

## Клинико-патогенетическая роль биогенных аминов в развитии фетоплацентарной недостаточности

1 - ФГБУ «Уральский Научно – Исследовательский Институт Охраны Материнства и Младенчества», Минздрава России, г. Екатеринбург; 2 - ГАУЗ СО Областная детская клиническая больница, г.Екатеринбург

Lisovskaya T.V., Vityazeva O.A., Perepletina T.A.1, Putilova N.V.

### Clinical and pathogenetic role of biogenic amines in the development of placental insufficiency

#### Резюме

Цель обзора проанализировать данные современной литературы о возможных механизмах развития фетоплацентарной недостаточности (ФПН) у пациенток с заболеваниями гастроинтестинальной зоны и нарушением выделения биогенных аминов. Необходимость обзора обусловлена появлением новых данных о возможности биогенных аминов, а именно серотонина и вазоактивного интестинального пептида, являться мощным вазоконстриктором для сосудов фетоплацентарного комплекса. Основные положения. Наряду с эндотелиальной дисфункцией, известным фактором развития ФПН, особое клинико-патогенетическое значение в развитии данного гестационного осложнения многие авторы придают коморбидным экстрагенитальным заболеваниям органов сердечно-сосудистой системы, метаболическому синдрому, эндокринной патологии. При этом, в отечественной и зарубежной литературе существует крайне мало публикаций, посвященных патогенетической роли гастроэнтерологических заболеваний матери в развитии ФПН. Рассматривается возможность влияния биогенных аминов серотонина и вазоактивного интестинального пептида, выработка которых осуществляется апудоцитами гастроэнтероэндокринной системы, на тонус сосудов мелкого и среднего калибра, в частности сосудов фетоплацентарного комплекса.

Вывод. У женщин с хроническими заболеваниями желудка и кишечника с большей вероятностью следует ожидать развитие ФПН в период беременности.

**Ключевые слова:** фетоплацентарная недостаточность, биогенные амины, серотонин, вазоактивный интестинальный пептид

#### Summary

The purpose of the review is to analyze the data of modern literature on possible mechanisms of development of placental insufficiency in patients with diseases of the gastrointestinal zone and impaired release of biogenic amines. The need for a review is due to the emergence of new data on the possibility of biogenic amines, namely serotonin and a vasoactive intestinal peptide, to be a powerful vasoconstrictor for the vessels of the fetoplacental complex. The main provisions. Along with endothelial dysfunction, a well-known factor in the development of placental insufficiency, many authors attach special clinical and pathogenetic significance in the development of this gestational complication to comorbid extragenital diseases of the organs of the cardiovascular system, metabolic syndrome, and endocrine pathology. Moreover, in domestic and foreign literature there are very few publications devoted to the pathogenetic role of gastroenterological diseases of the mother in the development of placental insufficiency. The possibility of the influence of biogenic amines of serotonin and a vasoactive intestinal peptide, the production of which is carried out by apudocytes of the gastroenteroendocrine system, on the tone of small and medium caliber vessels, in particular vessels of the fetoplacental complex, is considered. Output. In women with chronic diseases of the stomach and intestines, it is more likely to expect the development of placental insufficiency during pregnancy.

**Key words:** fetoplacental insufficiency, biogenic amines, serotonin, vasoactive intestinal peptide.

#### Введение

По данным современной литературы основным фактором развития фетоплацентарной недостаточ-

ности (ФПН) представляется эндотелиальная болезнь (дисфункция), роль которой достаточно хорошо изучена и представлена в публикациях как зарубежных, так

и отечественных авторов [1, 2, 3, 4]. Именно первично возникающая эндотелиальная болезнь (дисфункция) приводит к нарушению процесса инвазии трофобласта, отсутствию или недостаточной гестационной перестройке спиральных артерий, при этом замедляется замещение мышечно-эластических волокон фибрином и расширение просвета артерий [5, 6, 7, 8].

Отдельную роль в возникновении и характере течения ФПН некоторые авторы придают экстрагениальным заболеваниям: болезням сердечно-сосудистой системы [9, 10], эндокринной системы [11, 12], ожирению и метаболическому синдрому [13, 14, 15], муковисцидозу [16], анемии [17, 18, 19] которые также протекают на фоне эндотелиальной дисфункции. При этом, в отечественной и зарубежной литературе существует крайне мало публикаций, посвященных патогенетической роли гастроэнтерологических заболеваний матери в развитии данного патологического синдрома [20]. В частности, практически отсутствуют данные о роли дисфункции параэндокринной системы гастроинтестинальной зоны. В то время, как имеется ряд публикаций о влиянии уровня такого гастроинтестинального гормона, как серотонин, на развитие маточно-плацентарного кровотока [21, 22].

