmovy, profilaktyka, diahnozyka ta likuvannya hipertenzivnykh rozladiv vahitnosti: Klinichnyy protokol z akusherskoyi dopomohy. Data skladannya 01.11.2018. [in Ukrainian].
30. Kvartaskheliy YeYe. Geneticheskaya i priobretennaya trombofilii u patsiyentok s gipertenzivnym sindromom. AG-info. 2006;(4):20-1. [in Russian].
31. Baranov VS, Ivashchenko TE, Glotov S. Opredeleniye nasledstvennoy predispolozhennosti k nekotorym chastym zabolevaniyam pri beremennosti. Geneticheskaya karta reproduktyvnogo zdorov'ya. Izdatel'stvo: N-L; 2009. 68 s. [in Russian].
32. Strizhakov AN, Ignatko IV, Rybin MV. Printsipy patogeneticheskoy terapii pri narusheniyyakh sostoyaniya ploda na fone oslozhnonnogo techeniya beremennosti. Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2006;5(3):5-14. [in Russian].
33. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet. Gynecol. 2013;122(5):1122-31.
34. Loskutova TO. Taktyka vedennya vahitnykh hrupy ryzyku rozvytku pre eklampsii. Medychni perspektyvy. 2015;XX(1):62-9. [in Ukrainian].
35. Babushkina AB. L-arginin s tochki zreniya dokazatel'noy meditsyny. Ukr. Med. Chasopis. 2009;74(XI/XII):43-8. [in Russian].
36. Facchinetti F, Sade GR, Neri I. L-arginine supplementation in patients with gestational hypertension: a pilot study. Hypertens Pregnancy. 2007;26(1):121-30.
37. Rytlewski K, Olszanecki R, Lauterbach R. Effects of oral L-arginine on the fetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006;99(2):146-52.
38. Boger RH. The Role of Nitric Oxide Synthase Inhibition by Asymmetric Dimethylarginine in the Pathophysiology of Preeclampsia. Gynecol Obstet Invest. 2009;1(69):1-13.
39. Grishchenko OV, Storchak AV, Zinevich YeM. Vozmozhnosti korektsii gemodinamicheskikh narusheniy pri gestoze putem vosstanovleniya funktsional'noy aktivnosti endotelii. Zdorov'ye zhenshchiny. 2011;5(61):28-36. [in Russian].
40. Steegers EA, P von Daleszen, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lancet. 2010;376:631-64.
41. Markin LB, Mykhayliv OO. Osoblyvosti hesattsynoyi transformatsiyi plodovo-platsentarnoho krovoobihu pry uskladnenomu perebihu vahitnosti. Zdobutky klinichnoyi i eksperymental'noyi medytsyny. 2007;1:118-20. [in Ukrainian].
42. Shatylovyia KL. Systemy maty-platsenta-plid pry preeklampsii. Vrachebnoe delo. 2017;8:95-103. [in Ukrainian].
43. Marushchenko Yul. Endotelialna dysfunktsiya u vahitnykh iz preeklampsii. Aktualni pytannya pediatriyi, akusherstva ta hinekolohii. 2015;2:130-3. [in Ukrainian].
44. Martynov AI, Avetyak NG, Aktova YeV. Endotelial'naya disfunktsiy i metody yeye opredeleniy. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. 2005;4(54):94-7. [in Russian].
45. Abramchenko VV. Farmakoterapiya gestoza: rukovodstvo dlya vrachey. 2005. 477 s. [in Russian].
46. Semchishyn RO. Dyferentsiyovana terapiya hestatsynoyi hipertenzii [dysertsia]. Lviv: Lviv. nats. med. un-t Im. D. Galitskogo. 2007. 18 s. [in Ukrainian].
47. Shalina RI, Sharyanova OSH, Vykhristyuk YuV. Tyazholyy gestozy. Blizhayshiye rezul'taty razvitiya detey. Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2007;6(4):43-8. [in Russian].
48. Golovchenko Yul, Tereshchinskaya M. Obzor sovremennykh predstavleniy ob endotelial'noy disfunktsii. Cons. Med. Ukr. 2008;11:38-40. [in Russian].
49. Pokrovskiy VI. Oksid azota, yego fiziologicheskoye i patofiziologicheskoye svoystva. Terapevticheskii arkhiv. 2005;1:82-7. [in Russian].
50. Matyakubova SA. Korrektsiya disfunktsii endotelii u zhenshchin grupy riska razvitiya gestatsionnoy gipertenzii. Arkhiv vnutrenney meditsyny. 2015;3:26-9. [in Russian].
51. Henriques AC, Carvalho FH, Feitosa HN. Endothelial dysfunction after pregnancy induced hypertension. Int. J. Gynecol. Obstet. 2014;3(124):230-4.
52. Zhabchenko IA, Tsyapkun AG, Zhitskiy AM. Rol' donatorov oksida azota v komplekse lechebnykh meropriyatiy pri preeklampsii. Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik. 2012;15(2):137-41. [in Russian].
53. Pijnenborg R, Vercauteren I, Hanssens M, Brosens I. Endovascular trophoblast and preeclampsia: Areassessment. Pregnancy Hypertension. An International Journal of Women's Cardiovascular Health. 2011;1(1):66-71.
54. Antypkin YuH, Honcharenko NI, Tarasyuk BA. Lazerna dopplerivska floumetriya u doslidzhenni endotelialnoy funktsiyi u ditey z bronkhialnoyu astmoyu. Zhurnal AMN Ukrainy. 2010;2(16):307-12. [in Ukrainian].
55. Daneva AM, Hadzi-Lega M, Stefanovic M. Correlation of the system of cytokines in moderate and severe preeclampsia. Clin Exp Obstet Gynecol. 2016;43(2):220-4.
56. Elliot MG. Oxidative stress and the evolutionary origins of preeclampsia. J Reprod Immunol. 2016;114:75-80.
57. Hladunewich M, Karumanchi SA, Lafayette R. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2:543-9.
58. Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(4):452-63.
59. Sergeeva ON, Chesnokova NP, Ponukalina EV. Pathogenetic relationship between endothelial dysfunction and disorders of blood coagulation potential in pregnancy complicated by pre-eclampsia. Herald of RAMN. 2015;5:599-603.
60. Rudkov YeB, Besm IV. Vspomogatel'nyye reproduktyvnyye tekhnologii. Problemy poter' beremennosti. Lechashchiy vrach. 2010;3:46-8. [in Russian].
61. Granne I, Southcombe JH, Snider JV. ST2 and IL-33 in Pregnancy and PreEclampsia. PLoS One. 2011;6(9):244-63.
62. Yermolov SYu, Radchenko VG, Shatrov AV. Disfunktsiya endotelii pechenochnykh gemokapillyarov: otsenka i korrektsiya gemodinamiki v terapii khronicheskikh zabolevaniy pecheni. 2000. 117 s. [in Russian].
63. Ahapov YA, Sadchykov DV, Paryhorodov MV. Patohenez hestozy. Saratovskyy nauchno-medysynskyy zhurnal. 2011;7(4):813-6. [in Russian].
64. Sydorova YS, Nykytina NA. Preeklampsyya v tsentre vnymannya vracha-praktyky. Akusherstvo y hinekolohyya. 2014;6:4-9. [in Russian].
65. Sukhykh HT, Murashko LE. Preeklampsyya: rukovodstvo. 2010. 576 s. [in Russian].
66. Sydorova IS, Zayrtants IS, Nykytina N. Hestoz y materynskaya smertnost. Akusherstvo y hinekolohyya. 2008;2:13-5. [in Russian].
67. Hureev VV. Endotelial'naya dysfunktsiya – tsentralnoe zveno v patoheneze hestozy. Nauchnye vedomosti Belhorodskoho hosudarstvennoho unyversyteta. Medytsyna. Farmatsiya. 2012;17(4):123. [in Russian].

