

# ДИНАМИКА БИОМАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ИНДИКАТОР ДЛЯ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

*Неъматова Мафтуна Рахматиллоевна* - ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 3, Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан.

**АННОТАЦИЯ.** Основными показателями дисфункции эндотелия являются эндотелин-1 (ЭТ-1), оксид азота (NO), Е-селектин и васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGF). Изучены клиническое течение настоящей беременности у 32 из 53 обследованных беременных, перенесших в анамнезе массивные кровотечения, протекало без осложнений, а у 38 беременных была выявлена угроза невынашивания. В связи с этим мы решили разделить их на 2 группы: без угрозы невынашивания, с угрозой невынашивания. Индивидуальный разбор показателей дисфункции эндотелия показал выраженное дисфункциональное состояние у беременных группы с риском невынашивания. Выявлено на 18-24 недели беременности в сыворотке крови беременных без признаков невынашивания выявлено повышение уровня ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF в 1,66; 1,2; 1,32 и 1,17 раза относительно показателей женщин с физиологическим течением беременности. У беременных с угрозой невынашивания это превышение составило 3,33; 1,59; 1,72 и 1,68 раза, соответственно. Следует сказать, в этой группе беременных уровень ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF в 2; 1,32; 1,31 и 1,44 раза значения беременных без угрозы невынашивания.

**Ключевые слова:** массивное акушерское кровотечение, операции, дисфункция эндотелия, эндотелин-1, оксид азота, селектин, фактор роста, преэклампсия, невынашивание.

## BIOMARKER DYNAMICS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION: AS A PATHOPHYSIOLOGICAL INDICATOR IN THE EARLY PREDICTION OF OBSTETRIC HEMORRHAGES

*Ne'matova Maftuna Rakhmatilloeyevna* - assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology № 3, Bukhara State Medical Institute  
Abu Ali ibn Sino Institute, Bukhara, UZ  
Uzbekistan

**ABSTRACT.** The main indicators of endothelial dysfunction are endothelin-1 (ET-1), nitrogen oxide (NO), E-selectin, and vascular-endothelial growth factor (VEGF). The clinical course of this pregnancy was studied in 32 out of 53 examined pregnant women who had a history of massive bleeding, proceeding without complications, and in 38 pregnant women, the threat of miscarriage was detected. In this regard, we decided to divide them into 2 groups: without threat of abortion, with threat of abortion. Individual analysis of endothelial dysfunction indicators revealed a pronounced dysfunctional state in pregnant women at risk of miscarriage. It was revealed that at 18-24 weeks of

pregnancy, the levels of ET-1, NO, E-selectin, and VEGF in the blood serum of pregnant women without signs of miscarriage increased by 1.66; 1.2; 1.32 and 1.17 times compared to the indicators of women with a physiological course of pregnancy. In pregnant women with threatened abortion, this excess was 3.33; 1.59; 1.72 and 1.68 times, respectively. It should be noted that in this group of pregnant women, the levels of ET-1, NO, E-selectin, and VEGF were in 2; 1.32; 1.31 and 1.44 times the values of pregnant women without the threat of miscarriage.

**Keywords:** massive obstetric hemorrhage, operations, endothelial dysfunction, endothelin-1, nitrogen oxide, selectin, growth factor, preeclampsia, miscarriage.

