

Огляди

УДК 618.2+618.3:618.36:612.13

Г.Л.Громыко, А.О.Шпаков

Некоторые аспекты регуляции кровообращения в плаценте при физиологической и осложненной беременности

Рассмотрены новые данные о формировании плацентарного кровообращения и особенностях его регуляции при физиологической и осложненной беременности. Обсуждаются биохимические механизмы, опосредующие вазодилатацию плодово-плацентарного кровообращения, а также расслабление и сокращение гладких мышц плацентарных сосудов. Отмечается, что нарушение баланса факторов дилатации и констрикции, являющееся следствием повреждения продуцирующих эти факторы эндотелиальных клеток, вызывает спазм миометриальных сосудов, «отграничение» материнского кровотока от фетального и предшествует развитию клинических проявлений плацентарной недостаточности. Приводятся данные об аутоиммунных поражениях трофобласта, лежащих в основе индукции аутоиммунного состояния, называемого преэклампсией.

Введение

Нарушение функции плаценты - одна из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Однако понятие плацентарной недостаточности сегодня еще не имеет определенного клинического содержания, так как морфологические изменения в плаценте отражают не столько характер патофизиологических реакций на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях, сколько компенсаторно-приспособительные реакции в единой функциональной системе мать - плацента - плод [2, 5, 6]. Тем не менее особенностям взаимодействия клеток матери и плода в период плацентации отводится роль одного из пусковых механизмов развития нарушений плодово-плацентарного кровообращения [4] и таких осложнений беременности, как поздний токсикоз и задержка развития плода.

1. *Формирование плацентарного кровообращения.* Важным этапом формирования плацентарного кровообращения при физиологической беременности является инвазия эндovasкулярного трофобласта в проксимальные участки спиральных артерий матки [21, 39]. К началу второго триместра беременности маточные сегменты спиральных артерий, подвергшихся децидуальным изменениям, утрачивают мышечно-эластическую структуру, замещаясь клетками эндovasкулярного трофобласта

и находятся в состоянии реагировать на ва увеличивается объем и ворсинчатое пространство открываются в рий, окружающих перименное функционирование с процессами дилатации син трофобласта, а роцируемый местно PGE татором материнских противление сосудов и новном за счет артерия главным источником ф ные ворсины по мере реторные гормонпродук ландины, компоненты ский фактор, пролакти щие обмен крови, омь к плоду [10, 19, 38, 2. Биохимические ме мышц и дилатацию ных сосудов поддер внутриклеточных месс плацентарных сосудов опосредованно ионами нозитидного обмена - ацилглицерином. Чере альных факторов дил сирующего фактора и дение этих факторов вазоактивными веществ ном II, брадикинином

Известно, что релак вазодилататорного эфф клеточной концентрац вышение $[Ca^{2+}]_{цит}$, пр топлазму из внеклето приводит к сокращени

Снижение $[Ca^{2+}]_{цит}$ посредством прямого каналов кальциевыми дущируемого гормонам ности кальциевого то налы.

Основной механиз агентами (β -адренерги

и находятся в состоянии максимальной дилатации, лишаясь способности реагировать на вазоактивные стимулы. Поэтому в зоне инвазии увеличивается объем и снижается давление крови, омывающей межворсинчатое пространство (МВП). Напротив, те маточные сосуды, которые открываются в МВП, характеризуются сужением выхода артерий, окружающих периферические отделы плацентарной доли. Попеременное функционирование двух типов спиральных артерий сопряжено с процессами дилатации и констрикции терминальных капилляров ворсин трофобласта, а роль регулятора этих процессов выполняет продуцируемый местно PGE₂, служащий констриктором фетальных и дилататором материнских сосудов в каждой плацентарной доле [15]. Сопротивление сосудов плодовой части плаценты поддерживается в основном за счет артерий и артериол промежуточных ворсин, служащих главным источником факторов дилатации, в то время как терминальные ворсины по мере прогрессирования беременности приобретают секреторные гормонпродуцирующие свойства, секретирова в МВП простагландины, компоненты ренин-ангиотензиновой системы, натрийуретический фактор, пролактин и другие вазоактивные вещества, регулирующие обмен крови, омывающей МВП, и поступление ионов и жидкости к плоду [10, 19, 38, 54].

2. *Биохимические механизмы, обеспечивающие релаксацию гладких мышц и дилатацию плацентарных сосудов.* Дилатация плацентарных сосудов поддерживается согласованным функционированием внутриклеточных мессенджерных систем сосудистых клеток маточно-плацентарных сосудов и ворсинчатого трофобласта, действие которых опосредованно ионами кальция, цАМФ, цГМФ, продуктами фосфоинозитидного обмена - инозитол-1,4,5-трифосфата (Ин-1,4,5-Фз) и диацилглицерином. Через эти системы реализуется действие эндотелиальных факторов дилатации (простациклина, эндотелиального релаксирующего фактора и др.) и констрикции (эндотелина). Высвобождение этих факторов происходит в ответ на стимуляцию сосудов вазоактивными веществами, циркулирующими в МВП - ангиотензином II, брадикинином, серотонином, норадреналином и т.д. [11, 22].

