

## РОЛЬ ПРЕДСЕРДНОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА В ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД

**Целью исследования явилась оценка концентрации предсердного натрийуретического полипептида в фетоплацентарной и материнской циркуляции.**

**С помощью радиоиммунного метода отдельно в крови артерии и вены пуповины, а также в крови из локтевой вены матери определяли концентрацию предсердного натрийуретического полипептида (ПНП).**

**Концентрация ПНП в крови матери и плода не зависела от способа родоразрешения ( $p > 0,05$ ). Не обнаружено**

**зависимости между**

**содержанием ПНП**

**в материнской и плодовой циркуляции ( $p > 0,05$ ).**

**Концентрация ПНП в артерии пуповины у плода более чем в 2 раза превышала таковую у матери как при нормально развивающейся, так и при осложненной беременности, кроме тех, матери которых страдали сахарным диабетом.**

**При острой плацентарной недостаточности наблюдалось двухкратное снижение**

**содержания ПНП в вене пуповины. Выявлена**

**положительная корреляционная зависимость между концентрацией ПНП и рН крови в пупочной вене.**

*Вопросы регуляции гемодинамических процессов в фетоплацентарной системе до настоящего времени остаются весьма актуальными. При этом в последние годы большое внимание уделяется изучению семейства натрийуретических полипептидов, к которым относят предсердный (ПНП), мозговой натрийуретический полипептиды и полипептид С-типа. Считается, что ПНП принимает участие в формировании долгосрочных адаптационно-компенсаторных реакциях кровообращения при сердечно-сосудистых нарушениях.*

*В 1956 Henry и соавт. в экспериментальной работе показали, что растяжение левого предсердия приводит к увеличению диуреза. В этом же году Kish и соавт. выявили наличие особых гранул в предсердиях. Через 25 лет, в 1981 году De Bold A.J. и соавт. обнаружили сильный, быстродействующий натрийуретический, диуретический и гипотензивный фактор в ткани предсердия крыс. Вскоре было установлено, что данными свойствами обладает синтезирующийся в ткани предсердий полипептид (ПНП), идентифицирована его аминокислотная последовательность и осуществлен синтез. В настоящее время известно, что ПНП может синтезироваться не только в предсердиях, но и в желудочках, в устьях крупных сосудов, надпочечниках и в некоторых отделах центральной нервной системы. ПНП синтезируется в рибосомах гранулярной эндоплазматической сети в форме молекулы-предшественника, которая у человека состоит из 151 аминокислоты. После отщепления сигнального*

*пептида образуется молекула прогормона (126 аминокислот). В аппарате Гольджи происходит связывание прогормона с гликозидным остатком и формирование гранул. Внутриклеточные гранулы являются депо натрийуретического пептида. Полное отщепление биологически активного пептида с низкой молекулярной массой из предшественника происходит перед освобождением ПНП в циркуляцию. При этом осуществляется экзоцитоз прогормона, его протеолиз и секреция биологически активного соединения — циклического полипептида, состоящего из 28 аминокислот. Период биологического полураспада ПНП в плазме крови человека составляет 3 мин, но описаны более быстрые и медленные компоненты с периодами полураспада соответственно 1,7 и 13,3 мин. Основная экстракция ПНП осуществляется при прохождении через почки, печень и кишечник. На почки приходится 50% метаболического клиренса. Считается, что инактивация ПНП проходит с участием фермента эндопептидазы 24.11 (энкефалиназы, мембранной металлопептидазы). Данный фермент достаточно широко представлен в организме: он обнаружен в почках, центральной нервной системе, легких, надпочечниках, кишечнике, а также в плаценте. Циркулирующий в крови гормон связывается со специфическими плазматическими рецепторами мембран клеток-мишеней. В качестве основной мишени действия ПНП являются почки, сосуды (артерии, вены, капилляры), центральная и периферическая нервная системы, надпочечники. В почках*

специфические точки с высоким сродством связывания ПНП были определены в клубочках, артериолах, *vasa recta*, в почечной артерии и лоханке. Точки связывания с низким сродством выявлены в проксимальных канальцах, внешнем мозговом слое, в собирающей трубке внутреннего мозгового вещества. Описаны два типа рецепторов ПНП: В и С. Рецепторы В-типа обладают высокой специфичностью к активной форме ПНП, они связаны с гуанилатциклазой и регулируют физиологические эффекты ПНП. Рецепторы С-типа (клинренс-рецепторы) не связаны с гуанилатциклазой и участвуют в инактивации предсердного фактора. При этом происходит связывание ПНП с С-рецептором, перемещение комплекса С-рецептор-ПНП в клетку, после чего полипептид подвергается гидролизу с помощью лизосомальных ферментов. С-рецепторы локализованы в эндотелиальных и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов, гломерулах и коре почки. Большинство клеточных эффектов ПНП связано со стимуляцией гуанилатциклазной активности. Воздействие ПНП на специфические рецепторы вызывает активацию связанной с плазматическими мембранами гуанилатциклазы и приводит к ускорению превращения гуанозинтрифосфата (ГТФ) в гуанозинмонофосфат (цГМФ), который стимулирует специфические протеинкиназы, что влечет за собой фосфорилирование и дефосфорилирование целого ряда внутриклеточных белков, ответственных за развитие биологических эффектов ПНП [1, 2, 9, 14].

