

Блощинская И. А.,
Петричко Т. А., Давидович И. М.

Дальневосточный государственный
медицинский университет, Хабаровск

ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ГЕСТОЗЕ

■ В статье впервые приведены собственные данные авторов, указывающие на роль эндотелинов, системы оксида азота и белков теплового шока на вазорегулирующую функцию эндотелия сосудов, оцениваемую методом эндотелийзависимой вазодилатации. Доказана роль этих маркеров в нарушении вазорегулирующей функции эндотелия при гестозе.

■ **Ключевые слова:** беременность, гестоз, эндотелиальная дисфункция, белки теплового шока

Введение

В настоящее время ведущая роль в патогенезе гестоза отводится острому повреждению периферической сосудистой системы. Возникающая гипоперфузия тканей вследствие вазоконстрикции, гиповолемии, нарушений реологических свойств крови и гиперкоагуляции с развитием ДВС-синдрома неизбежно приводит к ишемическим повреждениям в тканях различных органов с формированием полиорганной недостаточности [10]. Важное место в этом процессе принадлежит функциональному состоянию эндотелия сосудов, который является одним из главных факторов регуляции сосудистого тонуса, иммунных реакций организма, состояния микроциркуляции и всех ее составляющих. Кроме того, эндотелий, являясь уникальной тканью, присутствует в основных органах-мишенях (печени, почках, ЦНС, матке, плаценте), изменения в которых при гестозе определяют исход для матери и плода [2, 9].

Среди многочисленных факторов эндотелиального происхождения безусловными маркерами эндотелиальной дисфункции являются оксид азота (NO), ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), тромбомодулин и фактор фон Виллебранда [3, 9, 11, 15]. Кроме того, в последние годы большое значение в развитии эндотелиальной дисфункции отводится эндотелину-1,2 (ЭТ-1,2), способному как непосредственно, так и опосредованно через генерацию NO и образование ангиотензина II (А-II) влиять на изменение сосудистого тонуса [2]. Исследования, ведущиеся в этом направлении, при гестозе весьма немногочисленны и крайне противоречивы [3, 9].

Цель работы

Изучить в динамике вазорегулирующую функцию сосудистого эндотелия и содержание эндотелиальных факторов регуляции тонуса сосудов при неосложненной беременности, гестозе и на доклинической стадии развития гестоза.

Материалы и методы

Всего во II и III триместрах беременности было обследовано 126 женщин; все первобеременные; средний возраст $26,2 \pm 1,7$ лет. Зная у них течение беременности и исхода родов, они были разделены на следующие группы:

- группа ЗIII — 82 женщины в III триместре физиологической беременности;
- группа ЗII-Р — те же 82 женщины во II триместре физиологической беременности; оценку параметров функционального состояния сосудистого эндотелия у них проводили ретроспективно, зная исход течения беременности и родов;
- группа ГIII-О — 28 женщин в III триместре беременности, осложненной гестозом без артериальной гипертензии;
- группа ГIII-ОГ — 16 женщин в III триместре беременности, осложненной гестозом с ведущим симптомом артериальной гипертензии;

• группа ГИ-Р — те же 44 женщины во II триместре беременности, учитывая течения беременности и родов, отнесенных к группе риска развития гестоза; оценку параметров функционального состояния сосудов эндотелия у них также проводили ретроспективно; кроме того, в качестве контроля обследовали 16 здоровых небеременных женщин (ЗНБ) соответствующего возраста.