Известно, что релаксация гладких мышц сосудов, лежащая в основе вазодилататорного эффекта, осуществляется за счет снижения внутриклеточной концентрации катионов кальция ($[Ca^{2+}]_{цит}$). Наоборот, повышение $[Ca^{2+}]_{цит}$, происходящее в результате его поступления в цитоплазму из внеклеточного пространства и из внутриклеточных депо, приводит к сокращению гладкой мускулатуры.

Снижение $[Ca^{2+}]_{цит}$ в гладких мышцах может осуществляться как посредством прямого блокирования потенциалуправляемых кальциевых каналов кальциевыми антагонистами [40, 44], так и в процессе индуцируемого гормонами и нейротрансммиттерами понижения интенсивности кальциевого тока через рецепторуправляемые кальциевые каналы.

Основной механизм, опосредующий вызываемое гормональными агентами (β -адренергические агонисты, простаглицлин и др.) снижение

ения

центарного кровооб-
зиологической и ос-
ические механизмы,
ого кровообращения,
ц плацентарных со-
торов дилатации и
ния продуцирующих
спазм миомераль-
юка от фетального
й плацентарной не-
мунных поражениях
имунного состояния,

ных причин пери-
нятие плацентарной
го клинического со-
плаценте отражают
на тканевом, кле-
саторно-приспособи-
ие мать - плацента
имодействия клеток
роль одного из пу-
лацентарного крово-
как поздний ток-

Важным этапом
физиологической бе-
фобласта в прокси-
39]. К началу вто-
спиральных артерий,
от мышечно-эласти-
ярного трофобласта

[Ca²⁺]_{цит}], заключается в стимуляции активности фермента аденилатциклазы (АЦ), катализирующего продукцию цАМФ. Непосредственную рецепторнезависимую активацию АЦ также можно осуществить и форсколином. Последний, повышая внутриклеточную концентрацию цАМФ, вызывает релаксацию гладких мышц сосудов и оказывает выраженный вазодилататорный эффект на маточно-плацентарное кровообращение [15].

Другим механизмом, обуславливающим расслабление гладкой мускулатуры сосудов и поддержание их в состоянии компенсаторной дилатации, является повышение уровня другого циклического нуклеотида - цГМФ, осуществляемое ферментом гуанилатциклазой (ГЦ). Этот фермент присутствует в клетке в двух формах - цитозольной (активируемой монооксидами азота (так называемым эндотелиальным релаксирующим фактором) и углерода (NO₂- и NO-содержащими соединениями - нитроглицерином, нитропруссидом и т.д.), и мембранно-связанной, представляющей собой цитоплазматический домен рецептора предсердного натрийуретического фактора, молекула которого пронизывает плазматическую мембрану. В последнем случае активация рецептора агонистом индуцирует ГЦ активность. Повышение уровня цГМФ в гладкомышечных клетках сосудов отрицательно коррелирует с уровнем [Ca²⁺]_{цит}, вызывая подавление рецепторзависимого повышения концентрации катиона [30, 42, 55]. Считается, что Ca²⁺-блокирующие эффекты цГМФ опосредованы цГМФ-зависимой протеинкиназой [12, 42, 56]. В основе действия нитроглицерина на тонус гладкой мускулатуры плацентарных сосудов лежит цГМФ-зависимый механизм. Нитроглицерин, являясь донором NO, вызывает их расслабление и оказывает мощный вазодилататорный эффект на систему маточно-плацентарного кровообращения [25, 26, 41]. В этой связи следует отметить, что в ткани плаценты идентифицирована активность ГЦ [13, 23].

Действие большинства агентов, вызывающих повышение [Ca²⁺]_{цит}, опосредуется стимуляцией фосфолипазы С, осуществляющей гидролиз фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата [1]. Получающийся в результате этой реакции Ин-1,4,5-Ф₃ активирует в гладкомышечных клетках Ca²⁺-транспортирующие каналы [16], причем этот процесс не ингибируется классическими блокаторами Ca²⁺-каналов - верапамилом, нифедипином и нитрендипином, но подавляется циннаризином и флунаризином [46, 47]. В эндотелиальных клетках обнаружена активация Ca²⁺-каналов другим продуктом фосфоинозитидного обмена - инозитол-1,3,4,5-тетрафосфатом (Ин-1,3,4,5-Ф₄) [27]. Эндотелин, вырабатываемый клетками эндотелия кровеносных сосудов, осуществляет свой вазоконстрикторный эффект через активацию фосфоинозитидного метаболизма [48]. В то же время релаксация гладких мышц сосудов, вызываемая повышением внутриклеточного уровня цАМФ активаторами АЦ, связана с блокированием индуцированного агонистами фосфоинозитидного обмена. Предполагается, что ингибирование активности фосфолипазы С и соответственно всего фосфоинозитидного каскада про-

исходит в результате [32]. Нитропруссид и другие, повышающие уро- обмен в гладких мышцах соавт. [1] показали, что имеют индуцированный эффект на повышение [Ca²⁺]_{цит}.

Таким образом, формируя несколько сигналов на цитозольную конечность гладкомышечных клеток, обеспечивая нормальное кровообращение.

