

©Коллектив авторов

ДИСБАЛАНС ВАЗОАКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ И АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПЛАЦЕНТЕ И ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОДАХ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Т.Н. Погорелова^{1}, И.И. Крукиер¹, В.О. Гунько¹, А.А. Никашина¹, И.А. Аллилуев^{1,2}, А.В. Ларичкин¹*

¹НИИ акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета,
344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43; *эл.почта: tnp.miiap@yandex.ru

²Академия биологии и биотехнологии Южного Федерального университета, Ростов-на-Дону

Изучено содержание вазоактивных соединений и арахидоновой кислоты в плаценте и околоплодных водах при доношенной (39-40 недель) физиологической беременности и преэклампсии (ПЭ). С помощью спектрофотометрических, иммуноферментных методов и газожидкостной хроматографии оценивали содержание метаболитов оксида азота (NO_x), эндотелина-1 (ЭТ-1), тромбоксана B_2 (TxB_2), простаглицлина (PGI_2) и арахидоновой кислоты. Установлено, что при ПЭ количество вазоконстрикторов ЭТ-1 и TxB_2 возрастает в плаценте и околоплодных водах, а вазодилаторов – NO_x и PGI_2 снижается. На фоне одинаковой направленности изменений в обоих исследованных объектах степень изменения различна и более выражена в плаценте. Между различными вазоактивными компонентами обнаружена прямая или обратная корреляционная взаимосвязь (в зависимости от их влияния на сосудистый тонус). Изменение содержания арахидоновой кислоты при ПЭ коррелировало с уровнем вазоактивных соединений, источником которых она является. Выявленные отличия в соотношении вазоактивных компонентов, очевидно, играют патогенетическую роль в развитии ПЭ и её последующих осложнений.

Ключевые слова: вазоактивные компоненты; арахидоновая кислота; плацента; околоплодные воды; преэклампсия

DOI: 10.18097/PBMC20196503245

ВВЕДЕНИЕ

Процессы гестации, течение пре- и постнатального онтогенеза во многом зависят от характера кровоснабжения, интенсивности кровотока в биологической системе мать-плацента-плод, жизнеспособность которой они обеспечивают. Нарушения этих процессов, участвующих в становлении полноценной сосудистой системы, являются важными пусковыми механизмами формирования большинства отклонений нормального течения беременности. Развитие конкретной патологии, по-видимому, связано с дальнейшей спецификой биохимических и функциональных повреждений. Во время беременности возникает уникальная ситуация, когда кровь матери из маточно-плацентарных артерий покидает собственную сосудистую сеть и омывает чужеродную в антигенном отношении поверхность ворсин плаценты [1]. Это “накладывает большую ответственность” на характер регуляции сосудистого тонуса и гемостаза в целом в системе мать-плацента-плод и особенно в её центральном звене – плаценте. Маточно-плацентарное и плацентарно-эмбриональное кровообращение в значительной степени определяется не только состоянием ангиогенеза, продукции ангиогенных факторов роста, но также свойствами эндотелия сосудов и балансом эндотелиальных факторов, контролирующих тонус сосудов. Нарушение последнего – результат неадекватного образования вазоактивных веществ. Дисфункция эндотелия, как наиболее ранняя фаза повреждения сосудов, связана с дисбалансом содержания вазодилаторов и вазоконстрикторов. Сдвиг равновесия этих

соединений в плаценте, обеспечивающей взаимосвязь между организмами матери и плода, может вносить существенный вклад в изменение кровотока между ними и, следовательно, влиять на течение практически всех обменных процессов в течение гестации.

Среди факторов, осложняющих беременность и нарушающих развитие плода, а в дальнейшем и новорожденного ребенка, значительная роль принадлежит преэклампсии (ПЭ), которая до настоящего времени остаётся одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [2]. Частота ПЭ достигает 5-8% и во всём мире не имеет тенденции к снижению [3]. Высокий процент заболеваний у женщин, перенёсших ПЭ в период беременности, и их детей, связан с отсутствием точных знаний о патогенезе этого мультифакторного заболевания и достоверных диагностических критериев, что приводит к недостаточной эффективности терапии [4, 5].