Исследование эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) осуществляли по методу [17] на аппарате «Simens Sonoline 1700» с помощью линейного датчика 7,5 МГц в В — режиме с цветным доплеровским картированием потока и спектральным анализом доплеровского сдвига частот. Исходно измеряли диаметр плечевой артерии и максимальную скорость кровотока в ней. Затем, для увеличения кровотока в артерии, на плечо накладывали манжетку сфигмоманометра, создавая в ней давление на 50 мм рт. ст. выше систолического АД в течение 5 мин. После чего повторно измеряли диаметр артерии и скорость кровотока в ней и оценивали процент изменений [4]. Содержание ЭТ-1,2 в плазме определяли радиоиммунным методом с помощью наборов фирмы «Amersham» — RPA 535, England. Определение активности АПФ проводили модифицированным флюориметрическим методом [1]. Активность NO-системы оценивали по суммарной экскреции с мочой стабильных метаболитов NO-нитратов и нитритов. Восстановление нитратов до нитритов в порции мочи осуществляли в реакторе-восстановителе «Nitrate reductor» (фирма «World Preciston Instruments, Inc.», США). Интенсивность окраски измеряли спектрофотометрическим методом при длине волны 540 нм [8,20]. Содержание стресс-белков (HSP70) в лейкоцитах и в плазме крови определяли методом вестерн-блотт анализа с использованием реактивов и оборудования фирмы «Bio-Rad», USA. Содержание HSP70 оценивали по ширине и интенсивности окрашивания полос связывания антител, об их количестве судили по плотности пятна, выраженному в пикселях [5, 13]. Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 5.0».

Результаты

Установлено, что у женщин в III триместре физиологической беременности (группа ЗИИ) ЭЗВД плечевой артерии имеет те же закономерности, что и у ЗНБ (см. табл. 1). Вместе с тем при беременности исходный средний диаметр плечевой артерии был достоверно больше, чем у ЗНБ женщин. По-видимому, увеличение при беременности диаметров артериальных со-

судов обусловлено повышенным содержанием в крови эстрогенов, которые, как известно, обладают вазодилатирующим эффектом [16]. Аналогичные изменения касались и исходной скорости кровотока в артериях. Подобное состояние артериального русла является физиологически необходимым, поскольку обеспечивает адекватный кровоток для плода при беременности [15]. После прекращения окклюзии у здоровых беременных (ЗИИ) проба с реактивной гиперемией приводила к достоверному увеличению диаметра плечевой артерии и возрастанию скорости кровотока в ней по сравнению с исходным состоянием. Необходимо отметить, что процент увеличения диаметра сосуда и скорости кровотока в нем у женщин ЗИИ группы по сравнению со ЗНБ был несколько меньше, хотя абсолютные значения данных показателей были достоверно выше.

Ретроспективный анализ состояния ЭЗВД у этой же группы беременных во II триместре (ЗИИ-Р) не выявил принципиальных различий в проценте прироста диаметра артерии и скорости кровотока по сравнению с III триместром.

Таким образом, у женщин во II и III триместрах физиологической беременности сосудистая стенка в ответ на возрастающее «напряжение сдвига» адекватно реагирует возрастанием своего диаметра, что свидетельствует о сохранении у них вазорегулирующей функции эндотелия сосудов.

Однако особый интерес представляли данные о состоянии ЭЗВД при беременности, осложнившейся различными клиническими вариантами гестоза. Установлено, что у женщин подгруппы ГИИ-О с клиническими проявлениями гестоза только в виде отеков I-II степени, но с нормальным АД (систолическое АД — $118,5 \pm 3,1$ мм рт. ст., диастолическое АД — $75,2 \pm 1,1$ мм рт. ст., среднее АД — $89,8 \pm 3,4$ мм рт. ст.) исходный диаметр плечевой артерии практически не отличался от группы здоровых ЗИИ ($3,84 \pm 0,05$ и $3,85 \pm 0,07$ мм соответственно, $p > 0,5$). Через 15 с после окклюзии у пациенток этой группы также происходило возрастание диаметра плечевой артерии, однако процент изменения диаметра у них был почти в три раза меньше, чем у здоровых беременных подгруппы ЗИИ ($3,73 \pm 1,48$ и $12,25 \pm 1,8\%$ соответственно, $p < 0,01$). Таким образом, у женщин группы ГИИ-О артериальный сосуд при одном и том же «напряжении сдвига» не отвечал адекватным увеличением своего диаметра, что свидетельствовало о формировании дисфункции эндотелия уже при этой форме гестоза, несмотря на нормальные показатели АД.

