

ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ПЕРВОРОДЯЩИХ БЕРЕМЕННЫХ С ПОНРП

Комилова Мастура Сафаровна.

<https://orcid.org/0009-0006-2842-1781>

Университет Альфраганус, Адрес: 100190, город Ташкент,

Юнусабадский район, улица Юкори Каракамыш дом 2в.

Резюме: Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты - это осложнение, которое проявляется несвоевременным отделением плаценты, которое происходит не после рождения плода, как это должно быть в норме, а во время беременности или в процессе течения родов. Установлено у беременных с ПОНРП достоверное увеличение ЭТ-1, VEGF, vFW, фибронектина и снижение PLGF. Существенных различий в 1-й и 2-й группах беременных не установлено. В пуповинной крови установлено также повышение ЭТ-1, VEGF, фибронектина, vFW и снижение PLGF. Как видно из проведенного исследования имеют место однонаправленные изменения по данным показателям. Однонаправленность изменений факторов эндотелиальной дисфункции еще больше подтверждает единое функционирование системы мать-плацента-плод.

Ключевые слова: Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, ЭТ-1, VEGF, PLGF, беременность, новорожденных

Anatatsiya: Normal joylashgan yo'ldoshning vaqtidan oldin ko'chishi - bu homila tug'ilgandan keyin emas, balki homiladorlik paytida yoki tug'ruq paytida sodir bo'ladigan platsentaning o'z vaqtida ajralmasligi sifatida namoyon bo'ladigan asoratdir. Normal joylashgan yo'ldoshning vaqtidan oldin ko'chishi bilan homilador ayollarda ET-1, VEGF, vFW, fibronektinning sezilarli o'sishi va PLGFning pasayishi aniqlandi. Homilador ayollarning 1 va 2-guruhlarida sezilarli farqlar yo'q edi. kindikdagi qonda ET-1, VEGF, fibronektin, vFW ning ortishi va PLGF ning pasayishi ham aniqlangan. Tadqiqotdan ko'rinib turibdiki, bu ko'rsatkichlarda bir tomonlama o'zgarishlar mavjud. Endotelial disfunktsiya omillari o'zgarishining bir yo'nalishi ona-platsenta-homila tizimining birlashgan faoliyatini yanada tasdiqlaydi.

Kalit so'zlar: normal joylashgan yo'ldoshning muddatidan oldin ajralishi, ET-1, VEGF, PLGF, homiladorlik, yangi tug'ilgan chaqaloqlar

Anotation: Premature abruption of a normally located placenta is a complication that is manifested by untimely separation of the placenta, which does not occur after the birth of the fetus, as it should normally be, but during pregnancy or during labor. A significant increase in ET-1, VEGF, vFW, fibronectin and a decrease in PLGF was established in pregnant women with PONRP. There were no significant differences in the 1st and 2nd groups of pregnant women. An increase in ET-1, VEGF, fibronectin, vFW and a decrease in PLGF were also found in cord blood. As can be seen from the study, there are unidirectional changes in these indicators. One direction of changes in endothelial dysfunction factors further confirms the unified functioning of the mother-placenta-fetus system

Key words: Premature abruption of a normally located placenta, ET-1, VEGF, PLGF, pregnancy, newborns

Актуальность

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты - это осложнение, которое проявляется несвоевременным отделением плаценты, которое происходит не после рождения плода, как это должно быть в норме, а во время беременности или в процессе течения родов. Данное осложнение встречается с частотой 0,5 - 1,5% случаев. В 1/3 случаев преждевременная отслойка плаценты сопровождается обильным кровотечением, с развитием соответствующих осложнений в виде геморрагического шока и ДВС-синдрома (диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови).

Следует сказать, что роль факторов роста в развитии различных патологических состояний беременности давно дискутируются в научной литературе [1]. Изменение баланса эндогенных регуляторов ангиогенеза и соединений, контролирующих тонус сосудов плаценты, очевидно, вносит существенный вклад в нарушение кровотока между матерью и плодом и, следовательно, влияет на весь ход обменных процессов между ними.

Возникающий дисбаланс определяется концентрацией вазоактивных веществ (вазодилататоров и вазоконстрикторов), между которыми в нормальных условиях существует зависимость и определенное равновесие. Сдвиг равновесия может приводить к усилению или ослаблению сосудистого тонуса, агрегации-деагрегации клеток крови, увеличению или уменьшению числа сосудистых элементов [3].