Большая часть работ, связанных с различными аспектами патогенеза ПЭ, касается вопросов нарушения инвазии трофобласта в спиральные артерии плацентарного ложа. Это сопровождается снижением кровотока, развитием внутриутробной гипоксии и окислительного стресса в тканях маточно-плацентарного комплекса, локальным поражением эндотелия, которое впоследствии приобретает генерализованный характер [6, 7]. Повреждение эндотелия способствует появлению изменений, лежащих в основе ПЭ: повышению проницаемости сосудов и их чувствительности к вазоактивным веществам, созданию условий для вазоспазмов. Большое значение в развитии дисфункции клеток эндотелия сосудов, очевидно,

имеет плацента, что подтверждается исчезновением клинических симптомов ПЭ в течение короткого срока после родоразрешения.

Наряду с плацентой информативным источником оценки состояния системы мать-плацента-плод являются околоплодные воды, играющие ведущую роль в параплацентарном обмене и быстро реагирующие изменением своего состава на любые отклонения, происходящие в организмах матери и плода [8]. Однако, несмотря на важность этих биологических объектов, работы по изучению биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции в плаценте и особенно в околоплодных водах при ПЭ весьма немногочисленны и неоднозначны [9-11]. Имеющиеся в литературе работы касаются в основном сыворотки крови женщин.

В связи с вышеизложенным, целью настоящей работы было изучение содержания вазоактивных компонентов и арахидоновой кислоты в плаценте и околоплодных водах при физиологической беременности и ПЭ для выяснения роли выявленных нарушений в развитии этой акушерской патологии и её осложнений.

МЕТОДИКА

В исследование были включены 58 женщин в возрасте 24-32 лет, составившие две группы. В 1-ю группу вошли 28 клинически здоровых женщин с неосложнённым течением беременности и родов (контрольная группа). Во 2-ю (основную) группу – 30 женщин, беременность которых осложнилась ПЭ средней степени в соответствии с международной классификацией болезней – МКБ-10 (код O14.0). По возрасту, индексу массы тела, соматическому, акушерско-гинекологическому анамнезу, паритету беременностей и родов женщины обеих групп были сопоставимы. Из исследования исключались женщины с декомпенсированными формами соматических заболеваний, многоплодной беременностью, аутоиммунной патологией и женщины, не давшие информированного согласия на расширенный алгоритм обследования. Критериями включения в основную группу были клинические признаки ПЭ, появившиеся у женщин после 22-24 недель гестации: гипертензия (давление 140-160 мм рт.ст.), протеинурия (выше 0,3 г/сут., но ниже 2 г/сут.) и беременность у которых завершилась родами в срок, как и у пациенток контрольной группы (39-40 недель). Обследованные женщины наблюдались в консультативной поликлинике Ростовского НИИ акушерства и педиатрии в рамках программы “Акушерский мониторинг”.

Материалом для исследования служили ткань плаценты и околоплодные воды. Образцы плаценты забирали сразу после родов при соблюдении холодового режима (время ишемии образца не превышало 10 мин). Для проведения исследования брали центральную часть макроскопически нормальных участков плацентарного диска (без кровоизлияний, кальцификации, некроза,

осаждений фибрина), не затрагивая крупных сосудов и включая плодовую и материнскую поверхности. Вырезанные образцы плаценты (1,0-1,5 г) промывали физиологическим раствором для удаления остатков крови, гомогенизировали в 10 объёмах PBS-буфера с помощью гомогенизатора Ultra-Turrax (“IKA”, Германия). Надосадочная жидкость была собрана после центрифугирования при 14000 g в течение 10 мин при 4°C на приборе 3-16 kL (“Sigma”, Германия). Забор околоплодных вод осуществляли при вскрытии плодного пузыря в I периоде родов.