Наиболее значительные отклонения со стороны ЭЗВД были выявлены у беременных подгруппы ГИИ-ОГ с отеками и артериальной гипертензией. Среднее значение систолическо-

го АД у пациенток этой группы было $156,8 \pm 4,7$ мм рт. ст., диастолического АД — $95,9 \pm 2,1$ мм рт. ст. и среднего АД $117,5 \pm 7,0$ мм рт. ст. У 8 из 10 женщин данной группы наблюдали возникновение парадоксальной реакции плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемии. Через 15 с после прекращения окклюзии у них не возникла дилатация сосуда, а происходил дальнейший спазм артерии, еще у 2-х беременных величина просвета сосуда оставалась на прежнем уровне. В целом у женщин группы ГП-ОГ отмечали уменьшение диаметра сосуда в среднем на $9,1 \pm 1,12\%$ от исходной величины. Возрастание скорости кровотока у них было также почти в два раза меньше, чем у беременных группы ЗП и в 1,5 — чем группы ГП-О ($p < 0,01$). Полученные нами данные свидетельствовали о том, что нарушение вазорегулирующей функции эндотелия, по-видимому, занимает определенное место в становлении гестационной гипертензии.

Вместе с тем проведенный ретроспективный анализ состояния ЭЗВД у данных групп беременных во II триместре гестации, объединенных в группу ГП-Р, не выявил каких-либо существенных различий по сравнению с аналогичными показателями в этом же триместре у группы здоровых ЗП-Р (табл. 1). Последнее дает основания предполагать, что отклонения в вазорегулирующей функции сосудистого эндо-

телия формируются параллельно с клиникой гестоза.

Изучение содержания эндотелиальных факторов регуляции тонуса сосудов при различном течение беременности показало (табл. 2), что у здоровых беременных в III триместре (ЗП) количество ЭТ-1,2 в плазме было достоверно, почти в полтора раза ниже, чем у ЗНБ. Практически столько же его определялось у этих же женщин во II триместре (ЗП-Р). Мы полагаем, что более низкое содержания ЭТ-1,2 в плазме у здоровых беременных, по сравнению со ЗНБ, являлось физиологическим адаптационным процессом. Известно, что в малых концентрациях ЭТ-1 через активацию рецепторов типа ET-B приводит к высвобождению из эндотелия вазодилатирующих факторов, способствуя тем самым расширению сосудов [2]. Вместе с тем активность АПФ значительно возрастала в III триместре, оставаясь неизменной во II относительно ЗНБ.

Содержание стабильных метаболитов NO в плазме у здоровых беременных в III триместре было таким же, как и у ЗНБ. Аналогичные результаты были получены и при ретроспективном изучении их концентрации у женщин группы ЗП-Р. Вместе с тем содержание метаболитов NO в моче у здоровых беременных почти в три раза превышало аналогичный показатель в контроле, это же соотношение наблюда-

Таблица 1

Показатели эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии при различном течении беременности во II и III триместрах

Показатели ЭЗВД		Контроль ЗНБ (n-16)	Группы беременных				
			ЗП-Р (n-14)	ЗП (n-15)	ГП-Р (n-18)	ГП-О (n-16)	ГП-ОГ (n-10)
Диаметр артерии, мм	исходно	$2,95 \pm 0,12$	$3,88 \pm 0,09^*$	$3,85 \pm 0,07^*$	$3,78 \pm 0,06^*$	$3,84 \pm 0,05^*$	$3,48 \pm 0,24$
	через 15 с	$^{\wedge}3,75 \pm 0,12$	$^{\wedge}4,25 \pm 0,16^*$	$^{\wedge}4,32 \pm 0,08^*$	$^{\wedge}4,27 \pm 0,07^*$ $p_1 < 0,01$	$3,96 \pm 0,06$ $p_2 < 0,01$	$3,17 \pm 0,23$ $p_3 < 0,01$
	% изменений	$28,6 \pm 2,0$	$11,35 \pm 1,9^*$	$12,25 \pm 1,8^*$	$11,5 \pm 2,0^*$ $p_1 < 0,01$	$3,73 \pm 1,48^*$ $p_2 < 0,01$	$-9,1 \pm 1,12^*$ $p_3 < 0,01$
Скорость кровотока, мм/мин	исходно	$0,37 \pm 0,03$	$0,60 \pm 0,03^*$	$0,60 \pm 0,02^*$	$0,67 \pm 0,02^*$	$0,67 \pm 0,03^*$	$0,64 \pm 0,06^*$
	через 15 с	$^{\wedge}0,77 \pm 0,04$	$^{\wedge}1,06 \pm 0,13^*$	$^{\wedge}1,06 \pm 0,07^*$	$^{\wedge}1,04 \pm 0,05^*$	$^{\wedge}1,04 \pm 0,02^*$ $p_2 < 0,01$	$^{\wedge}0,87 \pm 0,08^*$ $p_3 < 0,01$
	% изменений	$116,6 \pm 16,6$	$76,4 \pm 20,6$	$78,9 \pm 13,8$	$58,5 \pm 6,9^*$	$58,2 \pm 5,7^*$	$39,9 \pm 7,6^*$

