

ОЦІНКА ВАЗОРЕГУЛЮЮЧОЇ ФУНКЦІЇ БІОМАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІУ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ГІПЕРТЕНЗИВНИМИ РОЗЛАДАМИ

**Петро Герич, докт. мед. наук, проф.,
Зіновій Ящишин, канд. мед. наук, доцент,
Роман Герич, канд. мед. наук, доцент,
Ярослав Задорожний, аспірант**

*Прикарпатський національний університет ім. В. Стефаника,
Івано-Франківський національний медичний університет
Івано-Франківськ, Україна*

Анотація. Проведено аналіз результатів досліджень біомаркерів ендотеліальної функції у вагітних жінок із гіпертензивними розладами. Отримані дані можуть вказувати на потенційно маніфестну роль рівнів метаболітів оксиду азоту і ендотеліну-1 на ризик розвитку гестаційної гіпертензії.

Ключові слова: біомаркери ендотеліальної функції, метаболіти оксиду азоту (NO_2/NO_3), ендотелін-1 (ЕТ-1), гестаційна гіпертензія.

Мета та завдання дослідження - зниження частоти і зменшення тяжкості акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних жінок із гіпертензивними розладами при поєднаному перебігу з вегетативною дисфункцією та психоемоційними порушеннями, базуючись на даних дослідження біомаркерів ендотеліальної функції.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проводилось у 2023 році на базі кафедри акушерства та гінекології ім. І. Д. Ланового ІФНМУ, жіночої консультації №1 м. Івано-Франківська, в стаціонарних відділеннях КНП «Івано-Франківського міського клінічного перинатального центру ІФМР» і КНП «Галицька лікарня ГМР» та кафедри фізичної терапії, ерготерапії ПНУ ім. В. Стефаника.

За результатами проспективного комплексного дослідження з використанням загальноклінічних, фізіологічних (фізіометричних), клініконеврологічних і нейропсихологічних методів обстеження та лабораторно-інструментальних методів дослідження було сформовано 2 групи вагітних жінок: перша група ($n=76$) з гемодинамічними розладами гіпертензивного характеру (ГХ і ХАГ) при поєднанні з вегетативною дисфункцією і психоемоційними порушеннями (ВД і ПП) і друга група ($n=48$) з ризиком розвитку гестаційної гіпертензії/пreeклампсії (ГГ/ПЕ) на тлі ВД і ПП. Перша група вагітних була розділена на 2 підгрупи залежно від ступенів АТ.

Групу контролю склали 35 вагітні жінки з фізіологічним перебігом вагітності, які знаходилися під рутинним спостереженням і веденням вагітності згідно наказу МОЗ України № 1437 від 09.08.2022 року «Нормальна вагітність».

Обстеження та супровід вагітних жінок здійснено в терміни з початком і протягом гестації, до та після впровадження розробленої програми ведення вагітності.



Рівень оксиду азоту (NO) визначали за вмістом метаболітів (NO_2^-) і (NO_3^-) у ммоль/мл реактивом Грісса за стандартною методикою фірми «Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co KG» (Австрія).

Вміст ендотеліну - 1 в плазмі крові визначали в пікограмах на мілілітр (пг/мл) плазми крові при проведенні хроматографії за допомогою імуноферментних комерційних наборів фірми «Biomedica» згідно з встановленими інструктивними правилами та належними протоколами.

Результати дослідження та їх обговорення. Ендотелій представляє багатофункціональну, гетерогенну, динамічну, метаболічно та секреторно активну систему, що являє собою моношар спеціалізованих клітин мезенхімального походження, які вистилають внутрішню поверхню серця, кровоносних і лімфатичних судин. Ендотелій відіграє важливу роль у контролі судинного тону, забезпечуючи регуляцію просвіту судини залежно від швидкості кровотоку й тиску крові на судинну стінку та метаболічних потреб відповідної ділянки тканини тощо [1]. Одним із провідних механізмів розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) та формування її ускладнень є порушення функціонування ендотелію судин, що підтвердили експериментальні та клінічні дослідження [1]. Ендотелій судин підтримує судинний гомеостаз, здійснюючи ряд найважливіших функцій: модулювання тону судин, регуляцію транспорту розчинених речовин через судинну стінку, розвиток і перебіг запальних і репаративних процесів у відповідь на локальне ушкодження та інші фактори [2,3]. Зазначені функції ендотелій реалізує шляхом синтезу та виділення біологічно активних сполук: вазодилатуючих (метаболітів оксид азоту) та вазоконстрикторних (ендотеліну-1) [3,4,5].