3. Патология плацентарного кровообращения плаценты [1] кровотока в матке в матери, в связи с повреждениями в стенке сосудов оттока в случае длительной беременности, а также и сосудов ворсинчатого предпятствовать развитию патологий матки и нарушению сосудов, приводя к обструкции поверхности миометрия. (преимущественно маточные), претерпевают деформации плацентарными [29], замедляется ее отток.

Длительный застой в МВП у матери. Длительная гипоксия эндотелия маточных плацентарных сосудов, вызывающих прерывание беременности, фактор роста фибробластов, наиболее чувствительны спиральные артерии, нарушение которых на плодных мембранах катехол-медиаторов нарушают функции плаценты, развиваются АТФ и ГТФ к трофическим перфузионной способности трофобласта компенсировать плодовой части плацентарной сети и обеспечить нормальное кровообращение.

овышение $[Ca^{2+}]_{цит}$,
ствляющей гидролиз
дийся в результате
омышечных клетках
процесс не ингиби-
верапамилом, нифе-
ризином и флунари-
наружена активация
обмена - инозитол-
гелин, вырабатывае-
ществляет свой ва-
нозитидного метабо-
мышц сосудов, вы-
АМФ активаторами
истами фосфоинози-
ие активности фос-
идного каскада про-

3. *Патология плацентарного кровообращения.* Патология маточно-плацентарного кровообращения развивается вследствие нарушения формирования плаценты [17]. К нарушению могут приводить изменения кровотока в матке в связи с ее гипоперфузией при гипотензии у матери, в связи с повышением сопротивления и структурными изменениями в стенке сосудов при гипертензии или затруднением венозного оттока в случае длительных сокращений матки при угрозе прерывания беременности, а также в связи с патологическими изменениями стромы и сосудов ворсинчатого трофобласта [5, 6]. Указанные факторы могут препятствовать развитию децидуальных изменений в спиральных артериях матки и нарушать процессы инвазии трофобласта в маточные сосуды, приводя к обширным разрастаниям хориальной ткани по поверхности миометрия. При этом меньшее число спиральных артерий (преимущественно мелкие артериолы, лишенные эластических структур), претерпевают децидуальные изменения и становятся маточно-плацентарными [29], значительно снижается приток крови в МВП, замедляется ее отток. Снижение объемной скорости кровотока и венозный застой в МВП ухудшает газообмен между кровью матери и плода. Длительная гипоксия оказывает повреждающее действие на целостность эндотелия материнских и плодовых сосудов, вовлеченных в плацентарное кровообращение, где возрастает число рецепторов, связывающих прессорные медиаторы (ангиотензин II, серотонин, норадреналин, фактор роста фибробластов и др.). Сосуды плаценты и пуповины наиболее чувствительны к действию ангиотензина II, в то время как спиральные артерии - к действию норадреналина и серотонина, влияние которых на плод ограничивается активностью плацентарных ферментов катехол-метилтрансферазы и моноаминоксидазы. Под влиянием медиаторов нарушаются сократительные свойства сосудов плодовой части плаценты, развивается гипертрофия ворсин, снижается поступление АТФ и ГТФ к трофобласту. В ответ на длительный дисбаланс между перфузионной способностью сосудов и метаболической потребностью трофобласта компенсаторно происходит усиленная васкуляризация плодовой части плаценты [7, 34], что увеличивает площадь капиллярной сети и объем МВП. Центральную роль в развитии коллатерального кровообращения и поддержании на некоторое время окси-

генации плода, играет эндотелиальный релаксирующий фактор, продуцируемый трофобластом [35]. Механизм действия последнего заключается в цГМФ-опосредуемом ингибировании рецепторзависимых Ca^{2+} -каналов, приводящем к снижению $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{цит}}$ и релаксации гладких мышц.

В процессе инвазии в маточные сосуды при развитии плацентарной недостаточности фосфолипиды клеточных мембран трофобласта высвобождают биологически активные вещества, которые активируют сосудистые клетки матери - нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты и тромбоциты, участвующие в агрегации спиральных артерий в местах их взаимодействия с цитотрофобластом [9].

4. *Ключевая роль эндотелина в обеспечении баланса факторов дилатации и констрикции плацентарных сосудов.* В условиях продолжающейся гипоксии эластаза, высвобождаемая из активированных нейтрофилов, повреждает целостность эндотелия [20], а прессорные медиаторы, высвобождаемые из тромбоцитов при их агрегации и адгезии к сосудистой стенке, усиливают приток катионов кальция в ГМК сосудов, активируя тем самым Ca^{2+} -зависимые сигнальные пути, что приводит к стимуляции фосфоинозитидного обмена. Наблюдается увеличение продукции эндотелина, который действует как Ca^{2+} -мобилизующий агент, оказывая мощное сосудосуживающее действие на гладкую мускулатуру сосудов материнской части плаценты и супрессируя эффекты вазодилаторов на плодовоплацентарную кровеносную систему [37]. Эндотелин, продуцируемый эндотелием, действует как локальный гормон и является наиболее мощным эндогенным вазоконстриктором, в 30 раз превышающим по действию на фетальные сосуды ангиотензин II [50].