**Введение.** В последнее время в развитии сосудистых нарушений весьма важную роль играет эндотелий сосудов. Он выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции. При многих патологических состояниях, в том числе и при осложненной беременности, эндотелий реагирует на различные гуморальные изменения внутренней среды продукцией сосудосуживающих и сосудорасширяющих факторов, молекул адгезии, баланс которых определяет тонус гладких мышечных клеток, являясь весьма важным в регуляции сосудистого тонуса. Среди многочисленных факторов эндотелиального происхождения признанными маркерами эндотелиальной дисфункции являются оксид азота (NO) и ангиотензин превращающий фермент. Кроме того, в последние годы большое значение в развитии эндотелиальной дисфункции придается эндотелинам, способным как непосредственно, так и опосредованно через генерацию оксида азота и образование ангиотензина II влиять на изменение сосудистого тонуса. Основными показателями дисфункции эндотелия являются эндотелин-1 (ЭТ-1), оксид азота (NO), Е-селектин и васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGF). Проведенные исследования показали, что у беременных, перенесших массивные кровотечения в анамнезе, на 18-24 недели беременности в сыворотке крови выявлено повышение уровня ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF в 2,33 ( $P<0,001$ ); 1,2 ( $P>0,05$ ); 1,48 ( $P<0,05$ ) и 1,37 ( $P<0,01$ ) раза относительно показателей женщин с физиологическим течением беременности (табл. 1). Однако, следует сказать, что значения беременных колебались в широких пределах. Поэтому мы решили анализировать полученные результаты индивидуально для каждой беременной с учетом наличия акушерских осложнений настоящей беременности.

**Цель исследования.** Выявление новые показатели дисфункции эндотелия, как предикторы повторных акушерских кровотечений.

**Результаты и обсуждение.** Проведенный анализ показал, что течение настоящей беременности у 32 из 53 обследованных беременных, перенесших в анамнезе массивные кровотечения, протекало без осложнений, а у 38 беременных была выявлена угроза невынашивания. В связи с этим мы решили разделить их на 2 группы: без угрозы невынашивания и с угрозой

невынашивания. Индивидуальный разбор показателей дисфункции эндотелия показал выраженное дисфункциональное состояние у беременных группы с риском невынашивания. Так, если на 18-24 недели беременности в сыворотке крови беременных без признаков невынашивания выявлено повышение уровня ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF в 1,66 ( $P<0,05$ ); 1,2 ( $P>0,05$ ); 1,32 ( $P<0,05$ ) и 1,17 ( $P>0,05$ ) раза относительно показателей женщин с физиологическим течением беременности. У беременных с угрозой невынашивания это превышение составило 3,33 ( $P<0,001$ ); 1,59 ( $P<0,05$ ); 1,72 ( $P<0,01$ ) и 1,68 ( $P<0,01$ ) раза, соответственно. Следует сказать, в этой группе беременных уровень ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF в 2 ( $P<0,001$ ); 1,32 ( $P<0,05$ ); 1,31 ( $P<0,05$ ) и 1,44 ( $P>0,05$ ) раза значения беременных без угрозы невынашивания.

**Таблица 1**

Динамика изменения показателей дисфункции эндотелия у беременных, перенесших массивные кровотечения в анамнезе,  $M\pm m$

Группы	ЭТ-1, фмоль/мл	NO, мкмоль/л	Е-селектин, нг/мл	VEGF, пг\мл
Контрольная группа	0,605±0,018	15,77±0,38	28,06±1,13	140,16±1,65
группа сравнения, 18-24 недель беременности				
Без угрозы выкидыша	1,00±0,09 <sup>а</sup>	18,99±0,91	37,05±1,38 <sup>а</sup>	163,49±6,85 <sup>а</sup>
Угроза невынашивания	2,00±0,21 <sup>а,б</sup>	25,05±1,19 <sup>а</sup>	48,40±0,74 <sup>а</sup>	236,13±4,10 <sup>а,б</sup>
всего, n=53	1,40±0,15 <sup>а</sup>	21,41±1,09 <sup>а</sup>	41,59±1,62 <sup>а</sup>	192,54±11,50 <sup>а</sup>
группа сравнения, 37-39 недель беременности				
Без преэклампсии	1,28±0,22 <sup>а</sup>	22,18±2,58 <sup>а</sup>	38,56±2,38 <sup>а</sup>	176,34±10,81 <sup>а</sup>
преэклампсия	2,24±0,24 <sup>а,б</sup>	25,76±2,58 <sup>а</sup>	51,96±2,86 <sup>а,б</sup>	280,84±28,55 <sup>а,б</sup>
всего, n=20	1,85±0,19 <sup>а</sup>	24,33±1,58 <sup>а</sup>	46,60±2,44 <sup>а</sup>	239,04±20,94 <sup>а</sup>

Примечание: а – различия между показателями основной и контрольной групп достоверны ( $P<0,05$ ), б – различия между показателями в подгруппах с угрозой и без угрозы, а также с преэклампсией и без преэклампсии достоверны ( $P<0,05$ ).