В связи с чем, научную и клиническую перспективу имеет изучение дисфункции параэндокринной системы гастроинтестинальной зоны и изменение синтеза и секреции гастроинтестинальных гормонов (биогенных аминов), ответственных за тонус сосудов мелкого и среднего калибра, в частности сосудов фетоплацентарного комплекса. Параэндокринная система гастроинтестинальной зоны (гастроэнтерокринная система) — отдел диффузной эндокринной системы, представленная рассеянными в органах пищеварительной системы эндокринными клетками (апудоцитами), особенностью которых является способность к поглощению, декарбоксилированию предшественников аминов [23, 24]. Апудоциты способны синтезировать, накапливать и секретировать биогенные амины (пептидные гормоны), которые оказывают гормональное воздействие не только на функцию пищеварительной системы, но и на сосудистый тонус и гомеостаз в целом [25, 26].

Следует подчеркнуть, что биогенные амины (гормональные пептиды) являются регуляторами сосудистого тонуса, рецепторы к которым имеются на эндотелиальных клетках сосудов [1].

В настоящее время идентифицировано более 20-ти гастроинтестинальных гормонов, продуцируемых апудоцитами, расположенными в том числе в слизистой оболочке гастроинтестинальной зоны. Наибольший интерес в плане влияния на сосудистый тонус и гомеостаз представляют:

- ЕСп- клетки, определяемые преимущественно в тонкой кишке и антральном отделе желудка, синтезирующие и секретирующие серотонин, биогенный амин, являющийся наиболее мощным вазоконстриктором для сосудов фето-плацентарного комплекса [27, 28,

29]. Серотонин, выделяемый из энтерохромаффинных клеток, в конечном итоге попадает из тканей в кровь. Там его активно поглощают тромбоциты, в которых он также содержится. Когда тромбоциты связываются со сгустком, они выделяют серотонин, который и может служить вазоконстриктором после непродолжительного периода вазодилатации при регуляции гемостаза и свертывания крови [30, 31]. В высоких концентрациях серотонин действует как мощный вазоконстриктор, непосредственно сжимая эндотелиальную гладкую мышцу или усиливая действие других вазоконстрикторов (например, ангиотензина II, норэпинефрина). Как известно, артерии пуповины плода лишены нервных окончаний, и, следовательно, серотонин воздействует непосредственно на эндотелиальные клетки артерий пуповины или опосредованно через 5-НТ2 –рецепторы (специфические рецепторы к серотонину), расположенные на эндотелии сосудов фетоплацентарного комплекса [1, 32, 33]. Так, в ряде исследований было доказано, что 5-гидрокситриптамин (серотонин) вызывает устойчивые сокращения в сосудах пуповины как на ранних, так и на более поздних сроках беременности [34].

- D 1- клетки- клетки закрытого типа, содержащиеся в основном в эндокринной части поджелудочной железы, желудке, тонкой и толстой кишках. Они выделяют вазоактивный интестинальный пептид (ВИП). В последние годы появились работы, свидетельствующие о том, что (ВИП) обладает мощным сосудорасширяющим, расслабляющим, просекреторным и противовоспалительным действием на гладкомышечные клетки сосудов фетоплацентарного комплекса [35, 36]. Некоторыми экспериментальными исследованиями доказано, что ВИП, представляющий собой плейотропный пептид, может быть синтезирован в том числе и в трофобласте. При этом, недостаточный синтез ВИП способствует неадекватному ремоделированию маточных артерий и развитию таких гестационных осложнений, как преэклампсия и синдрому задержки роста плода [21, 37].

Однако, в представленной как в отечественной, так и в зарубежной современной литературе имеются результаты лишь единичных экспериментальных работ по изучению влияния изменений уровней серотонинемии и ВИП в крови на развитие ФПН [37, 38]. При этом результаты данных работ весьма противоречивы. Так, в публикации Watts SW, 2016г. [33] приводятся данные как о вазоконстрикторном, так и вазодилатирующем эффекте серотонина (5-гидрокситриптамина, 5-НТ), что подтверждает его многофазовое воздействие на сосуды.

Вышеизложенное свидетельствует о недостаточном изучении роли параэндокринной системы гастроинтестинальной зоны в регуляции маточного и фетоплацентарного кровотока у женщин в период гестации.

К заболеваниям гастроинтестинальной зоны и поджелудочной железы, которые сопровождаются нарушением выделения вышеуказанных гастроинтестинальных пептидов, прежде всего следует отнести

язвенную болезнь и хронические симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, демпинг-синдром как послеоперационный, так и на фоне атрофического гастрита, а также хронический панкреатит [39, 40, 41, 42].

Роль гиперсеротонинемии в развитии демпинг-синдрома подробно описана во многих исследованиях, и не случайно данный синдром в некоторых публикациях называется «гиперсеротонинемическим» [43].

