

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН С ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЕБЮТА ЗАБОЛЕВАНИЯ

© 2019 г. Г. Н. Чистякова, И. И. Ремизова, А. Э. Айтов

E-mail: omm@niiomm.ru

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Поступила: 15.02.2019. Принята: 01.03.2019

Проведена оценка функциональной активности эндотелия и уровня про- и противовоспалительных медиаторов у женщин с тяжелой преэклампсией (ПЭ) в зависимости от дебюта заболевания. Установлено, что реализация тяжелой степени ПЭ вне зависимости от сроков манифестации (до или после 34 недель гестации) сопровождается повышением уровня эндотелина-1, TNF α и С-реактивного белка. У женщин с ранней ПЭ, на фоне выявленных изменений отмечается увеличение уровня стабильных метаболитов NO $_2$ и IL-10, с поздней ПЭ – содержания гомоцистеина, что дает возможность использовать данные показатели для оценки тяжести преэклампсии с разными сроками манифестации.

Ключевые слова: ранняя и поздняя преэклампсия, дисфункция эндотелия, цитокины

DOI: 10.31857/S102872210006999-3

Адрес: 620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, Ремизова Ирина Ивановна.
Тел.: 8(343) 371 28 30, +7982 627 95 36 (моб.).

Email: RemizovaII@yandex.ru

Авторы:

Чистякова Г. Н., д.м.н., проф., руководитель отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «НИИ ОММ Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

Ремизова И. И., к.б.н., с.н.с. отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «НИИ ОММ Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

Айтов А. Э., заочный аспирант ФГБУ «НИИ ОММ Минздрава России Екатеринбург, Россия.

Согласно данным литературы преэклампсия (ПЭ) является конечным клиническим проявлением, различных по своему происхождению расстройств: ранней, или плацентарной с дебютом до 34 гестации, и поздней, или материнской диагностированной, после 34 недель. Ранняя ПЭ обусловлена нарушением процесса инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий, что приводит к аномальному развитию плаценты, поздняя – в результате вторичных нарушений кровотока в материнском микроциркуляторном русле [1]. В настоящее время большинство исследований направленно на изучение основных звеньев патогенеза тяжелой ПЭ,

одним из которых является дисфункция эндотелия и развитие системной воспалительной реакции. Возможные причины включают неадекватное вторжение трофобластов, ангиогенный дисбаланс, неправильную адаптацию иммунной системы к беременности и плацентарную ишемию [2, 3]. Однако на сегодняшний день предикторы ранней и поздней манифестации тяжелой преэклампсии до конца не выяснены.

Цель исследования: оценить особенности функциональной активности эндотелия и уровень про- и противовоспалительных медиаторов у женщин с тяжелой преэклампсией в зависимости от дебюта заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – проспективное, сравнительное. В исследование включены 54 беременных женщин с преэклампсией тяжелой степени, из них: 30 женщин с ранней преэклампсией (21–34 недели гестации) – 1-я группа и 24 женщины с поздней преэклампсией (35–40 недель гестации) – 2-я группа. Группу сравнения составили 27 беременных женщин без гипертензивных нарушений. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, от всех женщин по-

лучено информированное согласие на использование биологического материала в научных целях. Содержание, TNF α и IL-10, определяли при использовании тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), концентрацию С-реактивного протеина – «Biomerica» (США); уровень эндотелина-1 – «Biomedica» (Австрия). Концентрацию стабильных метаболитов оксида азота (NO) (эндогенного нитрита, общего нитрита и нитрата) – спектрофотометрическим методом, основанном на ферментном превращении нитрата в нитрит с участием нитрат-редуктазы в реакции Грисса – тест-системы «R&D Systems» (США). При статистической обработке результатов исследований использовали пакеты прикладных программ Excel и Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Известно, что патогенетическая основа всех гипертензивных осложнений беременности – генерализованные нарушения регуляции сосудистого тонуса на фоне эндотелиальной дисфункции. Согласно данным литературы, изменение соотношения вазоактивных субстанций связывают, прежде всего, с нарушением синтеза оксида азота (NO), обладающего мощным вазодилатирующим действием и вазоконстриктора эндотелина-1 [4, 5]. У всех женщин с тяжелой степенью ПЭ отмечалось увеличение концентрации эндотелина-1 (0,55(0,3–1,25) и 1,25(0,22–16,73) против 0,09(0,0–0,27) фмоль/мл, $p_{1-3,2-3} < 0,0001$). Однако уровень стабильных метаболитов оксида азота повышался, только у беременных с ранней ПЭ (NO $_2^-$ общ. – (13,71(10,26–15,37) против 11,29(8,22–19,3) и 9,75(8,73–11,28) мкмоль/л, $p_{1-3} < 0,0001$; NO $_2^-$ энд. – (2,08(0,9–2,08) против 0,86(0,35–3,44) и 0,35(0,14–1,48) мкмоль/л, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{1-2} = 0,05$, NO $_3^-$ – 11,76(8,8–12,99) против 9,95(7,55–15,42) и 8,51 (7,6–9,41) мкмоль/л, $p_{1-3} < 0,0001$). Полученные данные свидетельствовали о включении компенсаторных механизмов, препятствующих вазоконстрикции у женщин с ранним дебютом заболевания. Определение высоких концентраций гомоцистеина у пациенток с поздней преэклампсией (15,08(10,37–18,95) против 7,27(6,71–7,9) и 7,5(2,83–10,06) мкмоль/л, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{1-2} = 0,08$), на фоне увеличения уровня эндотелина-1 и отсутствие возрастания концентрации стабильных метаболитов оксида азота, указывало на отсутствие положительного вазодилатационного эффекта на эндотелий сосудов. Согласно данным литературы, преэклампсия сопровождается развитием вос-