Важнейшим и наиболее изученным стимулятором секреции ПНП является растяжение стенок предсердий при увеличении объема циркулирующей крови (ОЦК). Кальций и система его внутриклеточного обмена также играют определенную роль в выработке ПНП. Так, ионы кальция и агонисты Са каналов сти-

мулируют выделение гормона, а антагонисты Са каналов — ослабление его секреции. Стимуляторами продукции ПНП являются агонисты  $\alpha$ 1-адренорецепторов, М-холинорецепторов, эндотелин, глюкокортикоиды, вазопрессин. Все стимуляторы секреции предсердного натрийуретического пептида активизируют систему инозитолатрифосфата и протеинкиназу С, или приводят к усилению образования цАМФ и высвобождению ионов кальция [2]. ПНП взаимодействует с другими гормональными системами. Так, он блокирует все звенья ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: секрецию ренина, образование и эффекты ангиотензина II на органы мишени, секрецию альдостерона и его эффекты. Структурной основой такого антагонизма является близкое расположение специфических рецепторов ангиотензина II во всех основных эффекторных органах, участвующих в регуляции артериального давления и водно-солевого баланса. Ингибирование секреции альдостерона опосредовано усиленным синтезом цГМФ в клубочковом слое надпочечников. ПНП также подавляет освобождение вазопрессина из нейрогипофиза. Эффекты ПНП направлены главным образом на регуляцию артериального давления — за счет влияния на тонус сосудов, объем циркулирующей крови и содержание в ней натрия. ПНП обладает уникальной способностью снимать спазм гладкой мускулатуры сосудов, в том числе вен, вызванный разнообразными вазопрессорами — норадреналином, ангиотензином — II, гистамином, серотонином, калием. При этом для сосудорасширяющего эффекта необходима концентрация ПНП на несколько порядков меньшая, чем концентрация вазопрессоров, вызвавших спазм [3]. Сосудорасширяющий эффект ПНП связан с вмешательством его во внутриклеточный обмен кальция. Так, ПНП вызывает подавление вхо-

да ионов кальция в клетки и высвобождение его из саркоплазматического ретикулула, а также активацию выведения кальция во внеклеточное пространство.

Важное значение имеет участие ПНП в нейрорефлекторном контроле кровообращения, что выражается в подавлении тонуса симпатической нервной системы на различных уровнях. ПНП активирует вагусные афферентные рецепторы барорефлексов. При этом резко усиливается чувствительность барорецепторов к повышению артериального и центрального венозного давления, рефлекторно возникает брадикардия, снижение симпатического тонуса и давления в артериях и венах. Кроме этого, ПНП способен модулировать и эфферентные пути барорефлексов, подавляя нервное проведение на уровне симпатических ганглиев, пресинаптических и постсинаптических нервных окончаний.

Действие ПНП на почки включает влияние на почечную гемодинамику, механизмы канальцевого транспорта и эндокринную функцию почек. Подобные эффекты, возможно, связаны с расширением дистальных артерий (включая дуговые и междольковые) и проксимальных афферентных артериол, приводящее к повышению гидростатического давления в клубочковых капиллярах. Одновременно происходит релаксация мезангиальных клеток клубочков, увеличение площади фильтра и повышение его проницаемости.

В опытах *in vivo* и *in vitro* показано, что непосредственные эффекты гормона наиболее выражены в клетках собирательных трубочек и тонких участках петель Генле внутреннего мозгового слоя почек. В клетках этого типа ПНП вызывает ингибирование амилорид-чувствительных натриевых каналов как за счет их непосредственной аллостерической конформации, так и посредством связанного с цГМФ фосфорилирования образующего



каналы белка. Выявлено, что первый механизм обеспечивает быстрый натрийуретический эффект в острых ситуациях, сопровождающихся гиперсекрецией гормона, а второй поддерживает долгосрочную регуляцию интенсивности реабсорбции натрия и воды. У взрослого человека снижение ОЦК под воздействием ПНП связано, прежде всего, с усилением диуреза.

Предсердный натрийуретический пептид влияет на сократимость миокарда. Кардиомиоциты имеют рецепторы к ПНП, воздействие на которые приводит к описанному выше изменению метаболизма ионов кальция, снижению сократимости миокарда и сердечного выброса. Уменьшение последнего может быть связано также со снижением венозного возврата.

По данным некоторых авторов ПНП действует также на уровне микроциркуляторного русла. Так, он вызывает дилатацию артериол без соответствующего увеличения диаметра посткапиллярных венул, что приводит к увеличению внутрикапиллярного гидростатического давления и повышению проницаемости капилляров [10, 21]. Таким образом, происходит выход части жидкости из внутрисосудистого во внесосудистое пространство. Физиологическое значение и механизм действия ПНП у взрослого человека еще не полностью изучены. По-видимому, в системе регуляции кровообращения и водно-солевого обмена ПНП играет роль модулятора, основная функция которого — привести активность антидиуретической и диуретической систем в соответствие с потребностями гемодинамики.

