

Роль оксида азота и активных форм кислорода в патогенезе преэклампсии

Преэклампсия (ПЭ) – индуцируемое беременностью гипертензивное расстройство, которое сопровождается протеинурией и развивается после 20 нед гестации. Это тяжелое состояние диагностируется в 7-10% случаев беременности и ассоциируется с высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью. Этиология ПЭ точно не определена, однако главной причиной ее развития считается сосудистая дисфункция, приводящая к нарушенной плацентации. Процесс патогенеза ПЭ, по-видимому, начинается с нарушения инвазии трофобласта с последующей патологической неоваскуляризацией. Дисфункция сосудов плаценты приводит к секреции плацентарных гуморальных факторов в системный кровоток матери. Эти факторы инициируют мультиорганные повреждения, ответственные за клинические проявления ПЭ.

Окислительный стресс считается одним из ключевых гуморальных факторов, генерируемых плохо перфузируемой плацентой. Он может вызывать адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию, а также высвобождение цитокинов и проангиогенных факторов. Адгезия форменных элементов крови и эндотелиальных клеток является критическим этапом воспалительного процесса как части патогенеза ПЭ. Сниженный в результате воспаления маточно-плацентарный кровоток с последующей плацентарной дисфункцией может вызывать генерализованную вазоконстрикцию и повышенную резистентность плацентарной циркуляции. В целом нарушение циркуляторного гомеостаза при ПЭ обусловлено дисфункцией эндотелия сосудов. В свою очередь, важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции, ассоциированной с ПЭ, играют активные формы кислорода (АФК).

При нормально протекающей беременности NO способствует поддержанию сосудистого тонуса и адекватного маточного кровотока. Эндотелийзависимая вазодилатация, частично опосредуемая NO, во время беременности увеличивается вследствие повышения уровней эстрогенов. Эндотелиоциты продуцируют NO, который является мощным сосудорасширяющим и антикоагулянтным фактором. Эффекты этой молекулы реализуются через 3'5'-циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), продуцируемый растворимой гуанилатциклазой. цГМФ активирует протеинкиназу A (PKA) и протеинкиназу G (PKG). Активированные PKA и PKG вызывают расслабление гладких мышц путем ослабления киназной активности легкой цепи миозина и усиления ее фосфатазной активности, что индуцирует дефосфорилирование регуляторной легкой цепи миозина с молекулярной массой 20 кДа.

Активация NO-синтазы (NOS) инициирует продукцию NO во время беременности. NOS состоит из трех изоформ: нейрональной (nNOS), эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS). eNOS экспрессируется конститутивно в эндотелии сосудов и поддерживает сосудистый тонус через внутренний синтез NO, ингибируя адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию. iNOS стимулируется провоспалительными или воспалительными состояниями и продуцирует временный избыток NO. Дисфункция eNOS считается потенциальной причиной ПЭ.

Функция сосудов модулируется взаимодействием АФК и NO. Повышенная продукция NO, по-видимому, подавляет экспрессию и функцию eNOS. Кроме того, в результате реакции NO и АФК образуется пероксинитрит (ONOO⁻), который не только окисляет ДНК, белки и липиды, но и вмешивается в работу важных сосудистых сигнальных путей. Повышение уровней АФК с последующим увеличением образования ONOO⁻ приводит к уменьшению биодоступности NO и вызывает эндотелиальную дисфункцию. Эти эффекты могут быть ключевыми элементами патогенеза ПЭ.

Взаимодействие между NO и АФК модулирует тонус сосудов. Следовательно, дисбаланс NO и АФК также может играть важную роль в патогенезе ПЭ. Если это соответствует действительности, ПЭ может быть устранена путем удаления плаценты, поскольку данный орган является значимым источником NO и АФК.

Окислительный стресс

Преэкламптическая плацента является гипоксической и стимулирует высвобождение синцитиотрофобластных микрочастиц (STBM). Плацентарная гипоксия и STBM, в свою очередь, могут стимулировать выработку

молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMP), которые активируют иммунциты (в том числе нейтрофилы и дендритические клетки). Активированные иммунциты продуцируют провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (TNF), и усугубляют окислительный стресс путем активации нейтрофильной никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ)-оксидазы. Недавно было установлено, что конечные продукты гликирования (AGE), повышающиеся при ПЭ, взаимодействуют с соответствующими рецепторами (RAGE) и активируют НАДФ-оксидазу. RAGE/НАДФ-оксидаза-зависимый сигнальный путь повышает экспрессию sFlt-1 в трофобласте и принимает участие в повышении окислительного стресса в преэкламптической плаценте.

Антиоксидантная система

Известно, что при ПЭ плацентарный окислительный стресс повышается уже на 8-10 неделе гестации. При нормально протекающей беременности уже на ранних сроках наблюдается повышение активности эндогенных антиоксидантов, таких как глутатионпероксидаза (ГП), супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза. В то же время при ПЭ активность антиоксидантов (включая витамин Е, витамин С, глутатион, СОД и тиоредоксин) нарушается. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, ГП и глутатион-S-трансфераза также являются важными антиоксидантными ферментами при ПЭ.