Индукцируемое эндотелином повышение уровня $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{цит}}$ достигается за счет высвобождения Ca^{2+} из внутриклеточных депо, опосредуемого продуктами гидролиза фосфоинозитидов фосфолипазой С - ИН-1,4,5-Ф₃ и, возможно, ИН-1,3,4,5-Ф₄ посредством открытия нескольких типов кальциевых каналов, в частности L-типа [24, 28, 31, 33, 48, 51]. В то же время, эндотелин запускает ряд механизмов, направленных на компенсацию повышения $[\text{Ca}^{2+}]$. Так, второй продукт гидролиза фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата - диацилглицерин активирует протеинкиназу С, которая блокирует повышение уровня кальция, индуцируемое ИН-1,4,5-Ф₃. Кроме этого, в гладких мышцах эндотелин активирует фосфолипазу А₂ [43, 45], стимулирующую высвобождение арахидоновой кислоты из фосфатидилхолина и фосфатидилинозитола. Арахидоновая кислота дает начало двум вазодилаторным простагландинам - простациклину (PGI₂) и PGE₂ (метаболиты арахидоновой кислоты, вызывающие вазоконстрикцию - тромбоксан (TxA₂ и PGF_{2α} образуются в существенно меньших количествах) [52]. В дополнение к этому, стимуляция эндотелином фосфолипазы С активирует ГЦ, что связывают со стимуляцией продукции монооксида азота [56]. Однако нам представляется, что в условиях гипоксии и повреждения эндотелиальных клеток, когда эндогенный синтез NO снижен, роль вазоди-

лататора, действующего на себя эндогенный моного, как известно, являющихся жирных кислот, уровнем арахидоновой кислоты.

Одной из причин плохого баланса между гладкомышечную мускулатуру и индуцируемыми им ограничением его сосудодилатацию маточно-плацентарной.

Таким образом, несмотря на наличие двух вазодилаторов в патологических условиях, что выражается в нарушении баланса между вазодилатацией и констрикцией в плодово-плацентарных сосудах миометриальных сосудов фетального [29, 53]. Патологические и структурные изменения предшествуют развитию недостаточности и связанны с нарушениями и отставаниями в развитии.

5. *Аутоиммунная природа осложнений беременности.* В качестве осложнений важная роль в организме матери и плода иммунитет рассматривается в познании и аутоиммунной регуляции генетических нарушений толерантности к собственным аутоантигенам, гистосовместимости (HLA) и также системе комплемента, а также системе комплемента аутоиммунными заболеваниями гиперэстрогемии.

Механизм развития аутоиммунной патологии В-лимфоцитов и гиперэстрогемии в результате нарушения регуляции системных аутоантител с участием клеток и тканей, а также исходит комплемент и развивается клеточная элиминация иммунных клеток при несостоятельности в эстрогенах.

ющий фактор, проду-
последнего заключа-
орзависимых Ca^{2+} -ка-
релаксации гладких

звитии плацентарной
трофобласта высво-
ые активируют сосу-
фоциты и тромбоци-
й в местах их взаи-

анса факторов дила-
условиях продолжа-
активированных нейт-
а прессорные меди-
агрегации и адгезии
кальция в ГМК со-
гнальные пути, что
а. Наблюдается уве-
как Ca^{2+} -мобилизу-
действие на гладкую
и супрессируя эф-
кровеносную систему
твует как локальный
вазоконстриктором,
ые сосуды ангиотен-

$[Ca^{2+}]_{цит}$ достигается
депо, опосредуемого
зой С - ИН-1,4,5-ФЗ
я нескольких типов
31, 33, 48, 51]. В
ов, направленных на
дукт гидролиза фос-
активирует протеин-
кальция, индуцируе-
к эндотелин активи-
ысвобождение арахидо-
идилинозитола. Арахидо-
рным простагланди-
а арахидоновой кис-
(TxA_2 и $PGF_{2\alpha}$ об-
2]. В дополнение к
активирует ГЦ, что
азота [56]. Однако
повреждения эндоте-
нижен, роль вазоди-

лататора, действующего через цГМФ-зависимый механизм, может взять на себя эндогенный монооксид углерода, основным источником которого, как известно, являются продукты перекисления ненасыщенных жирных кислот, уровень которых в частности сопряжен с метаболизмом арахидоновой кислоты [36].

Одной из причин плацентарной недостаточности может быть нарушение баланса между вазоконстрикторным действием эндотелина на гладкомышечную мускулатуру кровеносных сосудов, с одной стороны, и индуцируемыми им компенсаторными реакциями, направленными на ограничение его сосудосуживающего эффекта и опосредующими вазодилатацию маточно-плацентарного кровообращения, с другой.

Таким образом, несмотря на то, что эндотелин увеличивает продукцию двух вазодилаторов - простациклина и монооксида азота, в условиях патологии эти биосинтетические пути могут быть редуцированы, что выражается в нарушении баланса между факторами дилатации и констрикции в плодово-плацентарном кровотоке, приводит к спазму миометриальных сосудов и «отграничению» материнского кровотока от фетального [29, 53]. Происходящие в процессе плацентации биохимические и структурные изменения материнских и плодовых сосудов предшествуют развитию клинических проявлений плацентарной недостаточности и связанных с ней гипертензивных осложнений беременности и отставания внутриматочного развития плода.