Сведения о содержании, регуляции, физиологической роли ПНП в системе мать-плацента-плод остаются весьма немногочисленными и противоречивыми. В некоторых работах выявлено возрастание уровня ПНП в материнском кровотоке при позднем гестозе

[12, 19]. Однако не было обнаружено соответствия между концентрацией в плазме ПНП и тяжестью гестоза. McQueen J. и соавт. выявили рецепторы ПНП в артериальных сосудах плаценты, что свидетельствует о возможном влиянии пептида на плацентарный кровоток [20]. Однако по данным Grunewald C. и соавт., ПНП не обладает сосудорасширяющим эффектом в ткани плаценты, поскольку повышение его концентрации в материнском кровотоке не приводило к изменению сосудистого сопротивления в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах [11].

До настоящего времени остается открытым вопрос возможности прохождения ПНП через плацентарный барьер. Так, Токоски J. и соавт. не исключают трансплацентарный переход ПНП, так как ими была выявлена положительная корреляционная зависимость между концентрацией предсердного фактора в материнском и плодовом кровотоке. По мнению Kingdom J. C. и соавт., подобные данные могут свидетельствовать о том, что ПНП может синтезироваться в плаценте и поступать в циркуляцию как матери, так и плода [16]. Результаты экспериментальной работы Deloof S. и соавт. исключают возможность перехода ПНП через плацентарный барьер [8].

Считается, что плод способен вырабатывать эндогенный натрийуретический пептид. Однако места его синтеза, механизмы освобождения и физиологическая роль в организме могут отличаться от таковых у взрослого человека. С помощью иммунных методов исследования выявлены специфические гранулы, содержащие ПНП в стенке предсердий и желудочков у плода. Причем, в отличие от взрослого человека, они обнаруживались преимущественно в левом предсердии. При этом имел место трансмуральный градиент количества гранул ПНП: субэндокар-

диальные слои содержали гранул больше, чем субэпикардиальные [15, 22]. Однако в работе Wharton J. и соавт. в желудочках сердца плодов в 7–24 недели беременности гранулы ПНП не определялись. Предполагается, что секреция ПНП в желудочках характерна только для ранних этапов развития организма. Согласно результатам исследований Cameron V. A. и соавт., ПНП играет определенную роль в развитии сердца во внутриутробном периоде. Авторами было показано, что концентрация ПНП повышалась в периоды начала регулярных сердечных сокращений, формирования сердечных перегородок, а также при изменении местоположения сердца в грудной клетке [5]. По данным Cai W. и соавт. эндотелиальные клетки вены пуповины плодов человека также способны синтезировать ПНП [4].

В современной литературе имеются данные о том, что ПНП может участвовать в регуляции клеточного роста: он способен ингибировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, астроглиальных клеток головного мозга плодов экспериментальных животных и таким образом влиять на процессы тканевой организации и дифференцировки [5]. По мере прогрессирования беременности содержание ПНП в плазме у плода увеличивается. Это связывается с его адаптационной ролью у плода при возрастании ОЦК в фетоплацентарной системе в ходе внутриутробного развития.

Считается, что ПНП у плода может играть определенную роль в регуляции артериального давления и водно-солевого баланса. Данные экспериментальных работ на плодах овцы Castro R. и соавт. свидетельствуют о том, что по мере прогрессирования беременности чувствительность почек к ПНП снижается [6]. Так, внутривенная инфузия ПНП плодам овцы 114 дней развития приводила к увеличению

диуреза, а на 131 день мочепродукция не менялась. Авторы объясняют это изменениями концентрационной и фильтрационной функций развивающихся почек и снижением числа рецепторов к ПНП.

В ряде исследований было выявлено возрастание концентрации ПНП в плодово-плацентарном кровотоке при гипоксии, ацидозе, внутриутробной задержке развития, иммунном и неиммунном отеке плода [23]. Cheung C. Y. и соавт. полагают, что существует несколько механизмов, ответственных за повышение содержания ПНП у плода развивающегося в условиях гипоксии: прямое стимулирующее влияние пониженного парциального давления кислорода в крови, влияние некоторых биологически активных веществ (норадреналина, аргинина и др.) и изменения метаболизма ПНП [7]. Однако в большинстве исследований определение концентрации ПНП производилось в пуповинной крови, содержащей смешанную кровь из артерии и вены или только в одном сосуде пуповины (чаще всего в вене).

