

ЕТИОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ВТОРИННОЇ МЕТАБОЛІЧНОЇ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Прогрес у репродуктології безумовно пов'язаний із розробкою нових медичних технологій, які базуються на встановленні фундаментальних механізмів патогенезу. Вивчення впливу ксенобіотиків на стан репродуктивних функцій людини є одним із найбільш актуальних напрямків сучасної медицини. Результати досліджень свідчать про високий ступінь ризику порушення репродуктивних функцій під впливом іонізуючого випромінювання, солей важких металів, гербіцидів, поліциклічних сполук вуглецю, а також внаслідок споживання тютюну та алкоголю. Разом із тим, надходження ксенобіотиків до організму більшої частини населення України з продуктами харчування та питною водою, як правило, не перевищує нормативних рівнів за окремими сполуками. Проте при цьому кількість пацієнтів з патологією репродуктивної функції постійно зростає.

Тому водночас із більш глибоким вивченням кумулятивних ефектів ксенобіотиків на організм людини, на нашу думку, з'ясування патогенезу багатьох захворювань неможливе без подальшого аналізу фізіологічних механізмів гомеостазу. Доцільно відзначити, що в ході еволюції у ссавців, і зокрема в людини, сформувалися певні реакції, які дозволяють підтримувати фізіологічні константи внутрішнього середовища за умов досить широкого діапазону коливань факторів навко-

лишнього середовища. Висока надійність таких систем організму забезпечує також сталість життєво важливих фізіологічних констант за умов функціонального навантаження, зокрема при вагітності.

Так, наприклад, за даними літератури, фізіологічний перебіг вагітності у людини супроводжується закономірним зниженням активності монооксигеназних систем [2; 8]. Така пристосувальна реакція, згідно з висунутою нами гіпотезою, дозволяє знизити потужність систем біотрансформації ендогенних ліпофільних сполук, і в тому числі стероїдних гормонів, потреба в яких на період вагітності різко зростає. Проте таке становище призводить до того, що організм жінки стає більш уразливим до дії ксенобіотиків, знешкодження яких забезпечується також монооксигеназними системами [5; 8].

Саме із впливом ксенобіотиків пов'язують негативну тенденцію до зростання вагітностей із патологічним перебігом та погіршення стану здоров'я новонароджених. Слід відзначити, що системи біотрансформації ксенобіотиків у людини та тварин є філогенетично давнім механізмом, який залучений до метаболізму поживних і токсичних речовин [5]. У той же час сучасна діяльність людини супроводжується зростанням ксенобіотичного навантаження на організм, а також на ферментні системи, які виконують функції детоксикації. Крім того, суттєвий вплив на процеси, що розглядаються,

спричинюють фізичні фактори, наприклад, іонізуюче та короткохвильове випромінювання. Такі умови формують несприятливий фон, який значною мірою обумовлює виникнення низки порушень фізіологічних функцій в організмі людини.

Втім, стан механізмів біотрансформації ксенобіотиків протягом вагітності та фізіологічне значення цих процесів вивчені недостатньо. Деякі автори вважають, що монооксигеназні ферментні системи забезпечують захист організму від ендогенних та екзогенних токсичних сполук, а також тісно взаємодіють з імунною системою, яка відповідає за контроль антигенного складу організму. Відомо також, що за умов вагітності наявне пригнічення імунних реакцій, що розглядається як одна із фізіологічних передумов розвитку плода в організмі матері.

Дані літератури свідчать, що на фоні прееклампсії відбувається закономірне зростання кліренсу стероїдних гормонів [9; 10; 14]. Наші власні результати свідчать про те, що водночас зі зниженням концентрації статевих гормонів у плазмі крові вагітних з прееклампсією відзначається вірогідне зниження концентрації мінералокортикоїдів [7].

