



Т.Г. Арутюнян, В.А. Линде, Ж.А. Эльжорукаева

РОЛЬ КОРТИКОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ГОРМОНА В ИНИЦИАЦИИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. e-mail: tamarut@yandex.ru

Цель: определить в сыворотке крови и околоплодных водах содержание кортикотропин-релизинг гормона, субстанции Р, простагландина F2 α , нейрокининов А и В, интерлейкинов 6 и 8, релаксина и кортизола и оценить влияние этих маркеров на биомеханизм родов.

Материалы и методы: в исследование были включены 100 рожениц. Критерии включения в группу: срок гестации 38 и более недель, отсутствие эндокринной патологии. Методом ИФА исследовалась сыворотка крови и околоплодные воды пациенток, разделенных на 3 группы.

Результаты: в ходе исследования выявлено, что повышение концентрации кортикотропин-релизинг гормона, релаксина и кортизола в сыворотке крови в сочетании с низким содержанием простагландина F2 α повышает вероятность развития аномалий родовой деятельности.

Заключение: Необходимо отметить, что течение родового процесса и исход родов зависит не только от абсолютных величин биологических веществ в изучаемых средах но и от их взаимодействия накануне и во время родов.

Ключевые слова: кортикотропин-релизинг гормон, околоплодные воды, физиологические роды, дискоординация родовой деятельности.

T.G. Arutyunyan, V.A. Linde, Zh.A. Elzhorukaeva

THE ROLE OF corticotropin-RELEASING HORMONE IN INITIATION OF LABOR

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: tamarut@yandex.ru

Purpose: To determine the content of corticotropin-releasing hormone, substance P, prostaglandin F2 α , neurokinins A and B, interleukins 6 and 8, relaxin and cortisol in the blood serum and amniotic fluid and to evaluate the influence of these markers on the biomechanism of labor.

Materials and methods: 100 parturient women were included in the study. Criteria for including in the group were the gestation term of 38 and more weeks and the absence of endocrine pathology. The blood serum and the amniotic fluid of the patients divided into 3 groups were studied by ELISA technique.

Results: In the course of study it was revealed that the rise in the concentration of corticotropin-releasing hormone, relaxin and cortisol in the blood serum together with low content of prostaglandin F2 α increased the probability of labor anomaly development.

Summary: It should be noted that the course of labor and its outcome depend not only on the absolute values of biological substances in the studied media, but also on their interaction before and during labor.

Key words: corticotropin-releasing hormone, amniotic fluid, physiologic labor, discoordinated labor.

Введение

Несмотря на большой прогресс в науке и использование современных технологий в изучении механизмов репродукции человека, вопрос об инициации родовой деятельности до сих пор остается дискуссионным.

В то время как в отношении инфекционного поражения, ассоциированного с хориоамнионитом, существует сложившееся мнение о том, что оно является

пусковым механизмом для активации интерлейкинов и продукции провоспалительных цитокинов, приводя таким образом к преждевременным родам [1], то сигнальные механизмы, ответственные за активацию воспалительного процесса, ассоциированного с нормальной родовой деятельностью, в настоящее время менее изучены.

В последние годы накапливается все больше данных, указывающих на то, что сам плод может генерировать сигнальные факторы, инициирующие родовой



процесс. Одна из теорий - это теория о коммуникационной нити, связывающей организм матери и плода и тонко реагирующей на поступление продуктов жизнедеятельности плода (кортизол, дегидроэпиандростерона сульфат, миоглобин, сурфактант) в околоплодные воды, в результате чего рецепторы на плодовых оболочках получают сигнал о необходимости синтеза простагландинов, участвующих в процессах подготовки и инициации родовой деятельности [2].

Согласно гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой теории в последние десятилетия особое внимание иностранными исследователями уделяется роли кортикотропин-релизинг гормона (CRH) в инициации родов. Плацента приматов уникальна своей способностью продуцировать CRH. Кортикотропин-релизинг гормон представляет собой пептид, состоящий из 41 аминокислоты, и играет ключевую роль в формировании системного ответа на действие стресса [3]. Авторы рассматривают роды как стресс. Стресс (материнский и плодовый) рефлекторно усиливает синтез и концентрацию CRH в сыворотке крови матери, при этом стрессорными агентами выступают такие процессы, как гипоксемия, инфекция, плацентарная недостаточность, тем самым запуская родовой процесс [4].