68. Bloshchynskaya YA. Rol' osnovnykh vazoaktyvnykh faktoriv sosudyistoho endoteliiyu v rozvytku hestozu. Roscyyskyy vestnyk akushera-hinekoloha. 2003;3(4):7-10. [in Russian].
69. Mushak NI. Akushers'ki ta perynatalni uskladnennya u vahitniy iz arterial'noyu hipertenziiyeyu do yodnoho defitsytu (ohlyad literatury). Semeynaya medytsyna. 2017;5(73):118-28. [in Ukrainian].
70. Efektyvnyy antenatalnyy dohlyad: navchalnyy posibnyk. 2012. 507 s. [in Ukrainian].
71. Sukhykh HT, Vykhlyayev EM, Vanko LV. Éndotelial'naya dysfunktsyyaa v heneze perynatalnoyi patolohiyi. Akusherstvo y hynecolohyya. 2008;5:3-7. [in Russian].
72. Vatten LJ, Asvold BO, Eskild A. Angiogenic factors in maternal circulation and preeclampsia with or without fetal growth restriction. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012;91:1388-94.
73. Pal'tseva M, Volkova L, Pal'tseva Ye, Alyautdina O. Otsenka sostoyaniya sosudyistogo endoteliiya pri razlichnykh akusherskikh patologiyakh. Vrach. 2011;5:86-7. [in Russian].