### Цель исследования

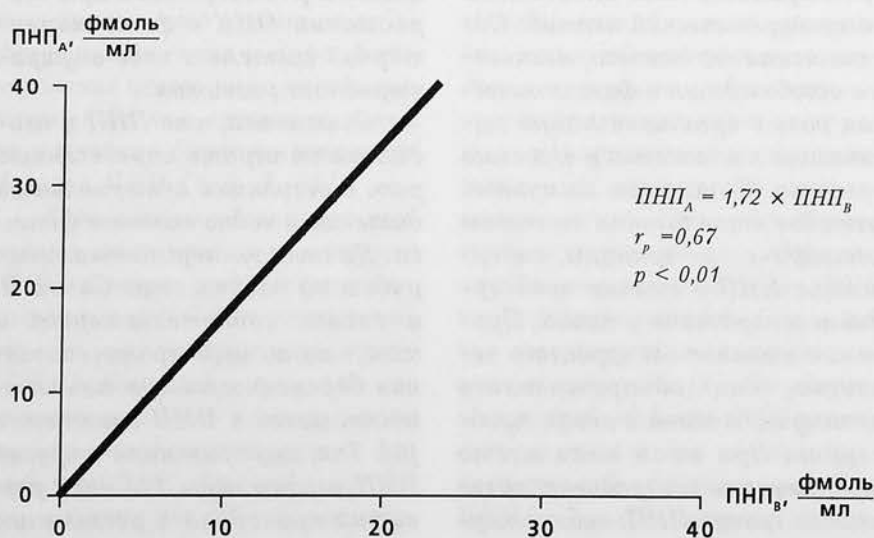
Целью настоящего исследования явилось изучение содержания предсердного натрийуретического полипептида в системе мать-

плацента-плод при нормально развивающейся и осложненной беременности.

### Методы исследования

С помощью радиоиммунного метода исследования с использованием набора стандартных реактивов (Amersham Pharmacia Biotech, Великобритания) раздельно в крови артерии и вены пуповины у плодов, а также в крови из локтевой вены матери определяли концентрацию предсердного натрийуретического полипептида (ПНП), которую рассчитывали с помощью компьютерной программы FIACALC (Wallac, Финляндия). Газовый состав и pH крови у плода определяли также раздельно в вене и артерии пуповины с помощью прибора «Compart-3» (AVL, Австрия). Всего обследовано 39 беременных в сроки — 37–40 недель. Из них: 15 — при нормально протекающей беременности, 14 — при хронической плацентарной недостаточности, 10 — при острой плацентарной недостаточности. В 14 случаях беременность протекала с наличием позднего гестоза, в 10 — матери страдали сахарным диабетом. При этом 23 беременные были родоразрешены путем операции кесарева сечения, 16 — через естественные родовые пути.

Рис. 1. Зависимость содержания предсердного натрийуретического пептида (ПНП) в артерии (А) от содержания ПНП в вене пуповины (В)



### Результаты исследования

Согласно полученным результатам, концентрация ПНП в крови матери и плода не зависела от массы плаценты, массы плода и способа родоразрешения ( $p > 0,05$ ). Не было также обнаружено зависимости между содержанием ПНП в материнской и плодовой циркуляции ( $p > 0,05$ ). Содержание ПНП в артерии пуповины у плода более чем в 2 раза превышало таковое у матери как при нормально развивающейся, так и при осложненной беременности (рис. 2–6). При этом увеличение концентрации ПНП в артерии пуповины сопровождалось повышением его содержания в вене (рис. 1).

У всех исследованных плодов, кроме тех, матери которых страдали сахарным диабетом, концентрация ПНП в артерии пуповины превышала таковую в вене пуповины в 1,2 раза (рис. 2–5). Особенностью исследования плодов у женщин с сахарным диабетом явилось большее содержание ПНП в вене пуповины по сравнению с аналогичным показателем в артерии пуповины (рис. 6). При этом у плодов матерей с сахарным диабетом концентрация ПНП в артерии пуповины была достоверно ниже, чем при нормально развивающейся, и беременности, осложненной поздним гестозом (13,03 фмоль/мл против 19,25 и 19,93 фмоль/мл,  $p < 0,03$ ).

При хронической плацентарной недостаточности не было достоверных изменений концентрации ПНП в пуповинных сосудах по сравнению с неосложненной беременностью (рис. 7, 8). Однако при острой плацентарной недостаточности наблюдалось двухкратное снижение содержания ПНП в вене пуповины. При этом содержание ПНП в артерии пуповины было несколько выше, чем у плодов при неосложненной беременности.

Зависимость между концентрацией ПНП и pH крови в пупоч-



ной вене представлена на рисунке 9, на котором видно, что снижение рН крови в данном сосуде сопровождается уменьшением концентрации ПНП. Кроме этого, была выявлена взаимосвязь между парциальным давлением углекислоты и концентрацией ПНП в артерии пуповины (рис. 10).