При этом, особое значение, очевидно, следует уделять нарушению уровня серотонина в крови у беременных, в плане развития ФПН демпинг-синдрому, развивающемуся прежде всего при атрофическом гастрите, так как данному состоянию не придается должного внимания.

Некоторыми авторами было отмечено снижение содержания ВИП в слизистой оболочке у больных гастритом и язвенной болезнью. Поскольку известно, что ВИП обладают гастропротекторным действием, снижение его синтеза D-клетками может предрасполагать к развитию эрозивно-язвенных поражений гастроинтестинальной зоны [44]

В связи с чем логично предположить, что у женщин с хроническими заболеваниями желудка и кишеч-

ника с большей вероятностью следует ожидать развитие ФПН в период гестации, что требует дальнейшего всестороннего изучения. ■

**Лисовская Татьяна Валентиновна**, ФГБУ «Уральский Научно – Исследовательский Институт Охраны материнства и младенчества», Минздрава России. д.м.н, доцент, ведущий научный сотрудник отдела сохранения репродуктивной функции; **Витязева Ольга Александровна**, ГАУЗ СО Областная детская клиническая больница. врач акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики; **Переплетина Татьяна Андреевна**, ФГБУ «Уральский Научно – Исследовательский Институт Охраны материнства и младенчества» Минздрава России, к.м.н., врач – терапевт; **Путилова Наталья Викторовна**, ФГБУ «Уральский Научно – Исследовательский Институт Охраны материнства и младенчества» Минздрава России, д.м.н, руководитель отдела антенатальной охраны плода. Автор, ответственные за переписку: Переплетина Татьяна Андреевна, perepletinata@yandex.ru, 8(902)875-19-87, 620000, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.1

## Литература:

1. Su E.J. Role of the fetoplacental endothelium in fetal growth restriction with abnormal umbilical artery Doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(4 Suppl): S123–130.
2. Silver RM. Examining the link between placental pathology, growth restriction, and stillbirth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;49:89-102.
3. Ремизова И.И., Чистякова Г.Н., Айтов А.Э. Оценка сосудисто-эндотелиальных факторов у женщин с селективной задержкой роста плода при монохориальной беременности. *Российский иммунологический журнал.* 2019; 2 (том 13 (22)): 489-492.
4. Ордянец И.М., Мехдиева У.Т., Савичева А.М. Современные подходы к диагностике плацентарной недостаточности по данным кардиотокографии. *Research'n Practical Medicine Journal.* 2018; 3: 96-101.
5. Burton GJ, Jauniaux E Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(2S): S745-761.
6. Мысовская Ю.С. Верификация фетоплацентарной недостаточности на ранних сроках гестации. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2017; 2: 110-111.
7. Шамхалова И.А. Маточный кровоток и плацентарный протект у беременных с плацентарной дисфункцией. *International scientific review.* 2017; 3(34): 74-76.
8. Knöflter M, Haider S, Saleh L. et. al. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cell Mol Life Sci.* 2019; 76(18):3479-3496.
9. Visser L, van Buggenum H, van der Voorn JP. Maternal vascular malperfusion in spontaneous preterm birth placentas related to clinical outcome of subsequent pregnancy. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 30:1-6.
10. Боданова Р.Ф., Амирова В.Р., Галимов А.И. Особенности течения беременности у женщин с сердечно-сосудистой патологией. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2017; 4(70):35-38.
11. Паенок А.С., Паньков И.В., Грицишин Б.Р. и др. Влияние диффузного нетоксического зоба на развитие плацентарной недостаточности, течение гестации и родов. *МЭЖ.* 2018; 14(2):138-142.
12. Gharib H, Papini E, Garber JR et.al. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules--2016 update. *Endocr Pract.* 2016;22(5):622-639
13. Кан Н.И., Федорина Т.А., Николаева-Балл Д. Р. и др. Функциональное состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с ожирением и метаболическим синдромом. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2017; 3:75-82.
14. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ.* 2017; 8:356
15. Howell KR, Пауэлл TL. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. *Reproduction.* 2017;153(3):97-108.
16. Самко А.А., Новикова С.В., Шугинин И.О. и др. Муковисцидоз и беременность, особенности те-