NO при нормальной беременности и патогенез ПЭ

Катализ гуанидин-азотного атома L-аргинина под действием NOS приводит к образованию NO и активации гуанилатциклазы с последующим повышением уровня внутриклеточного цГМФ. Последний индуцирует расслабление гладких мышц и эндотелийзависимую вазодилатацию. Эта молекула также отвечает за предотвращение агрегации тромбоцитов и подавление воспаления. В эндотелии NO конститутивно продуцируется в физиологических условиях посредством активации eNOS, которая является Ca²⁺-зависимой. NO, продуцируемый eNOS, может оказывать благоприятные эффекты в периферической циркуляции и предотвращать повреждение тканей. Воспалительные цитокины ингибируют eNOS, вызывая периферическую вазоконстрикцию. Кальцийнезависимая iNOS играет важную роль в воспалении и обычно не экспрессируется в эндотелии. Однако воспаление индуцирует экспрессию iNOS в эндотелии сосудов, что приводит к избыточной продукции NO посредством высвобождения воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, TNF и гамма-интерферон (γИФН). Избыток NO может способствовать развитию полиорганной недостаточности при ПЭ, ускоряя воспаление и другие иммунные реакции.

NO также принимает участие в регуляции почечной и клубочковой гемодинамики. В частности, NO является важным физиологическим медиатором ренин-ангиотензиновой системы через влияние на рецепторы ангиотензина II 2 типа (AT₂), что противодействует эффектам, опосредуемым AT₁-рецепторами. Активированные AT₂-рецепторы инициируют вазодилаторный каскад, включая сигнальный путь NO/цГМФ, посредством повышения мРНК и белка NOS, что приводит к продукции NO. Сигнальный путь AT₁, в свою очередь, по механизму обратной связи снижает продукцию NO в эндотелии и вызывает вазоконстрикцию. Кроме того, подавление синтеза NO, в частности

вызываемое антагонистами L-аргинина, стимулирует вазоконстрикцию и приводит к гипертензии.

Во время беременности eNOS и iNOS экспрессируются преимущественно на синцитиотрофобластах и эндотелиальных клетках плаценты. При нормально протекающей беременности повышенные уровни эстрогенов стимулируют эндотелийзависимую вазодилатацию, отчасти опосредуемую NO, который продуцируется и секретируется активированной eNOS. Артериальное давление у здоровой женщины несколько снижается в середине беременности, частично вследствие повышенной потокзависимой вазодилатации (ПЗВ). ПЗВ, вызываемая напряжением сдвига, стимулирует активацию сосудистой eNOS и временно повышает продукцию NO; это облегчает вазодилатацию при нормальной беременности.

NO, продуцируемый сосудистой eNOS, может выступать в качестве противовоспалительного агента, снижая экспрессию молекул адгезии (в том числе ICAM-1, VCAM-1, E- и P-селектина). При ПЭ экспрессия этих молекул адгезии, ускоряющих воспалительные реакции, значительно повышается. Развивается воспаление в системной сосудистой сети и плаценте, приводящее к маточно-плацентарной недостаточности.

Сывороточная концентрация NO у беременных снижена в I триместре. Считается, что на ранних сроках беременности низкие уровни NO препятствуют вазодилатации и росту сосудов и таким образом нарушают плацентацию. Тем не менее мы установили, что сывороточные уровни NO у здоровых беременных такие же, как и у пациенток с ПЭ в III триместре после манифестации ПЭ, причем это обусловлено активацией сосудистой iNOS. eNOS-зависимая вазодилатация у больных с ПЭ, напротив, снижена вследствие нарушенной ПЗВ. Это несоответствие объясняется сниженной биодоступностью NO. Например, при одоженной избыточной продукции оксида азота и АФК последние быстро реагируют с NO с образованием ONOO⁻-анионов, что в итоге снижает доступность NO в сосудах. Образование ONOO⁻ также ингибирует продукцию простагландина I₂, что вызывает сокращения гладких мышц, активацию тромбоцитов и лейкоцитов.

Выводы

Окислительный стресс является результатом продукции АФК в количестве, превышающем активность антиоксидантной системы, и одним из факторов риска развития ПЭ вследствие сосудистой дисфункции. В патофизиологии ПЭ, приводящей к гипоксии плаценты, значимую роль играют недостаточная инвазия цитотрофобласта в миометрий матки и нарушенное ремоделирование спиральных артерий. В то же время массивные количества АФК и сниженная биодоступность NO посредством локальной ренин-ангиотензиновой системы и TNF принимают участие в гипоксии плаценты на ранних сроках беременности и развитии клинических проявлений у женщин с ПЭ. У пациенток с ПЭ повышенные уровни АФК вызывают образования белка нитротирозина, при этом iNOS-продуцируемый NO может вступать в реакцию с АФК с образованием ONOO⁻. Продукция цитолитического ONOO⁻ может выступать отличительным признаком повреждения сосудов при ПЭ. В целом эти данные свидетельствуют о том, что при ПЭ дисбаланс АФК и NO вызывает вазодилаторную дисфункцию. На сегодня единственным способом избежать эклампсии и дистресса плода при ПЭ является прерывание беременности. Тем не менее некоторые вспомогательные агенты, например антиоксиданты, могут предотвращать развитие ПЭ или устранять ее проявления. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение роли АФК и NO в патогенезе ПЭ и оценку эффективности антиоксидантов при этом состоянии.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

Matsubara K., Higaki T., Matsubara Y., Nawa A. Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis of Preeclampsia. Int J Mol Sci. 2015 Mar 2; 16 (3): 4600-4614.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**