### Обсуждение полученных результатов

В исследовании проведен дифференциальный анализ содержания ПНП в материнской циркуляции и плодово-плацентарном кровотоке и выявлена возможная роль плаценты в синтезе и метаболизме данного полипептида. Согласно нашим результатам, в организме плода синтезируется собственный, эндогенный предсердный натрийуретический полипептид, поскольку содержание ПНП в артерии пуповины превышает таковое в материнской циркуляции как при нормальном, так и при осложненном течении беременности. При этом интенсивность образования ПНП во внутриутробном периоде у плода превосходит таковую у взрослого человека. Действительно, согласно иммунологическим методам исследования было обнаружено, что у плода, особенно на ранних этапах развития, в отличие от взрослого человека, специфические гранулы, содержащие ПНП, определяются не только в правом предсердии, но и в левом предсердии, а также в желудочках сердца. При этом отсутствие зависимости между концентрацией материнского и плодового ПНП предполагает непроницаемость плацентарного барьера для данного полипептида. В связи с тем, что ПНП обладает выраженным спазмолитическим эффектом в отношении как венозного, так и артериального русла, выявленная высокая концентрация этого вещества в плодово-плацентарной циркуляции, по-видимому, является одним из факторов, поддерживающих низкий уровень сосудистого сопротивления и артериального

ПНП,  $\frac{\text{фмоль}}{\text{мл}}$

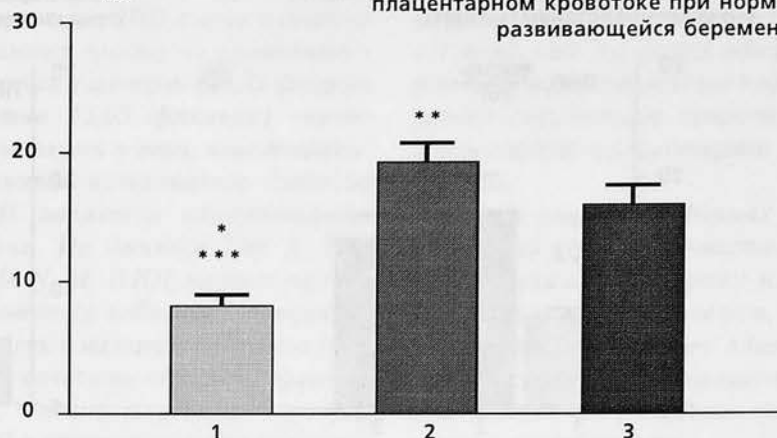


Рис. 2. Содержание предсердного натрийуретического пептида (ПНП) в материнской циркуляции и плодово-плацентарном кровотоке при нормально развивающейся беременности

- 1 в материнской циркуляции  
2 в артерии пуповины  
3 в вене пуповины
- \*  $p < 0,001$  по сравнению с веной  
\*\*  $p < 0,01$  по сравнению с веной  
\*\*\*  $p < 0,001$  по сравнению с артерией

ПНП,  $\frac{\text{фмоль}}{\text{мл}}$



Рис. 3. Содержание предсердного натрийуретического пептида (ПНП) в материнской циркуляции и плодово-плацентарном кровотоке при беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью

- 1 в материнской циркуляции  
2 в артерии пуповины  
3 в вене пуповины
- \*  $p < 0,01$  по сравнению с веной  
\*\*  $p < 0,001$  по сравнению с артерией

ПНП,  $\frac{\text{фмоль}}{\text{мл}}$

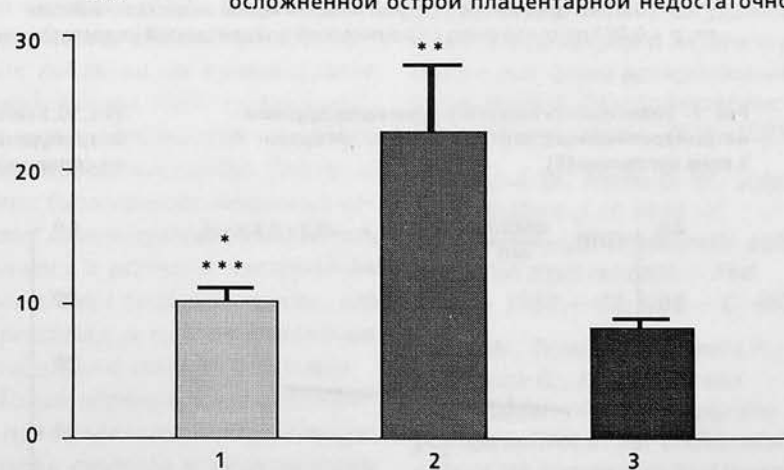


Рис. 4. Содержание предсердного натрийуретического пептида (ПНП) в материнской циркуляции и плодово-плацентарном кровотоке при беременности, осложненной острой плацентарной недостаточностью

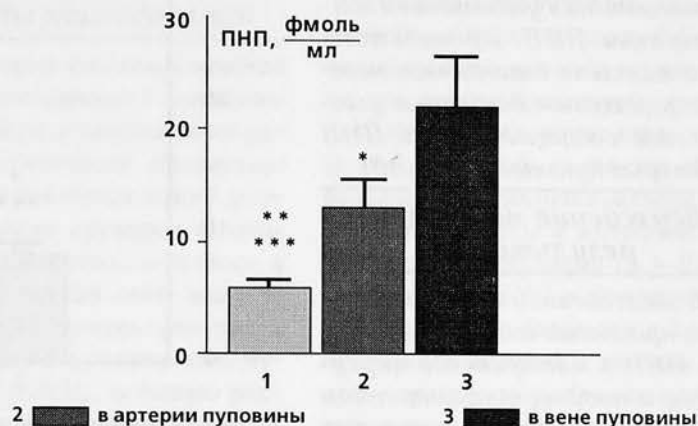
- 1 в материнской циркуляции  
2 в артерии пуповины  
3 в вене пуповины
- \*  $p < 0,01$  по сравнению с артерией  
\*\*  $p < 0,01$  по сравнению с веной  
\*\*\*  $p < 0,05$  по сравнению с веной