Следовательно, показатели дисфункции эндотелии более выражено возрастали у беременных с риском невынашивания. Анализируя полученные результаты, надо сказать, что все исследуемые нами показатели играют важную роль в развитии дисфункции эндотелия и взаимосвязаны между собой. Так, в наших исследованиях было показано резкое увеличение

фактора роста сосудов в 1,68 ( $P<0,01$ ) раза относительно значений группы женщин с физиологическим течением беременности. В этих условиях развивается фетоплацентарная недостаточность и гипоксия, способствующие активации роста сосудов, в которой эндотелий принимает активное участие. В стабильном состоянии эндотелиоциты не пролиферируют. Под воздействием ангиогенных факторов роста и цитокинов происходит активация пролиферации эндотелиоцитов, которая завершается их дифференцировкой и дальнейшим созреванием сосуда или его ремоделированием, после чего вновь сформулированный сосуд переходит в стабильное состояние. Анализируемая нами вторая молекула, NO - оказывает разнообразные гомеостатические воздействия как активатор растворимой гуанилатциклазы, одним из которых является участие в ангиогенезе и регулятором сокращения гладкой мускулатуры и сосудистого эндотелия, участвует в ангиогенезе. Последняя его функция связана повышением проницаемости эндотелия, необходимо для выхода белков плазмы крови (фибриногена), что приводит к образованию фибриновой основы для последующей миграции эндотелиоцитов. Видимо, поэтому мы наблюдали увеличение оксида азота в 1,59 ( $P<0,01$ ) раза у беременных с угрозой невынашивания, перенесших в анамнезе массивные кровотечения. Следует также сказать, что вазодилататорное действие оксида азота направлено против вазоконстрикторного действия эндотелинов. Однако в наших исследованиях уровень ЭТ-1 возрос более, чем в 3 ( $P<0,001$ ) раза, тогда как уровень оксида азота только в 1,59 ( $P<0,01$ ) раза, что явно недостаточно для ликвидации вазоконстрикции. Следует сказать, что в механизме миграции эндотелиоцитов большое значение играет активация экспрессии эндотелиальных молекул адгезии, в частности Е-селектина. Е-селектин экспрессируется эндотелиальными клетками и участвует в остановке нейтрофилов (первая стадия миграции). Он служит хемотаксическим сигналом для нейтрофилов и дополнительно активирует  $\beta 2$ -интегрины, что приводит к усилению миграции клеток, содержащих эти интегрины, поэтому мы наблюдали его повышение в 1,72 ( $P<0,01$ ) раза относительно значений группы женщин с физиологическим течением беременности. Процесс ангиогенеза является необходимым для длительной адаптации тканей в условиях повреждения.

В последующие сроки у женщин с сохраненной беременностью (37-39 недель), перенесших в анамнезе массивные кровотечения, сохранялись высокие значения показателей дисфункции эндотелия. Так, у всех 20 обследованных женщин в сыворотке крови уровень ЭТ-1 статистически значимо возрос в 1,32 ( $P<0,05$ ) раза относительно значений предыдущего срока и был достоверно выше в 3,1 ( $P<0,001$ ) раза значений беременных с физиологическим течением. Значения оксида азота и Е-селектина сохранялись в пределах значений предыдущего срока исследования, превышая значения контрольной группы беременных в 1,54 ( $P<0,05$ ) и 1,66 ( $P<0,05$ ) раза. В то же время содержание VEGF, также как и уровень ЭТ-1

возрос в 1,24 ( $P>0,05$ ) раза относительно значений предыдущего срока исследования. Данный показатель достоверно превышал значения группы беременных с физиологическим течением в 1,71 ( $P<0,01$ ) раза. Однако, следует сказать о высокой индивидуальной вариабельности изучаемых показателей. В связи с этим мы проанализировали индивидуальные показатели в зависимости от течения настоящей беременности. Так как в этой группе наиболее частой сопутствующей акушерской патологией была преэклампсия, мы группу разделили на 2 подгруппы: без преэклампсии и с преэклампсией.