Уровень оксида азота в форме нитрит-аниона (NO_2) после энзиматического восстановления нитратов в нитриты (NO_x) определяли фотометрическим методом, используя наборы “R&D System” (США). Измерение содержания эндотелина 1 (ЭТ-1), тромбксана B_2 (TxB_2) и простагличина (PGI_2) осуществляли тест-наборами “R&D System” для иммуноферментного анализа, согласно инструкциям фирмы-производителя на микропланшетном фотометре Sunrise (“Tecan”, Австрия) с помощью программируемого счётчика для иммунологических исследований Wallac 1420 Multilabel Counter (Victor-2) (“Wallac”, Финляндия).

Содержание арахидоновой кислоты изучали методом газожидкостной хроматографии на хроматографе “Цвет-800” (Россия) с плазменно-ионизационным детектором. Газ-носитель – водород, разделение проводили при температуре испарителя и детектора -275°C и давлении газа-носителя – 0,3-0,6 атм. В качестве регистрирующего прибора использовали электронный автоматический потенциометр ЭПП-0,9МЗ. Идентификацию пика арахидоновой кислоты осуществляли с помощью стандартных смесей жирных кислот (“Merck”, Германия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием лицензионного пакета программ Statistica (версия 6.0 фирмы “StatSoft Inc.”, США). Оценка характера распределения данных с помощью критерия Шапиро-Уилка свидетельствует об их нормальном распределении. Данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD) и 95% доверительного интервала (95%CI). Статистическую значимость различий между сравниваемыми показателями определяли по критерию Стьюдента (t-критерий) для независимых выборок. Корреляционный анализ выполнен с использованием критерия Пирсона и расчётом коэффициента корреляции r . Результаты оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённые нами исследования свидетельствуют об изменении содержания вазоактивных компонентов как в плаценте, так и в околоплодных водах при ПЭ относительно аналогичных показателей при физиологической беременности. Так, количество самого мощного из вазоконстрикторных факторов – эндотелина – возрастает в плаценте при ПЭ на 57,4%

(рисунок, табл. 1). Известно, что для действия эндотелина характерна медленно нарастающая вазоконстрикция, что обуславливает ишемию различных органов [12], причем при гестации, прежде всего, это затрагивает плаценту. Кроме того, эндотелин наряду с сосудосуживающими свойствами, влияет на процессы апоптоза, которые ингибируются данным пептидом, он также стимулирует синтез ряда факторов роста, усиливая их действие на проницаемость сосудов [13]. Многообразный спектр функций эндотелина дополняет митогенная функция, подтвержденная изменением синтеза ДНК в различных клеточных популяциях [14].

Содержание еще одного вазоконстриктора – тромбоксана B_2 – в плаценте при ПЭ возрастает на 35,9%, что усиливает суммарный сосудосуживающий эффект и его метаболические последствия. Интенсивное образование тромбоксана приводит не только к сужению сосудов в плаценте, но и усилению агрегации тромбоцитов [15].

В механизмах, патогенетически связанных с нарушением плацентарной гемодинамики и маточно-плодового кровообращения, наряду с вазоконстрикторами важную роль играют и вазодилататоры. Плацентарное содержание простациклина, в отличие от сосудосуживающих компонентов, снижается на 20,3%. Регуляторные возможности простациклина ограничены по сравнению с другим активным вазодилататором – оксидом азота, поскольку он образуется лишь эндотелиальными клетками сосудов, в то время как оксид азота имеет разные клеточные источники продукции. Последний вырабатывается не только эндотелиальными клетками сосудов, но и гладкомышечными и даже основной тканью плацентарных ворсин – синцитиотрофобластом [16]. Количество метаболитов оксида азота (NO_x), по нашим данным, снижено в плаценте при ПЭ на 34,8%. Важно отметить, что наряду с различием регуляторных возможностей отличаются и эффекторные мишени изученных