В эндогенной регуляции ангиогенеза участвуют факторы роста: фактор роста фибробластов (bFGF), VEGF и PLGF. Их источниками являются эндотелиальные клетки плаценты, плацентарные макрофаги. VEGF оказывает ангиогенное действие стимулируя миграцию, пролиферацию и протеолитическую активность эндотелиальных клеток. PLGF потенцирует пролиферацию стимулирующего действия VEGF, также увеличивает проницаемость сосудов [2,4]. Синергизм действия PLGF и VEGF на ангиогенез проявляется в морфогенезе более зрелой и стабильной сосудистой сети [5]. Так, известно, что при потере беременности на сроке 11-14 нед. обнаружены значимо сниженные уровни PLGF и sVEGF-R1, вероятно, недостаточные для адекватного ангиогенеза в эти сроки [8]. Многие авторы считают необходимым оценивать факторы роста плаценты для прогноза различных гестационных осложнений [7]. Так, целесообразно определение у беременных уровня PLGF в I триместре гестации для прогноза развития преэклампсии и ПОНПП: чем ниже уровень PLGF в I триместре беременности, тем ранее необходимо начинать комплекс мероприятий, направленных на профилактику этих осложнений [9,11].

Так, ряд исследований [6] позволяет считать, что при осложненной гестозом беременности наблюдается рост VEGF, способствующий чрезмерному синтезу ЭТ-1, оказывающего наиболее сильное вазоконстрикторное действие, с одной стороны, с другой – снижение мощного вазодилататора – NO. Особого внимания заслуживает возможное нарушение процессов рецепции ЭТ-1, так как выявлен катаболический распад клеточных рецепторов в организме женщины при ПЭ.

Многочисленными работами показано, что у здоровых беременных содержание ЭТ-1 снижается и остается низким вплоть до родов, а у женщин с преэклампсией возрастает и возвращается к нормальным значениям после родов [5]. ЭТ-1 может быть ключевым связующим звеном между нарушением перфузии плаценты и развитием эндотелиальной дисфункции, связанной с преэклампсией [2,6]. Кроме того, получена положительная корреляция между повышенной концентрацией ЭТ-1 и синдромом задержки развития плода []. Установлено, что у беременных с гестационным сахарным диабетом имеется

высокий уровень ЭТ-1. Этот уровень зависит от степени компенсации диабета и имеет наибольшее значение у пациентов на инсулинотерапии. Эти пациенты составляют группу высокого риска на развитие преэклампсии, HELLP-синдрома и гипоксии плода. Также, для оценки эффективности терапии при преэклампсии и гестационном сахарном диабете, можно проводить динамическую оценку ЭТ-1 в плазме крови у беременных [10].

Следует отметить, что исследования факторов эндотелиальной дисфункции в пуповинной крови малочисленны [12]. Рекомендуется для оценки функционального состояния сосудов пуповины включать в лабораторное обследование беременных с преэклампсией определение количества десквамированных эндотелиоцитов (ДЭК), уровня УЕ-кадгерина, матричной металлопротеиназы-9, БР-селектина, артериального натрийуретического пептида. Установлено, что в сроке 28-34 нед. на фоне увеличения антиангиогенных факторов роста, наблюдается снижение продукции проангиогенного PLGF. Прогрессивное компенсаторное увеличение PLGF после 34 недель беременности, по-видимому, снижает вероятность развития дисфункции эндотелия [4,12]. В литературе имеются рекомендации о том, что определение наличия и степени выраженности дисфункции эндотелия при преэклампсии по изменению уровня какого-либо одного маркера некорректно. Так, при преэклампсии установлено достоверное снижение VEGF и увеличение TNF- α по сравнению с этими показателями у здоровых беременных [3].

Большое значение для нормального течения беременности и важную патогенетическую роль в развитии ее осложнений играет фактор Виллебранда. Главной его функцией является регулирование адгезии тромбоцитов к поврежденным стенкам сосудов: он служит связующим звеном между тромбоцитами и тромбогенной поверхностью, а также является узловым механизмом трех звеньев системы гемостаза – сосудистого, тромбоцитарного, коагуляционного. Во время беременности концентрация фактора Виллебранда возрастает. Нарушение продукции фактора Виллебранда связано с патологией эндотелиальных клеток, которые играют важную роль в тромбогенности и тромборезистентности сосудов [2,7].

