



8. Angstwurm M.W.A, Engelmann L., Zimmermann T. et al. 2007. Selenium in Intensive Care (SIC) Study: Results of a prospective randomised, placebocontrolled, multiple-centre study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis and septic shock.// Crit. Care Med. V.35. P.118-126.
9. Шестопалов А.Е., Дмитриев А.В. Микроэлементные комплексы в клинической медицине. URL: <http://medi.ru/doc/321301.htm> (дата обращения 12.04.2013).
10. Chugh SN, Jain S, Agrawal N, Sharma A. Evaluation of oxidative stress before and after haemodialysis in chronic renal failure. J Assoc Physicians India. 2000; 48(10):981-4.
11. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. http://www.pointofview-online.ru/literature/2_266.html от 22.08.2013 (09:29) (дата обращения 12.04.2013).

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 618.36+616-074+612.015.3

**Н.А. Друккер¹, В.А. Линде¹, А.С. Дегтярева¹, Т.Н. Погорелова¹,
З.С. Крымшокалова²**

ВЛИЯНИЕ ДИСБАЛАНСА КЛЕТОЧНЫХ РЕГУЛЯТОРОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В I ТРИМЕСТРЕ

¹ Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: biochem@rniiar.ru;

² ГБУЗ «Перинатальный центр» Министерства здравоохранения и курортов КБР,
КБР, г. Нальчик, ул. Шогенова, 4, E-mail: Zarema-kr@mail.ru

Цель: изучение роли внутриклеточных биорегуляторов в формировании плацентарной недостаточности при угрозе прерывания беременности в I триместре.

Материалы и методы: Обследовано 106 женщин (с угрозой прерывания беременности в 6-12 недель – 54, с физиологическим течением – 52), в сыворотке крови которых определяли фоллистатин, активин А, гликоделин А, ФНО-α, ИЛ-1β, СЭФР-А иммуноферментным методом.

Результаты: Установлено нарушение существующей взаимосвязи между изученными биорегуляторами, обеспечивающими инвазию трофобласта.

Выводы: Дисбаланс указанных регуляторных полипептидов приводит к изменению их взаимодействия, обуславливающего нарушение nidации плодного яйца, и отклонению в инвазии трофобласта, что лежит в основе формирования плацентарной недостаточности, создающей условия для прерывания беременности.

Ключевые слова: угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность, внутриклеточные регуляторы.

**N.A. Drukker¹, V.A. Linde¹, A.S. Degtyareva¹, T.N. Pogorelova¹,
Z.S. Krymshokalova²**

THE EFFECT OF THE IMBALANCE OF CELLULAR REGULATORS ON THE FORMATION OF PLACENTAL INSUFFICIENCY IN WOMEN WITH THREATENED MISCARRIAGE IN THE FIRST TRIMESTER

¹ Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: biochem@rniiar.ru;

² State Budgetary Health Care Institution "Perinatal Centre" of the Ministry of Health and Resorts of the
Kabardino-Balkar Republic,
4, Shogenova Str., Nalchik, Kabardino-Balkar Republic, E-mail: Zarema-kr@mail.ru



Purpose: To study the role of intracellular bioregulators in the formation of placental insufficiency in case of threatened miscarriage in the first trimester.

Materials and methods: 106 women were examined. There were 54 women with the threatened miscarriage in the 6th-12th weeks of pregnancy, 52 women with physiological course of gestation. In the blood serum of these women the amount of follistatin, activin A, glycodelin A, TNF- α , IL-1 β and VEGF-A were detected by immunoenzyme method.

Results: The disturbance of the existing correlation between the studied bioregulators providing the trophoblast invasion was determined.

Summary: The imbalance of the indicated regulatory polypeptides results in the change of their interaction causing the disturbance of the ovum nidation and abnormality of the trophoblast invasion that are the bases for formation of placental insufficiency, which creates conditions for the termination of pregnancy.

Key words: threatened miscarriage, placental insufficiency, intracellular regulators.