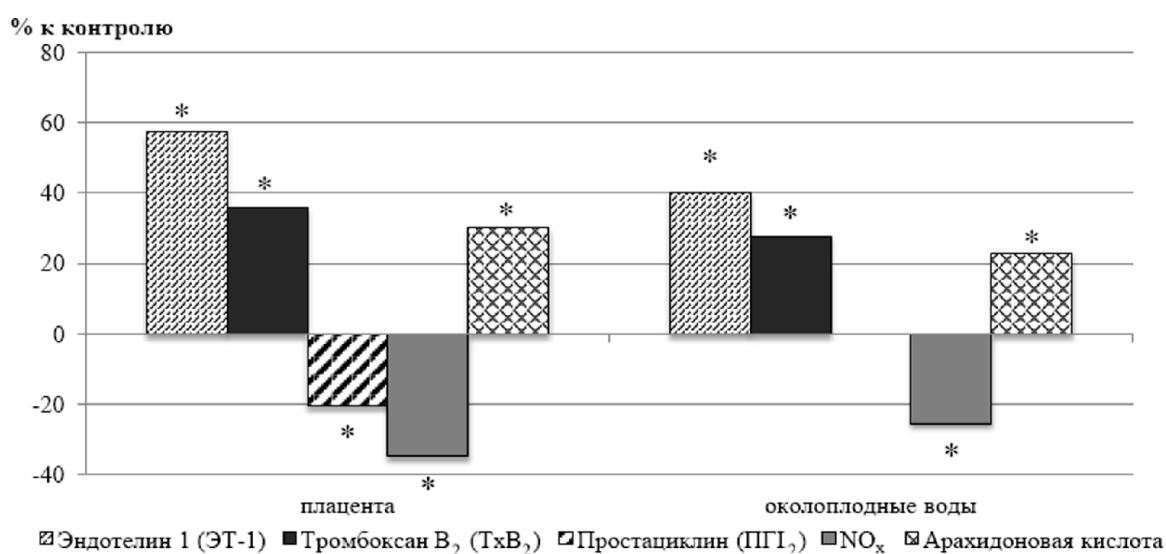


Рисунок. Изменение содержания (% к контролю) вазоактивных соединений и арахидоновой кислоты в плаценте и околоплодных водах при ПЭ. * – статистическая значимость между показателями при физиологической беременности и преэклампсии.

Таблица 1. Содержание вазоактивных соединений и арахидоновой кислоты в плаценте при физиологической беременности и преэклампсии

Показатель	Физиологическая беременность (n=28)	Преэклампсия (n=30)	p
Эндотелин 1 (ЭТ-1), нг/г ткани	4,25 (2,54) [3,31-5,19]	6,69 (3,23) [5,53-7,85]	0,020
Тромбоксан B_2 (Tx B_2), нг/г ткани	3,64 (1,59) [3,05-4,23]	4,95 (2,03) [4,22-5,68]	0,009
Простациклин (ПГ I_2), нг/г ткани	3,45 (1,01) [3,08-3,82]	2,75 (0,77) [2,48-3,02]	0,004
NO_x , ммоль/г ткани	12,42 (5,40) [10,42-14,42]	8,10 (4,38) [6,53-9,67]	0,001
Арахидоновая кислота, % от суммы жирных кислот	7,35 (2,714) [6,35-8,35]	9,57 (3,95) [8,16-10,99]	0,016

Примечание. Здесь и в таблице 2 данные представлены в виде M (SD) и [95% CI]. p – статистическая значимость между показателями при физиологической беременности и преэклампсии.

вазодилататоров. Оксид азота активирует NO-зависимую гуанилатциклазу (при cGMP-зависимом пути воздействия), а простаглицин стимулирует активность аденилатциклазы, увеличивая образование cAMP, расслабляющий эффект которого усиливает вазодилатацию, вызываемую оксидом азота. Причём эффект последнего на сосудистый тонус более выражен, чем у простаглицлинов [17].

Поддержанию плацентарного гемостаза при физиологической беременности способствует синергизм простаглицлина с оксидом азота в процессах торможения агрегации тромбоцитов [18], которые замедляются при ПЭ. Важное значение в регулирующем действии оксида азота имеет его способность свободно переходить через плазматические мембраны эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов. Поскольку в сосудах фетоплацентарной области отсутствует иннервация, именно гуморальные факторы являются главными регуляторами сосудистого тонуса. Исходя из данных литературы, можно полагать, что оксид азота, по-видимому, играет ведущую роль в индукции гемодинамической адаптации при беременности [19].