* — достоверно по сравнению с контролем.

$^{\wedge}$ — достоверно по сравнению с исходным состоянием в каждой группе.

p_1 — достоверно между группами ГП-Р и ГП-О.

p_2 — достоверно между группами ГП-О и ГП-ОГ.

p_3 — достоверно между группами ГП-Р и ГП-ОГ.

ли у них и во II триместре. По нашему мнению, повышенный уровень метаболитов NO у здоровых беременных можно считать таким же физиологическим адаптационным процессом, как и уменьшение содержания ЭТ-1,2.

У здоровых женщин в III триместре наблюдалась умеренная тенденция к увеличению содержания в лейкоцитах и плазме HSP70. При этом важно отметить, что возрастание HSP70 в плазме и лейкоцитах беременных группы ЗП происходило параллельно с увеличением у них концентрации стабильных метаболитов NO, что указывало на адекватную стресс-реакцию организма женщины на развивающуюся беременность. В настоящее время доказано, что именно NO активирует синтез этих защитных стресс-белков [6].

Вместе с тем несколько иные данные были получены у женщин с патологией беременности (табл. 2). Если у беременных с отеками (ГП-О) содержание ЭТ-1,2 в плазме не отличалось от ЗНБ, то в группе беременных с АГ (ГП-ОГ) его уровень был достоверно выше, чем у женщин групп ГП-О и ЗП ($19,4 \pm 2,7$, $11,1 \pm 1,9$ и $11,7 \pm 0,8$ pg/ml соответственно, $p < 0,05$) и даже имел некоторую тенденцию к повышению по

отношению к группе ЗНБ. Ранее ряд авторов также отмечали аналогичные изменения в содержании ЭТ-1 при АГ беременных и преэклампсии. Наряду с этим ретроспективное изучение содержания ЭТ-1,2 в плазме у этих же беременных во II триместре (ГП-Р) не выявило отклонений в количестве данного пептида по сравнению с группой ЗП-Р.

Активность АПФ у беременных с отеками (ГП-О) не отличалась от аналогичного показателя у здоровых беременных (ЗП), тогда как в группе беременных с АГ и отеками (ГП-ОГ) отмечено существенное возрастание активности АПФ в отличие от показателя группы ГП-О ($31,3 \pm 2,4$ и $20,2 \pm 1,2$ нМ/мл/мин соответственно, $p < 0,001$). При ретроспективном анализе активности АПФ в группе риска (ГП-Р) отмечено значительное снижение активности АПФ как относительно ЗНБ, так и здоровых беременных ($10,3 \pm 0,5$, $14,1 \pm 0,7$ и $15,6 \pm 0,5$ нМ/мл/мин соответственно, $p < 0,001$). Ограничение активности АПФ на доклинической стадии гестоза, по-видимому, является проявлением прессорограничивающих тенденций в регуляции сосудистого тонуса, способствующее ограничению кининазной активности АПФ.