Введение

Преждевременное прерывание беременности – одно из наиболее частых и серьезных осложнений процесса гестации. Известно, что 85% выкидышей приходится на долю I триместра [1,2]. В этот период происходят глубокие биохимические преобразования не только в организмах матери и плода, но и в плаценте, осуществляющей тесную взаимосвязь между ними. Возникновение нарушений в течение пренатального периода зачастую обусловлено развитием плацентарной недостаточности, которая представляет собой одну из важнейших проблем акушерства, пери- и неонатологии. Формирование физиологических структурных компонентов и характер обменных процессов развивающейся плаценты во многом предопределяется имплантацией плодного яйца, его ростом и развитием, которые зависят от синхронности обмена сигнальными молекулами между матерью и эмбрионом.

В настоящее время признано, что необходимым условием имплантации является развитие в эндометрии локальной воспалительной реакции, которая обеспечивается ИЛ-1 β [3,4]. В прогрессировании беременности несомненно метаболическая роль регуляторных полипептидов: активина А, фоллистатина, гликоделина А, ФНО- α , СЭФР-А, от синхронности обмена которых зависит интенсивность молекулярных взаимодействий между клетками, тканями и экспрессией указанных молекул, осуществляющих регуляцию столь сложного процесса. В исследованиях Marko-Varga [5] выявлена значительная группа женщин, преждевременные роды у которых происходят на фоне не воспалительных процессов, а вследствие нарушения метаболизма.

Цель исследования – изучить роль внутриклеточных биорегуляторов в формировании плацентарной недостаточности при угрозе прерывания беременности в I триместре.

Материалы и методы

В исследование включены 106 женщин со сроком беременности от 6 до 12 недель, 54 из которых находились на лечении в отделении патологии беременных “РНИИАП” по поводу угрозы её прерывания. Контрольную группу составили 52 женщины с физиологическим течением беременности в те же гестационные сроки. Средний возраст пациенток в этой группе составил $24,86 \pm 5,17$, в основной – $24,12 \pm 5,07$. В контрольной группе 34 женщины (65%) – первобеременные, в основной – 31 (57,4%). При этом у

женщин с угрозой прерывания беременности имели место нарушения в эндокринной системе, представленные чаще всего аутоиммунным тиреодитом, диффузным нетоксическим зобом, гипокортицизмом.

Плацентарная недостаточность с гипотрофией плода наблюдалась у 36 (66,6%) беременных основной группы, в контрольной группе – в 6 случаях (11,55%). Диагноз плацентарной недостаточности поставлен на основании комплексного клинико-лабораторного обследования, включающего гормональное, ультразвуковое и доплерометрическое исследования.

Материалом для исследования служила сыворотка, полученная из крови, взятой у женщин в I триместре беременности.

Содержание СЭФР-А, гликоделина А, фоллистатина, активина А, ИЛ-1 β , ФНО- α определяли иммуноферментным методом с использованием наборов фирм Bender Medsystems (Europe), Biosource International INC (USA).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1 фирмы Statsoft, INC). Однородность дисперсий проверяли по критерию Фишера. Для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми показателями использовали критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты исследования представлены в таблице 1. Так, в сыворотке крови находящихся под наблюдением женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре уровень активина А был достоверно ниже контрольной величины в 1,26 раза. Известно, что физиологические параметры активина А являются маркерами благоприятного течения беременности и отсутствия признаков угрозы её прерывания. Данный полипептид относят к важным факторам развития плаценты и децидуализации в раннем эмбриональном периоде. Выявленное снижение содержания данного внутриклеточного регулятора в сыворотке крови обследуемых женщин, очевидно, будет играть негативную роль в инвазии трофобласта, так как одна из главных его функций в этом процессе – модуляция эндотелиальных клеток и одновременное участие в децидуализации в раннем эмбриональном периоде. При этом снижается также его ингибирующее влияние на активность ИЛ-1 β и ФНО- α , поскольку между данными полипептидами существует метаболическая взаимосвязь [6]. В то же время биологическая деятельность активина



А регулируется фоллистатином – последний связывает его и обеспечивает транспорт. Что касается фоллистатина у этих пациенток, то уровень его соответствовал 1,02 нг/

мл, что более чем в 1,5 раза ниже данных в контрольной группе (1,65 нг/мл, $p < 0,05$). Это свидетельствует о нарушении регуляции фоллистатином функции активина А.

