

## **ОСОБЛИВОСТІ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ: ФОКУС НА ТЮТЮНОПАЛІННЯ**

**Волохов І. В., Рибак В. А., Король В. В.**

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*  
chronos2000.org@gmail.com

**Вступ.** Тютюнопаління є важливою проблемою громадського здоров'я, яка визнана Всесвітньою організацією охорони здоров'я однією з найбільш значущих факторів ризику низки патологій вагітності, яких можна запобігти. Незважаючи на зростаючу кількість доказів шкідливого впливу паління матері на плід, включаючи мертвонародженість, затримку внутрішньоутробного розвитку і синдром раптової дитячої смерті, поширеність тютюнопаління вагітних жінок становить до 21 % у більшості розвинених країн світу (Dessi A. et al., 2018); при цьому 32 % вагітних повідомляли про тютюнопаління у недалекому минулому (Jafari A. et al., 2021).

В етіології фетоплацентарної недостатності (ФПН) ключовим є хронічний дефіцит кисню та зниження доставки поживних речовин до плода, що призводить до затримки його росту та внутрішньоутробного розвитку. ФПН може провокувати тютюнопаління матері, навіть до початку вагітності, через те, що нікотин призводить до спазму судин і як наслідок – хронічної гіпоксії. Крім того, тютюнопаління зменшує здатність зв'язування кисню з гемоглобіном, а постачання кисню є важливим для росту плаценти та плода. Водночас, у жінок, які припиняють палити після першого триместру, можливе відновлення функції гемоглобіну (щодо його зв'язування з киснем) й росту та розвитку плода (Ho N. et al., 2020).

Гіпоксія викликає безліч системних і специфічних змін гомеостатичних реакцій для клітин/тканин. Завдяки своїй ліпофільній природі, нікотин може легко долати мембранні бар'єри та активувати нікотинові ацетилхолінові рецептори (nAChR) і конкурувати за місця зв'язування з ацетилхоліном (Henderson B.J., Lester H.A., 2015). Розподіл нікотину по всьому організму відбувається швидко, з найвищою концентрацією в мозку, легенях, печінці, нирках, селезінці та скелетних м'язах (Benowitz N.L. et al., 2009). Нікотин також накопичується в грудному молоці, тканинах плаценти, амніотичній рідині та крові плода (Wong M.K. et al., 2015).

Нікотин спричиняє надмірне утворення вільних радикалів і розвиток оксидативного стресу – основи ушкодження та активації ендотелію з розвитком його дисфункції; обумовлює атерогенну модифікацію ліпопротеїнів і персистенцію запалення судин (передумову атерогенезу); порушує центральну регуляцію судинного тону та безпосередньо спричиняє вазоспазм; посилює утворення прозапальних цитокінів і чинить цитотоксичний вплив (Tabara Y. et al., 2006). Підвищення артеріального тиску пояснюється здатністю нікотину стимулювати вивільнення катехоламінів шляхом активації nAChR на периферичних постгангліонарних симпатичних нервових закінченнях і мозковій речовині надниркових залоз (Laule C.F. et al., 2017).

**Метою** роботи був аналіз сучасних наукових даних щодо особливостей розвитку ФПН та серцево-судинних захворювань у вагітних, які активно палять, а також розглянути компенсаторні парадокси впливу тютюнопаління на гестаційну гіпертензію та прееклампсію.

**Результати та їх обговорення.** Артеріальна гіпертонія спостерігається у 5-10 % вагітних світу (Gudeta T.A., Regassa T.M., 2019). Разом з тим, у 60 % випадків ФПН є ідіопатичною, коли існує фізіологічна недостатність ремоделювання маткових і плацентарних спіральних артерій, що призводить до обмеження матково-плацентарної перфузії (Malhotra A. et al., 2019). Порушення формування функцій плаценти можуть бути обумовлені захворюваннями серця та судинної системи вагітної (вади серця, недостатність кровообігу, артеріальна гіпертензія та гіпотензія) (Борзенко І.Б., 2020). Доведено, що артеріальна гіпертензія, надлишкова маса тіла, недостатня фізична активність, мають негативний вплив на розвиток несприятливих перинатальних подій та піддаються корекції за допомогою фармакотерапії та модифікації способу життя. Жінки з хронічною гіпертензією, які завагітніли, мають більш високий ризик: передчасних пологів, прееклампсії, HELLP-синдрому, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, інсульту, поліорганної недостатності та синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Також, якщо мати страждає на артеріальну гіпертензію, плід має високий ризик затримки внутрішньоутробного розвитку, недоношеності та внутрішньоутробної смерті.