У женщин с гестозом и с ПОНРП выявлено увеличение содержания в крови адгезивных белков фактора Виллебранда и фибронектина. Однако, в группу риска на развитие тромбоэмболических осложнений следует отнести беременных с преэклампсией, пороками сердца, заболеваниями почек, печени, ожирение, сахарный диабет, варикозная болезнь и у них необходимо обследование маркеров эндотелиальной дисфункции, фактора Виллебранда и фибронектина, прямых маркеров внутрисосудистого свертывания, естественных коагулянтов и др. [6].

Целью исследования явилось изучение дисфункциональные нарушения эндотелия сосудов у первородящих беременных с ПОНРП

Материалы и методы:

Для рассмотрения вопроса патогенеза развития ПОНРП нам представилось необходимым оценить состояние эндотелиальной дисфункции при ПОНРП у первородящих и повторнородящих беременных целесообразным изучить уровень таких показателей как: ЭТ-1 (эндотелин-1), VEGF (сосудисто-эндотелиальный фактор роста), PLGF (плацентарный фактор роста), фактор Виллебранда (vFW) и фибронектин в крови у беременной женщины и в пуповинной крови их новорожденных.

Так, 1-ю группу составили 60 первородящих женщин с ПОНРП и их новорожденные, 2-ю группу – 72 повторнородящие женщины с ПОНРП и их новорожденные, 3-ю группу (контрольную) – 30 здоровых беременных и их новорожденных.

Результат исследования

В крови у первородящих и повторнородящих с ПОНРП установлено достоверное увеличение ЭТ-1 по сравнению с контрольной группой: $1,21 \pm 0,69$ fmol/ml, $1,16 \pm 0,65$ fmol/ml ($P < 0,001$, $P < 0,05$ соответственно) Достоверных отличий содержания ЭТ-1 в 1-й и 2-й группах не установлено (табл. 1).

Установлено достоверное (табл. 4.1) увеличение VEGF и снижение PLGF в крови первородящих женщин по сравнению с контрольной группой: $14,2 \pm 0,73$ пг/мл ($P < 0,001$) и $182,8 \pm 8,24$ пг/мл ($P < 0,001$). У повторнородящих, также VEGF был достоверно повышен $13,8 \pm 0,63$ пг/мл ($P < 0,001$), а PLGF достоверно снижен до $204,5 \pm 11,99$ пг/мл ($P < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Следует обратить внимание, что в обеих группах беременных с ПОНРП обнаружено достоверное повышение vFW – $103,6 \pm 6,06\%$ и $101,6 \pm 5,06\%$ ($P < 0,001$; $P < 0,001$) по сравнению с контрольной группой – $74,5 \pm 3,74\%$ (табл. 1).

Таблица 1

Показатели эндотелиальной дисфункции у беременных с ПОНРП и у новорожденных

Показатели	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=72)
	Беременная	Новорожденный	Беременная
ЭТ-1, fmol/ml	$1,21 \pm 0,69^{***}$	$1,10 \pm 0,06^{**}$	$1,16 \pm 0,07^*$
VEGF, пг/мл	$14,2 \pm 0,73^{***}$	$12,6 \pm 0,71^{***}$	$13,8 \pm 0,63^{***}$
PLGF, пг/мл	$182,8 \pm 8,24^{***}$	$173,6 \pm 9,34^{***}$	$204,5 \pm 11,9^{***}$
vFW, %	$103,6 \pm 6,06^{***}$	$91,8 \pm 5,86^{***}$	$101,6 \pm 5,06^{***}$
Фибронектин, пг/мл	$392,8 \pm 16,26^{***}$	$319,5 \pm 12,68^{***}$	$356,4 \pm 14,7^{***}$
Показатели	2-я группа (n=72)	Контрольная группа (n=30)	
	Новорожденный	Беременная	Новорожденный
ЭТ-1, fmol/ml	$1,07 \pm 0,05$	$0,952 \pm 0,05$	$0,895 \pm 0,04$
VEGF, пг/мл	$11,7 \pm 0,50^{***}$	$9,6 \pm 0,47$	$8,72 \pm 0,38$
PLGF, пг/мл	$192,3 \pm 8,92^{***}$	$345,6 \pm 18,2$	$318,9 \pm 13,7$
vFW, %	$92,6 \pm 3,70^{***}$	$74,5 \pm 3,74$	$72,9 \pm 5,93$
Фибронектин, пг/мл	$297,3 \pm 9,62^{***}$	$228,3 \pm 9,47$	$205,9 \pm 9,17$

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$)

Содержание фибронектина в крови у беременных с ПОНРП также достоверно было увеличено: $392,8 \pm 16,26$ пг/мл $356,4 \pm 14,7$ пг/мл ($P < 0,001$, $P < 0,001$) по сравнению с контрольной группой – $228,3 \pm 9,47$ пг/мл. Однако, различий уровня в показателях фактора Виллебранда и фибронектина у первородящих и повторнородящих не установлено (табл. 1).