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ, ЯК ПАТОГЕНЕТИЧНА ОСНОВА АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ З ОЖИРІННЯМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Зелінка-Хобзей М. М., Тарасенко К. В.

Резюме. Огляд присвячений одній з актуальніших проблем сьогодення – проявам ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок із ожирінням, оскільки частота надлишкової маси тіла у вагітних невпинно зростає та є причиною материнських і перинатальних ускладнень – преєклампсії, невиношування вагітності, плацентарної дисфункції, внутрішньоутробної затримки розвитку плоду.

Метою огляду літератури є встановлення ролі ендотеліальної дисфункції у причині виникнення преєклампсій у вагітних жінок із супутнім ожирінням. Аналіз літературних джерел доводить, пусковим механізмом виникнення даної патології вагітності є пошкодження ендотелію судин у прегравідарному періоді, що провокують такі фактори, як артеріальна гіпертензія, ожиріння, дисліпідемія. Це, в свою чергу, індукує порушення процесів плацентації у вигляді сповільнення першої та другої хвиль інвазії цитотрофобласту.

На підставі проведеного аналізу можна вважати, що розробка профілактичних заходів буде знижувати прогресування ендотеліальної дисфункції та попереджувати розвиток преєклампсії у вагітних жінок із ожирінням.

Ключові слова: ожиріння, вагітність, ендотеліальна дисфункція, преєклампсія.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Зелінка-Хобзей М. Н., Тарасенко К. В.

Резюме. Обзор посвящен одной из актуальных проблем современности – проявлениям эндотелиальной дисфункции у беременных женщин с ожирением, поскольку частота избыточной массы тела у беременных неуклонно растет и является причиной материнских и перинатальных осложнений – преэклампсии, невынашивания беременности, плацентарной дисфункции, внутриутробной задержки развития плода.

Целью обзора литературы является установление роли эндотелиальной дисфункции в причине возникновения преэклампсий у беременных женщин с сопутствующим ожирением. Анализ литературных источников показывает, что пусковым механизмом возникновения данной патологии беременности является повреждение эндотелия сосудов в прегравидарном периоде, которое провоцируется такими факторами, как артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия, что приводит к нарушению процессов плацентации в виде замедления первой и второй волн инвазии цитотрофобласта.

На основании проведенного анализа можно считать, что разработка профилактических мероприятий будет снижать прогрессирования эндотелиальной дисфункции и предупреждать развитие преэклампсии у беременных женщин с ожирением.

Ключевые слова: ожирение, беременность, эндотелиальная дисфункция, преэклампсия.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PREGNANT WOMEN WITH OBESITY AS PATHOGENETIC BASIS OF MATERNAL AND NEONATAL COMPLICATIONS (REVIEW ARTICLE)

Zelinka-Khobzey M. M., Tarasenko K. V.

Abstract. This review article is aimed at highlighting and analyzing the manifestations of endothelial dysfunction in overweight pregnant women that has been recognized as one of the most challenging issues in current obstetrics. Obesity has already been stated as one of the most widespread diseases around the world. According to the World Health Organization, more than 25% of women are diagnosed as overweight, and there is a tendency toward an increase in the obesity incidence in pregnant women. Obesity in pregnant women can cause maternal and prenatal complications, and namely, pre-eclampsia, miscarriage, placental dysfunction, fetus intrauterine growth retardation.

In Ukraine, preeclampsia occurs in 12-17% of cases and develops in 8-12% of healthy pregnant women and in 20-40% of pregnant women with intercurrent pathology. Therefore, determining the causes of preeclampsia in pregnant women with concomitant obesity is an important task. The trigger mechanism for the development of this complication of pregnancy results from the endothelial damage to the vessels in the pre-pregnancy period and is typically associated with such factors as arterial hypertension, obesity, dyslipidemia.

The development of placental dysfunction and its clinical manifestations including intrauterine growth retardation syndrome and chronic fetal distress is an essential aspect in the course of pregnancy that causes high prenatal morbidity and mortality. The placental process starts with the interaction between the cytotrophoblast and the decidual tissue of the endometrium. The intensity of utero-placental blood flow is the main factor determining

the oxygen supply to the placenta. In the case of uncomplicated pregnancy, placental vessels are dilated and do not respond to contractile stimuli that ensures smooth regular supply of oxygen and nutrients to the fetus.

Endothelial dysfunction is a universal pathogenetic mechanism of most diseases, as the endothelium not only regulates the vascular tone, but also takes part in the processes of atherogenesis, thrombosis, and provides the protection of the vascular wall the integrity. In addition, the endothelium produces a large number of biologically active substances that affect the tone and vascular angiogenesis, regulate hemostasis, immune and anti-inflammatory response.

