

## **Исследование вазоактивных эффектов колец сосудов пуповины новорожденных детей, родившихся от матерей с осложненной фетоплацентарной недостаточностью течением беременности**

*Александрович А. С.*

*Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»,  
г. Гродно, Республика Беларусь*

**Реферат.** Для изучения патогенетических механизмов возникновения фетоплацентарной недостаточности у беременных на основе изучения NO-синтазной недостаточности эндотелия сосудов проведено исследование вазоактивных эффектов колец сосудов пуповины новорожденных детей, родившихся от матерей с осложненной фетоплацентарной недостаточностью течением беременности. Данные, полученные в результате исследования, позволили сделать вывод о наличии сохраненных вазоконстрикторных реакций как в изолированных кольцах пупочных артерий детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью, так и в пупочных артериях детей женщин контрольной группы. В то же время в изолированных кольцах пупочных артерий детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью отсутствовала статистически значимая эндотелийзависимая вазодилатация, вызванная ацетилхолином — признак наличия дисфункции эндотелия в пупочных артериях.

**Ключевые слова:** беременность, фетоплацентарная недостаточность, пупочные артерии, дисфункция эндотелия.

**Введение.** Решающее значение в поддержании нормального маточно-плацентарного кровотока при физиологической беременности имеет базальная секреция монооксида азота в кровотоке эндотелием сосудов. Синтез монооксида азота (NO) имеет важное значение в кровообращении плода, так как конститутивная NO-синтаза определяется в крови вены и артерии пуповины плода.

Монооксид азота продуцируется NO-синтазой из *L*-аргинина при участии кислорода, НАДФН<sub>2</sub> и принимает участие в регуляции практически всех функций эндотелия: вызывает релаксацию гладкой мускулатуры сосудов, угнетает адгезию и агрегацию тромбоцитов, угнетает макрофагальную активность, оказывает цитопротекторное действие [1].

При физиологически протекающей беременности плацентарные сосуды находятся в состоянии дилатации и не реагируют на сокращающие стимулы. Это обстоятельство обеспечивает равномерное поступление кислорода и питательных веществ к плоду. Рефрактерность сосудов плаценты и системы кровообращения матери в целом к вазопрессорам обеспечивается за счет возрастающей продукции эндотелиальных факторов релаксации – простаглицлина и монооксида азота [2].

Структурные изменения, происходящие в сосудах в ответ на их расслабление и сокращение, лежат в основе нарушений плацентарного кровообращения.

Фетоплацентарная недостаточность представляет собой симптомокомплекс, при котором возникают различные нарушения как со стороны плаценты, так и со стороны плода, вследствие различных заболеваний и акушерских осложнений. Разнообразие вариантов проявления фетоплацентарной недостаточности, частота и тяжесть осложнений для беременной и плода, преобладающее нарушение той или иной функции плаценты зависят от срока беременности, силы, длительности и характера воздействия повреждающих факторов, а также от стадии развития плода и плаценты, степени выраженности компенсаторно-приспособительных возможностей системы мать–плацента–плод [3].

Выраженность клинических проявлений плацентарной недостаточности предопределяет нарушение продукции факторов, которые обеспечивают дилатацию плацентарных сосудов.

Знание основных звеньев патогенеза фетоплацентарной недостаточности является фундаментом правильной диагностики, лечения и профилактики этого осложнения беременности.

Эндотелий контролирует тонус сосудов за счет медиаторов, высвобождаемых в нем или (в меньшей степени) циркулирующих в крови. Секретируемые эндотелием медиаторы регулируют таким образом васкулярную архитектуру и взаимодействие клеток крови с сосудистой стенкой.

Функции эндотелия складываются как баланс регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения. Среди них факторы:

- контролирующие сокращение и расслабление мышц сосудистой стенки, что определяет ее тонус;
- участвующие в процессах свертывания и фибринолиза, регуляции жидкого состояния крови и ее взаимодействия с сосудистой стенкой;
- контролирующие рост сосудистых клеток, их репарацию и замещение;
- регулирующие воспаление — реакцию на уничтожение и изгнание чужеродного начала.