Залежно від того, в яких структурних одиницях плаценти первинно виникають патологічні зміни, розрізняють декілька основних механізмів патогенезу ФПН: недостатня інвазія трофобласта в децидуальну оболонку та порушення оптимальної гестаційної трансформації у спіральних артеріях; зменшення припливу крові у міжворсинчастий простір в результаті артеріальної гіпотензії у матері або спазму маткових судин при підвищенні артеріального тиску; утруднення венозного відтоку внаслідок тривалих скорочень матки; порушення капілярного кровоплину у ворсинках хоріону; зміна реологічних та коагуляційних властивостей крові матері та плода; ендокринна дисфункція (Герман Л.В., 2015; Борзенко І.Б., 2020).

Провідне місце у патогенезі перинатальної патології, насамперед, належить функціональному стану ендотелію судин, що є одним з головних факторів регуляції судинного тону, міграції клітин крові у судинну стінку, синтезі про- та протизапальних факторів, здійснює протекторні функції (Коньков Д.Г., 2015).

Показано, що негативний вплив тютюнопаління на репродуктивне здоров'я пов'язаний із: зниженням міграції клітин трофобласта, їх інвазії та диференціації (Holloway A.C., et al., 2014); зниженням матково-плацентарного кровотоку (Lo J.O. et al., 2015); стресом ендоплазматичного ретикулума (підвищення фосфорилування: кінази ендоплазматичного ретикулума, подібної до протеїнкінази R (PERK – Protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase) та фактору ініціації трансляції еукаріот (EIF2A – Eukaryotic Translation Initiation Factor 2A)); підвищенням експресії ATF4 (Activating Transcription Factor 4),

CHOP (CCAAT-enhancer binding protein homologous protein), GRP78 (Glucose regulated protein-78) (Wong M.K. et al., 2015); оксидативним стресом (підвищення перекисного окислення ліпідів і зниження антиоксидантної активності) (Lin C. et al., 2014); ініціацією прозапальних маркерів (експресія IL1b, IL8 та IL6) та активацією NFkB (Nuclear factor kappa B) (Dowling O. et al., 2007; Wong M.K. et al., 2015). Також, нікотин пригнічує запалення, індукуючи гемоксигеназу-1, яка розкладає гем на білівердин, двовалентне залізо та монооксид вуглецю (Costa D.L. et al., 2020).

Хронічна плацентарна гіпоксія є однією з основних причин ФПН, що може бути фактором розвитку прееклампсії та гестаційної гіпертензії, які виникають вперше після 20 тижня вагітності (Thompson L.P. et al., 2018). Прееклампсія – це специфічний для вагітності стан, який проявляється у матері гіпертензією та протеїнурією, з системним запаленням, включаючи посилення активації системи комплементу та дисфункціями нирок, печінки, неврологічними ускладненнями (інсульт, клонуси, інтенсивний головний біль), гематологічними ускладненнями (тромбоцитопенія, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові). За даними когортного аналізу прееклампсія вражає до 4 % вагітних усього світу (Ananth S. et al., 2013). Гестаційна гіпертензія в анамнезі асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань та інсульту.

Одним із маркерів внутрішньоутробної гіпоксії є підвищення концентрації еритропоєтину (ЕПО) в плазмі плода та амніотичній рідині, який є тригером еритропоезу та має нейропротективні властивості шляхом активації: нейротрофічної, антиапоптоїчної, антиоксидантної дії, протизапальних реакцій, ангиогенезу та нейрогенезу (Teramo K.A. et al., 2018; Victor S. et al., 2022). Під час гіпоксії плода ЕПО в амніотичній рідині та плаценті збільшується у 15 разів (порівняно із нирками) з метою захисту життєво важливих органів плода (у першу чергу – мозку та серця) та попередження некротичного ентероколіту (Teramo K.A. et al., 2009). У дослідженні впливу тютюнопаління матерів на рівень ЕПО в плазмі пуповини новонароджених також повідомляється про підвищення рівня останнього (Sazak S., 2011).