Слід зазначити, що чутливість людського організму до впливу ксенобіотиків у онтогенетичному аспекті є неоднаковою [5; 8]. Не викликають сумніву дані про те, що на ранніх етапах онтогенезу (тобто на етапі ембріогенезу), а також у

жінок під час вагітності чутливість до екологічно несприятливих факторів різко підвищується. Втім, механізми такої підвищеної чутливості не встановлені. При цьому стан і роль фізіологічної регуляції активності монооксигеназних систем біотрансформації речовин в адаптаційних механізмах організму за умов фізіологічної та патологічної вагітності вивчено недостатньо.

Наведені аргументи доводять, що такі дослідження можуть мати неабияку цінність як для практичної, так і теоретичної медицини, тому нами було проведено дослідження стану мікросомального окислення у жінок з нормальною і патологічною вагітністю в другому і третьому триместрах вагітності.

Матеріали та методи дослідження

Нами обстежені такі групи жінок: практично здорові невагітні (n=8); вагітні з фізіологічним перебігом вагітності в другому (n=9) і третьому (n=9) триместрах; вагітні з хронічним пієлонефритом у другому (n=11) і третьому (n=12) триместрах; вагітні з фетоплацентарною недостатністю в другому (n=17) і третьому (n=11) триместрах; а також вагітні з фетоплацентарною недостатністю, які до вагітності палили не менше однієї цигарки за добу у другому (n=7) і третьому (n=11) триместрах вагітності.

Динаміку кліренсу антипірину досліджували за даними вимірювання його концентрації в сліні. Функціональний стан нирок досліджували при водно-сольовому навантаженні. О 7.00 натще після взяття зразків слини пацієнтки приймали разову дозу антипірину (10 мг на 1 кг маси тіла). Через годину після випорожнення сечового міхура випивали 0,25%-й розчин хлориду натрію в об'ємі 0,5 % від маси тіла і впродовж 60 хв перебували в сидячому положенні, після чого випорожняли сечовий міхур і збирали другу

порцію слини. Наступні проби слини збирали з інтервалом 1 год протягом 3 год. Водночас вивчали реакцію нирок на навантаження 0,25%-м розчином хлориду натрію в об'ємі 0,5 % від маси тіла за результатами дослідження сечі, яку отримували через 60 хв після вживання розчину.

Концентрацію антипірину в сліні і в сечі визначали фотометричним методом [1] на спектрофотометрі СФ-46 (Росія) за реакцією з нітритом натрію в кислому середовищі. Концентрацію креатиніну сечі також визначали фотометричним методом у реакції з пікріновою кислотою на спектрофотометрі СФ-46 (Росія), а концентрацію білка в сечі — фотометричним методом за реакцією з сульфосаліциловою кислотою на КФК-3 (Росія). Осмоляльність сечі визначали кріоскопічним методом на осмометрі 3D3 (США). Верифікацію мікральбумінурії проводили з використанням тесту "Microalbuminuria" фірми "Roche" (ФРН). Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням коефіцієнта Стьюдента за загальноновизнаною методикою.

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчалися результати досліджень вагітних у другому та третьому триместрах (табл. 1). Встановлено, що за умов водно-сольового навантаження показники об'єму діурезу здорових невагітних і вагітних з фетоплацентарною недостатністю суттєво не відрізняються. При цьому величини осмоляльності сечі у невагітних і вагітних з фізіологічним перебігом вагітності не відрізняються на фоні істотного зниження осмоляльності сечі у вагітних з фетоплацентарною недостатністю і хронічним пієлонефритом. Водночас екскреція осмотично активних речовин значно зменшується тільки в групі вагітних з пієлонефритом. Та-

кож у вагітних з пієлонефритом реєструються більш високі показники концентрації білка в сечі та його екскреції порівняно зі здоровими вагітними, а також зниження екскреції креатиніну. При вивченні метаболізму ксенобіотиків встановлено, що концентрація антипірину в сечі не має чітких міжгрупових відмінностей притому, що екскреція антипірину в групі здорових вагітних значно знижується порівняно з невагітними жінками, а у вагітних з фетоплацентарною недостатністю показник екскреції антипірину є найвищим.