5. Аутоиммунная природа тяжелых форм гипертензивных осложнений беременности. В качестве пускового механизма развития указанных осложнений важная роль отводится активации аутоиммунных реакций в организме матери и аутоиммунному поражению трофобласта. Аутоиммунитет рассматривается как пограничный процесс между самораспознаванием и аутоиммунной патологией, при которой нарушения иммунной регуляции генетически детерминированы [3]. Основная роль в нарушении толерантности организма и потере способности распознавать собственные аутоантигены принадлежит антигенам главного комплекса гистосовместимости (HLA), в первую очередь аллелям DR, DP и DQ, а также системе комплемента. Преимущественная поражаемость женщин аутоиммунными заболеваниями свидетельствует о стимулирующей роли гиперэстрогемии на развитие аутоиммунитета.

Механизм развития аутоиммунных заболеваний связан с активацией В-лимфоцитов и гиперпродукцией аутоантител различной специфичности в результате дисбаланса в системе Т-лимфоцитов и нарушения регуляции системы комплемента. При взаимодействии циркулирующих аутоантител с антигенами, фиксированными на поверхности клеток и тканей, а также с рецепторами клеточных мембран происходит комплементфиксирующая реакция аутоантител с антигеном и развивается клеточно-опосредованная цитотоксичность. Замедление элиминации иммунных комплексов из циркуляторного русла происходит при несостоятельности в системе макрофагов и под воздействием эстрогенов.

Генетическая природа тяжелых гипертензивных осложнений беременности в сочетании с задержкой развития плода доказана рядом авторов [8, 14]. Преэклампсия - аутоиммунное состояние, связанное с выработкой аутоантител, антител к антигенам трофобласта, скоплением иммунных комплексов и комплемента в области контактов трофобласта с миометрием. Выработка аутоантител и реактивных Т-лимфоцитов (Т-хелперов и Т-киллеров) нарушает супрессорную функцию иммунокомпетентных клеток матери, вовлеченных в контакт с цитотрофобластом. Иммунологическая активация в зоне имплантации нарушает процессы инвазии трофобласта в стенку спиральных сосудов и снижает число маточно-плацентарных артерий. Авторы работы [18] показали, что в случаях задержки развития плода, независимо от присоединения симптомов преэклампсии в кровотоке беременных женщин с высокой частотой (82-100 %) определяются аутоантитела к фосфолипидам, в основном к фосфатидилглицерину и фосфатидилинозитолу. Продукция этих аутоантител ассоциируется с развитием «антифосфолипидного синдрома» (АФЛС) с широким спектром неврологических, тромботических и коагуляционных осложнений [4]. АФЛС традиционно рассматривался в связи с системной волчанкой, однако в настоящее время выявлен АФЛС без сочетания с какими-либо заболеваниями, при котором выделены антитела, реагирующие с отрицательно заряженными фосфолипидами, а при взаимодействии с активированными эндотелиальными клетками способны вызывать их повреждение.

Очевидно необходимы систематические исследования по выявлению комплекса клиничко-иммунохимических изменений, характерных для аутоиммунных нарушений при гипертензивных осложнениях беременности и задержке развития плода. Особый интерес представляет исследование спектра иммунных и аутоиммунных изменений в маточно-плацентарном кровотоке: содержание аутоантител к мембранным фосфолипидам (в особенности фактора активации тромбоцитов) и продукции цитокинов. Исследование роли локальных иммунологических реакций и их взаимосвязи с системными аутоиммунными нарушениями существенно расширит рамки перинатологии.

G.L.Gromyko, A.O.Shpakov

SOME ASPECTS OF PLACENTAL BLOOD FLOW REGULATION IN NORMAL AND COMPLICATE PREGNANCY

New data about the development of placental circulation and the features of its regulation in normal and complicate pregnancy are considered in present review. Biochemical mechanisms leading to the dilatation of umbilical-placental circulation as well as the relaxation and contraction of placental vessels smooth muscles are discussed. It is shown that the disturbance of the balance between dilatation and constriction factors being the results of injury of endothelial cells causes the spasm of uterine vessels, «delimiting» of maternal circulation from fetal one and precedes a clinical manifestations of placental insufficiency. The data

