

В.Н.Сидоренко

Роль циклических нуклеотидов в регуляции тонуса сосудов плаценты при беременности, осложненной гестозом

Белорусский государственный медицинский университет

Изучено содержание циклических нуклеотидов в сосудах плаценты при физиологически протекающей и осложненной гестозом беременности. Установлено, что данное осложнение гестации не связано с изменением базальной активности аденилат-и гуанилатциклазы в сосудах плаценты. Ключевые слова: беременность, гестоз, осложнение, аденилатциклазная система, гуанилатциклазная система.

Гестозы беременных относятся к наиболее сложным и важным проблемам акушерства. Долгие годы они занимают 2 – 3 места в структуре причин материнской и перинатальной смертности, а также последующей заболеваемости женщин (эндокринопатия, патология почек и сосудистой системы), новорожденных младенцев и детей: нарушений физического и нервно – психического развития, последствий перенесенной гипоксии [5]. Частота гестозов повсеместно остается высокой (8-24%) и не имеет тенденции к снижению [3,5]. Высокий уровень данного осложнения гестации обусловлен, прежде всего, неудовлетворительным исходным состоянием здоровья беременных, а также наличием у них стрессов, вызванных современными социально – экономическими условиями жизни, усиливающими дисадаптацию организма женщин в процессе развития беременности [1]. Многие вопросы возникновения и развития гестозов до настоящего времени остаются спорными, противоречивыми. Ряд авторов рассматривают это состояние как проявление синдрома дисадаптации в результате снижения уровня необходимых компенсаторно – защитных реакций организма беременной в новых условиях его существования.

Несмотря на постоянное внимание к данной проблеме, до сих пор до конца не установлены некоторые аспекты патогенеза, доклинической диагностики, а также широкий круг теоретических и практических вопросов, связанных с патогенетическим обоснованием профилактических и лечебных мероприятий, необходимых к проведению в начальной стадии этого заболевания. Следует отметить, что проведение стандартных лечебно – профилактических мероприятий, к сожалению, не всегда оказывается успешным, что, вероятно, связано с недооценкой общего состояния беременных, степени тяжести страдания и патологических процессов, происходящих в системе мать – плацента – плод [2,3,5].

Возникновение и развитие гестоза связано, прежде всего, с изменением структурно – функционального состояния тромбоцитов, возникающее под влиянием многочисленных неспецифических факторов (иммунные комплексы, психогенные воздействия, токсины и др.), приводящих к окислительному первично локальному стрессу, в области плацентарной площадки, вызывающему нарушение фосфолипидного состава мембран

клеток (тромбоцитов), изменение внутримолекулярной динамики структуры белков, что способствует еще большей активации тромбоцитов и, прежде всего, повышению их агрегационной способности, увеличению рецептор – зависимого поступления Ca^{+2} в их цитоплазму, компенсаторному снижению числа тромбоцитов в крови. Указанные изменения способствуют нарушению баланса в ходе процесса агрегации биологически активных веществ, нарушению их взаимосвязи с эндотелием сосудов, вызывая дестабилизацию и разрушение последнего, замыканию «порочного круга: тромбоциты – эндотелий», нарушению равновесия в системе вазоконстрикторов и вазодилататоров с возникновением первично плацентарного, а затем распространенного вазоспазма, влекущего за собой перестройку системной и органной гемодинамики, что вызывает клинические проявления гестоза, нарушение жизненно – важных функций организма и ведет к полиорганной и полисистемной недостаточности. Негативные воздействия перечисленных нарушений в организме беременных целесообразно устранять посредством патогенетически обоснованного комплекса лечебно – профилактических мероприятий.

Таким образом, решение проблемы гестоза может быть связано с установлением причин трансформации приспособительных изменений, происходящих при беременности, в патологические.