Особую информативность для суждения о состоянии баланса вазоактивных компонентов в плаценте и степени сосудистых повреждений дают коэффициенты их соотношения. Для коэффициента эндотелин/ NO_x установлено повышение при ПЭ в 2,4 раза относительно нормального показателя. Тромбоксан-простаглицлиновое равновесие, ответственное за гемокоагуляцию, при осложнённой гестации возрастает менее значимо – в 1,7 раза. Зависимость между показателями вазоактивных компонентов подтверждена результатами корреляционного анализа. Обратная корреляционная связь выявлена между содержанием в плаценте эндотелина и NO_x ($r=-0,85\pm 0,06$, $p<0,01$), а также тромбоксана и простаглицлина ($r=-0,79\pm 0,05$, $p<0,01$), для эндотелина и простаглицлина $r=-0,76\pm 0,06$, $p<0,01$; в паре тромбоксан- NO_x $r=-0,78\pm 0,05$, $p<0,01$. Как следует из приведённых данных, максимальная обратная связь обнаружена между эндотелином и NO_x , что может свидетельствовать о некотором ингибирующем влиянии эндотелина на синтез оксида азота.

Содержание общего источника продукции тромбоксана и простаглицлина – арахидоновой

кислоты – в плаценте при ПЭ на 30% выше, чем при неосложнённой беременности, что, очевидно, связано с увеличением активности фосфолипазы A_2 [20, 21]. В то же время, если для тромбоксана установлена аналогичная степень повышения их содержания, то для простаглицлина имеет место противоположная направленность изменения. Данную ситуацию можно, по-видимому, объяснить повышением активности тромбоксансинтетазы и ингибированием активности простаглицлинсинтетазы.

В целом развитие фетоплацентарной циркуляции является чрезвычайно сложным процессом, регулирующимся комплексом сигнальных модуляторов сосудистого тонуса. При физиологической гестации эндотелий плацентарных сосудов, секретирующий большое количество биоактивных соединений, активно участвует в постепенном снижении сосудистого сопротивления в плаценте, что позволяет снабжать плод всем необходимым для роста и развития. Изменение баланса указанных соединений при ПЭ нарушает функционально-метаболическую полноценность плаценты и трофическую обеспеченность плода.

Что касается околоплодных вод, то количество вазоактивных соединений в них при ПЭ изменяется аналогично таковому в плаценте, но менее значимо (рисунок, табл. 2). Уровень эндотелина и тромбоксана повышен на 40,2% и 27,8%, соответственно, а NO_x снижен на 25,3%. Коэффициент отношения между эндотелином и NO_x при ПЭ выше, чем при физиологической беременности в 1,8 раза. Содержание арахидоновой кислоты в околоплодных водах выше нормального показателя на 23%. Между уровнем арахидоновой кислоты и тромбоксана установлена прямая корреляционная связь: $r=+0,77\pm 0,05$, $p<0,01$. Повышение количества арахидоновой кислоты может также усиливать синтез простаглицлинов, что к концу беременности важно для обеспечения процессов родовозбуждения. Однако, если необходимая для инициации родовой деятельности величина простаглицлинов будет достигнута раньше срока доношенной гестации, то это приведёт к преждевременным родам, что является довольно частым осложнением ПЭ.

Полученные данные указывают на то, что дисбаланс концентрации различных вазоактивных компонентов, обнаруженный в плаценте, находит

Таблица 2. Содержание вазоактивных соединений и арахидоновой кислоты в околоплодных водах при физиологической беременности и преэклампсии