Проведенные исследования показали, у беременных без признаков преэклампсии на 37-39 недели беременности в сыворотке крови выявлено повышение уровня ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF в 2,13 ( $P<0,05$ ); 1,41 ( $P<0,05$ ); 1,37 ( $P<0,05$ ) и 1,26 ( $P>0,05$ ) раза относительно показателей женщин с физиологическим течением беременности. У беременных с преэклампсией это превышение составило 3,73 ( $P<0,001$ ); 1,63 ( $P<0,01$ ); 1,85 ( $P<0,01$ ) и 2 ( $P<0,001$ ) раза, соответственно. Следует сказать, в этой группе беременных уровень ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF в 1,75 ( $P<0,001$ ); 1,16 ( $P>0,05$ ); 1,35 ( $P<0,05$ ) и 1,59 ( $P>0,05$ ) раза значения беременных без клинических проявлений преэклампсии.

Следовательно, у беременных, перенесших в анамнезе массивные кровотечения, в последующей беременности сохраняются проявления дисфункции эндотелия как в ранние, так и в поздние сроки беременности. Это, на наш взгляд, предрасполагает к риску нарушения микроциркуляции в материнской стороне плаценты, обуславливая развитие невынашивания в ранние сроки или преэклампсии – в более поздние сроки гестации. На наш взгляд, для оценки состояния эндотелия сосудов целесообразно определение уровня ЭТ-1 и VEGF в динамике гестации.

Анализируя полученные данные, можно сказать, что основным механизмом развития преэклампсии является плацентарная недостаточность за счет неадекватного ремоделирования материнской сосудистой сети в межворсинчатом пространстве. Это стимулирует плаценту к высвобождению вазосупрессоров и других растворимых факторов в материнский кровоток в целях активизации материнского организма для создания более эффективного кровообращения плода. Однако, это приводит к системной эндотелиальной дисфункции организм матери и развитию гипертензии, протеинурии, проявлению нарушений функций мозга и других органов и системной у беременных с преэклампсией

На основании полученных результатов мы разработали алгоритм прегравидарной подготовки женщин, перенесших массивные кровотечения. Для оценки эффективности предлагаемой терапии на функционально-метаболические параметры эндотелиоцитов беременных, перенесших массивные кровотечения, они были разделены на 2 группы: получавшие терапию по профилактике осложненного течения беременности (1А группа) и



не получавшие лечение (1Б группа). Исследования проведены в 18-24 и 27-37 недели беременности.

Проведенные исследования показали, что у беременных, перенесших в анамнезе массивные кровотечения и не получавшие прегравидарную профилактику, на 18-24 недели беременности в сыворотке крови уровень ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF статистически значимо были выше в 2,35 ( $P<0,001$ ); 1,54 ( $P<0,05$ ); 1,66 ( $P<0,01$ ) и 1,71 ( $P<0,01$ ) раза относительно значений группы женщин с физиологическим течением беременности. То есть у данной группы беременных была установлена дисфункция эндотелия, что совпадала с клиническим течением беременности. В дальнейшем (на 27-37 недели беременности) уровень ЭТ-1 продолжал возрастать, достоверно превышая показатели предыдущего срока в 1,3 ( $P<0,05$ ) раза. В то же время содержание NO, Е-селектина и VEGF сохранялись в пределах значений предыдущего срока исследования. Следует сказать, что в сыворотке крови данной группы беременных к концу срока гестации уровни ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF превышали значения группы беременных с физиологическим течением в 3,07 ( $P<0,001$ ); 1,54 ( $P<0,01$ ); 1,67 ( $P<0,01$ ) и 1,74 ( $P<0,01$ ) раза, соответственно. Видимо, это было связано с наличием преэклампсии различной степени выраженности в эти сроки исследования.