Обстеження вагітних у третьому триместрі дозволило виявити, що в групі здорових вагітних на фоні зменшення осмоляльності сечі відбувається також зниження показників діурезу за умов водно-сольового навантаження (табл. 2), тобто в групі здорових вагітних зберігається низька екскреція осмотично активних речовин. Також у третьому триместрі на досить високому рівні зберігаються показники концентрації білка в сечі та його екскреції у вагітних з пієлонефритом. Показано, що найбільш високі значення екскреції антипірину є характерною ознакою вагітних з пієлонефритом і з фетоплацентарною недостатністю. У здорових вагітних екскреція антипірину зберігається на досить низькому рівні, проте вірогідно не відрізняється від аналогічного показника у групі здорових невагітних жінок.

Таким чином, наведені результати дозволяють зробити певні висновки про можливі причини, що впливають на кліренс антипірину у вагітних в нормі і при патологічному перебігу вагітності. Доцільно зауважити, що застосування водно-сольового навантаження дозволяє отримувати стандартизовані результати таких важливих функцій нирок, як осморегульовальна і екскреторна, від яких залежить кліренс кінцевих продуктів метаболізму

та ксенобіотиків. На користь такого твердження свідчать закономірні міжгрупові відмінності показників об'єму діурезу, екскреції осмотично актив-

них речовин і креатиніну. Слід додати, що зниження концентрації антипірину в слині (табл. 3, 4), можливо, обумовлено зниженням концентрації препара-

ту в позаклітинній рідині у вагітних з фетоплацентарною недостатністю і хронічним пієлонефритом внаслідок більш високого кліренсу сполуки.

Таблиця 1

Показники діяльності нирок вагітних у другому триместрі і здорових невагітних жінок за умов водно-сольового навантаження 0,25%-м розчином хлориду натрію в об'ємі 0,5 % від маси тіла, $M \pm m$

Показники	Здорові невагітні жінки, n=8	Здорові вагітні, n=9	Вагітні з ФПН, n=17	Вагітні з хронічним пієлонефритом, n=11
Діурез, мл/год	129±25	95±23	128±13	96±26
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг	602±47	570±41	418±36 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05	455±35 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
Екскреція осмотично активних речовин, мосмоль/год	58±8	43±7	51±7	31±6 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05
Білок сечі, мг/л	24±5	32±7	20±3	91±14 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01
Екскреція білка, мг/год	1,8±0,4	2,1±0,5	2,4±0,4	4,9±0,8 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
Креатинін сечі, ммоль/л	9,5±0,9	8,2±1,0	5,7±0,8 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05	6,5±0,7 P ₁ <0,05
Екскреція креатиніну, ммоль/год	0,85±0,11	0,58±0,14	0,73±0,09	0,40±0,06 P ₁ <0,05
Антипірин сечі, мг/л	20,3±0,9	17,4±1,2	22,8±0,7	18,9±0,4
Екскреція антипірину, мг/год	1,81±0,19	1,35±0,12 P ₁ <0,05	2,76±0,18 P ₁ <0,05 P ₂ <0,01	1,94±0,14

Примітка. У табл. 1, 2: n — кількість спостережень; P₁ — показник вірогідності відмінностей порівняно з невагітними; P₂ — показник вірогідності відмінностей порівняно зі здоровими вагітними.

Таблиця 2

Показники діяльності нирок вагітних у третьому триместрі і здорових невагітних жінок за умов водно-сольового навантаження 0,25%-м розчином хлориду натрію в об'ємі 0,5 % від маси тіла, $M \pm m$