Показатель	Физиологическая беременность (n=28)	Преэклампсия (n=30)	p
Эндотелин 1 (ЭТ-1), пг/мл	5,27 (2,7) [4,27-6,27]	7,39 (3,4) [6,17-8,61]	0,011
Тромбоксан B_2 (TxB_2) пг/мл	3,12 (1,32) [2,63-3,61]	3,99 (1,64) [3,40-4,58]	0,031
NO_x , мкмоль/л	23,15 (10,95) [19,09-27,21]	17,41 (6,96) [14,92-19,9]	0,020
Арахидоновая кислота, % от суммы жирных кислот	5,86 (1,9) [5,15-6,57]	7,21 (2,36) [6,37-8,05]	0,020

своё отражение и в околоплодных водах, свидетельствуя не только о его локальном, но и системном характере, поскольку затрагивает весь фетоплацентарный комплекс. Причём формирование эндотелиальной дисфункции, которое проявляется снижением материнско-плацентарного и плацентарно-фетального кровотоков, сопровождается развитием внутриутробной гипоксии и окислительным стрессом. Последний рассматривается в настоящее время как основное связующее звено между этапами морфо-функциональных повреждений при ПЭ [22]. Наряду с нарушением сосудистого тонуса, опосредованно влияющего на развитие окислительного стресса, непосредственно усиливать этот процесс может эндотелин, особенно при его повышенном уровне, вызывая дисбаланс между про- и антиоксидантами [23]. Данное положение подтверждают полученные нами результаты о повышении уровня продуктов перекисного окисления липидов и снижении показателей ферментативных и неферментативных антиоксидантных систем в околоплодных водах при ПЭ [24].

Подытоживая причины и последствия выявленных нарушений, можно еще раз отметить, что развитие эндотелиальной дисфункции, являющейся составной частью мультисистемного воспалительного ответа при ПЭ [25], проходит на фоне значительных изменений в балансе вазоактивных соединений как в плаценте, так и в околоплодных водах. Это сопровождается ухудшением фетоплацентарного и параплацентарного обменов и, следовательно, усилением метаболических повреждений в течение пренатального периода развития и в дальнейшем приводит к осложнениям в развитии новорожденного. Наблюдения за новорожденными основной группы, которые были переведены в отделение патологии и реабилитации новорожденных, показали, что в 35% случаев имела место постгипоксическая ишемическая энцефалопатия. Наличие церебральных повреждений у новорожденных подтверждалось результатами клинико-функционального обследования (согласно классификации перинатальных поражений нервной системы у новорожденных, разработанной Российской Ассоциацией специалистов перинатальной медицины, 2000 г.) и повышением в крови ребёнка на 7 день после рождения содержания нейрон-специфической енолазы (использован набор для ИФА "Fujirebio", Швеция) в среднем в 1,6 раза относительно нормальных показателей. Данный белок является информативным тестом диагностики церебральных повреждений уже на доклинической стадии заболевания. Содержание нейрон-специфической енолазы в крови новорожденных без церебральной симптоматики составило $19,2 \pm 1,2$ нг/мл, а при развитии ишемической энцефалопатии – $30,7 \pm 2,3$ нг/мл ($p < 0,01$). Наиболее выраженная корреляционная связь была выявлена между уровнем эндотелина в околоплодных водах и нейрон-специфической енолазы в крови ($r = +0,83 \pm 0,07$, $p < 0,01$), а также между уровнем ПГІ₂ и нейрон-специфической енолазы в этих биологических жидкостях ($r = -0,80 \pm 0,06$, $p < 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя полученные данные, можно заключить, что развитие презклампсии сопровождается значительными нарушениями баланса вазоактивных компонентов в фетоплацентарной системе. Повышение содержания вазоконстрикторов и уменьшение содержания вазодилататоров в плаценте и околоплодных водах, очевидно, являются важной причиной снижения тонуса сосудов и кровотока в организмах матери и плода, а также последующих метаболических и функциональных отклонений, характерных для ПЭ. Среди них одно из ведущих мест занимает внутриутробная гипоксия, основные биохимические показатели которой коррелируют со степенью эндотелиальной дисфункции, в том числе с показателями эндотелина. Изменение уровня арахидоновой кислоты в исследованных биообъектах нарушает каскад её превращений и служит одной из причин модификации продукции вазоактивных компонентов, источником которой она является. Выявленные изменения приводят не только к пренатальным, но и постнатальным повреждениям при ПЭ, что подтверждает развитие постгипоксической энцефалопатии у новорожденных.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Информированное согласие на использование биоматериала для научных исследований было получено от всех пациенток. Исследование проводилось в соответствии с принципами, обозначенными в Хельсинской Декларации (2000 г.) и протоколе Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1999 г.), и одобрено Этическим комитетом НИИАП от 25.04.2017.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидельникова В.М., Шмаров Р.Г. (2004) Механизмы адаптации и дезадаптации гемостаза при беременности. Триада-Х, М., 192 с. [Sidelnikova V.M., Shmarov R.G. (2004) Mekhanizmy adaptatsii i dezadaptatsii gemostaza pri beremennosti. Triada-X, M., 192 s.]
2. Ходжаева З.С., Коган Е.А., Клименченко Н.И., Акатьева А.С., Сафонова А.Д., Холин А.М., Вавина О.В., Сухих Г.Т. (2015) Акуш. и гин., №1, 12-17. [Khodzhaeva Z.S., Kogan E.A., Klimentchenko N.I., Akatieva A.S., Saphonova A.D., Kholin A.M., Vavina O.V., Sukhih G.T. (2015) Akush. i gin., №1, 12-17.]
3. Ghulmiyyah L., Sibai B. (2012) Semin. Perinatol., **36**(1), 56-59.
4. Сидорова И.С., Никитина Н.А. (2013) Акуш. и гин., №5, 10-16. [Sidorova I.S., Nikitina N.A. (2013) Akush. i gin., №5, 10-16.]
5. El-Sayed A.A.F. (2017) Taiwan J. Obstet. Gynecol., **56**(5), 593-598.
6. Поздняков И.М., Юкляева Н.В., Гуляева Л.Ф., Красильников С.Э. (2008) Акуш. и гин., №6, 3-6. [Pozdnyakov I.M., Yuklyeva N.V., Gulyaeva L.F., Krasilnikov S.E. (2008) Akush. i gin., №6, 3-6.]
7. Sánchez-Aranguren L.C., Prada C.E., Riaño-Medina C.E., Lopez M. (2014) Front. Physiol., **5**, 372.