Таким образом, ПОНРП активизирует функции эндотелия, сосудистые и плацентарные факторы роста. Повышение ЭТ-1, VEGF, vFW, фибронектина и снижение PLGF в крови у беременных с ПОНРП по сравнению со здоровыми беременными свидетельствует о поражении эндотелия в стенках сосудах матки и плаценты, вероятно, способствующего манифестации клиники ПОНРП[13-25].

В пуповинной крови обнаружено достоверное повышение ЭТ-1 в 1-й $1,10 \pm 0,06$ fmol/ml и 2-й $1,07 \pm 0,05$ fmol/ml группах женщин по сравнению с контрольной группой ($P < 0,001$; $P < 0,05$), а также VEGF увеличение до $12,6 \pm 0,71$ пг/мл и $11,7 \pm 0,50$ пг/мл ($P < 0,001$, $P < 0,001$ соответственно) по сравнению с контрольной группой (табл. 4.1).

PLGF был достоверно снижен в 1-й группе до $173,6 \pm 9,34$ пг/мл и во 2-й группе до $192,3 \pm 8,92$ пг/мл ($P < 0,001$; $P < 0,001$ соответственно) по сравнению с контрольной группой. В пуповинной крови установлено достоверное повышение фибронектина до $319,5 \pm 12,68$ пг/мл в 1-й группе и до $297,3 \pm 9,62$ пг/мл – во 2-й группе женщин по сравнению с контрольной $205,9 \pm 9,17$ пг/мл ($P < 0,001$, $P < 0,001$ соответственно). Также, достоверно повышен vFW у новорожденных в 1-й группе до $91,8 \pm 5,86$ % ($P < 0,001$) и во 2-й группе до $92,6 \pm 3,70$ % ($P < 0,001$) по сравнению с группой контроля $72,9 \pm 5,93$ % (табл. 4.1).

Таким образом, установлено у беременных с ПОНРП достоверное увеличение ЭТ-1, VEGF, vFW, фибронектина и снижение PLGF. Существенных различий в 1-й и 2-й группах беременных не установлено. В пуповинной крови установлено также повышение ЭТ-1, VEGF, фибронектина, vFW и снижение PLGF. Как видно из проведенного исследования имеют место однонаправленные изменения по данным показателям. Однонаправленность изменений факторов эндотелиальной дисфункции еще больше подтверждает единое функционирование системы мать-плацента-плод.

Литература

1. Абаева И. Ш. Полиморфизм генов, предрасполагающих к развитию воспаления и тромбофилии, у беременных женщин с синдромом потери плода в анамнезе // Вопр. гин., акуш. и перинат. - 2010. - №6(9). - С. 82-86.
2. Авруцкая В. В., Орлов В. И., Пономарева А. Ю., Крукиер И. И., Вишина А. В. Изменения в эндотелиальной системе сосудов беременных при гестозе // Рос. вестн. акуш.-гин. - 2007. - №1. - С. 4-6.
3. Ходжаева Х.З. Роль эндотелиальной дисфункции маточно-плацентарного комплекса в развитии преждевременных родов и их коррекция: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Ташкент, 2012.- 21 с.
4. Achache H., Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation // Hum. Reprod. Update.-2006.-Vol.12.-P.731-746.
5. Aggarwal P.K., Jain V., Sakhuja V. et al. Low urinary placental growth factor is a marker of pre-eclampsia // Kidney Int.-2006.-Vol.69.-P.621-624.
6. Ahmad S., Ahmed A. Elevated placenta soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia //Clin. Res.-2004.-Vol.95.-P.884-891.
7. Akhmedov F.K. biochemical markers of preeclampsia development and criteria for early diagnosis- Art of Medicine. International Medical Scientific Journal, 2022. 10.5281/zenodo.6635595.
8. F.K. Akhmedov. The role of interleukin 10 in the development of preeclampsia: diagnosis and prognosis- British Medical Journal, 2022 Volume-2, No 410.5281/zenodo.6912557
9. F.K. Akhmedov., M.N. Negmatullaeva. The significance of genetic factors and new aspects in predicting preeclampsia (overview)- Thematic journal of microbiology, 2021. 10.5281/zenodo.5081885