Показники	Здорові невагітні жінки, n=8	Здорові вагітні, n=9	Вагітні з ФПН, n=11	Вагітні з хронічним пієлонефритом, n=12
Діурез, мл/год	129±25	79±11 P<0,05	124±22	121±25
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг	602±47	457±49 P ₁ <0,05	369±36 P ₁ <0,01	434±46 P ₁ <0,05
Екскреція осмотично активних речовин, мосмоль/год	58±6	30±5 P ₁ <0,01	50±7 P ₂ <0,05	44±8
Білок сечі, мг/л	24±9	44±8 P ₁ <0,01	29±4 P ₂ <0,05	56±5 P ₁ <0,01
Екскреція білка, мг/год	1,8±0,6	3,0±0,9	3,0±0,7	8,0±0,8 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01
Креатинін сечі, ммоль/л	9,5±1,2	8,0±1,4	7,2±0,4	8,3±0,7
Екскреція креатиніну, ммоль/год	0,85±0,11	0,51±0,09 P ₁ <0,05	0,86±0,13 P ₂ <0,05	0,85±0,12 P ₂ <0,05
Антипірин сечі, мг/л	20,3±1,1	24,6±1,2	23,8±0,8	24,4±1,0
Екскреція антипірину, мг/год	1,81±0,19	1,53±0,10	2,89±0,11 P ₁ <0,05 P ₂ <0,01	2,57±0,19 P ₁ <0,05 P ₂ <0,01

Необхідність дотримання стандартних умов у цьому разі продиктована тим, що антипірин є водорозчинною речовиною і виводиться переважно нирками [3]. Тому правомірність висновків про можливі механізми, що забезпечують кліренс антипірину, має підкріплюватись оцінкою функціонального стану головного еферентного органа регуляції водно-сольового обміну — нирок.

З нашої точки зору, виявлені закономірності, що описують міжгрупові відмінності екскреції антипірину у вагітних з різним перебігом вагітності в другому і третьому триместрах, мають таке пояснення. Згідно з даними літератури, за фізіологічного перебігу вагітності спостерігається зниження активності мікросомального окислення у людини і тварин [8]. Таке положення підтверджують наші результати, які демонструють більш низькі показники кліренсу антипірину у здорових вагітних, причому найменших значень цей показник досягає у другому триместрі вагітності, проте депресія мікросомальних систем біотрансформації зберігається і в третьому триместрі.

На перший погляд це виглядає не зовсім логічним, оскільки зниження ниркового кліренсу ксенобіотиків, а також ефективність систем захисту матері і плода від імовірного негативного впливу формує додатковий фактор ризику розвитку патології. Разом із цим, якщо припустити, що в еволюційному аспекті ферментні системи монооксигеназного окислення формувались не стільки для детоксикації чужорідних сполук, скільки для біотрансформації ендогенних субстратів, можна висунути гіпотезу про те, що зниження активності мікросомального окислення під час вагітності є одним із проявів адаптивних механізмів. Протиріччя, що виникає, на наш погляд, можна усунути, якщо припустити, що даний процес спрямований на підтри-

мання оптимальних концентрацій біологічно активних речовин, і в першу чергу статевих гормонів, які життєво необхідні для фізіологічного перебігу вагітності.

Дійсно, дані літератури і наші власні спостереження цілком збігаються із такими міркуваннями. Наприклад, популяційні дослідження показують, що зниження концентрації стероїдних гормонів (статевих і мінералокортикоїдів) є однією із найбільш ранніх й інформативних ознак розвитку фетоплацентарної недостатності [14]. Тим же часом наші власні дані вказують на те, що низький рівень альдостерону у другій половині вагітності реєструється в групі вагітних з прееклампсією [7]. Експериментально встановлені факти свідчать про те, що підвищення екскреції антипірину наявне в групі вагітних з фетоплацентарною недостатністю у другому триместрі вагітності, причому посилення екскреції антипірину відбувається на фоні несуттєвих змін функціонального стану нирок. Більше того, ниркове видалення осмотично активних речовин у цей час знижується, отже, зростання кліренсу антипірину, скоріше за все, є специфічною ознакою.

Можливо, що активація монооксигеназних систем, судячи за кліренсом антипірину, може призвести до прискорення біотрансформації стероїдних гормонів, в тому числі й естрогенів. У такому разі більш високий метаболічний кліренс гормонів може розглядатись як один із механізмів формування фетоплацентарної недостатності [9; 10], яка за походженням є вторинною і з виникненням якої пов'язаний патологічний перебіг вагітності. Справедливо відзначити, що в групі вагітних із хронічним пієлонефритом у третьому триместрі вагітності ми також спостерігали суттєве посилення екскреції антипірину, однак, на нашу думку, таке зростання є озна-

кою порушення адаптивних реакцій організму системного характеру, що проявляється в більш віддалені терміни вагітності порівняно з групою з фетоплацентарною недостатністю.