Говоря о подготовке и инициации родовой деятельности, нельзя не затронуть процессы созревания шейки матки. На процессы созревания и раскрытия шейки матки оказывают действие и провоспалительные цитокины - интерлейкины 6 и 8. Стимулируя освобождение макрофагами ферментов, расщепляющих внеклеточный матрикс, вырабатываемый цервикальным фибробластом, они способствуют созреванию шейки матки [5].

В современной доступной литературе все больше данных о «гормоне родов» - релаксине. Являясь продуктом выработки желтого тела при беременности, релаксин способствует лизису хряща лонного сочленения, расслаблению связок малого таза, раскрытию шейки матки и обладает другими эффектами. Выделены клеточные рецепторы, с которыми связывается этот полипептид - LGR7 и LGR8. Однако его динамика в процессе родовой деятельности, особенно при ее нарушении, изучена недостаточно и требует дальнейших исследований [6].

Важность участия тахикининов в регуляции родовой деятельности доказана многими учеными. Нейрокинины А и В, субстанция Р (SP) - группа тахикининов, которые синтезируются в дорсальных ядрах рогов спинного мозга и накапливаются в плотных везикулах нервных окончаний, воздействуют на ткань шейки матки и вызывают так называемое нейрогенное воспаление. При этом происходят дестабилизация структуры коллагена и соединительнотканного вещества шейки матки, гидратация и разрыхление коллагеновой сети со снижением концентрации коллагена [7].

Большинство имеющихся в литературе работ, касающихся регуляции сократительной деятельности матки, посвящено изучению какого-либо одного из ее нарушений. Роль и взаимосвязь многосторонних звеньев регуляции и патогенеза нарушений этой функции матки исследованы недостаточно [8].

Это обуславливает актуальность уточнения молекулярно-клеточных механизмов регуляции родовой

деятельности. Сократительная активность миометрия координируется сочетанным действием различных биологически активных веществ, выступающих в качестве ее ингибиторов или активаторов. Нарушение продукции этих компонентов может обуславливать изменение контрактильной способности матки и, как следствие, приводить к аномалиям родовой деятельности [9].

Остается не до конца ясной роль изучаемых биохимических субстанций и их взаимоотношений при нормальных и осложненных родах в околоплодных водах или крови женщины.

Цель работы - изучение содержания кортикотропин-релизинг гормона, субстанции Р, нейрокининов А и В, интерлейкинов 6 и 8, релаксина и кортизола, простагландина F2 α , а также их взаимоотношение в крови и околоплодных водах и влияние на биомеханизм родов.

Материалы и методы

Были обследованы 100 беременных, ретроспективно разделенных на 3 группы. В 1 группу включены 40 рожениц с самопроизвольными физиологическими родами в срок доношенной беременности. 2 группу составили 20 женщин, у которых роды осложнились дискоординацией родовой деятельности и закончились оперативным родоразрешением в экстренном порядке. В 3 группу вошли 40 пациенток с „незрелой” шейкой матки, которым родоразрешение проведено путем операции кесарево сечение в срок доношенной беременности. У 23 женщин 3 группы отмечена угроза прерывания беременности в I триместре, у 9 пациенток 2 группы - во II и III триместрах беременности. В 3 группе средний возраст пациенток составил 25 ± 3 года, 2 группе - 26 ± 4 года, в 1 группе - $25,5 \pm 3$ года. В группе пациенток с физиологическим течением беременности 79,8% женщин были первобеременными, 20,2% - повторнобеременные. В 3 группе первобеременные составили 75,3%, а повторнобеременные - 24,7%. Во 2 группе первобеременных было 68,4%, повторнобеременных - 31,6%. Для чистоты эксперимента из исследования были исключены женщины с эндокринной патологией, нарушениями в системе гемостаза, дисфункцией коры надпочечников. Следует отметить, что по паритету родов, наличию экстрагенитальной патологии, состоянию функциональной системы «мать-плацента-плод» к моменту родоразрешения клинические группы были репрезентативны.

Роды вели под кардиомониторным контролем, лечение слабости и дискоординации родовой деятельности проводилось согласно Федеральным стандартам (1996 г.). Оценка эффективности лечения проводилась с помощью механогистерографии, а также динамики раскрытия шейки матки.