about the trophoblast and autoimmune state of or

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Авдонин П.В., Ткачук В.А. - 288 с.
2. Гармашева Н.Л., Константиновского развития человека
3. Насонова В.А., Астапенко - 592 с.
4. Насонова В.А., Иванова нейроиммунологии // Вестник
5. Савельева Г.М., Федорова - 19
6. Федорова М.В., Калашник - 1986. - 256 с.
7. Adair T.H., Gay W.J., Mc metabolic hypothesis // Am
8. Association between suscep 1989. - 2. - P. 1063-1065.
9. Bonney R.C., Franks S. T Clin. Endocr. Metabol. - 19
10. Christos G., Hatjis A., B guanylate cyclase activities Med. - 1989. - 17. - P. 25
11. Crude N.M. Role of nitric Lancet. - 1990. - 336. - P.
12. Cornwell T.L., Lincoln T.M muscle cells. Reduction of GMP-dependent protein kin
13. Clyman R., Sandler J., M adenosine 3',5'-monophosph 55. - P. 1020-1025.
14. Chesley L.C., Cooper D.W. of preeclampsia and eclamps 1986. - 93. - P. 898-908.
15. Daly J. Forskolin, adenylat Prot. Phosphorylat. Res. -
16. Ehrlich B., Watras J. In sarcoplasmic reticulum // N
17. Elder M. Is preeclampsia p
18. El-Roeiy A., Myers S.A., C growth retardation in hype 164. - P. 1253-1261.
19. Ferraris P., Quorso P., Gaz in women with high risk P. 1321-1326.
20. Greer I.A., Haddad M.A hypertension // Brit. J. Obs
21. Hustin J. Anatomical studie // Placental vascularization
22. Hartikainen-Sorri A.-H. E P. 619.
23. Hatjis C.G., Bottoms J.D cyclase activities in placen 1989. - 17. - P. 25-31.
24. Highsmith T.F., Pang mechanisms of action in v P. S36-S44.
25. Ignarro L.J. Biological act released from artery and v

осложнений беремен-
казана рядом авторов
связанное с выработ-
ста, скоплением им-
онтактов трофобласта
х Т-лимфоцитов (Т-
функцию иммуноком-
с цитотрофобластом.
и нарушает процессы
ов и снижает число
18] показали, что в
присоединения сим-
ншин с высокой ча-
фосфолипидам, в ос-
юзитолу. Продукция
фосфолипидного син-
жих, тромботических
онно рассматривался
ящее время выявлен
и, при котором вы-
яженными фосфоли-
ми эндотелиальными

ания по выявлению
, характерных для
ложнениях беремен-
с представляет ис-
менений в маточно-
к мембранным фос-
боцитов) и продук-
унологических реак-
ии нарушениями су-

ion and the features
y are considered in
o the dilatation of
tion and contraction
t is shown that the
constriction factors
auses the spasm of
from fetal one and
efficiency. The data

about the trophoblast autoimmune affection that underly to induction of autoimmune state of oreclampsia are described.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдонин П.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. - М.: Наука, 1994. - 288 с.
2. Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н. Патофизиологические основы охраны внутриутробного развития человека. - Л.: Медицина, 1985. - 159 с.
3. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. - М.: Медицина, 1989. - 592 с.
4. Насонова В.А., Иванова М.Н., Калашникова Е.А., Насонов Е.Л. Актуальные проблемы нейрои иммунологии // Вестн. РАМН. - 1994. - 1. - С. 4-7.
5. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. - М.: Медицина, 1991. - 276 с.
6. Федорова М.В., Калашникова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. - М.: Медицина, 1986. - 256 с.
7. Adair T.H., Gay W.J., Montani J.-P. Growth regulation of the vascular system: evidence for metabolic hypothesis // Amer. J. Physiol. - 1990. - 259. - P. R393-R404.
8. Association between susceptibility to preeclampsia with in families and HLA DR-4 // Lancet. - 1989. - 2. - P. 1063-1065.
9. Bonney R.C., Franks S. The endocrinology of implantation and early pregnancy // Bailliere's Clin. Endocr. Metabol. - 1990. - 4. - P. 207-231.
10. Christos G., Hatjis A., Bottoms J.D. Atrial natriuretic peptide and sodium azide dependent guanylate cyclase activities in placentas from normal and severely toxemic patients // J. Perinatal. Med. - 1989. - 17. - P. 25-33.
11. Crude N.M. Role of nitric oxide in maintenance of low fetal vascular resistance in placenta // Lancet. - 1990. - 336. - P. 1589-1590.
12. Cornwell T.L., Lincoln T.M. Regulation of intracellular Ca^{2+} levels in cultured vascular smooth muscle cells. Reduction of Ca^{2+} by atriopeptin and 8-bromo-cyclic GMP is mediated by cyclic GMP-dependent protein kinase // J. Biol. Chem. - 1989. - 264. - P. 1146-1155.
13. Clyman R., Sandler J., Manganiello V., Vaughan M. Guanosine 3',5'-monophosphate and adenosine 3',5'-monophosphate content of human umbilical artery // J. Clin. Invest. - 1975. - 55. - P. 1020-1025.
14. Chesley L.C., Cooper D.W. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendas of eclamptic women // Br. J. Obst. Gynecol. - 1986. - 93. - P. 898-908.
15. Daly J. Forskolin, adenylate cyclase, and cell physiology: an overview // Adv. Cyclic Nucleot. Prot. Phosphorylat. Res. - 1984. - 17. - P. 233-251.
16. Ehrlich B., Watras J. Inositol 1,4,5-triphosphate activates a channel from smooth muscle sarcoplasmic reticulum // Nature. - 1988. - 336. - P. 383-386.
17. Elder M. Is preeclampsia preventable? // Annu. Med. - 1991. - 23. - P. 671-673.
18. El-Roeiy A., Myers S.A., Gleicher N. The relationship between autoantibodies and intrauterine growth retardation in hypertensive disorders of pregnancy // Amer. J. Obst. Gynecol. - 1991. - 164. - P. 1253-1261.
19. Ferraris P., Quorso P., Gazzano G. et al. Plasma active and inactive renin and fetal complications in women with high risk pregnancies // Can. J. Physiol. and Pharmacol. - 1991. - 69. - P. 1321-1326.
20. Greer I.A., Haddad M.G., Dawes J. et al. Neutrophil activation in pregnancy-induced hypertension // Brit. J. Obst. Gynecol. - 1989. - 96. - P. 978-982.
21. Hustin J. Anatomical studies of the utero-placental vascularization in the first trimester pregnancy // Placental vascularization and blood flow. - New-York; London. - 1988. - P. 49-60.
22. Hartikainen-Sorri A.-H. Endothelin in umbilical artery vasospasm // Lancet. - 1991. - 337. - P. 619.
23. Hatjis C.G., Bottoms J.D. Atrial natriuretic peptide and sodium azide dependent guanylate cyclase activities in placentas from normal and severely toxemic patients // J. Perinat. Med. - 1989. - 17. - P. 25-31.
24. Highsmith T.F., Pang D.C., Rappoport R.M. Endothelial cell-derived vasoconstrictors: mechanisms of action in vascular smooth muscle // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1989. - 13. - P. S36-S44.
25. Ignarro L.J. Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein // Circulat. Res. - 1989. - 65. - P. 1-21.