Регуляция всех биологических процессов осуществляется универсальными внутриклеточными гормонами – циклическими нуклеотидами (циклический аденозин – монофосфат – цАМФ, циклический гуанозин – монофосфат – цГМФ), по отношению к которым «нейроэндокринная система представляет собой эволюционную надстройку». Сейчас не вызывает сомнений, что в формировании быстрого ответа клеток на действие факторов внешней среды принимают участие несколько сигнальных систем. К ним в первую очередь относятся системы циклических нуклеотидов (ЦН), которые реализуют свое действие посредством модификации структурных и ферментативных белков с помощью циклонуклеотидзависимых протеинкиназ. Принято считать, что биологические эффекты цАМФ и цГМФ противоположны. Однако некоторые исследователи полагают, что такая закономерность наблюдается не всегда [4].

В настоящее время цАМФ отводят роль медиатора адренергических нейрогормональных влияний, цГМФ – холинэргических, а величину соотношения цАМФ и цГМФ рассматривают в качестве интегрального биохимического показателя превалирования той или иной фазы регуляции. Для раннего периода стрессовой ситуации характерна активация адренергической регуляции с последующим переключением на холинэргическую. Обнаруживается обратная зависимость между степенью нарушения проницаемости мембран и уровнем цАМФ. Повышение уровня цАМФ в органах и тканях является выражением адаптации организма к условиям стрессорных ситуаций и экстремальных воздействий. ЦН вместе с другими факторами контролируют проницаемость лизосомальных мембран. При дефиците ЦН активируются гидролитические ферменты лизосом в

тканях. Передача сигнала о внешнем воздействии с рецепторов клетки на исполнительные молекулярные системы мембран осуществляется через разные факторы в т.ч. через систему вторичных посредников (мессенджеров) – ионы кальция (Ca^{2+}), ЦН инозитолтрифосфат, ферменты различных систем метаболизма [8].

О важной роли АЦС в функционировании трофобластов плацентарных сосудов свидетельствовали данные об участии цАМФ в синтезе и выделении прогестерона, который способствует дозозависимой релаксации гладкомышечных клеток плацентарных артерий и вен человека, и играет эффективную роль в регуляции тонуса плацентарных сосудов. Эта релаксация опосредована рецептор-зависимым цАМФ-механизмом и является физиологически необходимой составляющей процесса снижения резистентности сосудов и нормализации циркуляции крови через плаценту. Увеличение уровня цАМФ в клетке можно вызвать применением ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ). Таким образом, рецептор-зависимая активация АЦ и/или ингибирование фосфодиэстеразы цАМФ могут составлять один из физиологически важных механизмов, благодаря которому создаются условия для снижения резистентности сосудов плаценты и обеспечения в ней нормального кровотока. Следует отметить, что адренергическая регуляция АЦ снижена в сосудах плаценты значительно. В мембранах клеток плаценты большую роль в процессах активации АЦ приобретают рецепторы для пептидных гормонов. Плацента, вероятно, представляет собой ауторегулируемую систему, в которой ведущую значимость для АЦС приобретают различные пептидные биологически активные вещества [9].

Известно, что в активацию фосфоинозитольного пути проведения сигнала извне в клетку вовлекается Gq-субтип G-белков, регулирующий поступление Ca^{2+} в цитозоль. Можно полагать, что нарушение вазодилатации при позднем гестозе может быть обусловлено изменениями в обмене ионов Ca^{2+} . Большое значение в регуляции релаксации сосудов плаценты имеет растворимая форма гуанилатциклазы (ГЦ), гемсодержащего энзима, активность которого регулируется NO и CO. Эти газообразные мессенджеры продуцируются в плаценте человека и являются регуляторами вазодилатации и процесса внедрения в сосуды трофобластов. Взаимоотношения между внутриклеточной концентрацией цГМФ и сосудистым тонусом изолированных сегментов артерий хориона человека хорошо прослежены в экспериментах *in vitro*. Обнаружено дозозависимое расслабление сосудов при действии серотонина и аналога тромбосана [6,7,9]. При этом показан и биохимический механизм: артерии хориона расслаблялись под влиянием NO с сопутствующим значительным увеличением цГМФ по сравнению с базальным уровнем.

В отличие от синциотрофобластов, где важную роль в регуляции гуанилатциклазы имеет NO, в интермедиальных трофобластах обнаружена гемоксигеназа, продуцирующая CO-молекулы также влияющие на активность ГЦ. Локализация α -субъединицы гуанилатциклазы практически

во всех клетках и тканях сосудов плаценты, свидетельствует о ее важной роли в проведении эффектов как NO, так и CO [7,9].