Материалом исследования служила сыворотка крови женщин, взятая в первом периоде родов и околоплодные воды, взятые в первом периоде родов или во время операции кесарево сечение. В полученной сыворотке и околоплодных водах методом иммуноферментного анализа определяли содержание кортикотропин-релизинг гормона (CRH), нейрокининов А и В (NA и NB), интерлейков 6 и 8 (IL 6 и IL 8), субстанции



P (SP), релаксина (relaksin), простагландина F2 α (pF2 α) и кортизола (cort). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1. Stat Soft). Достоверность различий между сравниваемыми показателями определяли по критерию Стьюдента в случае нормального распределения и однородности дисперсий и критерию Манни-Уитни для непараметрического распределения и методов описательной статистики с определением доверительных интервалов 1 и 3 квартиля. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Согласие на исследование было получено у всех женщин исследуемых групп.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что в 3 группе уровень CRH в сыворотке крови был в 1,5 раза ниже данных контрольной группы и в 1,4 раза - результата в группе рожениц с дискоординацией родовой деятельности ($p < 0,05$). Он составил 62,73 нг/мл (25,33-226,4). Показатель содержания CRH в 1 группе (контрольная) и во 2 группе (дискоординация родовой деятельности) достоверно не отличался - 92,49 нг/мл (52,22-137,14) и 86,53 нг/мл (45,14 - 202,45) соответственно.

В системе медиаторов нейрогенного воспаления отмечалась иная картина. Так во всех трех группах показатели концентрации SP достоверно не отличались. Содержание NA в 1 и 3 группах достоверно не отличалось, во время как в 2 группе женщин его уровень превышал в 5,9 и 7,6 раз ($p < 0,05$) соответственно результат, полученный в группах сравнения, и составлял 80,53 нг/мл (45,12-198,45). В то же время активность NB оказалась ниже нормы у женщин 2 группы в 2 раза, а 3 группы - в 1,7 раза ($p < 0,05$). В группе контроля (физиологические роды) этот показатель был равен 56,07 нг/мл (34,99-77,23).

При сопоставлении результатов IL6 и IL8, полученных в сыворотке крови, выявлены значительные изменения. Так в контрольной группе и в группе с дискоординацией родовой деятельности концентрация цитокинов достоверно не отличалась, а в группе женщин с плановым оперативным родоразрешением концентрация IL6 в 1,7 и 1,4 раза, а IL8 в 2,3 и 2,4 раза был ниже показателя во 2 и 3 группах ($p < 0,05$) и составила 3,58 нг/мл (1,3-8,24) и 17,31 нг/мл (9,32 - 167) соответственно. При этом уровень релаксина как во 2, так и во 3 группе соответствовал данным контрольной группы и составил 356,48 нг/мл (243,56-522). Обращало на себя внимание выраженное уменьшение уровня pF2 α во 2 группе женщин с дискоординацией родовой деятельности - 4088 нг/мл (1462,0-7469,0), что в 1,7 раза ниже ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичными величинами в контрольной группе женщин - 7149 нг/мл (3206,0-8362,0) и в группе рожениц с плановым оперативным родоразрешением - 7112 нг/мл (2676,0 - 8916,0). Достаточно интересным явилось соотношение кортизола в исследуемых группах. Высокий уровень кортизола, превышающий в 2,4 раза показатель при физиологиче-

ских родах и в 1,5 раза в 3 группе (плановое кесарево сечение), отмечался у рожениц 2 группы (дискоординация родовой деятельности) - 1415,7 нг/мл (683,1 - 1699,2) ($p < 0,05$).

Для определения роли плода в инициации родовой деятельности было исследовано содержание исследуемых веществ в околоплодных водах.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что еще в начале родовой деятельности в околоплодных водах концентрация CRH в группе контроля была - 36,17 нг/мл (6,46-90,81), что в 1,5 раза ниже результата 3 группы и в 1,9 раза - показателя 2 группы ($p < 0,05$). Аналогичный результат наблюдался и с содержанием NA в исследуемых группах. В то же время указанные процессы развивались на фоне высокого уровня содержания NB в группе контроля и в группе рожениц, которые были родоразрешены путем операции кесарево сечение в плановом порядке. Содержание уровня SP в исследуемых клинических группах достоверно не отличалось.

В процессе родовой деятельности наблюдались изменения и в продукции IL6 и IL8. Концентрация IL6 во второй группе составила 230 нг/мл (86,21 - 269,8), что в 2 раза превышает таковую в группе с плановым родоразрешением ($p < 0,05$). В то же время уровень IL8 во 2 группе оказался в 2,4 раза ниже по сравнению с группой контроля и был равен 275,6 нг/мл (135,55 - 470,6) ($p < 0,05$). Стойкое сохранение высокого уровня IL6 и низкого уровня IL8 во 2 группе в околоплодных водах по-видимому является одним из важных факторов развития дискоординации родовой деятельности, поскольку нарушается характерная для цитокинов при физиологическом течении родов индукция выброса простагландина F2 α гормона стресса - кортизола. При этом при физиологическом течении родов наблюдалось повышение продукции релаксина в околоплодных водах. Уровень этого гормона в контрольной группе составил 16,6 нг/мл (8,98-25,8), в группе с плановым оперативным родоразрешением - 14,42 нг/мл (6,56 - 50,64), а при экстренной операции - 13,48 нг/мл (3,8 - 19,32).