- чения и родоразрешения. *Ж. акуш. и жен. болезн.*. 2017; 66:69.
17. Воронина И.Д., Боровкова Л.В. Прогностическая модель расчета развития хронической плацентарной недостаточности у беременных с железодефицитной анемией. *Медицинский альманах*. 2017; 6 (51):25-27.
  18. Sun D, McLeod A, Gandhi S. Anemia in Pregnancy: A Pragmatic Approach. *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72(12):730-737.
  19. Mahmood T, Rehman AU, Tserenpil G et.al. The Association between Iron-deficiency Anemia and Adverse Pregnancy Outcomes: A Retrospective Report from Pakistan. *Cureus*. 2019; 11(10): 5854.
  20. Егорова А.Т., Маусеенко Д.А., Баранюк Н.В. Течение беременности у женщин с хроническими заболеваниями панкреатобилиарной системы. *Вестник ИвГМА*. 2015; 3: 61-62.
  21. Irge E, Halici Z, Yilmaz M. et.al. Evaluation of 5-HT7 receptor expression in the placenta of normal and pre-eclamptic women. *Clin Exp Hypertens*. 2016; 38(2):189-93.
  22. Lorigo M, Mariana M, Feiteiro J. et.al. How is the human umbilical artery regulated? *Obstet Gynaecol Res*. 2018; 44(7):1193-1201.
  23. Fan P, Song P, Li L. Roles of Biogenic Amines in Intestinal Signaling. *Curr Protein Pept Sci*. 2017;18(6):532-540.
  24. Ahmed M, Ahmed S. Functional, Diagnostic and Therapeutic Aspects of Gastrointestinal Hormones. *Gastroenterology Res*. 2019;12(5):233-244.
  25. Beehler-Evans R, Micchelli CA. Generation of enteroendocrine cell diversity in midgut stem cell lineages. *Development*. 2015;142(4):654-64.
  26. Rehfeld JF. The Changing Concept of Gut Endocrinology. *Endocr Dev*. 2017; 32:8-19.
  27. Walker DW., Borg AJ., Wallace EM., et.al. The relationship between the placental serotonin pathway and fetal growth restriction. *Biochimie*. 2019; 161:80-87.
  28. Di Tommaso S, Cavallotti C, Malvasi A et.al. A Qualitative and Quantitative Study of the Innervation of the Human Non Pregnant Uterus. *Curr Protein Pept Sci*. 2017; 18(2):140-148.
  29. Хадарцева К.А., Субботина Т.И., Панышина М. В. и др. Экспериментальное моделирование повышения сократимости матки у беременных мышей линии balk/c. *Вестник новых медицинских технологий*. 2019; 4:183-187.
  30. Надеев А.Д., Жарких И.Л., Авдонин П.В. и др. Серотонин и его рецепторы в сердечно-сосудистой системе. *Журнал Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014, 77(5): 32-37.
  31. Darmon M, Al Awabdh S, Emerit MB et.al. Insights into Serotonin Receptor Trafficking: Cell Membrane Targeting and Internalization. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;132:97-126.
  32. Martin AM, Young RL, Leong L et.al. The Diverse Metabolic Roles of Peripheral Serotonin. *Endocrinology*. 2017;158(5):1049-1063.
  33. Watts SW. Oh, the places you'll go! My many colored serotonin (apologies to Dr. Seuss). *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016; 311(5): H1225-H1233.
  34. Lorigo M, Mariana M, Feiteiro J et.al. How is the human umbilical artery regulated? *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(7):1193-1201.
  35. Hadden C, Fahmi T, Cooper A et.al. Serotonin transporter protects the placental cells against apoptosis in caspase 3-independent pathway. *J Cell Physiol*. 2017; 232(12):3520-3529.
  36. Calo G, Sabbione F, Vota D., et.al. Trophoblast cells inhibit neutrophil extracellular trap formation and enhance apoptosis through vasoactive intestinal peptide-mediated pathways. *Hum Reprod*. 2017;32(1):55-64.
  37. Rosati L, Andreuccetti P, Prisco M.C. Vasoactive intestinal peptide (VIP) localization in the epididymis of two vertebrate species. *R Biol*. 2017;340(8):379-385.
  38. Hauk V., Vota D., Gallino L. et.al. Trophoblast VIP deficiency entails immune homeostasis loss and adverse pregnancy outcome in mice. *CPIFASEB J*. 2019;33(2):1801-1810.
  39. Kliman SB, Quaratella AC, Setaro EC et.al. Pathway of Maternal Serotonin to the Human Embryo and Fetus. *Endocrinology*. 2018;159(4):1609-1629
  40. Greenwood-Van Meerveld B, Johnson AC, Grundy D. Gastrointestinal Physiology and Function. *Handb Exp Pharmacol*. 2017; 239:1-16.
  41. Kempenich JW, Sirinek KR. Acid Peptic Disease. *Surg Clin North Am*. 2018; 98(5):933-944
  42. Lew D, Afghani E, Pandol S. Chronic Pancreatitis: Current Status and Challenges for Prevention and Treatment. *Dig Dis Sci*. 2017 Jul;62(7):1702-1712.
  43. Berg P, McCallum R. Dumping Syndrome: A Review of the Current Concepts of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Dig Dis Sci*. 2016;61(1):11-18
  44. Iwasaki M, Akiba Y, Kaunitz JD. Recent advances in vasoactive intestinal peptide physiology and pathophysiology: focus on the gastrointestinal system. *F1000Res*. 2019; 8: 38-42.