Современная эндотелиология отводит монооксиду азота ведущее место в патогенезе эндотелиальной дисфункции. Точнее, нарушению той функции, которую монооксид азота выполняет в здоровом эндотелии [2].

Монооксид азота — самая простая химическая структура среди физиологически значимых молекул. Большинство химических факторов, синтезируемых в эндотелии или циркулирующих с кровью, реализуют свое действие через экспрессию синтеза монооксида азота.

Монооксид азота присутствует во всех типах эндотелия, независимо от размера и функции сосудов. В покое клетки секретируют постоянно монооксид азота, поддерживая базальный тонус артериальных сосудов. Функция монооксида азота состоит в торможении работы сократительного аппарата сосудистых гладкомышечных элементов; при этом активируется фермент гуанилатциклаза и образуется вторичный (скорее, «третичный») мессенджер — циклический 3'-5'-гуанозинмонофосфат.

Увеличенные количества монооксида азота секретируется при динамическом напряжении мышечных элементов сосудов, сниженном содержании кислорода в ткани, в ответ на выброс в кровь ацетилхолина, гистамина, норадреналина, брадикинина, АТФ и др. Синтезируемые в эндотелии субстанции находятся в функциональном равновесии с монооксидом азота как часть системы обратной связи, поддерживающей статус сосудов в норме. Некоторые вещества меняют свои физиологические эффекты на противоположные в сосудах с удаленным эндотелием или если в них нарушен синтез монооксида азота. Такие эксперименты моделируют «механику» формирования атеросклероза, развития коронарораспазма или утолщения (гипертрофии) сосудистой стенки.

С помощью фармакологических средств удается выявить роль находящихся на поверхности эндотелиальных клеток В2-кининовых рецепторов: их блокада тормозит вызываемую брадикинином вазодилатацию и высвобождение монооксида азота. Монооксид азота тормозит активность ангиотензина II, вызывающего наоборот констрикцию артериальных сосудов.

Оценка состояния сосудистого эндотелия получила большое распространение в клинике различных форм сердечно-сосудистой патологии. Определение степени нарушения функции эндотелия основано на сравнении сосудистых реакций, измеряемых в плечевой артерии в ответ на введение химических агентов. Эндотелийзависимая вазодилатация развивается при интраартериальной болюсной аппликации ацетилхолина, серотонина, брадикинина и других веществ, каждое из которых сти-

мулирует локальный рилизинг монооксида азота. Величина эндотелийзависимой вазодилатации определяется плетизмографически или специальной ультразвуковой аппаратурой. Контролем сравнения служит сублингвальное применение или *i. v.* инфузия нитроглицерина, который провоцирует эндотелий независимую вазодилатацию [4].

В ряде работ оценивается эндотелийзависимая вазодилатация в ответ на гиперемию или реакция на *i. v.* введение предшественника монооксида азота — *L*-аргинина. В работе *Lind* [и соавт.] у пациентов с леченой и нелеченой гипертензией эндотелиальная недостаточность оценивалась по реакции на метахолин (*i. a.*, 2–4 мкг/мин) в сочетании с плетизмографическим контролем. Дилататорный эффект этого препарата был меньшим у нелеченых, чем у леченых гипертоников и, соответственно, еще более отличался от нормотензивных испытуемых.

Определение эндотелийзависимой вазодилатации с использованием ультрасонографии и теста реактивной гиперемии показало нарастающее изменение функции эндотелия у здоровых пожилых людей и у возрастных пациентов с выраженной системной гипертензией. Нарушения эндотелийзависимой вазодилатации коррелировали с возрастом и уровнем артериального давления. Был сделан вывод, что возрастные изменения и гипертензивный статус независимо влияют на развитие эндотелиальной дисфункции [2].