26. Ignarro L.J., Kadowitz P. The pharmacological and physiological role of cyclic GMP in vascular smooth muscle relaxation // *Annu. Rev. Pharmacol. and Toxicol.* - 1985. - 25. - P. 171-191.
27. Irvine R.F., Moor R.M. Micro-injection of inositol 1,3,4,5-tetrakisphosphate activates sea urchin eggs by a mechanism dependent on external calcium // *Biochem. J.* - 1986. - 240. - P. 917-920.
28. Inoue Y., Oike M., Nakao K. et al. Endothelium augments unitary calcium channel currents on the smooth muscle cell membrane of guinea-pig portal vein // *J. Physiol. (London)*. - 1990. - 423. - P. 171-191.
29. Khong T.J., DeWolf F., Robertson W.B., Broseus I.A. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestation age infants // *Brit. J. Obstet. and Gynecol.* - 1986. - 93. - P. 1049-1059.
30. Kai H., Kanaide H., Matsumoto T., Nakamura M. 8-Bromoguanosine 3',5'-cyclic monophosphate decreases intracellular free calcium concentrations in cultured vascular smooth muscle cells from rat aorta // *FEBS Lett.* - 1987. - 221. - P. 284-288.
31. Kreye V.A., Hoffman F., Villhauer I. Mode of action of nitrates at the cellular level // *Ztschr. Kardiol.* - 1986. - Suppl. 3. - P. 16-19.
32. Lapetina E.G. The signal transduction induced by thrombin in human platelets // *FEBS Lett.* - 1990. - 268. - P. 400-404.
33. Le Monnier de Gouvillat A.-C., Lippman H.L., Cervero I. et al. Endothelin- a new family of endothelium-derived peptides with widespread biological properties // *Life Sci.* - 1989. - 45. - P. 1499-1513.
34. Maguire M.N. Effects of some autotoxins and humoral agents on human feto-placental vascular resistance: candidates for local regulation of feto-placental blood flow // *Placental vascularization and blood flow.* - New-York; London. - 1988. - P. 203-214.
35. Myatt L. The role of endothelium-derived vasodilators in fetal-placental circulation in humans // *Clin. Exp. Hypert.* - 1991. - 10. - P. 203.
36. Marks G.S., Brien J.F., Nakatsu K., McLaughlin B.E. Does carbon monoxide have a physiological function? // *Trends in Pharm. Sci.* - 1991. - 12. - P. 185-188.
37. Nakamura T. Immunoreactive endothelin concentration in maternal and fetal blood // *Life Sci.* - 1990. - 46. - P. 1045-1050.
38. Ogren L. Prolactins of pregnancy and their cellular source // *Int. Rev. Cytol.* - 1988. - 112. - P. 1-65.
39. Pijnenborg K. Establishment of utero-placental circulation // *Reprod., nutr., develop.* - 1988. - 28. - P. 1581-1586.
40. Porzig H. Pharmacological modulation of voltage-dependent calcium channels in intact cells // *Rev. Physiol., Biochem. and Pharmacol.* - 1990. - 114. - P. 209-262.
41. Paulick R.P., Meyers L.R., Rudolph A.M. Vascular responses of umbilical-placental circulation to vasodilators in fetal lambs // *Amer. J. Physiol.* - 1991. - 261. - P. H9-H14.
42. Rashatwar S.S., Cornwell T.L., Lincoln T.M. Effects of 8-BromoGMP on Ca^{2+} levels in vascular smooth muscle cells: possible regulation of Ca^{2+} -ATPase by cGMP-dependent protein kinase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1987. - 84. - P. 5685-5689.
43. Reynolds E.E., Mok L.L., Kurokawa S. Phorbol ester dissociates endothelin-stimulated phosphoinositide hydrolysis and arachidonic acid release in vascular smooth muscle cells // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* - 1989. - 160. - P. 868-873.
44. Reuter H. A variety of calcium channels // *Nature.* - 1985. - 316. - P. 391.
45. Resink T.J., Scott-Burden T., Buhler F.R. Activation of phospholipase A₂ by endothelin in cultured vascular smooth muscle cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1989. - 158. - P. 279-286.
46. Seiler S.M., Arnold A.J., Stanton H.C. Inhibitors of inositol triphosphate-induced Ca^{2+} -release from isolated platelet membrane vesicles // *Biochem. Pharmacol.* - 1987. - 36. - P. 3331-3337.
47. Shah J., Pant H.C. Potassium-channel blockers inhibit inositol triphosphate-induced calcium release in the microsomal fractions isolated from the rat brain // *Biochem.* - 1988. - 250. - P. 617-620.
48. Simonson M.S., Dunn M.J. Cellular signaling by peptides of the endothelin gene family // *FASEB J.* - 1990. - 4. - P. 2989-3000.
49. Schultz K.D., Schultz K., Schultz G. Sodium nitroprusside and other smooth muscle-relaxants increase cyclic GMP levels in rat ductus deferens // *Nature.* - 1977. - 265. - P. 750-751.
50. Saida K., Mitsui J., Ishida N. A novel peptide, vasoactive intestinal constrictor of a new (endothelin) peptide family // *J. Biol. Chem.* - 1989. - 264. - P. 14613-14616.
51. Silberg S.D., Poder T.C., Lacerda A.E. Endothelin increases single-channel calcium currents in coronary arterial smooth muscle cells // *FEBS Lett.* - 1989. - 247. - P. 68-72.