Кількісні показники вмісту ендотеліну-1 у жінок із фізіологічною вагітністю й АГ різного ступеня тяжкості подано в табл. 1.

Таблиця 1

Показники вмісту ендотеліну-1 у плазмі крові при фізіологічній вагітності, ГРВ різного ступеня тяжкості й ризиком розвитку ГГ, (M±m)

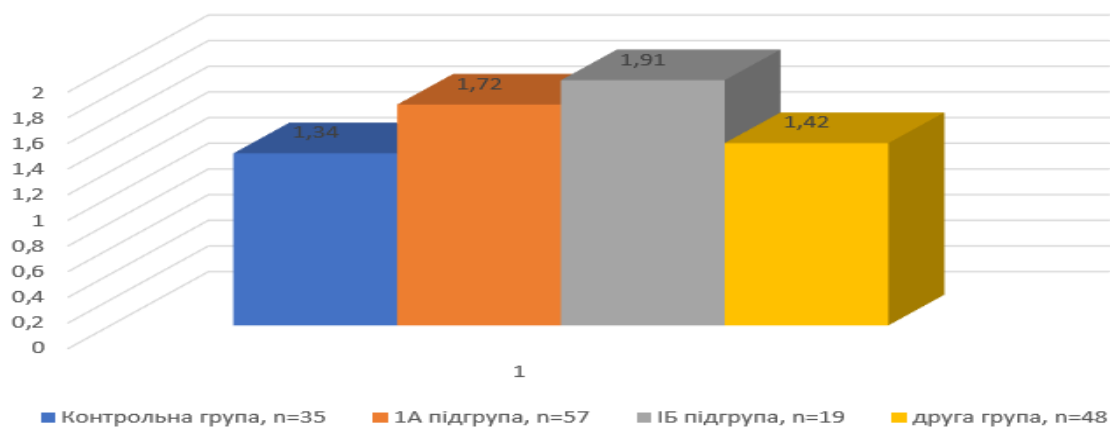
Показник	Контрольна група, n=35	Групи обстеження		
		перша група, n=76		друга група, n=48
		1а підгрупа, n=57	1Б підгрупа, n=19	
Ендотеліну-1, пг/мл	1,34±0,19*	1,72±0,15*	1,91±0,21*	1,42±0,24*

Примітка: * - достовірність різниці між групами вагітних із АГ і контрольною групою з рівнем значущості $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Як свідчать дані табл. 1, у осіб КГ вміст ендотеліну-1 у плазмі крові визначено в межах (1,34±0,19) пг/мл, що свідчить про субпорогові його концентрації, які забезпечують базальний тонус судин. У групах вагітних жінок із ГРВ концентрація ЕТ-1 прогресивно збільшувалася порівняно з особами КГ, причому це збільшення було пропорційним ступеню АТ. Так, у вагітних жінок підгрупи



1А 1-ої групи концентрація ЕТ-1 становила $(1,72 \pm 0,15)$ пг/мл, ($p < 0,01$), що на 21,1% вірогідно більше, ніж у осіб КГ ($t=1,34$; $p < 0,01$). У пацієток підгрупи ІБ 1-ої групи рівень ендотеліну-1 складав $(1,91 \pm 0,21)$ пг/мл, що на 35,34% вірогідно більше, порівняно з особами КГ ($t=1,89$; $p < 0,01$), водночас як у пацієток 2-ої групи рівень ендотеліну-1 достовірно підвищений до $(1,72 \pm 0,15)$ пг/мл, що на 21,10% вірогідно більше порівняно з особами КГ ($t=1,79$; $p < 0,001$) та на 17,45% вірогідно більший, ніж у вагітних жінок підгрупи 1А 1-ої групи ($t=1,06$; $p < 0,01$) (мал. 3.19). Як свідчать дані, які наведено на мал. 1, різниця в рівнях ЕТ-1 у плазмі крові пацієток із ГРВ і ризиком розвитку ГГ була вірогідно більшою.