В экспериментальных исследованиях ишемических и реперфузионных повреждений сердца эндотелий зависимая вазодилатация оценивается по реакции коронарных артерий после болюсного введения ацетилхолина, серотонина и брадикинина. Маркером развивающейся эндотелиальной дисфункции, связанной с тромбозом сосудов, может служить также изменение содержания в крови фактора Виллебранда и *P*-селектина.

В связи с тем, что базовый механизм развития эндотелиальной дисфункции связан с изменениями синтеза и рилизинга монооксида азота, одного из наиболее значимых регуляторов эндотелиально-вазальной системы, несомненно, важным является разработка тестов диагностики эндотелиальной функции, особенно применительно к конкретным сосудистым регионам (коронарный кровоток, маточно-плацентарный кровоток), а также маркеров эндотелиальной дисфункции и способов ее коррекции в соответствии с формой и степенью развития васкулярной патологии [2].

**Цель работы** — изучение патогенетических механизмов возникновения фетоплацентарной недостаточности у беременных на основе изучения *NO*-синтазной недостаточности эндотелия сосудов.

**Задача исследования** — исследовать вазоактивные эффекты колец сосудов пуповины новорожденных детей, родившихся от матерей с осложненным фетоплацентарной недостаточностью течением беременности с целью прогнозирования и упреждения нарушений гемодинамики, тромбообразования и формирования гипоксии.

**Материалы и методы.** В работе использовались следующие методы исследования:

1. *Микроскопический метод* — микроскопическая функциональная морфометрия колец сосудов пуповины детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью. Исследовались вазоактивные эффекты колец сосудов пуповины новорожденных детей от здоровых матерей (группа сравнения) и у детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью.

2. *Статистический метод* — вариационная статистика с применением корреляционного анализа. Статистический анализ проводился при помощи пакета стандартных статистических программ. Количественные показатели представлены в виде средней арифметической (*M*), стандартного отклонения ( $\sigma$ ), доверительного интервала. В зависимости от нормальности распределения значений исследуемых переменных для сравнения двух независимых выборок использовался *t*-тест или тест Манна — Уитни. Для определения характера зависимости между данными использовался линейный регрессионный анализ.

Проведена оценка функционального состояния эндотелия пупочных артерий детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью и детей здоровых женщин.

Оценка эндотелийзависимой вазодилатации, вызванной ацетилхолином, выполнена на изолированных пупочных артериях 21 новорожденного женщин с фетоплацентарной недостаточностью и 10 детей здоровых женщин в соответствии с общепринятой и описанной в литературе методикой. Для исследования использовались пуповины, полученные непосредственно после родов за 2–3 ч до эксперимента после обязательного письменного информированного согласия матери на проведение эксперимента.

Артерии изолировались, разрезались на кольца длиной 2–3 мм. Кольца пупочной артерии подвешивались в термостатируемых при температуре 37 °С стеклянных камерах, содержащих 5 мл раствора Кребса — Ханзелайта, оксигенированного смесью 95 % кислорода и 5 % углекислого газа. Коль-

па были соединены с датчиками изометрического растяжения (*Harvard Apparatus*, США). Растяжение колец постепенно увеличивалось до величины 4 г в экспериментах, после чего кольца оставлялись для стабилизации на 1 ч.

После периода стабилизации добивались максимального сокращения колец с помощью калия хлорида (60–120 мМ). После отмывания и стабилизации колец получали сокращение агонистом тромбоксановых рецепторов U-44069 ( $10^{-8}$  М –  $10^{-7}$  М), который известен как сильный вазоконстриктор. После достижения стабильного плато сокращения оценивали состояние эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ацетилхолина, который добавляли в перфузионный раствор в возрастающих концентрациях ( $10^{-8}$ – $10^{-5}$  М).