Таблица 2

Содержание ЭТ-1,2 и АПФ в плазме, стабильных метаболитов NO в плазме крови и моче и стресс-белков HSP70 в лейкоцитах и плазме при различном течении беременности во II и III триместрах

Показатели ЭЗВД	Контроль ЗНБ (n=16)	Группы беременных				
		ЗП-Р	ЗП	ГП-Р	ГП-О	ГП-ОГ
Эндотелин 1,2 (pg/ml)	$16,9 \pm 1,5$ n=16	$11,8 \pm 1,4^*$ n=25	$11,7 \pm 0,8^*$ n=28	$11,1 \pm 0,7^*$ n=29	$11,1 \pm 1,9^*$ n=16 $p_3 < 0,05$	$19,4 \pm 2,7$ n=12 $p_2 < 0,05$
АПФ (нМ/мл/мин)	$14,1 \pm 0,7$ n=20	$15,6 \pm 0,5$ n=25	$19,6 \pm 0,6^*$ n=30 $p < 0,001$	$10,3 \pm 0,5^{**}$ n=27 $p_1 < 0,001$	$20,2 \pm 1,2^{**}$ n=16 $p_3 < 0,05$	$31,3 \pm 2,4^{**}$ n=12 $p_2 < 0,001$
Нитраты/нитриты плазмы (мкМ)	$13,8 \pm 1,4$ n=16	$14,2 \pm 1,3$ n=27	$14,6 \pm 1,8$ n=28	$14,8 \pm 1,3$ n=29	$12,2 \pm 1,4$ n=19 $p_3 < 0,05$	$9,7 \pm 1,4^*$ n=12 $p_2 < 0,05$
Нитраты/нитриты мочи (мкМ/л)	$76,8 \pm 12,3$ n=16	$210,1 \pm 13,9^*$ n=27	$204,7 \pm 19,5^*$ n=28	$175,1 \pm 18,1^*$ n=29	$155,8 \pm 11,6^*$ n=16 $p_3 < 0,05$	$89,8 \pm 10,3$ n=12 $p_2 < 0,05$
HSP70 в лейкоцитах (пиксель)	$104,2 \pm 6,9$ n=16	$107,6 \pm 4,7$ n=30	$121,3 \pm 7,6$ n=26	$128,6 \pm 6,8^*$ n=26 $p_1 < 0,05$	$153,9 \pm 5,7^{**}$ n=13	$155,7 \pm 4,9^{**}$ n=14 $p_2 < 0,05$
HSP70 в плазме (пиксель)	$78,2 \pm 6,9$ n=12	$97,1 \pm 8,7$ n=26	$99,4 \pm 10,8$ n=26	$136,4 \pm 7,1^{**}$ n=28 $p_1 < 0,01$	$206,9 \pm 13,4^{**}$ n=20	$208,3 \pm 11,9^{**}$ n=15 $p_2 < 0,01$

*, ** — достоверно $p < 0,05$ и $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

p — достоверно между группами ЗП-Р и ЗП.

p₁ — достоверно между группами ГП-Р и ГП-О.

p₂ — достоверно между группами ГП-Р и ГП-ОГ.

p₃ — достоверно между группами ГП-О и ГП-ОГ.

Кинины в свою очередь играют особую роль в стабилизации функциональной целостности эндотелия, способствуют увеличению синтеза NO [18].

Количество стабильных метаболитов NO в плазме беременных с отеками (ГП-О) имело тенденцию к снижению, а их величина в моче была достоверно меньше, чем у здоровых женщин в этом же триместре ($155,8 \pm 11,6$ и $204,7 \pm 19,5$ мкМ/л соответственно, $p < 0,05$). Однако достоверное самое низкое содержание стабильных метаболитов NO наблюдали как в плазме, так и в моче у беременных с АГ по сравнению со здоровыми беременными. Более того, концентрация стабильных метаболитов NO в моче у женщин группы ГП-ОГ была достоверно меньше, чем у беременных группы ГП-О. Ретроспективное изучение содержания стабильных метаболитов NO в плазме и моче у этих же беременных во II триместре гестации выявило лишь отчетливую тенденцию к снижению концентрации метаболитов NO в моче по сравнению со здоровыми женщинами в этом же триместре.