По цГМФ-зависимому механизму расслабление сосудов плаценты человека вызывается и лактатом. Существуют предположения, что в процесс регуляции лактатом может включаться также пероксид, т.к. метаболизм аргинина и образование NO могут и не изменяться. Лактат-зависимая дилатация особенно важна в ситуациях острой и хронической гипоксии плода. Важно отметить, что при тяжелых формах позднего гестоза лактат-индуцированная дилатация плацентарных сосудов отсутствует, что может вносить свой вклад в патологию беременности, ассоциированной с нарушениями тока крови и вазоспазмом.

Концентрационно-зависимое расслабление в сегментах артерий и вен человеческого хориона в присутствии K^+ (75 мМ) и 1-метил-3-изоксипутилксантина вызывает аденозин. В сосудах хориона, обнаружено существование двух популяций аденозиновых рецепторов (A1 и A2), которые опосредуют аденозиновую релаксацию. Однако, по мнению [9], такие релаксационные эффекты аденозина скорее связаны с ингибированием входа кальция в клетки, а не с цАМФ-зависимыми механизмами. Хотя, в этих же условиях активаторы АЦ и дибутирилциклический АМФ могут вызывать концентрационно-зависимую вазодилатацию. Из представленных данных следует, что в развитии позднего гестоза могут участвовать различные клеточные системы, продуцирующие внутриклеточные мессенджеры (цАМФ, цГМФ, Ca^{2+} , продукты фосфоинозитольного обмена), изменяющие метаболизм клеток плаценты. Практическую ценность в этом отношении имеют данные о методах регистрации (прямо или опосредованно), изменений в АЦС, ГЦС, обмене Ca^{2+} и фосфоинозитолов. Определить содержание цАМФ или цГМФ в сосудах плаценты беременных женщин невозможно. В доступной литературе сведения о состоянии АЦС при беременности, осложненной гестозом, немногочисленны и противоречивы.

Целью нашего исследования явилось изучение содержания циклических нуклеотидов в сосудах плаценты.

Материал и методы

Концентрацию цАМФ цГМФ в сосудах ворсин хориона определяли после экстракции нуклеотида из замороженных в жидком азоте навесок ткани сосудов плаценты (0,4-0,6г) с помощью набора реактивов для радиоиммунологического определения цАМФ, РИО-цАМФ-йод-125-М. Принцип работы набора состоит в следующем. В аналитической пробирке, содержащей компоненты и образец биологического материала, [125I]-цАМФ и эндогенный цАМФ вступают в обратимую иммунохимическую реакцию с кроличьими антителами против цАМФ. Одновременно с этой реакцией протекает взаимодействие антител цАМФ со вторыми антителами (против иммуноглобулина кролика, и в результате образуется нерастворимый в среде полиэтиленгликоля тройной комплекс. Поскольку в состоянии термодинамического равновесия количество связанного антителами [125I]-цАМФ находится в обратной зависимости от концентрации цАМФ в системе,

концентрация цАМФ в пробе биологического материала определяется из графика зависимости активности осажденного связанного [125I]-цАМФ от концентраций цАМФ в калибровочных пробах. Полученные результаты перерасчитывали на мг ткани.

Результаты и обсуждение

Нами изучено содержание цАМФ и цГМФ в сосудах плаценты у рожениц с нормально протекавшей беременностью (n=30) и осложненной гестозом (n=60). Выявлено, что содержание цАМФ и цГМФ в сосудах плаценты колеблется в широких пределах и составляет 14,80 – 47,03 фМоль/мг ткани сырого веса и 0,45 – 2,22 фМоль/мг, соответственно. Соотношение цГМФ/цАМФ в этих сосудах составило 0,04.