Цілком можливо, що порушення функції нирок, які є характерними для патології вагітності, певною мірою обумовлені вторинною альдостероновою недостатністю внаслідок високого метаболічного кліренсу гормону, який, в свою чергу, залежить від інтенсивності біотрансформації мікросомальними ферментними комплексами.

Таким чином, зниження активності монооксигеназних ферментних систем на різних термінах фізіологічного перебігу вагітності слід розглядати як один із механізмів, що забезпечує підтримання високого анаболічного потенціалу жіночого організму шляхом формування оптимальних концентрацій ендогенних субстратів і регуляторних молекул, в першу чергу — стероїдних гормонів. Проте несприятливе екологічне середовище, вживання алкоголю, тютюнопаління, хронічні інфекційні захворювання та стресові ситуації здатні розблокувати механізми, що здійснюють фізіологічну інгібіцію мікросомального окислення. Останніми ланками в низці таких подій є і реактивація мікросомального окислення, що за умов вагітності може вважатися основою дисрегуляторних порушень. Ці порушення проявляються у змінах гормонального фону на ранніх етапах вагітності з подальшим розвитком патології, в першу чергу фетоплацентарної недостатності, яку слід розглядати як вторинну метаболічну.

Наші твердження базуються на повідомленнях про негативний вплив споживання тютюну на перебіг вагітності, що характеризується більш частим розвитком фетоплацентарної недостатності, гіпотрофією плода

та іншими ускладненнями. Разом із тим, механізми патогенної дії паління на організм вагітних вивчені недостатньо. В експериментальних дослідженнях і клінічних спостереженнях встановлено, що паління викли-

кає прискорений нирковий кліренс естрогенів у вагітних [11] і невагітних [13] жінок. Втім, не зрозуміло, чи є такий ефект специфічним для окремих ферментних систем, субстратом до яких є складові тю-

юнового диму, зокрема бензпирен [12], чи описаний в літературі вплив паління є проявом індукції усіх мікросомальних ферментних систем. Крім того, досить актуальне питання, наскільки стійкою є реактивація

Таблиця 3

Динаміка концентрації антипірину в слині невагітних жінок, а також у здорових вагітних і вагітних із фетоплацентарною недостатністю, мкг/мл, $M \pm m$

Групи пацієнтів	Через 2 год	Через 3 год	Через 4 год	Через 5 год
Невагітні жінки, n=14	12,45±0,59	11,31±0,47	9,92±0,47	8,62±0,54
Здорові вагітні, n=16	12,72±0,87 $P_2 < 0,01$	13,48±0,44 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$	12,42±0,53 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$	12,18±0,37 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
Вагітні з ФПН, n=15	8,99±0,65	9,64±0,63	9,88±0,59	8,18±0,64

Примітка. n — кількість спостережень; P_1 — показник вірогідності міжгрупових відмінностей здорових вагітних порівняно з невагітними жінками; P_2 — показник вірогідності міжгрупових відмінностей здорових вагітних порівняно з вагітними з ФПН.

Таблиця 4

Динаміка концентрації антипірину в слині у здорових вагітних і вагітних із хронічним пієлонефритом після прийому антипірину, мкг/мл, $M \pm m$

Групи пацієнтів	Через 2 год	Через 3 год	Через 4 год	Через 5 год
Здорові вагітні, n=16	12,72±0,87	13,48±0,44	12,42±0,53	12,18±0,37
Вагітні з пієлонефритом, n=12	11,54±1,19	10,87±1,24 $P < 0,05$	10,0±0,88 $P < 0,05$	10,6±0,67 $P < 0,05$

Примітка. n — кількість спостережень; P — показник вірогідності міжгрупових відмінностей.

Таблиця 5

Показники діяльності нирок вагітних із фізіологічним перебігом вагітності і вагітних із фетоплацентарною недостатністю в другому триместрі, що палили і не палили до вагітності, за умов водно-сольового навантаження 0,25%-м розчином хлориду натрію в об'ємі 0,5 % від маси тіла, $M \pm m$

Показники	Вагітні з фізіологічним перебігом вагітності в другому триместрі, n=9	Вагітні з ФПН в другому триместрі, n=10	Вагітні з ФПН, які палили в другому триместрі, n=7
Діурез, мл/год	95±13	107±10	128±12
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг	570±51	637±44	358±53 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,01$
Екскреція осмотично активних речовин, мосмоль/год	43±10	54,8±7,8	40,7±7,1
Білок сечі, мг/л	32±10	24±6,3	28±3
Екскреція білка, мг/год	2,1±0,3	1,8±0,3	3,4±0,5 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,01$
Креатинін сечі, ммоль/л	8,2±1,0	8,0±0,7	6,7±0,9
Екскреція креатиніну, ммоль/год	0,58±0,08	0,68±0,08	0,79±0,10
Антипирин сечі, мг/л	17,4±0,9	23,9±1,0 $P_1 < 0,05$	21,0±1,2
Екскреція антипірину, мг/год	1,35±0,12	2,27±0,22 $P_1 < 0,05$	2,48±0,29 $P_1 < 0,05$

Примітка. У табл. 5,6: n — кількість спостережень; P_1 — показник вірогідності відмінностей порівняно з групою здорових вагітних; P_2 — показник вірогідності відмінностей порівняно з групою вагітних з ФПН, що не палили.

монооксигеназних комплексів протягом вагітності. Нами висунуто припущення про те, що паління як один із шляхів підвищення ксенобіотичного навантаження на організм матері та дитини може бути провідною патогенетичною ланкою ускладнень вагітності.

З метою перевірки гіпотези нами проведено вивчення кліренсу антипірину як одного з маркерів функціонального стану монооксигеназної системи організму вагітних. Під нашим спостереженням перебувало 39 вагітних з фетоплацентарною недостатністю, із них перша група (група порівняння) — 21 вагітна, друга група — 18 вагітних, які до вагітності палили не менше однієї цигарки за добу. Вивчено функції нирок у здорових вагітних і вагітних з фетоплацентарною недостатністю у другому триместрі (табл. 5).

Результати свідчать про те, що у жінок, які палили до вагітності, відбуваються більш суттєві порушення функціонального стану нирок: зниження осмоляльності сечі і помірна протеїнурія. При цьому відзначається збільшення ниркового кліренсу антипірину як за рахунок зростання його концентрації в сечі, так і внаслідок

збільшення діурезу. У третьому триместрі вагітності показники функціонального стану нирок вагітних, що палили, ще більш суттєво відрізняються: зростає діурез, підвищується екскреція осмотично активних речовин, реєструється протеїнурія. Показники ниркового кліренсу антипірину мають спрямованість, аналогічну тій, що відзначалась у другому триместрі. Як свідчать дані літератури, паління є дуже небезпечним фактором для стану здоров'я матері та дитини. Дослідження показали, що компоненти тютюнового диму здатні нагромаджуватися переважно в тканинах плода порівняно з тканинами матері [11]. Крім того, речовини, що входять до складу тютюнового диму, сприяють підвищенню активності монооксигеназних систем, у тому числі і за рахунок стимуляції синтезу ферментів *de novo*.

Результати наших досліджень показують, що в групі вагітних із фетоплацентарною недостатністю, які до вагітності палили, відбувається закономірне зростання екскреції антипірину. За даними літератури, кліренс антипірину є досить точним показником стану активності мікросомальних сис-

тем біотрансформації у людини [6].

Привертає до себе увагу той факт, що ступінь підвищення екскреції антипірину збігається з найбільш вираженими змінами діяльності нирок вагітних. Так, у вагітних з фетоплацентарною недостатністю внаслідок паління ми реєструємо підвищення екскреції осмотично активних речовин, білка і фосфатів. Водночас сукупність наведених даних свідчить про те, що порушення діяльності нирок вагітних цієї групи не слід розглядати як головну причину зростання ниркового кліренсу антипірину [4]. Імовірно, що компоненти тютюнового диму — це фактори, які підсилюють тенденції, що спостерігаються при фетоплацентарній недостатності, зокрема є додатковими стимулами монооксигеназних систем, в тому числі і на рівні головного еферентного органа регуляції водно-сольового обміну — нирок.

Таким чином, проведені дослідження дозволили встановити, що застосування антипіринового тесту в групах здорових вагітних, вагітних з фетоплацентарною недостатністю і вагітних з фетоплацентарною недостатністю на фоні паління та

Таблиця 6

Показники діяльності нирок вагітних з фізіологічним перебігом вагітності і вагітних з фетоплацентарною недостатністю у третьому триместрі, що палили і не палили до вагітності, за умов водно-сольового навантаження 0,25%-м розчином хлориду натрію в об'ємі 0,5 % від маси тіла, $M \pm m$

Показники	Вагітні з фізіологічним перебігом вагітності у третьому триместрі, n=9	Вагітні з ФПН у третьому триместрі, n=11	Вагітні з ФПН, які палили у третьому триместрі, n=11
Діурез, мл/год	79±12	121±18	124±19 P ₁ <0,05
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг	457±49	432±32	398±45
Екскреція осмотично активних речовин, мосмоль/год	30±5	39,9±3,1	54,8±5,7 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05
Білок сечі, мг/л	44±13	32±13	36±10
Екскреція білка, мг/год	2,9±0,9	3,4±0,9	5,0±1,2
Креатинін сечі, ммоль/л	8,0±1,6	7,4±1,5	6,2±1,3
Екскреція креатиніну, ммоль/год	0,51±0,09	0,72±0,16	0,74±0,18
Антипирин сечі, мг/л	24,6±1,8	22,0±1,6	22,1±1,4
Екскреція антипірину, мг/год	1,53±0,20	2,31±0,34	2,72±0,22 P ₁ <0,05

хронічного пієлонефриту за умов водно-сольового навантаження 0,25%-м розчином хлориду натрію в об'ємі 0,5 % від маси тіла спричинює зміни функціонального стану нирок у всіх групах вагітних з фетоплацентарною недостатністю, які проявляються у зниженні здатності органа формувати концентровану сечу, а також у підвищенні екскреції білка й осмотично активних речовин. Слід відзначити, що наведені зміни мають найбільш виражений характер у третьому триместрі.

На підставі отриманих даних робимо висновок про те, що висока активність мікросомального окислення, особливо на фоні паління, збігається з найбільш вираженими змінами каналцевого транспорту речовин. Сукупність результатів дозволяє висунути гіпотезу про те, що стимуляція монооксигеназних систем під час вагітності посідає важливе місце в патогенезі фетоплацентарної недостатності, у зв'язку з чим паління, що є одним із прикладів ксенобіотичного навантаження, слід розглядати як суттєвий етіологічний фактор у виникненні фетоплацентарної недостатності.

Отже, результати власних досліджень дозволяють нам висунути гіпотезу, що в патогенезі прееклампсії важливу роль відіграють патогенетичні

механізми зриву адаптації жіночого організму до перебігу вагітності, що проявляється в блокуванні фізіологічної інгібіції мікросомального окислення і призводить до формування вторинної метаболічної фетоплацентарної недостатності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Асатиани В. С. Биохимическая фотометрия. — М.: Изд-во АН СССР, 1957. — 667 с.
2. Асымбекова Г. У. Проспективное изучение фармакокинетики антипирина при беременности // Акушерство и гинекология. — 1995. — № 2. — С. 19-22.
3. Берхин Е. Б., Иванов Ю. И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. — Барнаул: Алтайс. книж. изд-во, 1972. — 199 с.
4. Кліренс антипірину як показник ускладнення вагітності / А. І. Гоженко, Т. Я. Москаленко, С. І. Доломатов та ін. // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — К.: Фенікс, 2001. — С. 150-151.
5. Головенко Н. Я., Карасева Т. Л. Сравнительная биохимия чужеродных соединений. — К.: Наук. думка, 1983. — 200 с.
6. Заводник Л. Б., Лукиенко П. И., Бушма М. И. Оценка монооксигеназной функции печени по кинетике антипирина и его метаболитов в жидких средах организма // Фармакол. и токсикология. — 1989. — Т. 52, № 3. — С. 95-101.
7. Ренін-ангіотензин-альдостеронова система у вагітних з гестозом /

В. М. Запорожан, А. А. Свірський, А. І. Гоженко та ін. // Мед. хімія (Тернопіль). — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 55-57.

8. Новиков В. Д., Горбачев Е. М. Беременность и токсиканты. — Новосибирск: СО «Наука», 1986. — 160 с.

9. Bhansali K. G., Eugere E. J. Quantitative determination of 17 beta-estradiol and progesterone in cellular fractions of term placentae of normal and hypertensive patients // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. — 1992. — Vol. 77, N 2. — P. 161-169.

10. The effect of smoking in pregnancy on maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated oestriol, human chorionic gonadotrophin, progesterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels / H. S. Cuckle, N. J. Wald, J. W. Densem et al. // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1990. — Vol. 97, N 3. — P. 272-274.

11. Economides D., Braithwaite J. Smoking, pregnancy and the fetus // J. Roy. Soc. Health. — 1994. — Vol. 114, N 4. — P. 198-201.

12. Expression of cytochrome P450 (CYP) forms in human fetal and placenta tissues / J. Hakkola, M. Pasanen, J. Hukkanen et al. // Hum. and Exp. Toxicol. — 1994. — Vol. 13, N 11. — P. 796.

13. Increased urinary catechol estrogen excretion in female smokers / J. J. Michnovicz, H. Naganuma, R. J. Hershcopf et al. // Steroids. — 1988. — Vol. 52, N 1-2. — P. 69-83.

14. Salas S. P., Rosso P. A longitudinal study of plasma volume and hormonal changes in women with preeclampsia // Hypertension. — 1995. — Vol. 25, N 6. — P. 1363.

УДК 618.3:618.36-008.64

В. М. Запорожан, С. І. Доломатов, Т. Я. Москаленко
ЕТИОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ВТОРИННОЇ МЕТАБОЛІЧНОЇ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

За умов водно-сольового навантаження проведені дослідження ниркового кліренсу антипірину як показника стану монооксигеназних ферментних систем у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності та у вагітних з фетоплацентарною недостатністю, в тому числі на фоні паління і хронічного пієлонефриту. Встановлено, що в усіх групах вагітних з фетоплацентарною недостатністю спостерігаються підвищення ниркової екскреції антипірину, а також закономірні зміни функціонального стану нирок. Результати проведених досліджень дозволяють висунути гіпотезу, що в патогенезі прееклампсії важливу роль відіграють індуковані ксенобіотиками патогенетичні механізми зриву адаптації жіночого організму до перебігу вагітності.

Ключові слова: вагітність, людина, фетоплацентарна недостатність, мікросомальне окислення, функція нирок.

UDC 618.3:618.36-008.64

V. M. Zaporozhan, S. I. Dolomatov, T. Ya. Moskalenko
ETHIOLOGY AND PATHOGENESIS OF THE SECONDARY METABOLIC FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY

There was investigated the renal clearance of antipirin as the showing of state of monooxygenase enzymatic systems in pregnant with the physiologic pregnancy and in pregnant with the fetoplacental insufficiency including smoking and chronic pyelonephritis. The increasing of the renal excretion of antipirin as well as changes in the functionale state of renals are observed in all groups of pregnant with fetoplacental insufficiency. That leads us to the the hypothesis of an important role in pathogenesis of preeclampsia, pathogenetic mechanisms of disorder in a female organism's adaptation during pregnancy that are inducted by antibiotics.

Key words: pregnancy, human, fetoplacental insufficiency, microsomal oxidation, renal function.