Относительная сила сокращения кольца пупочной артерии оценивалась в граммах (грамм на кольцо). Полученные результаты выражались как медиана (Me) и интерквартильный размах (25–75 перцентиль) — (25%; 75%).

**Результаты и их обсуждение.** При оценке функционального состояния эндотелия пупочных артерий детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью и детей здоровых женщин калия хлорид ( $6 \cdot 10^{-3}$  М) вызывал сокращение изолированных колец пупочных артерий, медиана относительной силы сокращения составила 0,19 (0,14; 0,48) г у детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью и 0,17 (0,12; 0,37 у детей здоровых женщин (таблица 1).

Таблица 1 — Относительная сила сокращения колец пупочных артерий, вызванная калия хлоридом (г) — Me (25%; 75%)

Концентрация калия хлорид (М)	Контроль	Фетоплацентарная недостаточность
$6 \cdot 10^{-3}$	0,17 (0,12; 0,37)	0,19 (0,14; 0,48)

Применение калия хлорида не выявило статистически значимой разницы в относительной силе сокращения изолированных колец пупочных артерий обследуемых групп ( $p > 0,05$ ).

Агонист тромбоксановых рецепторов U-44069 также вызвал вазоконстрикторный эффект изолированных колец пупочных артерий, медиана относительной силы которого при концентрации  $10^{-8}$  М составила 0,11 (0,03; 0,15) г у детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью и 0,08 (0,02; 0,20 у детей здоровых женщин, а при концентрации  $10^{-7}$  М составила 0,54 (0,47; 1,06) г у детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью и 0,44 (0,35; 0,99 у детей здоровых женщин (таблица 2).

Таблица 2 — Относительная сила сокращения колец пупочных артерий, вызванная U-44069 (г) — Me (25%; 75%)

Концентрация U-44069 (М)	Контроль	Фетоплацентарная недостаточность
$10^{-8}$	0,08 (0,02; 0,20)	0,11 (0,03; 0,15)
$10^{-7}$	0,44 (0,35; 0,99)	0,54 (0,47; 1,06)

Применение калия хлорида не выявило статистически значимой разницы в относительной силе сокращения изолированных колец пупочных артерий обследуемых групп ( $p > 0,05$ ).

При оценке состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ацетилхолина на фоне сокращения, вызванного U-44069, выявлено, что применение ацетилхолина на кольцах пупочных артерий матерей с фетоплацентарной недостаточностью не вызвало статистически достоверной вазодилатации, медиана относительной силы сокращения при концентрации ацетилхолина  $10^{-6}$  М составила 0,04 (0,03; 0,09) г, а при концентрации ацетилхолина  $10^{-5}$  М составила 0,07 (0,04; 0,21) г. В то же время применение ацетилхолина на кольцах пупочных артерий матерей без фетоплацентарной недостаточности способствовало расслаблению контрольных колец, медиана относительной силы сокращения при концентрации ацетилхолина  $10^{-6}$  М составила –36,8 (–45,5; –29,0) г, а при концентрации ацетилхолина  $10^{-5}$  М составила –64,2 (–79,6; –53,8) г (таблица 3).

Таблица 3 — Изменение относительной силы сокращения колец пупочных артерий, вызванное ацетилхолином (г) — Me (25%; 75%)

Концентрация ацетилхолина (М)	Контроль	Фетоплацентарная недостаточность
$10^{-6}$	–36,8 (–45,5; –29,0)	0,04 (0,02; 0,09)
$10^{-5}$	–64,2 (–79,6; –53,8)	0,07 (0,04; 0,21)

Оценка состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ацетилхолина на фоне сокращения, вызванного U-44069 выявило статистически значимую разницу в относительной силе сокращения изолированных колец пупочных артерий обследуемых групп ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные позволяют нам сделать вывод о сохранении вазоконстрикторных реакций как в изолированных кольцах пупочных артерий детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью, так и в пупочных артериях детей женщин контрольной группы. В то же время в изолированных кольцах пупочных артерий детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью отсутствовала статистически значимая эндотелийзависимая вазодилатация, вызванная ацетилхолином, что свидетельствует о наличии дисфункции эндотелия в пупочных артериях.