The reduction in the synthesis of nitric oxide (NO), which is the main vasodilator, and also is involved in the functioning of various systems of the human body, and in particular, cardiovascular, immune, and endocrine, is considered as a key element of endothelial dysfunction. Nitric oxide is derived from L-arginine under the action of the NO-synthase enzyme. It is the L-arginine – NO system that according to the current views in obstetrics plays a leading vasoregulatory role during the gestation. The presence of endothelial dysfunction in pregnant women with preeclampsia can be due to the low level of substances responsible for vasodilation.

Consequently, obesity in women of child-bearing age is associated with a number of systemic and reproductive problems that leads to a decrease in fertility. Pregnancy and childbirth are complicated by preeclampsia, the threat of abortion, miscarriage and intrauterine damage of the fetus. All this indicates a further need to improve measures aimed at prenatal fetal protection and reducing the frequency of maternal and fetal complications in this group of pregnant women, and states the necessity for early detection of women with an increased risk of placental syndromes (preeclampsia, fetal delay, etc.).

Key words: obesity, pregnancy, endothelial dysfunction, preeclampsia.

*Рецензент – проф. Громова А. М.
Стаття надійшла 10.03.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-40-45

УДК 616.89

Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В.

ГЕНЕТИКА ВЕЛИКОГО ДЕПРЕСИВНОГО РОЗЛАДУ

Полтавський національний педагогічний університет імені В.Г. Короленка (м. Полтава)

berezan74@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом НДР «Актуальні технології спеціальної освіти і соціальної роботи в соціумі» (№ державної реєстрації 0118U004314).

Вступ. Великий депресивний розлад (ВДР; major depressive disorder – MDD), уніполярна депресія, або просто депресія є порушенням функціонування психічної сфери людини. Цей розлад характеризується наявністю протягом двох тижнів п'яти чи більше із перелічених симптомів: пригнічений настрій, втрата зацікавленості та відчуття задоволення, зміна апетиту, безсоння або млявість, збудження або загальмованість, втома, почуття власної неповноцінності або провини (надмірної або недоречної), нездатність зосередитися або нерішучість, нав'язлива безстороння думка про смерть або самогубство. Деякі симптоми ВДР збігаються із симптомами інших ментальних розладів, особливо біполярного розладу та тривожності. На цей час все ще не виявлено чітких біологічних маркерів для констатації наявності захворювання, а дані її етіології обмежені [1]. Дана публікація продовжує нашу серію оглядів з генетики ментальних розладів людини [2-5].

За результатами обстеження ВООЗ середня глобальна поширеність ВДР складає 5%. При цьому спостерігається регіональна варіативність цього показника: в Східній і Південно-Східній Азії та Африці на південь від Сахари він низький, а в Північній і Південній Америці, Північній Африці і деяких європейських країнах – підвищений. Жінки нездужають на депресію в 1,5-2 рази частіше, ніж чоловіки. Депресія більше поширена серед молоді, ніж серед літніх людей [6].

Депресія є захворюванням зі спадковою схильністю і розвивається за наявності генетичної складової під дією певних чинників навколишнього середовища. Результати популяційних обстежень показали, що у родовах відсутня чітка закономірність успадкування ВДР, і він може з'явитися у сім'ї за відсутності в родоводі хворих предків [7]. Крім того, набір та інтенсивність симптомів у різних пацієнтів з депресією надзвичайно варіює, що утруднює визначення чіткої межі між хворими та здоровими особами [8]. Ці особливості ВДР свідчать про те, що не існує певного генетичного фактора, який би визначав наявність чи відсутність захворювання, і схильність до нього детермінується складним комплексом генів, кожен із яких окремо чинить незначний ефект. Успадкованість депресії незначна і складає близько 40% [1]. Таким чином, у розвитку розладу переважне значення мають певні чинники навколишнього середовища – негативні переживання в дитячому віці, несприятливі життєві події тощо. Ризик розвитку депресії може підвищуватися за наявності деяких нементальних хвороб – цукрового діабету, ожиріння, серцево-судинних захворювань.

Мета статті полягає в теоретичному аналізі сучасних генетичних досліджень великого депресивного розладу.

Об'єкт і методи дослідження. Вивчення генетики ВДР здійснювалось шляхом мета-аналізу публікацій сучасних досліджень.

Результати дослідження та їх обговорення. Для вивчення молекулярно-генетичних механізмів хвороб людини із спадковою схильністю, до яких відносяться і ментальні розлади, використовується чотири методики: виявлення загальногеномних зчеплень,