Анализ содержания HSP70 в лейкоцитах и плазме женщин с патологией беременности показал, что в группах ГП-О и ГП-ОГ количество указанных стресс-белков было значительно повышено и достоверно отличалось от аналогичных показателей группы ЗП (HSP70 в лейкоцитах $p < 0,01$ между ЗП и ГП-О; HSP70 в плазме $p < 0,01$ между ЗП и ГП-О; HSP70 в лейкоцитах $p < 0,01$ между ЗП и ГП-ОГ; HSP70 в плазме $p < 0,01$ между ЗП и ГП-ОГ). Более того, ретроспективный анализ показал, что уже во II триместре у них (ГП-Р) наблюдалось повышенное содержание HSP70 в лейкоцитах по сравнению со ЗНБ, а также отчетливая тенденция к повышению в лейкоцитах и достоверное возрастание этих белков в плазме по сравнению с группой ЗП-Р ($136,4 \pm 7,1$ и $97,1 \pm 8,7$ пиксель соответственно, $p < 0,01$).

Обсуждение результатов

Результаты исследования ЭЗВД, динамики содержания Э-1,2, АПФ и метаболитов NO позволили предположить, что при неосложненной беременности чем больше скорость кровотока в артерии, а значит и напряжение сдвига, тем меньше сосуд реагировал на сосудосуживающие факторы. Это, по нашему мнению, предотвращало возникновение избыточной вазодилатации, нежелательной для здоровых беременных. Данный эффект способствовал «стабилизации падения давления в артериальных сосудах», поскольку установлено, что внутренний радиус сосудов при увеличении давления на входе возрастает как раз до такой величины, что разность давления между «входом» и

«выходом» из сосуда, «падение давления», не должна изменяться [14]. Вместе с тем увеличение активности АПФ при физиологической беременности служило в пользу стимуляции РААС и способствовало увеличению содержания А-П в циркуляции, что является свидетельством участия АПФ в поддержании тонуса сосудов адекватно изменяющемуся объему циркулирующей крови [2]. Подтверждением этому являлось установленное значительное увеличение активности NO во II и III триместрах физиологической беременности, смысл которого состоял не только в уменьшении сопротивления кровотоку, но и в торможении активности А-П и ограничении продукции ЭТ-1 [2, 21].

Таким образом, при физиологической беременности сосудистый эндотелий осуществлял строгий баланс между различными факторами, регулирующими сосудистый тонус и поддерживающими оптимальное «жидкое» состояние текущей по мелким сосудам крови. Конечной целью подобного сложного взаимодействия являлось адекватное обеспечение микроциркуляции ЦНС, печени и почек матери и поддержание на должном уровне маточно-плацентарного кровотока [9, 12].

Выявленные нарушения со стороны ЭЗВД у беременных с гестозом, с нашей точки зрения, могли быть связаны со снижением механической чувствительности эндотелия, изменением чувствительности ЭК к основным прессорным и депрессорным факторам эндотелиального происхождения, а также нарушением их баланса. Установленное увеличение ЭТ-1,2 в плазме у беременных с гестозом и АГ являлось важным подтверждением преобладания роли прессорных факторов над депрессорными в становлении гипертонии беременных при гестозе. Возрастание уровня ЭТ-1,2 в плазме, кроме других причин, в определенной степени можно объяснить и активирующим влиянием на его синтез А-П, а также ослаблением роли NO, который угнетает синтез ЭТ-1 [19]. Значительное возрастание активности АПФ при гестозе предопределял перевес в сторону увеличения активности РААС и способствовал дефициту кининов, поскольку АПФ, обладая кининазной активностью, приводит к разрушению брадикинина [2]. При этом возрастание содержания белков теплового шока у данной категории беременных происходило на фоне сниженного содержания NO. По всей видимости, интенсивная и длительная стресс-реакция, которой, безусловно, является гестоз, оказывает повреждающее действие на органы и ткани и превращается из защитной, адаптационной реакции в патологическую. При этом установлено, что белки HSP70 могут уменьшать синтез NO за счет подавления экспрессии индуцибельной NO-синтазы [5, 7].