**Заключение.** Проведенные исследования функционального состояния эндотелия пупочных артерий детей от женщин с фетоплацентарной недостаточностью с использованием датчиков изометрического натяжения показали, что:

1) у беременных с фетоплацентарной недостаточностью имеет место дисфункция эндотелия в пупочных артериях;

2) вазоконстрикторные реакции в изолированных кольцах пупочных артерий детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью сохранены и не имеют статистически значимой разницы в относительной силе сокращения в сравнении с изолированными кольцами пупочных артерий контрольной группы;

3) в отличие от статистически значимого расширения колец пупочных артерий детей матерей без фетоплацентарной недостаточности после применения ацетилхолина он на кольцах пупочных артерий детей матерей с фетоплацентарной недостаточностью не вызвал статистически достоверной вазодилатации, что свидетельствует об отсутствии эндотелий-зависимой вазодилатации;

4) беременным из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности необходимо проводить коррекцию NO-синтазной недостаточности эндотелия пупочных артерий, одного из патогенетических механизмов возникновения фетоплацентарной недостаточности.

#### Литература

1. Александрович, А. С. Чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии у женщин с неосложненной беременностью / А. С. Александрович // Актуальные проблемы медицины : материалы Ежегодной итоговой науч.-практ. конф. (25 янв. 2019 г.) [Электронный ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий. — Электрон. текст. дан. (7.4 Мб). — Гродно : ГрГМУ, 2019. — С. 25–27.

2. Александрович, А. С. Ультразвуковая оценка функции эндотелия / А. С. Александрович // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины : сб. науч. ст. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Гродн. гос. мед. ун-т, каф. общей гигиены и экологии [гл. ред. И. А. Наумов]. — Гродно : ГрГМУ, 2018. — Вып. 8. — С. 175–182.

3. Александрович, А. С. Показатели мозгового кровотока у новорожденных, родившихся от матерей с неосложненной беременностью / А. С. Александрович // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. — Минск : Медисонт, 2018. — Вып. 11. — С. 167–169.

4. Александрович А. С. Определение эндотелийзависимой дисфункции артериальных сосудов у беременных с различными формами фето-плацентарной недостаточности в III триместре беременности / А. И. Пальцева, А. С. Александрович // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины: сб. науч. ст. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Гродн. гос. мед. ун-т, каф. общей гигиены и экологии [гл. ред. И. А. Наумов]. — Гродно : ГрГМУ, 2016. — Вып. 6. — С. 3–10.

## **The study of the vasoactive effects of the rings of the vessels of the umbilical cord of newborns born to mothers with complicated by fetoplacental insufficiency during pregnancy**

*Aleksandrovich A. S.*

*Educational Establishment “Grodno State Medical University”, Grodno, Republic of Belarus*

In order to the pathogenetic mechanisms of the occurrence of fetoplacental insufficiency in pregnant women, based on the study of NO-synthase insufficiency of vascular endothelium, was made a study of the

vasoactive effects of the vascular rings of the umbilical cord of newborn babies born to mothers with complicated fetoplacental insufficiency during pregnancy. The data obtained as a result of the study led to the conclusion about the presence of preserved vasoconstrictive reactions both in the isolated umbilical artery rings of children of women with fetoplacental insufficiency, and in the umbilical arteries of children of women of the control group. In the same time, in the isolated rings of the umbilical arteries of children of women with fetoplacental insufficiency there was no statistically significant endothelium-dependent vasodilation caused by acetylcholine — a sign of the presence of endothelial dysfunction in the umbilical arteries.

**Keywords:** pregnancy, fetoplacental insufficiency, umbilical arteries, endothelial dysfunction.

*Поступила 30.10.2019*