**Таблица 2**

Влияние терапии на показатели дисфункции эндотелия у беременных, перенесших массивные кровотечения в анамнезе,  $M \pm m$

Группы	ЭТ-1, фмоль/мл	NO, мкмоль/л	Е-селектин, нг/мл	VEGF, пг\мл
Контрольная группа, n=38	0,605±0,018	15,77±0,38	28,06±1,13	140,16±1,65
1Б группа без лечения на 18-24 нед,	1,41±0,085 <sup>а</sup>	24,32±0,83 <sup>а</sup>	46,59±1,37 <sup>а</sup>	239,36±12,37 <sup>а</sup>
1Б группа без лечения на 27-37 нед,	1,84±0,11 <sup>а</sup>	24,33±0,93 <sup>а</sup>	46,78±1,54 <sup>а</sup>	243,30±13,88 <sup>а</sup>
1А после лечения 18-24 нед,	0,846±0,048 <sup>а,б</sup>	15,88±0,34 <sup>б</sup>	28,51±1,04 <sup>б</sup>	154,44±3,37 <sup>б</sup>
1А после лечения 27-37 нед,	0,695±0,031 <sup>а,б</sup>	15,87±0,36 <sup>б</sup>	28,73±1,22 <sup>б</sup>	147,58±1,94 <sup>б</sup>

Примечание; а – различия между показателями основной и контрольной группы достоверны ( $P<0,05$ ), б – различия между показателями леченной и нелеченной групп достоверны ( $P<0,05$ ).

Анализ показателей дисфункции эндотелия у беременных, перенесших в анамнезе массивные кровотечения и получавших прегравидарное лечение,

развития выраженной дисфункции эндотелия нами не было выявлено. Так, лишь уровень достоверно превышал значения контрольной группы беременных с физиологическим течением в 1,4 ( $P<0,05$ ) раза, тогда как показатели NO, Е-селектина и VEGF существенно не отличались от значений контрольной группы женщин. Сравнивая значения показателей леченной и нелеченной группы беременных следует сказать, что проведение лечебных профилактических мероприятий достоверно снизило высокие значения ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF в 1,67 ( $P<0,01$ ); 1,53 ( $P<0,01$ ); 1,63 ( $P<0,01$ ) и 1,55 ( $P<0,01$ ) раза соответственно относительно значениям нелеченной группы беременных. В последующие сроки (27-37 недель гестации) изучаемые показатели продолжали снижаться и приблизились к значениям женщин с физиологическим течением беременности. Они существенно не отличались от значений предыдущего срока. Однако по сравнению с показателями группы беременных, перенесших массивные кровоизлияния в анамнезе и не получавших лечения, были достоверно ниже. Так, уровень ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF в сыворотке крови снизился статистически достоверно в 2,65 ( $P<0,001$ ); 1,53 ( $P<0,01$ ); 1,63 ( $P<0,01$ ) и 1,65 ( $P<0,01$ ) раза соответственно.

**Заключение:** следовательно, проведение прегравидарного лечения и оздоровления беременных, перенесших в анамнезе массивные кровотечения, существенно снижают высокие значения основных показателей дисфункции эндотелия. Это благоприятно сказывается на течении последующей беременности, что совпадает с клиническими показателями.

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. У беременных, перенесших в анамнезе массивные кровотечения, развивается дисфункция эндотелия, проявляющаяся резким увеличением в сыворотке крови уровня эндотелина-1, умеренным повышением содержания оксида азота, Е-селектина и фактора роста сосудов. Выраженность этих изменений возрастала по мере удлинения срока гестации.