Однако в большей степени нас интересовал вопрос, имеет ли место развитие эндотелиальной дисфункции на доклинической стадии гестоза. Проведенный ретроспективный анализ состояния ЭЗВД не выявил существенных различий между этими двумя группами. Уровень содержания суммарного ЭТ-1,2 был одинаковым, суммарное содержание нитратов и нитритов плазмы крови также не отличалось между собой. Вместе с тем в группе ГП-Р наблюдалась явная тенденция к уменьшению выделения стабильных метаболитов NO с мочой по сравнению с группой ЗП-Р и у них же активность одного из основных маркеров эндотелиальной дисфункции — АПФ была уже достоверно меньше, чем в группе сравнения.

Мы полагаем, что у беременных группы ГП-Р снижение активности АПФ носило компенсаторный характер в ответ на дефицит NO. Установлено, что при низкой активности АПФ равновесие смещается в сторону усиления кининовой системы, которая играет важную роль в стабилизации функциональной целостности сосудистого эндотелия, способствуя увеличению синтеза NO в условиях гипоксии [2]. С другой стороны, избыточная активность кининовой системы таит в себе угрозу срыва компенсации из-за способности к быстрому истощению, склонности к увеличению проницаемости сосудистого эндотелия, что в условиях намечающегося дефицита NO в циркуляции может привести к ее нарушению и развитию артериальной гипертензии [7]. Возможно поэтому ограничение продукции NO на доклинической стадии гестоза (концентрация его стабильных метаболитов в моче у женщин с риском развития гестоза ниже, чем у беременных с гестозом), с нашей точки зрения, также может носить приспособительный характер. Однако неадекватное снижение продукции NO на доклинической стадии гестоза может стать значимым стимулом к увеличению продукции ЭТ-1 и смещению акцента в сторону прессорных факторов, что происходит на клинической стадии гестоза. Кроме того, при недостаточном уровне NO нарушается торможение активности А-II, что также способствует формированию эндотелиальной дисфункции [2, 21].

Выводы

1. Для физиологической беременности характерен баланс основных вазоактивных факторов эндотелиального происхождения, а именно низкий уровень ЭТ-1,2 в плазме и высокое содержание стабильных метаболитов NO в суточной моче, что способствует поддержанию адекватной реакции плечевой артерии в ответ на «напряжение сдвига».

2. У беременных с гестозом выявлено нару-

шение ЭЗВД плечевой артерии, которое зависит от формы гестоза. При моносимптомном течении гестоза у беременных без повышения АД наблюдается неадекватная реакция артерии в ответ на кратковременную окклюзию, а при гестозе с ведущим симптомом артериальной гипертензии имеет место парадоксальная реакция в виде спазма, сопровождающегося двукратным уменьшением скорости кровотока.

3. У беременных с гестационной гипертензией нарушение ЭЗВД сочетается с высоким содержанием у них в плазме крови ЭТ-1,2 и активностью АПФ наряду с низким уровнем стабильных метаболитов NO в плазме крови и суточной моче.

4. Отражением дисфункции эндотелия на доклинической стадии гестоза служит низкий уровень активности АПФ в плазме в сочетании с уменьшением выделения стабильных метаболитов NO с мочой и возрастанием количества HPS70 как в лейкоцитах, так и в плазме.