8. *Погорелова Т., Крукер И., Линде В.* (2012) Биохимия амниотической жидкости. Параплацентарный обмен. Lambert, 138 с. [*Pogorelova T., Kruker I., Linde V.* (2012) *Biokhimiya amnioticheskoy zhidkosti. Paraplatentarniy obmen.* Lambert, 138 s.]
9. *Ding Z.Q., Rowe J., Ng B., Sinovich M.J., Gallery E.D.* (2002) *Placenta*, **23**(8-9), 594-599.
10. *Zhao S., Gu Y., Lewis D.F., Wang Y.* (2008) *Placenta*, **29**(1), 81-88.
11. *Menon R., Fortunato S.J., Milne G.L., Brou L., Carnevale C., Sanchez S.C., Hubbard L., Lappas M., Drobek C.O., Taylor R.N.* (2011) *Obstet. Gynecol.*, **118**(1), 121-134.
12. *Климов В.А.* (2006) *Акуш. и гин.*, 2006, №5, 11-14. [*Klimov V.A.* (2006) *Akush. i gin.*, №5, 11-14.]
13. *Busse R., Fleming J.* (1995) *Amer. Med.*, **27**, 331-340.
14. *Тимошин С.С., Сазонова Е.Н., Сазонов О.А., Рубина А.Ю.* (2000) *Бюлл. экспер. биол. и мед.*, **129**(3), 291-293. [*Timoshin S.S., Sazonova E.N., Sazonov O.A., Rubina A.Yu.* (2000) *Bull. exper. biol. i med.*, **129**(3), 291-293.]
15. *Walsh S.C., Wang Y.* (1993) *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **169**, 1456-1461.
16. *Myatt L., Brewer A., Brockman D.E.* (1991) *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **164**(2), 687-692.
17. *Farragher R., Maharaj C.H., Higgins B.D., Crowe S., Burke P., Laffey C.D., Flynn N.M., Laffey J.G.* (2008) *Anesth. Analg.* **107**(1), 171-177.
18. *Novaro V., Rettori V., Gonzalez E.T., Jawerbaum A., Faletti A., Canteros G., de Gimeno M.A.* (1996) *Prostaglandins*, **51**(6), 363-376.
19. *Арутюнян А.В., Шестопалов А.В., Буштырева И.О., Микашинович З.И.* (2010) Биохимические механизмы формирования плаценты при физиологической и осложнённой беременности, "Литография", СПб., 189 с. [*Arutyunyan A.V., Shestopalov A.V., Bushtyrev I.O., Mikashinovich Z.I.* (2010) *Biokhimicheskiye mekhanizmy formirovaniya platzenty pri fiziologicheskoy i oslozhnyonnoy beremennosti*, "Litografiya, SPb.", 189 pp.]
20. *Walsh S.W.* (2004) *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, **70**(2), 223-232.
21. *Bowen R.S., Zhang Y., Gu Y., Lewis D.F., Wang Y.* (2005) *Placenta*, **26**(5), 402-409.
22. *Aouache R., Biquard L., Vaiman D., Miralles F.* (2018) *Int. J. Mol. Sci.*, **19**(5), pii: E1496. DOI: 10.3390/ijms19051496.
23. *Fiore G., Florio P., Micheli L., Nencini C., Rossi M., Cerretani D., Ambrosini G., Giorgi G., Petraglia F.* (2005) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **90**(7), 4205-4210.
24. *Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Никашина А.А., Михельсон А.А., Аллилуев И.А., Михельсон А.М.* (2018) *Клин. лаб. диагн.*, **63**(8), 483-489. [*Pogorelova T.N., Gun'ko V.O., Nikashina A.A., Mikhelson A.A., Alliluev I.A., Mikhelson A.M.* (2018) *Klin. lab. diagn.*, **63**(8), 483-489.]
25. *Possomato-Vieira J.S., Khalil R.A.* (2016) *Adv. Pharmacol.*, **77**, 361-431.