Рис.5. Содержание предсердного натрийуретического пептида (ПНП) в материнской циркуляции и плодово-плацентарном кровотоке при беременности, осложненной поздним гестозом



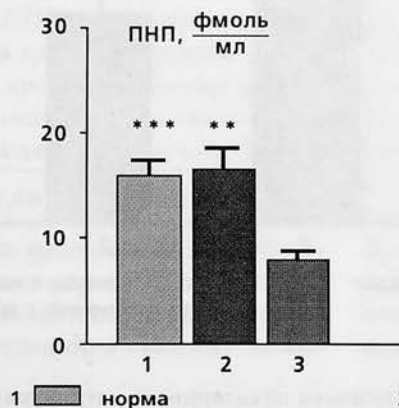
\*  $p < 0,01$  по сравнению с веной  
 \*\*  $p < 0,001$  по сравнению с веной  
 \*\*\*  $p < 0,001$  по сравнению с артерией

Рис. 6. Содержание предсердного натрийуретического пептида (ПНП) в материнской циркуляции и плодово-плацентарном кровотоке при беременности у женщин, страдающих сахарным диабетом



\*  $p < 0,05$  по сравнению с веной  
 \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с артерией  
 \*\*\*  $p < 0,01$  по сравнению с веной

Рис. 7. Содержание предсердного натрийуретического пептида (ПНП) в вене пуповины при нормально развивающейся и осложненной беременности



\*\*  $p < 0,01$  по сравнению с острой плацентарной недостаточностью  
 \*\*\*  $p < 0,001$  по сравнению с хронической плацентарной недостаточностью

Рис. 8. Содержание предсердного натрийуретического пептида (ПНП) в артерии пуповины при нормально развивающейся и осложненной беременности

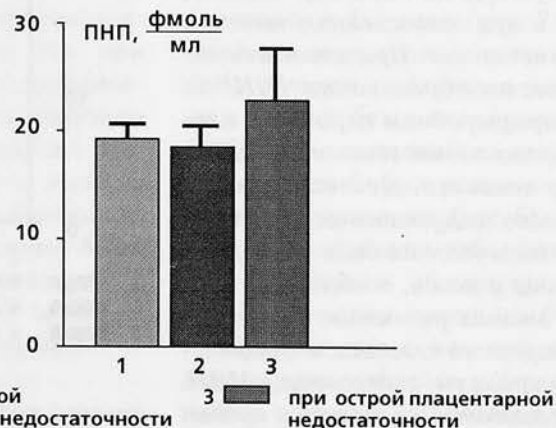


Рис. 9. Зависимость концентрации предсердного натрийуретического пептида (ПНП) от pH крови в вене пуповины (В)

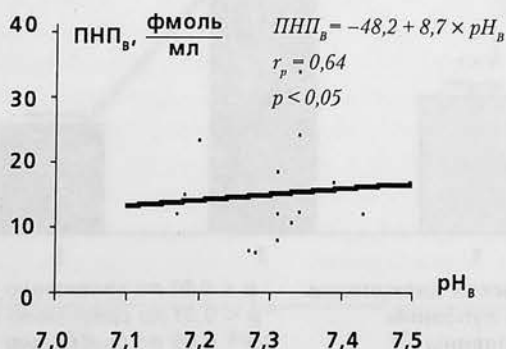
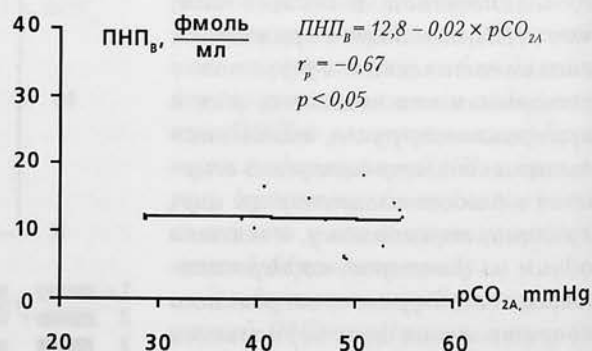


Рис. 10. Зависимость содержания предсердного натрийуретического пептида (ПНП) в вене (В) от содержания  $pCO_2$  в артерии пуповины (А)



давления в плодово-плацентарном бассейне.

Во всех группах обследованных плодов, концентрация ПНП в артерии пуповины превышала таковую в вене пуповины. Это, по-видимому, может быть обусловлено процессом инактивации плодового полипептида в плацентарной ткани. Данные о наличии фермента, участвующего в метаболизме ПНП в плаценте (эндопептидазы), представлены в работе Jardine A. G. и сопр. [14]. Кроме этого, по данным Itoh H. и сопр., эндотелий фетоплацентарных артерий плодов овцы содержит клиренс-рецепторы (С-рецепторы), связывающие и транспортирующие ПНП в клетку, после чего последний подвергается гидролизу с помощью лизосомальных ферментов [13].