Литература

1. Беркелеева С. Ч., Орехович В. Н., Малая Л. Т. и др. Изменение активности дипептидил-карбоксипептидазы при гипертонической болезни и ее осложнениях // Кардиология. — 1983. — № 11. — С. 71–76.
2. Гомазков О. А. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов // Успехи физиологических наук. — 2000. — Т. 31. — № 4. — С. 48–59.
3. Зайнулина М. С., Петрищев Н. Н. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе // Журнал акушерства и женских болезней. — 1997. — № 3. — С. 18–22.
4. Иванова О. В., Рогоза А. Н., Балахонова Т. В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого у больных с артериальной гипертензией // Кардиология. — 1998. — № 3. — С. 37–41.
5. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока // М.: Гэотар. — Мед., 2001. — 86 с.
6. Малышев И. Ю., Малышева Е. В. Белки теплового шока и защита сердца // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1998. — Т. 126. — № 12. — С. 604–611.
7. Манухина Е. Б., Малышев И. Ю. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога // Рос. кардиол. журн. — 2000. — № 5. — С. 55–63.
8. Манухина Е. Б., Лапшин А. В., Меерсон Ф. З. и др. Влияние адаптации к физической нагрузке на эндотелийопосредованные реакции изолированных сосудов и продукцию NO у крыс // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 1996. — Т. 82. — № 7. — С. 54–59.
9. Мозговая Е. В., Павлова Н. Г., Хохлов П. П. и др. Влияние препарата ВЕССЕЛ ДУЭ Ф (Сулодексид) на эндотелий и кровообращение в функциональной системе мать-плацента-плод у беременных с сочетанным гестозом // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2002. — № 2. — С. 37–44.

10. Мурашко Л. Е. Новые подходы к патогенезу и диагностике гестоза // Новые технологии в акушерстве и гинекологии: Матер. науч. форума.— М., 1999.— С. 96–99.
11. Насонов Е. Л., Баранов А. А., Шилкина Н. П. Маркеры активации эндотелия (тромбомодулин, антиген фактора Виллебранда и ангиотензин-превращающий фермент): клиническое значение // Клиническая медицина.— 1998.— № 11.— С. 4–10.
12. Стрижаков А. Н., Мусаев З. М. Системные нарушения гемодинамики при гестозах: патогенез, диагностика, и акушерская тактика // Акуш. и гинекол.— 1998.— № 5.— С. 13–18.
13. Строчков И. А., Манухина Е. Б., Бахтина Л. Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидатной терапии // Бюл. экстрим. биол. мед.— 2000.— Т. 130.— № 10.— С. 437–441.
14. Хаяутин В. М. Механорецепция эндотелия артериальных сосудов и механизмы защиты от развития гипертонической болезни // Кардиология.— 1996.— № 7.— С. 27–35.
15. Шмаков Р. Г., Сидельникова В. М. Гемостазиологические параметры в системе мать—плацента—плод // Проблемы беременности.— 2001.— № 3.— С. 9–13.
16. Adams M. R., Wagner J. D., Clarkson T. B. Effects of estrogens and progestins on atherosclerosis in primates // in: Ramwell P. et al.(ed). Sex steroids and the cardiovascular system. Schering Foundation Workshop.— Springer.— Verlag.— 1992.— P. 161–175.
17. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet.— 1992.— Vol. 340.— P. 1111–1115.
18. Chiadoni L., Viridis A., Magagna A. et al. Effect of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension // Hypertension.— 2000.— Vol. 35.— N 2.— P. 501–506.
19. Li H., Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease // J. Pathol.— 2000.— Vol. 190.— N 3.— P. 244–254.
20. Moshage H., Kok B., Huizenga R. et al. Nitrite and nitrate determination in plasma: A critical evaluation // Clin. Chem.— 1995.— Vol. 41.— P. 892–896.
21. Nakane H., Miller F. J. Gene transfer of endothelial nitric oxide synthesis reduces angiotensin II-induced endothelial dysfunction // Hypertension.— 2000.— Vol. 35.— N 2.— P. 595–601.

VASOREGULATING FUNCTION OF VASCULAR ENDOTHELIUM AT PHYSIOLOGICAL PREGNANCY AND UNDER GESTOSIS

Bloshchinskaja I. A., Petrichko T. A., Davidovich I. M.

■ **The summary:** In the article for the first time brought own author data, pointing to the role an endothelins, systems of oxides of nitrogen and squirrels heat shock on vasoregulation endothelium function containers, endothelium-dependent vasodilatation valued by the method. Proved role of these markers in breaking vasoregulation functions endothelium under gestosis.

■ **Key words:** pregnancy, gestosis, endothelium dysfunction, heat shock proteins