Малюнок 1. Показники вмісту ендотеліну-1 у плазмі крові вагітних жінок при фізіологічній вагітності, ГХ і ХАГ різного ступеня тяжкості й ризиком розвитку ГГ.

Отже, представлені значення рівнів ендотеліну-1 у вагітних жінок груп дослідження перевищували показники норми порівняно з вагітними жінками КГ. Дані, які нами отримано, підтверджують думку інших авторів про те, що високий вміст ЕТ-1 і ендотеліальна дисфункція можуть бути асоційовані з розвитком гіпертензивних розладів у вагітних жінок. Більше того, за багатьма дослідженнями встановлено, що підвищення концентрації ЕТ-1 у плазмі крові при гіпертензивних розладах сприяє індукції спазму судин плаценти через ендотеліальні рецептори типу А, експресовані на гладком'язових клітинах судинної стінки, що в кінцевому рахунку призводить до ішемії та гіпоксії судин і тканин плаценти, які може бути фактором акушерських ускладнень і втрат [5,6]. За результатами дослідження рівнів нітритів/нітратів у вагітних жінок із гіпертензивними розладами на тлі вегетативної дисфункції та психоемоційних порушень спостерігалось зниження їх вмісту в сироватці крові пропорційно збільшенню показників АТ (табл. 2).

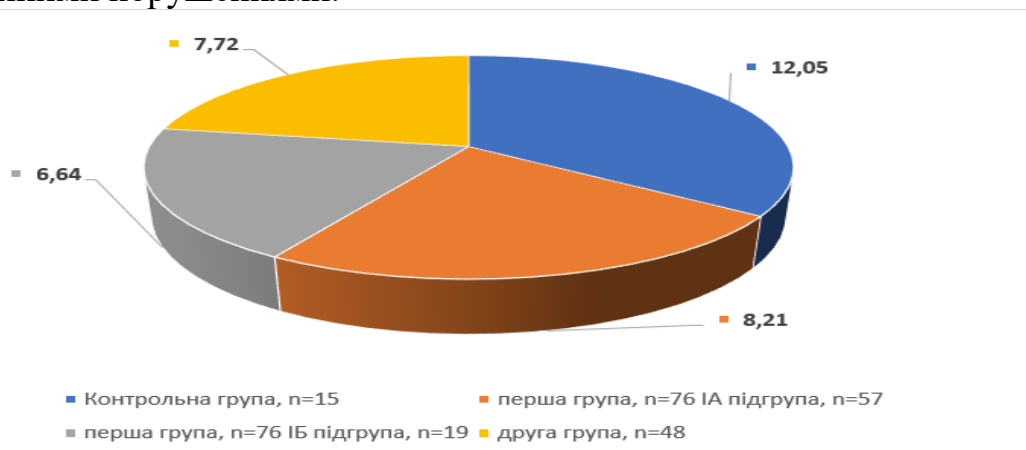
Так, як видно з даних табл. 2, у вагітних жінок підгрупи ІА 1-ої групи рівень нітритів/нітратів у сироватці крові становив $(8,21 \pm 0,86)$ мкмоль/л, що на 31,78% є вірогідно менше, ніж у вагітних жінок КГ $(12,05 \pm 2,1)$ мкмоль/л ($t=1,69$; $p < 0,05$).

Показники рівнів нітритів/нітратів у сироватці крові (мкмоль/л) при фізіологічній вагітності, АГ різного ступеня тяжкості й ризиком розвитку ГГ, (M±m)

Показник	Контроль на група, n=15	Групи обстеження		
		перша група, n=76		друга група, n=48
		ІА підгрупа, n=57	ІБ підгрупа, n=19	
нітрити/нітрати, мкмоль/л	12,05±2,1	8,21±0,86	6,64±0,98	7,72±0,90

Примітка: * - достовірність різниці між групами вагітних із АГ і контрольною групою з рівнем значущості $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

У вагітних жінок ІБ підгрупи 1-ої групи значення показника метаболітів NO було (6,64±0,98) мкмоль/л, що на 53,12% є вірогідно менше порівняно з особами КГ ($t=2,33$; $p < 0,05$). Як вказано на мал. 2, у вагітних жінок 2-ої групи показники нітритів/нітратів NO становили (7,72±0,90) мкмоль/л ($t=1,9$; $p < 0,05$), що вказує на достовірне їх зменшення, порівняно з рівнями в КГ та недостовірне зменшення у порівнянні з середніми рівнями у вагітних жінок підгрупи ІА 1-ої групи ($t=0,39$; $p > 0,05$). Зменшення продукції метаболітів NO у вагітних 2-ої групи вказує на їх можливу роль, поряд із іншими чинниками, у розвитку гестаційної гіпертензії/пreeклампсії у вагітних жінок із вегетативною дисфункцією та психоемоційними порушеннями.