При анализе полученных данных, нами было выявлено, что концентрация ПНП в артерии пуповины у плодов, развивавшихся в условиях плацентарной недостаточности, а также у плодов при беременности, осложненной поздним гестозом, достоверно не отличаются от нормативных значений. Так, если содержание ПНП в артерии пуповины при нормально развивающейся беременности составляет 19,25 фмоль/л, то при острой плацентарной недостаточности — 22,76 фмоль/л; при хронической плацентарной недостаточности — 18,62 фмоль/л, а при беременности, осложненной поздним гестозом — 19,93 фмоль/л. На уровень ПНП не влиял также способ родоразрешения. По-видимому, относительно стабильный уровень ПНП у плода может иметь адаптационное значение для адекватного кровоснабжения различных отделов фетоплацентарной системы при стрессорных воздействиях.

У плодов матерей с сахарным диабетом было выявлено достоверное снижение концентрации ПНП в артерии пуповины (до 13,03 фмоль/л), что может быть обусловлено нарушением у них механизмов, контролирующих вод-

ный баланс и ОЦК. Однако обнаруженное нами достоверно большее содержание ПНП в вене пуповины у данных плодов по сравнению с таковым в артерии (21,93 фмоль/л против 13,03 фмоль/л) свидетельствует о том, что дополнительным источником синтеза ПНП является плацентарная ткань. По данным Lim A. T. и Gude N. M. ПНП может продуцироваться небольшой популяцией клеток цитотрофобласта [18].

В качестве одного из факторов, способствующих синтезу ПНП в настоящее время рассматривается гипоксия. Снижение содержания кислорода в крови, как известно, сопровождается уменьшением ОЦК в фетоплацентарной системе. При этом некоторыми авторами не исключается определенная роль ПНП в данном процессе. В нашем исследовании получены данные, подтверждающие эти предположения. Так, наблюдалась прямая положительная зависимость между концентрацией ПНП и рН крови в вене пуповины, а также отрицательная корреляционная связь между ПНП в вене пуповины и парциальным давлением кислорода в артерии. Наши результаты подтверждают данные Cheung C. Y. и соавт. [7], которые обнаружили увеличение концентрации ПНП у плодов овцы при снижении парциального давления кислорода с 127 нг/мл до 565 нг/мл. При этом ОЦК снижался в среднем на 7,2%. Механизмы усиленного синтеза ПНП могут быть различными. Это и прямой эффект гипоксии на активизацию высвобождения ПНП из предсердных гранул, доказанный в опытах на изолированном сердце, действие других биологически активных веществ, концентрация которых изменяется в условиях кислородного голодания (норадреналина, вазопрессина), а также изменения метаболизма данного вещества.

Таким образом, плод и плацента представляют собой единую систему синтеза и инактивации предсердного натрийуретического полипептида:

а) концентрация ПНП в артерии пуповины превышает таковую в материнской циркуляции в 2 раза, что является одним из факторов поддержания низкого уровня сосудистого сопротивления в плодово-плацентарной циркуляции;

б) при различных формах плацентарной недостаточности концентрация ПНП в крови плода достоверно не изменяется, что свидетельствует о его адаптационной роли в фетоплацентарной системе при различных стрессорных воздействиях;

в) концентрация ПНП в артерии пуповины превышает таковую в вене в 1,2 раза, что указывает на возможность инактивации ПНП в плацентарной ткани; у плодов матерей с сахарным диабетом ПНП в вене было в 2 раза больше, чем в артерии пуповины в связи с возможным синтезом ПНП плацентарной тканью при данной патологии;

г) содержание ПНП в плодово-плацентарной системе зависит от рН и газового состава крови, что свидетельствует об изменениях ОЦК и уровня преднагрузки сердца у плода при гипоксии.

## Литература

1. Физиология водно-солевого обмена и почки (Основы современной физиологии) /Ред. Ю. В. Наточин. СПб.: Наука, 1993.
2. Хирманов В. Н. Натрийуретические гормоны и их роль в нарушениях мембранного транспорта натрия и патогенезе некоторых форм артериальных гипертензий. Автореферат дис. ... доктора мед. наук. — СПб, 1993.
3. Aiken J. W., Harris D. W., Johnson G. A., Ludens J. H. et al. // Vasodilator and natriuretic activity extracted from rat atria. — Fed. Proc. — 1984. — 43, № 3. — С. 453.
4. Cai W., Terenghi G., Bodin P., Burnstock G., Polak J. In situ hydrolisation of atrial natriuretic peptide mRNA in the endothelial cells of the human umbilical vessels. // Histochemistry — 1993 — № 100. — P. 277–283.