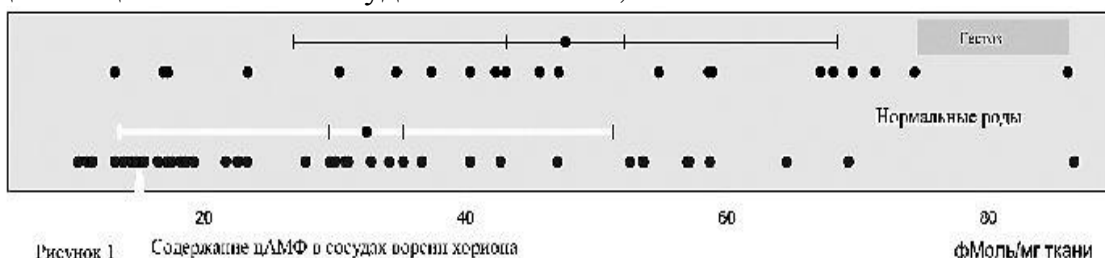


Рисунок 1 Содержание цАМФ в сосудах ворсин хориона

фМоль/мг ткани

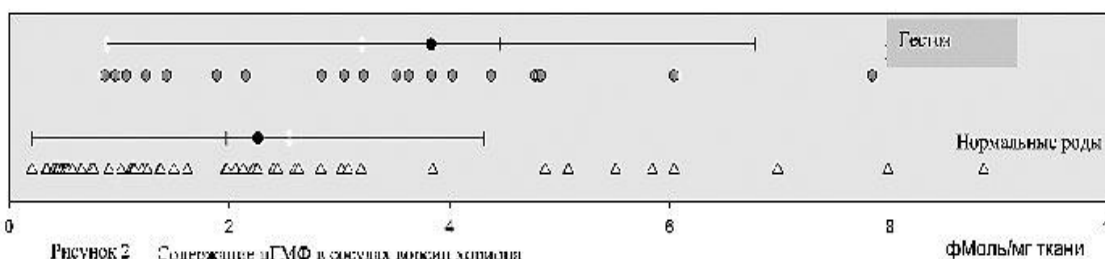


Рисунок 2 Содержание цГМФ в сосудах ворсин хориона

фМоль/мг ткани



Рисунок 3 Соотношение цАМФ/цГМФ в сосудах ворсин хориона

Как следует из рисунка 1, содержание цАМФ в сосудах плаценты у женщин с гестозом было сходным. Содержание цГМФ при гестозе в сосудах плаценты также не отличалось от их уровня в контроле (рис. 2). Соответственно, не возникло различий в величинах отношений цГМФ и цАМФ в сосудах плаценты обеих обследованных групп (рисунок 3). Полученные данные свидетельствуют об устойчивости базальной активности аденилатциклазы (АЦ) и гуанилатциклазы (ГЦ) в сосудах плаценты при гестозе. Не исключено, что в развитии вазоспазма этих сосудов при гестозе участвуют системы, регулирующие кальциевый обмен в клетках сосудов хориона, так как циклические нуклеотиды являются модуляторами эффектов Ca^{+} .

Таким образом, патология гестозов связана с нарушением не базальной а рецептор-опосредованной активацией аденилатциклазы.

Литература

1. Кулаков, В.И., Серов, В.Н., Абубакирова, А.М. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии.-М.: Триада-Х, 2002.-326с.
2. Кустаров, В.Н., Линде, В.А. Гестоз: патогенез, симптоматика, лечение.-СПб.: Гиппократ, 2000.-160с.
3. Серов, В.Н., Марков, С.А. Критические состояния в акушерстве: Руководство для врачей.-М.: Медиздат, 2003.-704с.
4. Сидельникова, В.М., Федоров, Н.А., Карибаева, Б.Ж., Мурашко, Л.Е. Клиническое значение циклического аденозин-3'5'-монофосфата в диагностике угрожающих преждевременных родов и оценке эффективности их лечения // Акушерство и гинекология.-1997.-№ 6.-С. 50-54.
5. Сидорова, И.С. Гестоз. М.: Медицина, 2003.-406с.
6. Шифман, Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром.-Петрозаводск: Изд-во «Интел-Тек», 2002.-423с.
7. Hill, A., White, C., Pearce, W. // Placenta. 1994. Vol. 15, № 4. P.365-375.
8. Omar, H., Ramirez, R., Gibson, M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995 Vol. 80, № 2.P. 370-373.
9. Redman, C. // Placenta.-1991.-V.12.-P. 301-308.