10. Akhmedov F. K., Negmatullaeva M. N., Kurbanova Z. S. Modern views on the problem of preeclampsia //A new day in medicine. – 2018. – Т. 1. – №. 21. – С. 180-185.
11. Akhmedov F. K., Negmatullaeva M. N. Features of the state of central hemodynamics and hemostasis in pregnant women with preeclampsia of varying degrees and severity //New Day of Medicine. – 2020. – №. 1. – С. 29.
12. Akhmedov F.K., Negmatullaeva M.N., Avakov V.E. Features of renal blood flow and dynamics of uric acid concentration in women with pregnancy complicated by preeclampsia // Clinical nephrology. - 2018. - N. 1. - P. 38-40.
13. Джалилов, Ф. С., & Олимбоева, Д. А. (2024). GEMORROY: ZAMONAVIY JAMIYATDA KENG TARQALGAN MUAMMO. Журнал химии товаров и народной медицины, 3(1), 323-334.
14. кизи Мелибоева, Ш. Ш., Болтаев, М. М., Джалилов, Ф. С., & Сафарова, М. Т. (2024). ITALIKA PALENK O'SIMLIGIDAGI UGLEVODLARNING MIQDORINI O'RGANISH. Журнал химии товаров и народной медицины, 3(1), 252-266.
15. Akbaraliyev, X., Sa'dullayeva, S., Jalilov, F., & Qalandarov, Q. (2024). INSONLAR ORASIDA O'LIMGA OLIV KELUVCHI KASALLIKLAR. Молодые ученые, 2(5), 94-98.
16. Жахонов, А. Х., Маткаримова, Д. С., Саидов, А. Б., Саматова, Л. Д., & ФС, Ж. (2024). АЛЛЕЛЬНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА IL10 (rs1800872) ПРИ АУТОИММУННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ.
17. Жахонов, А. Х., Маткаримова, Д. С., Саидов, А. Б., Саматова, Л. Д., & ФС, Ж. (2024). ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ TNF- α (rs1800629) ПРИ АУТОИММУННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ.
18. Болтаев, Мизроб Мавлонович, et al. "BROKKOLI O'TINI QURITISH TEXNOLOGIYASI (BRASSICA OLERACEA L.)." Журнал химии товаров и народной медицины 2.2 (2023): 182-196.
19. Sodiqovich, Jalilov Fazliddin, and D. Akramova. "ACHCHIQ SHUVOQ O'SIMLIGINING TARKIBI, FARMAKOLOGIK XUSUSIYATLARI VA TIBBIYOTDAGI AHAMIYATINI O'RGANISH BO'YICHA OLIV BORILGAN ILMIY IZLANISHLARGA QISQA SHARX." Journal of new century innovations 37.2 (2023): 196-205.
20. Jalilov, F. S., & To'xtanazarova, F. (2024). GMP VA UNING O'ZBEKISTON FARMATSEVTIKA TARMOQLARIDA RIVOJLANISH ISTIQBOLLARI. SCHOLAR, 2(1), 76-84.
21. Jalilov, F. S., & Yulchiyeva, U. A. (2023). CHEMICAL ANALYSIS OF RETAIL PLANT LEAVES (HIPPOPHAE RHAMNOIDES wq3L). International journal of scientific researchers (IJSR) INDEXING, 3(2).
22. Jalilov, F. S., & Usmonova, M. K. STANDARTIZATION OF POLYMERIC AND PLASTIC FILMS IN LINCOMICIN OF POLYMERIC FILMS. УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ В ФАРМАЦІЇ, 56.
23. Jalilov, Fazliddin, et al. "ASSORTMENT ANALYSIS OF APPLICATION OF FUNGICITES IN THE MARKET OF UZBEKISTAN TO CROP SPECIES AND DISEASES." Talqin va tadqiqotlar 1.36 (2023).
24. Бекчанов, Б. С., Тиллаева, Г. У., & Жалилов, Ф. С. ЗНАЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ РАЗВИТИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ В СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЗАМОНАВИЙ ФАРМАКОТЕРАПИЯДА КОМБИНИРЛАНГАН ДОРИ ШАКЛЛАРИНИНГ ТУТГАН ЎРНИ ВА РИВОЖЛАНИШИ Ташкентский фармацевтический институт. ЎЗБЕКИСТОН ФАРМАЦЕВТИК ХАБАРНОМАСИ, 75.