5. Cameron V. A., Aitken G. D., Ellmers L. J., Kennedy M. A., Espiner E. A. The sites of gene expression of atrial, brain, and C-type natriuretic peptides in mouse fetal development: temporal changes in embryos and placenta // *Endocrinology* — 1996 — Vol. 137, № 3 — p. 817–824.
6. Castro R., Ervin M. G., Leake R. D., Ross M. G., Sherman D. J., Fisher D. A. Fetal renal response to atrial natriuretic factor decreases with maturation // *Am. J. Physiol.* — 1991 — Vol. 260, № 2, Pt. 2 — R 346–R352.
7. Cheung C. Y., Brace R. A. Fetal hypoxia elevates plasma atrial natriuretic factor concentration // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1988 — Vol. 159, № 3 — p. 1263–1268.
8. Deloof S., Chatelain A. Effect of blood volume expansion on basal plasma atrial natriuretic factor and adrenocorticotrophic hormone secretions in the fetal rat at term. // *Biol Neonate* — 1994. — № 65 — P. 390–395.
9. Goetz, Kenneth L. Physiology and pathophysiology of atrial peptides // *Am. J. Physiol.* — 1988 — Vol. 254 (Endocrinol. Metab.) — E1–E15.
10. Groban L., Cowley W. A., Ebert J. T. Atrial natriuretic peptide augments forearm capillary filtration in humans // *Am. J. Physiol.* — 1990 — Vol. 259 (Heart Circ. Physiol. 28) — H258–H263.
11. Grunewald C., Nisell H., Carlstrom K., Kublickas I., Nylund L. Acute volume expansion in normal pregnancy and preeclampsia. Effects on plasma atrial natriuretic peptide (ANP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) concentrations and fetomaternal circulation // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* — 1994 — Vol. 73, № 4 — p. 294–299.
12. Hatjis C. G., Greelish J. P., Kofinas A. D., Stroud A., Hashimoto K., Rose J. C. Atrial natriuretic factor maternal and fetal concentrations in severe preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1989 — Vol. 161, № 4 — p. 1015–1019.
13. Itoh H., Sagawa N., Hasegawa M., Okagaki A., Inamori K., Ihara Y., Mori T., Suga S., Mukoyama M., Shirakami G., et al. Brain natriuretic peptide levels in the umbilical venous plasma are elevated in fetal distress // *Biol. Neonate*. — 1993 — Vol. 64, № 1 — p. 18–25.
14. Jardine A. G., Northridge D. B., Connell J. M. C. Harnessing the Therapeutic Potential of Atrial Natriuretic Peptide // *Klin Wochenschr* — 1989 — Vol. 67 — p. 902–906.
15. Jougasaki M., Yasue H., Okumura K., Mukoyama M., Saito Y., Nakao K., Takahashi K. Atrial natriuretic peptide in the ventricles of patients with dilated cardiomyopathy and human fetuses // *Histochem J.* — 1989 — Vol. 21, № 12 — p. 715–720.
16. Kingdom J. C., Ryan G., Whittle M. J., McNay M. B., Bowman A. W., Doyle J., Connell J. M. Atrial natriuretic peptide: a vasodilator of the fetoplacental circulation? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1991 — Vol. 165, № 4, Pt. 1 — p. 791–800.
17. Kingdom J. C., McQueen J., Connell J. M., Whittle M. J. Maternal and fetal atrial natriuretic peptide levels at delivery from normal and growth retarded pregnancies // *Br. J. Obstet. Gynecol.* — 1992 — Vol. 99, № 10 — p. 845–849.
18. Lim A. T., Gude N. M. Atrial natriuretic factor production by the human placenta // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1995 — № 80, Vol. 10. — P. 3091–3093.
19. Matzen S., Nielsen J., Christensen J., Schutten H. J., Knigge U., Warberg J. Atrial natriuretic peptide concentrations in umbilical cord plasma from pre-eclamptic women // *Clin. Physiol.* — 1991 — Vol. 11, № 2 — p. 119–126.
20. McQueen J., Kingdom J. C., Whittle M. J., Connell J. M. Characterization of atrial natriuretic peptide receptors in human fetoplacental vasculature // *Am. J. Physiol.* — 1993 — Vol. 264, № 3, Pt. 2 — H798–H804.
21. Ohhashi T., Watanabe N., Kawai Y. Effects of atrial natriuretic peptide on isolated bovine mesenteric lymph vessels // *Am. J. Physiol.* — 1990 — Vol. 259 (Heart Circ. Physiol. 28) — H42–H47.
22. Tsuchimochi H., Kurimoto F., Ieki K., Koyama H., Takaku F., Kawana M., Kimata S., Yazaki Y. Atrial natriuretic peptide distribution in fetal and failed adult human hearts // *Circulation* — 1988 — Vol. 78, № 4 — p. 920–927.
23. Ville Y., Proudler A., Abbas A., Nicolaides K. Atrial natriuretic factor concentration in normal, growth-retarded, anemic, and hydropic fetuses // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1994 — Vol. 171, № 3 — p. 777–783.
24. Wharton J., Anderson R. H., Springall D., Power R. F., Rose M., Smith A., Espejo R., Khaghani A., Wallwork J., Yacoub M. H., et al. Localisation of atrial natriuretic peptide immunoreactivity in the ventricular myocardium and conduction system of the human fetal and adult heart // *Br. Heart. J.* — 1988 — Vol. 60, № 4 — p. 267–274.