палительной реакции в децидуальной оболочке и в плаценте, являющейся одним из факторов патогенеза данной патологии. У всех женщин с тяжелой степенью преэклампсии регистрировалось повышенное содержание TNF α и СРБ (TNF α – (50,54(26,0–60,8) и 29,04(25,78–32,72) против 23,1(15,67–30,2) пг/мл, $p_{1-3,2-3} < 0,001$ и СРБ – 9,3(8,9–10,0) и 7,1(7,0–9,0) против 4,8(4,28–6,73) мг/л $p_{1-3,2-3,1-2} < 0,001$). При этом у женщин с ранней преэклампсией наблюдались наибольшие концентрации СРБ и увеличение концентрации IL-10 (19,85(6,17–21,68) против 4,63(4,38–6,37) и 4,37(4,03–4,55) пг/мл во 2-й и 3-й группах, $p_{1-3} = 0,017$).

Таким образом, полученные нами результаты указывают на участие эндотелиальной дисфункции и системного воспаления в патогенезе формирования не только поздней, но и ранней преэклампсии. Установлено, что реализация тяжелой степени ПЭ вне зависимости от сроков манифестации (до или после 34 недель гестации) сопровождается повышением уровня эндотелина-1, TNF α и С-реактивного белка. У женщин с ранней ПЭ, на фоне выявленных изменений отмечается увеличение уровня стабильных метаболитов NO $_2^-$ и IL-10, с поздней ПЭ – содержания гомоцистеина, что дает возможность использовать данные показатели для оценки тяжести преэклампсии с разными сроками манифестации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Ходжаева З. С., Холин А. М., Вихляева Е. М.* Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика. Акушерство и гинекология, 2013, 10, 4–11. [*Khodzhayeva Z. S., Kholin A. M., Vikhlyayeva Ye. M.* Early and late preeclampsia: Pathobiology paradigms and clinical practice. Obstetrics and Gynecology, 2013, 10, 4–11.]
2. *Schiessl B.* Inflammatory response in preeclampsia. *Mol Aspects Med* 2007, 28 (2), 210–219.
3. *Bonney E. A.* Preeclampsia: a view through the danger model. *J Reprod Immunol* 2007; 76(1–2), 68–74.
4. *Шишкин А. Н., Лындина М. Л.* Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия. Артериальная гипертензия. 2008, 14(4), 315–18. [*Shishkin A. N., Lyndina M. L.* Endothelial dysfunction and hypertension. *Arterial hypertension*. 2008, 14 (4), 315–18.]
5. *Чистякова Г. Н., Ремизова И. И., Бычкова С. В.* Функциональная активность эндотелия у рожениц с хронической артериальной гипертензией и пациенток с преэклампсией. Медицинская иммунология. 2017, 19(S), 198–199. [*Chistyakova G. N., Remizova I. I., Bychkova S. V.* Functional endothelial activity in women with chronic arterial hypertension and patients with preeclampsia. *Medical immunology*. 2017, 19(S), 198–199].

**ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF ENDOTHELIUM
IN WOMEN WITH HEAVY PREECLAMPSIA DEPENDING
MANIFESTATIONS OF THE DISEASE**

© 2019 G. N. Chistyakova, I. I. Remizova, A. E. Aitov

E-mail: omm@niiomm.ru

Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia

Received: 15.02.2019. **Accepted:** 01.03.2019

The functional activity of the endothelium and the level of pro- and anti-inflammatory mediators in women with severe pre-eclampsia (PE) were evaluated depending on the onset of the disease. It was established that the implementation of severe pre-eclampsia regardless of the timing of the manifestation (before or after 34 weeks of gestation) is accompanied by an increase in the level of endothelin-1, TNF α and C-reactive protein. In women with early PE, against the background of the revealed changes, an increase in the level of stable NO₂ and IL-10 metabolites is noted, and from late PE, there is a homocysteine content, which makes it possible to use these indicators to assess the severity of preeclampsia with different periods

Key words: early and late preeclampsia, endothelial dysfunction, cytokines

Authors:

Chistyakova G. N., ✉ MD, Professor, Head of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosics of the Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia;

Remizova I. I., Ph.D., Senior Researcher Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosics of the Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia. **Email:** RemizovaII@yandex.ru;

Aitov A. E., correspondence postgraduate student of the Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia.