

УДК 612.821.1:616.12-005.4+616.12-008.331.1

А. Л. Кулик

КОМПЛЕКСНОЕ СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕВОЙ ФОРМОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ НАЛИЧИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Проведена сравнительная оценка связей клинических, инструментальных и лабораторных показателей у пациентов с болевой формой хронической ИБС с наличием и/или отсутствием депрессивных расстройств. Всего наблюдали 67 пациентов. В группе пациентов с депрессивными расстройствами преобладали женщины, отмечались большая тяжесть ишемической болезни сердца (высокие функциональные классы стенокардии и сердечной недостаточности), большая частота артериальной гипертензии, низкие уровни качества жизни, холестерина и ЛПНП. Среди пациентов без депрессивных расстройств преобладали мужчины, чаще отмечались I функциональные классы стенокардии и сердечной недостаточности, меньшие частота и степень артериальной гипертензии и более высокие уровни качества жизни, холестерина и ЛПНП.

**Ключевые слова:** болевая форма хронической ишемической болезни сердца, артериальная гипертензия, депрессия, качество жизни.

UDC 612.821.1:616.12-005.4+616.12-008.331.1

A. L. Kulik

COMPARISON OF CLINICAL, INSTRUMENTAL AND LABORATORY INDICES IN THE GROUPS OF PATIENTS WITH PAIN FORM OF CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE WITH THE PRESENCE OR ABSENCE OF THE DEPRESSIVE DISORDERS

Comparative estimation of clinical, instrumental and laboratory indexes in patients with the pain form of chronic IHD with the presence or absence of depressive disorders was performed. 67 patients were observed. In the group with depression women prevailed; higher severity of ischemic heart disease, higher frequency of arterial hypertension, low levels of quality of life, cholesterol and LDL were marked. Among patients without depression the men prevailed; Ist functional classes of stenocardia and chronic heart failure were marked more frequently, lesser frequency and degree of arterial hypertension and higher levels of quality of life, cholesterol and LDL were registered.

**Key words:** pain form of chronic ischemic heart disease, arterial hypertension, depression, quality of life.

УДК 618.36-008.64-0.74:577.1

Г. В. Кожухар, канд. мед. наук,

О. О. Зелінський, д-р мед. наук, проф.

## КИСЕНЬЗАЛЕЖНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТА ФУНКЦІОНУВАННЯ ПЛАЦЕНТИ: РОЛЬ ФАКТОРА 1, ЩО ІНДУКУЄТЬСЯ ГІПОКСІЄЮ

*Одеське відділення Асоціації акушерів-гінекологів України*

Протягом ранніх термінів гестації диференціювання трофобласта відбувається в умовах відносно низького напруження кисню, тобто гіпоксії, що є ключовим фактором для нормального ембріонального і плацентарного розвитку [1–3]. Дослідження, виконані *in vivo*, довели, що напруження кисню в міжворсинчастому просторі в 8 тиж вагітності досить низьке і дорівнює близько 20 мм рт. ст. До 12 тиж гестації, коли міжворсинчастий простір стає відкритим для циркуляції материнської крові, воно зростає до 55 мм рт. ст. [4]. Низький рівень кисню протягом

ранньої плацентації підтримується, по-перше, за рахунок своєрідної трофобластичної оболонки, що формується клітинами позаворсинчастого трофобласта навколо ембріона та відокремлює його від міжворсинчастого простору, а, по-друге, завдяки агрегатам трофобластичних клітин, які облітерують просвіт маткових артерій [5]. Наприкінці першого триместру трофобластичні «пробки» поступово зникають, встановлюється постійна течія материнської крові в міжворсинчастий простір. Швидко, майже триразове, зростання інтраплацентарного

напруження кисню в термін із 8-го по 12-й тиждень гестації асоціюється з паралельним підвищенням експресії та активності антиоксидантних ферментів у плацентарній тканині [4]. Отже, встановлення плодово-материнської циркуляції супроводжується оксидативним стресом, який може бути фізіологічним регулятором процесів диференціювання/інвазії трофобласта. Результати досліджень свідчать, що низьке напруження кисню специфічно утримує клітини трофобласта в межах проліферативного неінвазивного проміжного фенотипу, характер-

ного для ранніх стадій розвитку плаценти. Вивчення експресії протеїнів, які регулюють перебіг клітинного циклу, виявило, що гіпоксія стимулює в трофобласті мітотичні процеси, гальмуючи диференціювання. Деякі автори показали, що гіпоксія збільшує кількість клітин ворсинчастого цитотрофобласта як за рахунок підвищення мітотичного індексу, так і шляхом скорочення тривалості клітинного циклу [1; 6; 7].

Фізіологічна гіпоксія протягом першого триместру вагітності, можливо, є механізмом захисту ембріона від шкідливої та тератогенної дії вільних радикалів кисню. Дослідження останніх років свідчать, що гіпоксія необхідна для підтримки стоволових клітин у поліпотентному стані, а фізіологічний рівень вільних радикалів є регулятором широкого спектра клітинних функцій, зокрема факторів транскрипції [8; 9].

Взагалі, низький рівень кисню в ранні терміни гестації є ідеальним і фізіологічним для підтримки в трофобласті належного балансу між проліферацією та диференціюванням; у більш пізні терміни зростання напруження кисню відіграє ключову роль у регуляції процесів диференціювання та інвазії трофобласта [10]. Підвищення  $PO_2$  чітко корелює з піком інвазії позаворсинчастого трофобласта в материнську децидуальну оболонку та верхню третину ендометрія, що є необхідною умовою гестаційної перебудови спіральних артеріол [7]. З іншого боку, доведено, що передчасне відкриття міжворсинчастого простору до 7 тиж гестації з початком матково-плацентарної циркуляції та підвищенням  $PO_2$  призводить до ранніх викиднів [11].

У зрілій плацентарній тканині ці співвідношення змінюються, і низький рівень  $PO_2$  починає відігравати патологічну

роль. У препаратах клітин трофобласта, ізольованих із зрілих плацент, гіпоксія пригнічувала диференціювання та посилювала апоптоз [12]. Дослідження з використанням зрілих ворсинок плаценти показали, що гіпоксія призводить у них до морфологічних змін, характерних для прееклампсії: підвищення дегенеративних змін у синцитіотрофобласті та його надлишкової втрати, зростання проліферації цитотрофобласта та порушення експресії специфічних антигенів [13].

Молекулярні механізми, завдяки яким кисень модулює ключові етапи внутрішньоутробного розвитку, багато в чому залишаються невідомими. Одним із факторів, що забезпечує адаптивну відповідь на гіпоксію шляхом активації транскрипції генів, залучених у транспорт глюкози, гліколіз, еритропоез, є фактор 1, що індукується гіпоксією (*hypoxia inducible factor 1* — HIF-1).

HIF-1 — це транскрипційний фактор, що являє собою гетеродимерний комплекс, який складається з двох субодиниць. Субодиниця HIF-1 $\beta$  (ARNT) експресується конститутивно; субодиниця HIF-1 $\alpha$  є індукбельною, її активність регулюється концентрацією кисню, оксидом азоту, факторами росту тощо. І HIF-1 $\beta$ , і HIF-1 $\alpha$  — основні білки, які складаються з доменів типу спіраль–петля–спіраль, вони є представниками  $\beta$ HLLH-PAS суперсімейства протеїнів. У межах  $\beta$ HLLH-PAS сімейства виділяють два класи протеїнів, які включають I клас молекул — HIF-1 $\beta$ /ARNT, ARNT2, ARNT3 та II клас молекул — HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ , HIF-3 $\alpha$ . У людини HIF-1 $\alpha$  та HIF-1 $\beta$ /ARNT мРНК експресуються майже у всіх тканинах, тимчасом як локалізація HIF-2 $\alpha$ , HIF-3 $\alpha$ , ARNT2, ARNT3 значно обмеженіша. Встановлено, що HIF-1 $\alpha$  належить загальна роль в адаптивній відповіді на

гіпоксію, а HIF-2 $\alpha$ , HIF-3 $\alpha$  виконують більш специфічні функції у підтримці кисневого гомеостазу [14].

В умовах нормоксії ген HIF-1 $\alpha$  постійно транскрибується та транслюється, однак стабільність білка різко і швидко знижується при гідроксилуванні його пролілгідроксилазами (за проліном у положеннях 402 та 564). Гідроксильований HIF-1 $\alpha$  взаємодіє з E3-убіквітин-лігазою — білком von Hippel-Lindau (pVHL), після чого до нього приєднуються убіквітинові групи; білок стає мішенню для протеаз [15].

Пролілгідроксилази, які беруть участь у регуляції функції HIF-1 $\alpha$ , є кисеньзалежними. При гіпоксії спостерігається зниження активності цих ферментів і, як наслідок, HIF-1 $\alpha$  не гідроксильується. Негідроксильований HIF-1 $\alpha$  є стабільним протеїном, не здатним взаємодіяти з pVHL. Стабільний HIF-1 $\alpha$  димеризується з HIF-1 $\beta$ ; сформований активний HIF-1-комплекс зв'язується з ділянкою (5'-GCGTG-3') в промоторних сайтах генів, що забезпечують адаптацію до гіпоксично-ішемічних умов, спричиняючи підвищення їх транскрипції [16].

Для гідроксилування проліну в структурі HIF-1 $\alpha$  пролілгідроксилазам потрібні не тільки кисень, а й залізо та 2-оксиглутарат [16; 17]. Таким чином, залізо та 2-оксиглутарат є фармакологічними мішенями для інгібування HIF-1 $\alpha$ -пролілгідроксилаз, активації HIF-1 при нормальному напруженні кисню та підсилення дії HIF-1 за умов ішемії.

HIF-1 контролює експресію понад 40 генів-мішеней: судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF), інсулін-подібного фактора росту 2 (IGF2), еритропоетину, транспортерів глюкози 1 та 3 (GLUT1, GLUT3), а також деяких ферментів гліколізу (альдолаз А та С, енолази 1, гексокіназ 1 та 3,

лактатдегідрогенази А, фосфофруктокінази L та фосфогліцераткінази 1) [18–20]. Отже, загальна роль, яку відіграє HIF-1 $\alpha$ , полягає у клітинній адаптації до гіпоксії шляхом підвищення доставки кисню, зниження його витрат і регуляції метаболічної активності клітин [7].

Експериментальними дослідженнями доведено, що активність HIF-1 є фактором критичним для нормального розвитку: ембріони мишей, позбавлені функціонально активного комплексу HIF-1, є ембріональними леталіями. Зародки, в яких відсутній ген HIF-1 $\alpha$ , перестають розвиватися через загибель клітин мезенхіми, порушення васкулогенезу, дефекти нервової трубки та кардіоваскулярні вади [19; 21]. HIF-1 $\beta$ /ARNT-дефіцитні ембріони гинуть унаслідок ангиогенних дефектів жовткового мішка та плаценти, порушення формування плаценти [22; 23]. Найсуттєвіші плацентарні дефекти — майже повна відсутність шару, аналогічного синцитіотрофобласту, та нездатність до інвазії в материнську децидуальну оболонку [22; 24]. У цілому, плацентарний фенотип ARNT-негативних ембріонів схожий на порушення гестаційної перебудови спіральних артеріол, що спостерігаються в людській плаценті за умов прееклампсії [25].

Дослідження експресії транскрипційних факторів, що індукуються гіпоксією, в плаценті жінок у різні гестаційні періоди показали, що експресія HIF-2 мРНК значно зростає зі збільшенням терміну вагітності, тимчасом як рівень HIF-1 мРНК залишається незмінним [26]. Оскільки HIF-2 мРНК експресується переважно в ендотеліальних клітинах, розвиток і формування фетоплацентарної судинної мережі протягом гестації може пояснити цей феномен.

Рівні HIF-1- і HIF-2-протеїнів у плацентарній тканині,

за даними вестерн блот-аналізу, суттєво знижуються зі зростанням гестаційного віку. Високий рівень експресії білків HIF-1 і HIF-2 в першому триместрі добре співвідноситься зі станом фізіологічної гіпоксії, характерної для ранніх стадій розвитку плаценти. Цікаво, що HIF-1- і HIF-2-протеїни продовжують визначатися і в II, і в III триместрах після встановлення адекватного матково-плацентарного кровотоку [26]. З одного боку, персистенція експресії протеїнів може бути наслідком відносно низького напруження кисню в міжворсинчастому просторі порівняно з артеріальною кров'ю. Також існує велика кількість свідчень щодо кисеньнезалежних шляхів регуляції експресії та транскрипційної активності HIF. Зокрема фактори росту, такі як VEGF, IGF2, PDGF, FGF, цитокіни (фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-1) індукують синтез HIF-1 $\alpha$ -протеїну шляхом сигнальної трансдукції й можуть бути причиною підвищення його рівня протягом першого триместру й експресії в більш пізні терміни гестації [27–30]. Було доведено, що HIF-1 $\alpha$ -опосередковане підвищення експресії VEGF у клітинах гладких м'язів судин може бути індуковане гормонами незалежно від напруження кисню [31]. Дослідження інших авторів виявили достатньо високий рівень експресії HIF-1 в ембріональних стовлових клітинах мишей у негіпоксичних умовах [19].

Культивування експлантів ворсинчастого трофобласта людини в атмосфері з вмістом кисню 20, 2 і 1 % показало, що HIF-1, HIF-1 $\beta$  і HIF-2 не регулюються киснем на рівні мРНК ні в першому триместрі, ні в більш пізніх термінах вагітності. На противагу цьому, і HIF-1-, і HIF-2-протеїни індукувалися гіпоксією в трофобласті різного гестаційного віку внаслідок стабілізації про-

теїнів і зростання трансляції. Підвищення експресії білків за умов гіпоксії має дозозалежний характер: відповідь на 1%-ну концентрацію O<sub>2</sub> сильніша, ніж на 2%-ну [26]. Такий негативний взаємозв'язок між ступенем гіпоксії та продукцією HIF-1-протеїну зберігається до 0,5%-ї концентрації O<sub>2</sub>. Експресія білка HIF-2 при зниженні концентрації кисню менше 1 % не зростає. Отже, на думку дослідників, HIF-2 є активнішим за HIF-1 і більш чутливішим до незначних коливань напруження O<sub>2</sub> [32].

Визначення клітинної локалізації HIF-1 і HIF-2 у плацентах із використанням моноклональних антитіл показало, що, незалежно від терміну гестації, експресія транскрипційних факторів виявляється в синцитіотрофобласті, цитотрофобласті, ендотелії судин [26].

Дослідження плацент від вагітних із прееклампсією не виявило суттєвої різниці в експресії генів HIF-1 $\alpha$  і HIF-2 $\alpha$  порівняно з фізіологічною вагітністю. Водночас було виявлено значне (в середньому в 1,7 разу) селективне підвищення рівня протеїну HIF-2 $\alpha$ . Переважним місцем локалізації білка були ядра синцитіотрофобласта та, меншою мірою, ендотелій плацентарних судин [33].

Всупереч цим даним, інші автори виявили підвищену експресію HIF-1 $\alpha$  мРНК та HIF-1 $\alpha$ -протеїну в плацентах при прееклампсії порівняно з контролем. Крім того, експланти плацент від вагітних із прееклампсією виробляли HIF-1 $\alpha$  навіть при інкубації в умовах концентрації кисню 20 % (на відміну від трофобласта ранніх термінів гестації та плацент від доношених фізіологічних вагітностей), що свідчить про порушення сигнальних механізмів кисневої чутливості клітин трофобласта при даній патології [7].

Суперечливість отриманих результатів можна пояснити

використання дослідниками різних антитіл і методологій ізоляції клітин. Плацента є великим гетерогенним органом. Отже, і гіпоксія/ішемія є локальною, а не глобальною, залежно від кількості спіральних артеріол із неповною гестаційною перебудовою та ступеня їх ураження. Таким чином, висновки, що базуються на дослідженні єдиного біоптату, отриманого, наприклад, із зони інфаркту, можуть бути помилковими. Так, показники експресії HIF-1 мРНК та HIF-1-протеїну, визначені в біоптатах із 8 різних ділянок, відрізнялися в межах однієї плаценти майже в 2,5 разу як у нормі, так і при преєклампсії [7].

При дослідженні плацент від фізіологічних вагітностей, що розвивалися в умовах високогір'я, тобто хронічної гіпобаричної гіпоксії, і закінчилися народженням здорових дітей, виявлено їх підвищену васкуляризацію. Експресія HIF-1 ДНК була нижчою, а вміст глутатіону вищим, ніж у плацентах вагітних із рівнинної місцевості [34]. Оскільки глутатіон при екзогенному додаванні до тканин в умовах гіпоксії знижує активність HIF-1, його підвищені концентрації можуть гальмувати експресію HIF-1 у плацентах за умов високогір'я [35]. У цілому, на думку авторів, зниження експресії HIF-1 у даному випадку є маркером успішної адаптації до хронічної гіпоксії, а підвищена васкуляризація свідчить про спроможність механізмів кисневої чутливості (в тому числі й опосередкованих через HIF-1), які добре спрацювали на ранніх термінах гестації.

Дослідження плацент з явищами хоріоамніоніту від передчасних пологів виявило зниження експресії VEGF та його рецепторів VEGF-R1 і -R2 порівняно з аналогічними за терміном вагітності контрольними зразками, тоді як

експресія HIF-1 залишалася незмінною [36]. Отримані результати свідчать про залучення судин плаценти в запальний процес із можливим порушенням плацентарної функції, а також про існування HIF-1-незалежних механізмів регуляції експресії VEGF.

Зниження рівня білка HIF-1 $\alpha$  паралельно зі зниженням NO-синтазної активності виявлено в гомогенатах плацент жінок із затримкою внутрішньоутробного розвитку плода порівняно з контролем [37]. Оскільки оксид азоту за умов нормоксії здатний пригнічувати активність пролілгідроксилази і, таким чином, запобігати протеолітичній деградації білка HIF-1 $\alpha$  [38], зниження NO-синтазної активності може бути однією з причин зменшення акумуляції HIF-1 $\alpha$  в плацентарній тканині при ЗВУР плода.

Зважаючи на високу частоту гіпоксичних станів у акушерстві та їх негативні наслідки, кількість досліджень, присвячених механізмам регуляції киснем процесів диференціювання трофобласта, васкуло- й ангиогенезу, функціонування плаценти, зростає, що дозволить на новому рівні підійти до розуміння патогенезу таких гестаційних ускладнень, як пізні гестози, ЗВУР плода тощо.

Вже сьогодні очевидна можливість фармакологічного регулювання балансу між потребою і наявністю кисню/глюкози шляхом активації генів, що забезпечують адаптацію до гіпоксично-ішемічних умов. Пошук препаратів подібної дії інтенсивно проводиться в галузі кардіології та неврології [39]. Найбільш вивченими в цьому напрямку є хелатні сполуки заліза, які стабілізують HIF-1 $\alpha$  шляхом зниження активності HIF-пролілгідроксилази. Проведені дослідження показали, що хелатні сполуки заліза дефероксамін мезилат і мімозин індукують HIF-1 і

гени-мішені в нейронах і захищають їх від оксидантного стресу, а використання дефероксаміну в моделях ішемії у тварин дозволяє зменшити розміри інфаркту [40]. Сподіваємося, що терапевтичні стратегії, засновані на активації ендогенних гомеостатичних механізмів (на клітинному, локальному, системному рівнях), надалі вдосконалюватимуться та знайдуть своє місце в акушерській практиці як ефективніші та менш токсичні.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Regulation of human placental development by oxygen tension* / O. Genbacev, Y. Zhou, J. W. Ludlow, S. Fisher // *Science*. — 1997. — Vol. 277. — P. 1669-1672.
2. *Jauniaux E., Gulbis B., Burton G. J. The human first trimester gestational sac limits rather than facilitates oxygen transfer to the foetus: a review* // *Placenta-Trophoblast Res.* — 2003. — Vol. 24. — P. 86-93.
3. *James J. L., Stone P. R., Chamley L. W. The regulation of trophoblast differentiation by oxygen in the first trimester of pregnancy* // *Hum. Reprod.* — 2006. — Vol. 12. — P. 137-144.
4. *Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress: a possible factor in human early pregnancy failure* / E. Jauniaux, A. L. Watson, J. Hempstock et al. // *Am. J. Pathol.* — 2000. — Vol. 157. — P. 2111-2122.
5. *Burton G. J., Jauniaux E., Watson A. L. Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy: the Boyd Collection revisited* // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 181. — P. 718-724.
6. *Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia* / I. Caniggia, J. Winter, S. J. Lye, M. Post // *Placenta*. — 2000. — Vol. 21. — P. 25-30.
7. *Caniggia I., Winter J. L. Adriana and Luisa Castellucci Award Lecture 2001. Hypoxia Inducible Factor-1: Oxygen Regulation of Trophoblast Differentiation in Normal and Pre-eclamptic Pregnancies. A Review* // *Placenta*. — 2002. — Vol. 23, Suppl. A, Trophoblast Research. — P. 47-57.

8. Ezashi T., Das P., Roberts R. M. Low O<sub>2</sub> tensions and the prevention of hES cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2005. — Vol. 102. — P. 4783-4788.
9. Burton G. J., Hempstock J., Janiaux E. Oxygen, early embryonic metabolism and free radical-mediated embryopathies // Reprod. Biomed. Online. — 2003. — Vol. 6. — P. 84-96.
10. Jaffe R., Janiaux E., Hustin J. Maternal circulation in the first trimester human placenta. Myth or reality? // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 176. — P. 695-705.
11. Hustin J., Janiaux E., Schaaps J. P. Histological studies of the materno-embryonic interface in spontaneous abortion // Placenta. — 1999. — Vol. 11. — P. 477-486.
12. Apoptosis in human cultured trophoblasts is enhanced by hypoxia and diminished by epidermal growth factor / R. Levy, S. D. Smith, K. Chandler et al. // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. — 2000. — Vol. 278. — P. 982-988.
13. Ong P. J. L., Burton G. Thinning of the placental villous membrane during maintenance in hypoxic organ culture: structural adaptation or syncytial degeneration // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1999. — Vol. 39. — P. 103-110.
14. Semenza G. L. Expression of hypoxia-inducible factor-1: mechanisms and consequences // Biochem. Pharmacol. — 2000. — Vol. 59. — P. 47-53.
15. The tumor suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis / P. H. Maxwell, M. S. Wiesener, G.-W. Chang et al. // Nature. — 1999. — Vol. 399. — P. 271-275.
16. Maxwell P. H. HIF-1's relationship to oxygen: simple yet sophisticated // Cell Cycle. — 2004. — Vol. 3. — P. 156-159.
17. SM-20, EGL-9, and the EGLN family of hypoxia inducible factor prolylhydroxylases / R. S. Freeman, D. M. Hasbani, E. A. Lipscomb et al. // Mol. Cell. — 2003. — Vol. 16. — P. 1-12.
18. Hypoxia-Inducible Factor-1 Mediates Activation of Cultured Vascular Endothelial Cells by Inducing Multiple Angiogenic Factors / M. Yamakawa, L. X. Liu, T. Date et al. // Circulation Research. — 2003. — Vol. 93. — P. 664.
19. Cellular and developmental control of O<sub>2</sub> homeostasis by hypoxia-inducible factor-1 / N. V. Iyer, L. E. Kotech, F. Agani et al. // Genes & Dev. — 1998. — Vol. 12. — P. 149-162.
20. Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia inducible factor-1 / G. L. Semenza, P. H. Roth, H.-M. Fang, G. L. Wang // J. Biol. Chem. — 1998. — Vol. 269. — P. 23757-23763.
21. Ryan H. E., Lo J., Johnson R. S. HIF-1 $\alpha$  is required for solid tumor formation and embryonic vascularization // EMBO J. — 1998. — Vol. 17. — P. 3005-3015.
22. Kozak K. R., Abbott B., Hankinson O. ARNT-deficient mice and placental differentiation // Dev. Biol. — 1997. — Vol. 191. — P. 297-305.
23. Abnormal angiogenesis and responses to glucose and oxygen deprivation in mice lacking the protein ARNT / E. Maltepe, J. V. Schmidt, D. Baunoch et al. // Nature. — 1997. — Vol. 386. — P. 403-407.
24. Placental cell fates are regulated in vivo by HIF-mediated hypoxia responses / D. M. Adelman, M. Gertsenstein, A. Nagy et al. // Genes & Dev. — 2000. — Vol. 14, N 24. — P. 3191-3203.
25. Aplin J. D. Hypoxia and human placental development // J. Clin. Invest. — 2000. — Vol. 105. — P. 559-560.
26. Rajakumar A., Conrad K. P. Expression, Ontogeny, and Regulation of Hypoxia-Inducible Transcription Factors in the Human Placenta // Biology of Reproduction. — 2000. — Vol. 63. — P. 559-569.
27. Insulin induces transcription of target genes through the hypoxia-inducible factor HIF-1/ARNT / E. Zelzer, Y. Levy, C. Kahana et al. // EMBO J. — 1998. — Vol. 17. — P. 5085-5094.
28. Reciprocal positive regulation of hypoxia-inducible factor 1 and insulin-like growth factor 2 / D. Feldser, F. Agani, N. V. Iyer et al. // Cancer Res. — 1999. — Vol. 59. — P. 3915-3918.
29. Interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor stimulate DNA binding of hypoxia-inducible factor-1 / T. Hellvig-Burgel, K. Rutkowski, E. Metzen et al. // Blood. — 1999. — Vol. 94. — P. 1561-1567.
30. Zhong H., Simons J. W. Activation of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  by oxygen independent pathways // Exp. Oncology. — 2001. — Vol. 23. — P. 88-96.
31. Richard D. E., Berra E., Pouyssegur J. Nonhypoxic pathway mediates the induction of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  in vascular smooth muscle cells // J. Biol. Chem. — 2000. — Vol. 275. — P. 26765-26771.
32. Induction of endothelial PAS domain protein-1 by hypoxia: characterization and comparison with hypoxia-inducible factor-1 / M. S. Wiesener, H. Turley, W. E. Allen et al. // Blood. — 1998. — Vol. 92. — P. 2260-2268.
33. Selective overexpression of the hypoxia-inducible transcription factor, HIF-2 $\alpha$ , in placentas from women with preeclampsia / A. Rajakumar, K. A. Whitelock, L. A. Weissfeld et al. // Biol. Reprod. — 2001. — Vol. 64. — P. 499-506.
34. Greater vascularity, lowered HIF-1/DNA binding, and elevated GSH as markers of adaptation to *in vivo* chronic hypoxia / M. C. Tissot van Patot, J. Bendrick-Pearl, V. E. Beckey et al. // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. — 2004. — Vol. 287. — P. 525-532.
35. Haddad J. J., Olver R. E., Land S. C. Antioxidant/pro-oxidant equilibrium regulates HIF-1 $\alpha$  and NF- $\kappa$ B redox sensitivity. Evidence for inhibition by glutathione oxidation in alveolar epithelial cells // J. Biol. Chem. — 2000. — Vol. 275. — P. 21130-21139.
36. Decreased Expression of Angiogenic Factors in Placentas with Chorioamnionitis after Preterm Birth / B. W. Kramer, U. Kaemmerer, M. Kapp et al. // Pediatr. Res. — 2005. — Vol. 58. — P. 607-612.
37. Кожухар Г. В. Вміст фактора 1 $\alpha$ , що індукується гіпоксією, білка bcl-2 та сателітні індикатори процесів внутрішньоклітинної сигнальної трансдукції у плаценті жінок з затримкою внутрішньоутробного розвитку // Інтегративна антропологія. — 2005. — № 1-2 (5-6). — С. 27-31.
38. Nitric oxide impairs normoxic degradation of HIF-1 $\alpha$  by inhibition of prolyl hydroxylases / E. Metzen, J. Zhou, W. Jelrmann et al. // Mol. Biol. Cell. — 2003. — Vol. 14, N 8. — P. 3470-3481.
39. Translation of ischemic preconditioning to the patient. Prolyl hydroxylase inhibition and hypoxia-inducible factor-1 as a targets for stroke therapy / R. R. Ratan, A. Siddiq, L. Aminova et al. // Stroke. — 2004. — Vol. 35, Suppl. 1. — P. 2687-2689.
40. Role of hypoxia-inducible factor-1 in hypoxia-induced ischemic tolerance in neonatal rat brain / M. Bergeron, J. M. Gidday, A. Y. Yu et al. // Ann. Neurol. — 2000. — Vol. 48. — P. 285-296.

## КИСЕНЬЗАЛЕЖНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТА ФУНКЦІОНУВАННЯ ПЛАЦЕНТИ: РОЛЬ ФАКТОРА 1, ЩО ІНДУКУЄТЬСЯ ГІПОКСІЄЮ

У ранні терміни гестації диференціювання трофобласта відбувається в умовах відносно низької напруги кисню, що є ключовим фактором для нормального ембріонального і плацентарного розвитку. До 12 тиж вагітності міжворсинчастий простір стає відкритим для циркуляції материнської крові й  $PO_2$  зростає. Це підвищення чітко корелює з піком інвазії позаворсинчастого трофобласта в материнську децидуальну оболонку і верхню третину ендометрія, що є необхідною умовою гестаційної перебудови спіральних артеріол. Одним із факторів, що забезпечують адаптивну відповідь на зміну концентрації кисню шляхом активації транскрипції генів, є індукований гіпоксією фактор 1. Це гетеродимерний комплекс, що складається з індукбельної HIF-1 $\alpha$  й експресованої конститутивно HIF-1 $\beta$ /ARNT субодиниць. У даному огляді представлено дані про механізми регуляції та роль HIF-1 у плаценті протягом вагітності.

**Ключові слова:** індукований гіпоксією фактор 1, кисень, формування плаценти.

## OXYGEN REGULATION OF PLACENTAL DEVELOPMENT AND FUNCTION: ROLE OF HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR 1

During early pregnancy, trophoblast differentiation occurs in an environment of relative low oxygen tension which is essential for normal embryonic and placental development. By the term 10–12 weeks of gestation, when the intervillous space opens to maternal blood, there is an increase in  $PO_2$ . This increase correlates with the time of maximal trophoblast invasion into the maternal decidua, which allows extravillous trophoblast cells to access and remodel the maternal spiral arteries. Hypoxia Inducible Factor 1 (HIF-1) is a transcription factor which activates gene transcription in response to varying oxygen concentration of cells. HIF-1 is a heterodimer composed of the inducible HIF-1 $\alpha$  and the constitutively expressed HIF-1 $\beta$ /ARNT subunits. In this review we will focus on the regulation of the HIF-1 pathway and the cellular oxygen sensor in the placenta during pregnancy.

**Key words:** hypoxia inducible factor 1, oxygen, placental development.

УДК 618.5-089.888.61-002.3-084

Е. В. Шамік

## ДЕЯКІ ПЕРСПЕКТИВИ В ПРОФІЛАКТИЦІ ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ

*Одеський державний медичний університет***Вступ**

Кесарів розтин (КР) — невід’ємна частина акушерської практики, що стало особливо помітно в останнє десятиріччя. Частота цієї операції в пологових стаціонарах у нашій країні й за кордоном коливається в широких межах, хоч лише частота абдомінального розродження 8–12 % обумовлене оптимальне співвідношення між материнською та дитячою захворюваністю і смертністю [1; 2]. Незважаючи на технічну простоту, кесарів розтин належить до складних операцій зі значною часткою післяопераційних ускладнень (від 3,3 до 54,4 %) [3]. Найрозповсюдженішим ускладненням

кесаревого розтину є ендометрит, частота якого сягає близько 45 %, а в групах високого ризику розвитку гнійно-септичних ускладнень (ГСУ) — 85 % [4].

Отже, профілактика гнійно-септичних ускладнень після кесаревого розтину залишається дуже актуальною проблемою. Велике значення в профілактиці має методика виконання кесаревого розтину та тривалість операції, доведено доцільність використання захисних варіантів КР, деякі автори рекомендують обов’язкове відновлення крововтрати, важливе значення має застосування антибіотиків.

Незважаючи на удосконалення хірургічних методів і

використання потужних антибактеріальних та імунокорегувальних засобів, частота ускладнень при загоєнні ран після кесаревого розтину залишається досить високою. Найгрізнішим ускладненням є перитоніт, що виникає переважно через неспроможність швів на матці. Для удосконалення методу відновлення стінки матки запропоновано багато модифікацій, суть яких полягає в зіставленні однорідних тканин та їх повній кооптації [5–10]. На сучасному етапі в Україні існує тенденція до застосування чітких алгоритмів лікування, методик обстеження, проте немає чіткої, загальноновживаної методики зашивання матки при кесаревому