Поступила в редакцию: 19. 11. 2018.
После доработки: 31. 05. 2019.
Принята к печати: 11. 06. 2019.

THE IMBALANCE OF VASOACTIVE COMPONENTS AND ARACHIDONIC ACID IN THE PLACENTA AND AMNIOTIC FLUID IN PREECLAMPSIA

T.N. Pogorelova^{1}, I.I. Kruker¹, V.O. Gunko¹, A.A. Nikashina¹, I.A. Alliluev^{1,2}, A.V. Larichkin¹*

¹Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of Rostov State Medical University, 43 Mechnikova str., Rostov-on-Don, 344012 Russia; *e-mail: tnp.rniap@yandex.ru

²Academy of Biology and Biotechnology of the South Federal University, Rostov-on-Don, Russia

The content of vasoactive compounds and arachidonic acid in the placenta and amniotic fluid was studied in full-term (39-40 weeks) physiological pregnancy and preeclampsia (PE). The content of metabolites of nitric oxide (NO_x), endothelin-1, thromboxane B₂ (TxB₂), prostacycline (PGI₂) and arachidonic acid was estimated using spectrophotometric, immunoenzyme methods and gas-liquid chromatography. It was found that in PE the content of vasoconstrictors, of endothelin and TxB₂, increased in the placenta and amniotic fluid, while the content of vasodilators, PGI₂ and NO_x decreased. Despite the same directionality of changes in both studied objects, the degree of changes differed and was more pronounced in the placenta. A direct or inverse correlative relationship was found between various vasoactive components (depending on their effect on vascular tone). In the case of arachidonic acid changes in its content in PE correlated with the level of vasoactive compounds, the source of which it is. The revealed differences in the ratio of vasoactive components obviously play a pathogenetic role in the development of PE and its subsequent complications.

Key words: vasoactive components; arachidonic acid; placenta; amniotic fluid; preeclampsia

Received: 19.11.2018, revised: 31.05.2019, accepted: 11.06.2019.