2. Динамика изменения показателей дисфункции эндотелия у беременных, перенесших в анамнезе массивные кровотечения в анамнезе, зависела от течения настоящей беременности, более выраженно проявляясь у беременных с угрозой невынашивания на 18-24 недели беременности и с преэклампсией в сроки 27-37 недель гестации. Более показательным является определение эндотелина-1 и фактора роста сосудов.

Проведение лечебно-профилактических мероприятий у беременных, перенесших в анамнезе массивные кровотечения приводит к уменьшению высоких значений эндотелина-1, оксида азота, Е-селектина и фактора роста сосудов в сыворотке крови, коррекции дисфункционального состояния эндотелия, что приводит к снижению осложнений во время беременности и родов.

#### **ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:**

1. Аюпова Ф.М., Каримова Н.Н., Яхяева Ф.О. «Сравнительная оценка состояний женщин, перенесших массивное кровотечение» //Новости

дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2013.-№3-В, - С.13-16.

2. Любченко Н.В. Отдаленные результаты гистерэктомии, произведенной в репродуктивном возрасте и коррекция с помощью ЗГТ.: Дисс... канд. мед. наук. – Москва, 2015 - С. 37.

3. Каюмова Г.М. Саркисова Л.В. Особенности клинического течения преждевременных родов и перинатальные исходы //Сборник материалов первой Бухарской международной конференции студентов-медиков и молодежи. -2019. –С. 262-263.

4. Каримова Н.Н., Ахмедов Ф.К., Азимов Ф.Р., Рустамов М.У., Орипова Ф.Ш. «Клинический анализ историй родов с послеродовым кровотечением с учетом реабилитационных мер»// Тиббиётда янги кун. – Ташкент, 2019.-№1(25). -С.99-103.

5. Piolot A., Nadler F., Jacotot B. L'homocysteine: ses liens avec les maladies cardiovasculaires ischemiques. Rev.Med.Interne. 1996.-v.17.- N.1.-p.34-45.

6. Karimova N.N., Ayupova F.M., Rustamov M.U. "Analysis of childbirth stories with postpartum hemorrhage, taking into account rehabilitation measures and future of reproductive system after massive obstetric bleeding" International //Journal of Pharmaceutical Research, Scopus / Jan-Mar 2019/Vol 11. Issue 1. -P.1690-1695.

#### REFERENCES:

1. 1. Ayupova F.M., Karimova N.N., Yakhyayeva F.O. "Comparative assessment of the condition of women who have undergone massive bleeding" //News of Dermatovenereology and Reproductive Health. - Tashkent, 2013.-No3-V, -P.13-16.

2. Lyubchenko N.V. Long-term results of hysterectomy performed during reproductive age and correction with ZGT.: Diss... cand. med. sciences. - Moscow, 2015. - P. 37.

3. Kayumova G.M. Sarkisova L.V. Features of the clinical course of premature birth and perinatal outcomes //Collection of materials of the first Bukhara International Conference of Medical Students and Youth. - 2019. -P. 262-263.

4. Karimova N.N., Akhmedov F.K., Azimov F.R., Rustamov M.U., Oripova F.Sh. "Clinical analysis of childbirth histories with postpartum hemorrhage, taking into account rehabilitation measures"// Medicine: new day. - Tashkent, 2019.-No1 (25). -P.99-103.

5. Piolot A., Nadler F., Jacotot B. L'homocysteine: ses liens avec les maladies cardiovasculaires ischemiques. Rev.Med.Interne. 1996.-v.17.- N.1.-p.34-45.

6. Karimova N.N., Ayupova F.M., Rustamov M.U. "Analysis of childbirth histories with postpartum hemorrhage, taking into account rehabilitation measures and the future of the reproductive system after massive obstetric bleeding"



International //Journal of Pharmaceutical Research, Scopus / Jan-Mar 2019/Vol 11.  
Issue 1. -P.1690-1695.