Малюнок 2. Показники рівнів нітритів/нітратів у сироватці крові (мкмоль/л) при фізіологічній вагітності, АГ різного ступеня тяжкості й ризиком розвитку ГГ.

Таке виразне зниження рівнів метаболітів NO в сироватці крові у вагітних жінок із АГ ряд авторів пов'язують з депресією його генерації, що викликано пригніченням гена ендотеліальної NO-синтази, недостатністю кофактора NOS-L-аргініну, основного кофактора NOS-тетрагідроптерину та підвищенням локальної

концентрації пероксинітриту в судинній стінці, що призводить до підвищення концентрації ендogenous інгібіторів NO і зменшення антиоксидантного захисту.

Висновки. 1. Підвищення концентрації ET-1 у плазмі крові до $(1,72 \pm 0,15)$ пг/мл і до $(1,91 \pm 0,21)$ пг/мл, зниження рівня метаболітів оксиду азоту до $(6,64 \pm 0,98)$ мкмоль/л і до $(7,72 \pm 0,90)$ мкмоль/л залежно від рівня АТ свідчать про ГХ або ХАГ нетяжкого і тяжкого ступенів у вагітних жінок із гіпертензивними розладами вагітності.

2. Високий вміст ET-1 і знижений рівень метаболітів оксиду азоту можуть бути асоційовані з розвитком гестаційної гіпертензії у вагітних жінок, яка є причиною акушерських і перинатальних ускладнень.

Перспективи подальших досліджень в цьому напрямку. Продовження дослідження вивчення інших вазодилатуючих і констрикторних біомаркерів ендотеліальної функції можуть стати надійним маркером в розумінні механізмів розвитку гестаційної гіпертензії, що покращить в подальшому перспективи профілактики акушерських і перинатальних ускладнень.

Список використаної літератури.

1. Bulavenko O. V., & Vaskiv O. V. Plazmovi kontsentratsii endotelinu-1 i natriiuretychnoho C-peptydy uvahitnykh iz gestatsiinoiu hipertenziieiu [Plasma concentrations of endothelin-1 and C-natriuretic peptide of pregnant women with gestational hypertension] / O. V. Bulavenko, O. V., & O. V. Vaskiv // *Perinatolohiia i pediatriia – Perinatology and Pediatrics*. – 2017. – Vol. 1 (69). – P. 46-50 [in Ukrainian].
2. Deinichenko O. V. The use of L-arginine as a NO donor in obstetric practice / O. V. Deinichenko // *The results of scientific mind's development: 2019: pr. of the internation. scientif.–practic. conf. (Seoul, 22 decemb. 2019)*. Seoul, 2019. - P. - 120-123.
3. Марущенко Ю. Л. Оцінка вазорегулюючої функції ендотелію у вагітних з ускладненим перебігом прееклампсії / Ю. Л. Марущенко // *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. – 2017 (Т.3). - № 2. – С. 17-23.
4. Загородний М. І., Каплінський С. П. Оксид азоту: роль у патогенезі артеріальної гіпертензії // *Український кардіологічний журнал*. - 2009. - №4. - С. 92-97.
5. Feletou M., Kohler R., Vanhoutte P. M. Endothelium-derived vasoactive factors and hypertension: possible roles in pathogenesis and as treatment targets / M. Feletou, R. Kohler, P. M. Vanhoutte // *Curr. Hypertens. Rep.* - 2010. - Vol. 12. - P. 267-275.
6. Зелінка-Хобзей М. М., Тарасенко К. В. Ендотеліальна дисфункція, як патогенетична основа акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням (огляд літератури) / М. М. Зелінка-Хобзей, К. В. Тарасенко // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2019. - №1(149). – С. 34-39.