Выводы:

Особенности подготовки, характер родовой деятельности и исход родов зависит не только от абсолютных величин биологических субстратов в сыворотке крови и околоплодных водах, но и от их соотношения. Ключевую роль для физиологического завершения родового процесса играет концентрация биохимических маркеров в сыворотке крови, а их содержание в околоплодных водах отражает результат сыворотки крови. При этом проведенное исследование позволило уточнить некоторые механизмы развития аномалий родовой деятельности. В частности, дискоординация родовой деятельности отмечалась при высокой концентрации в сыворотке крови кортикотропин-рилизинг гормона, релаксина и кортизола в сочетании с низким уровнем простагландинов F2 α накануне родов, а также высоким показателем IL6 и низкими цифрами IL8, кортизола и простагландинов F2 α в околоплодных водах.



ЛИТЕРАТУРА

1. Romero R., Espinoza J., Goncalves L.F., et al. The role of inflammation and infection in preterm birth // *Semin Reprod. Med.* 2007. № 25. p. 21–39.
2. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — С. 42–114.
3. Carole R. Mendelson. Minireview: Fetal-Maternal Hormonal Signaling in Pregnancy and Labor // *Mol. Endocrinol.* 2009. Vol. 23. №7. P. 947–954.
4. Petraglia F., Imperatore A., Challis J.R. Neuroendocrine mechanisms in pregnancy and parturition // *Endocrine Reviews.* 2010. Vol. 31. №. 6. P. 783–816.
5. Sata F., Toya S. Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and low birthweight in a Japanese population // *Molecular Human Reproduction.* 2002. Vol. 15. №. 2. P. 121–130.
6. Vodstrcil L.A. Decreased expression of the rat myometrial relaxin receptor (RXFP1) in late pregnancy is partially mediated by the presence of the conceptus / L.A. Vodstrcil, O. Shynlova, J.W. Verlander et al. // *Biol. Reprod.* – 2010. – Vol. 83. № 5. - P. 818–824.
7. Jocelyn N. Pennefather, Eva Patak et al. Regulation of the Stimulant Actions of Neurokinin A and Human Hemokinin-1 on the Human uterus: A comparison with Histamin // *Biol. Reprod.* 2006. № 75. P. 334–341.
8. Кузьмина О.А. Проблема регуляции родовой деятельности в современном акушерстве // *Международный медицинский журнал.* - 2005. - № 10. - С. 61–64.
9. Подтетнев А.Д. Аномалии родовой деятельности / А.Д. Подтетнев, Н.В. Стрижова – М.: Медицинское информационное агенство, 2006. – 128 с.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 616-053.2+616.379-008.64:616.833-002

А.А. Афонин, Г.А. Галкина, М.В. Комкова, Н.В. Морозова

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИЛИАРНОГО И МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ У ДЕТЕЙ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ

*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43. E-mail: endokrin@rniiar.ru*

Цель: изучить роль цилиарного и мозгового нейротрофических факторов в развитии диабетической периферической нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа (СД 1).

Материалы и методы: представлены результаты проведенного комплексного обследования 223 детей и подростков с СД 1. Оценивали клинко-функциональные параметры, свидетельствующие о формировании диабетической периферической нейропатии и содержание цилиарного и мозгового нейротрофических факторов в сыворотке крови у наблюдаемых пациентов.

Результаты: разработаны критерии ранней диагностики и прогноза тяжелого течения диабетической периферической нейропатии.

Выводы: установлено статистически значимое повышение в сыворотке крови уровней цилиарного и мозгового нейротрофических факторов, нарастающих при длительном декомпенсированном течении заболевания. Выявлены маркеры раннего формирования и прогностические признаки тяжелого течения диабетической периферической нейропатии у детей и подростков.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет 1 типа, диабетическая нейропатия, цилиарный нейротрофический фактор, мозговой нейротрофический фактор.

А.А. Afonin, G.A. Galkina, M.V. Komkova, N.V. Morozova

CLINICODIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CILIARY AND BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTORS IN CHILDREN WITH DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY

*Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: endokrin@rniiar.ru*

Purpose: To investigate the role of ciliary and brain-derived neurotrophic factors in the development of diabetic peripheral neuropathy in children and teenagers with type-1 diabetes (T1D).