ЕПО приймає участь у регуляції еритропоезу під час внутрішньоутробного та дорослого життя та підвищується внаслідок зниження парціального тиску кисню. В умовах ішемії плаценти HIF-1 (Hypoxia-inducible factor) сприяє збільшенню синтезу ЕПО та плацентарного неоангіогенезу (Zamudio S. et al., 2007). Гіпоксія стимулює вироблення ЕПО в печінці плода та нирках, а також його секрецію в плаценті, яка не відбувається за нормоксії (Davis L.E. et al., 2003). Під час раннього розвитку ембріона ЕПО спочатку синтезується в жовтковому мішку, пізніше в печінці, а вже потім, в перитубулярних інтерстиціальних клітинах нирок.

Таким чином, збільшення продукції ЕПО є адаптивним механізмом у відповідь на шкідливі ефекти гіпоксії.

Дослідження останніх десятиліть повідомляють, що тютюнопаління не має значного зв'язку з ризиком розвитку прееклампсії. Нижче наведено декілька гіпотез для пояснення захисного ефекту тютюнопаління щодо прееклампсії.

Зниження ризику прееклампсії, пов'язаного з тютюнопалінням, а також збільшення ваги плаценти, пояснюється адаптаційним потенціалом деяких вагітних та оптимальною плацентацією в першому триместрі (England L., Zhang J., 2007).

На моделі зниженого матково-плацентарного перфузійного тиску у вагітних щурів, яка індукує ішемію плаценти, доведено, що тютюнопаління під час вагітності знижує ризик розвитку прееклампсії разом з відомим, негативним, впливом на серцево-судинну систему плода й матері. У відповідь на ішемію виникає системне запалення та ангіогенний дисбаланс, а також порушення регуляції вродженого та адаптивного імунітету, включаючи систему комплементу (Lynch A., Salmon J. 2010; Laule C.F. et al., 2017). Нікотин стимулює еферентний холінергічний протизапальний шлях, викликає імуносупресію через периферично експресовані nAChR і послаблює ішемію та реперфузійне ураження нирок та печінки (Laule C.F. et al., 2017).

Нікотин, не єдиний компонент сигаретного диму, який може бути відповідальним за захисний ефект куріння при прееклампсії. Одним з таких компонентів є монооксид вуглецю (CO), який проявляє подібні фізіологічні властивості до потужного вазодилататора оксиду азоту, включаючи зниження тону судин і пригнічення каскадів запалення. Встановлено, що введення молекули монооксиду вуглецю, яка вивільняє донора CO (CORM-3 – carbonmonoxide-releasing molecule-3), зменшує рівень гіпертензії, спричиненої ішемією плаценти у щурів (George E. et al. 2017; Laule C.F. et al., 2017).

Отже, CO збільшує ремоделювання маткових артерій, зменшує місцеву запальну відповідь, збільшує плацентарний кровотік, зменшує явища апоптозу в синтиціотрофобласті і зв'язується рецепторами оксиду азоту.

**Висновки.** Тютюнопаління вагітних викликає метаболічні, біохімічні зміни та адаптаційні реакції у плода та матері, які призводять до збільшення ризику гестаційних ускладнень. Вище наведені ефекти мають компенсаторне значення щодо попередження ризику розвитку фетоплацентарної недостатності, але в цей час збільшується ризик серцево-судинних захворювань, цукрового діабету II типу і багатьох несприятливих наслідків вагітності: недоношеність, низька вага при народженні, затримка внутрішньоутробного розвитку, відшарування плаценти, ретроплацентарні гематоми, перинатальна і материнська смертності.

**Ключові слова:** фетоплацентарна недостатність, тютюнопаління вагітних, гестаційна гіпертензія, прееклампсія.