52. Simonson M.S., Dunn M.J. and potentiates β -adrenergic P. 790-797.
53. Taylor R.N. Women with normal pregnancies // *J. Clin. Invest.* - 1986. - 77. - P. 1049-1059.
54. Woods L. Importance of pressure // *Amer. J. Physiol.* - 1986. - 251. - P. 1049-1059.
55. Winquist R.J. Possible mechanism // *Fed. Proc.* - 1986. - 45. - P. 1049-1059.
56. Waldman S.A., Murad F. - P. 163-196.

Ин-т акушерства и гинекологии
Ин-т эволюц. физиологии и
Санкт-Петербург

ical role of cyclic GMP in
and Toxicol. - 1985. - 25.

rakisphosphate activates sea
Biochem. J. - 1986. - 240. -

calcium channel currents on
Physiol. (London). - 1990. -

maternal vascular response to
ullfor-gestation age infants //

Bromoguanosine 3',5'-cyclic
in cultured vascular smooth
288.

the cellular level // Ztschr.

an platelets // FEBS Lett. -

Endothelin- a new family of
// Life Sci. - 1989. - 45. -

uman fetoplacental vascular
// Placental vascularization

icental circulation in humans

carbon monoxide have a
185-188.

and fetal blood // Life Sci.

Rev. Cytol. - 1988. - 112. -

d., nutr., develop. - 1988. -

n channels in intact cells //

mbilical-placental circulation
P. H9-H14.

P on Ca^{2+} levels in vascular
dependent protein kinase //

ciates endothelin-stimulated
lar smooth muscle cells //

- P. 391.

lipase A2 by endothelin in
Commun. - 1989. - 158. -

phate-induced Ca^{2+} -release
987. - 36. - P. 3331-3337.

phosphate-induced calcium
Biochem. - 1988. - 250. -

endothelin gene family //

er smooth muscle-relaxants
- 265. - P. 750-751.

itinal constrictor of a new
513-14616.

channel calcium currents in
- P. 68-72.

журн. 1997. Т. 43, № 5-6

52. Simonson M.S., Dunn M.J. Endothelin-1 stimulates contraction of rat glomerular mesangial cells and potentiates β -adrenergic-mediated cAMP accumulation // J.Clin. Invest. - 1990. - 85. - P. 790-797.
53. Taylor R.N. Women with preeclampsia have higher plasma endothelin levels than women with normal pregnancies // J.Clin. Endocrinol. Metabol. - 1990. - 71. - P. 1675-1677.
54. Woods L. Importance of prostaglandins in hypertension during reduced uteroplacental perfusion pressure // Amer. J. Physiol. - 1989. - 257. - Pt. 2. - P. R1558-R1561.
55. Winquist R.J. Possible mechanisms underlying the vasorelaxant response to atrial natriuretic factor // Fed. Proc. - 1986. - 45. - P. 2371-2375.
56. Waldman S.A., Murad F. Cyclic GMP synthesis and function // Pharmacol. Rev. - 1987. - 39. - P. 163-196.

Ин-т акушерства и гинекологии им. Д.И.Отто РАМН;

Ин-т эволюц. физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН,
Санкт-Петербург

Материал поступил
в редакцию 09.03.95