Таблица 1

Содержание биоактивных полипептидов в сыворотке крови у женщин при физиологической беременности и угрозе её прерывания в I триместре.

Показатель	Физиологическая беременность	Угроза прерывания беременности
СЭФР-А, нг/мл		
1 квартиль	3,45	34,40
медиана	7,59	40,40*
3 квартиль	17,85	47,83
Гликоделин А, нг/мл		
1 квартиль	108,30	97,80
медиана	128,75	111,68*
3 квартиль	160,85	137,50
Фоллистатин, нг/мл		
1 квартиль	1,17	0,85
медиана	1,65	1,02*
3 квартиль	4,31	4,16
Активин А, нг/мл		
1 квартиль	0,54	0,62
медиана	1,32	1,05*
3 квартиль	2,40	1,40
ИЛ-1 β пкг/мл		
1 квартиль	4,36	7,50
медиана	7,72	20,76*
3 квартиль	22,63	25,82
ФНО- α , пкг/мл		
1 квартиль	13,00	42,45
медиана	27,00	75,80*
3 квартиль	91,60	131,80

* - Достоверность различий относительно контроля: для СЭФР-А – $p < 0,001$, для гликоделина А – $p < 0,05$, для фоллистатина – $p < 0,05$, для активина А – $p < 0,05$, для ИЛ-1 β – $p < 0,001$, для ФНО- α – $p < 0,001$.

Отмеченное выше изменение метаболического взаимодействия между активинном А и ИЛ-1 β , обусловленное увеличением уровня последнего в 3 раза относительно физиологических данных и составляющее 20,75 пкг/мл против 7,72 пкг/мл у женщин контрольной группы, несомненно, играет существенную роль в нарушении nidации плодного яйца. Известно, что высокий уровень ИЛ-1 β характерен для патологического воспалительного процесса. Последнее, надо полагать, изменяет состояние эндометрия и, как результат этого процесса, отклонение в формировании трофобласта. Что касается ФНО- α , то его содержание в сыворотке крови оказалось увеличенным в 3 раза ($p < 0,001$). Этот факт является ещё одним подтверждением нарушения процессов инвазии, так как наряду с другими полипептидами ФНО- α принимает участие в регуляции процессов инвазии трофобласта и мезенхималь-

ного ангиогенеза, а также в трансформации спиральных артерий [6].

Обнаруженное достоверное снижение (на 13,26%) уровня гликоделина А у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре (табл. 1) позволяет считать о падение иммуносупрессорной активности данного биорегулятора, функция которого заключается в подавлении локального иммунного ответа матери на развивающийся эмбрион, значительным [7].

Для физиологического роста трофобласта необходимым условием является формирование его сосудистой системы, маркером которой служит уровень СЭФР-А [8]. В нашем исследовании содержание СЭФР-А у пациенток группы было увеличено в 5 раз. По данным вышеуказанных авторов, такой характер изменения СЭФР-А свидетельствует о низком напряжении О2 в участке имплантации. Этот полипептид относят к ключевым факторам



с высокой метаболической активностью, который стимулирует размножение эндотелиальных клеток, тем самым обеспечивая рост сосудов ранней плаценты [1,9].

Из вышеизложенного видно, что метаболическая взаимосвязь активина А и ИЛ-1 β находится под контролем фоллистатина. Участие активина А в необходимом воспалительном процессе обусловлено генетически запрограммированной функцией ИЛ-1 β , в то время как фоллистатин контролирует реакции с участием активина А, а, следовательно, и ИЛ-1 β [10]. Важно подчеркнуть, что в основе физиологического обеспечения беременности существенную роль играет метаболическая взаимосвязь внутриклеточных регуляторных полипептидов (фоллистатина, активина А, ИЛ-1 β , ФНО- α , СЭФР-А), позволя-

ющая на ранних сроках обеспечить имплантацию и развитие хориона.

Выводы

Дисбаланс указанных регуляторных полипептидов, в том числе и низкий уровень фоллистатина, приводит к изменению их взаимодействия, обуславливающего нарушение имплантации плодного яйца, отклонению в развитии и росте капилляров во время инвазии трофобласта, изменению формирования элементов плодного яйца, что обуславливает развитие плацентарной недостаточности, создающей условия для прерывания гестации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Погорелова Т.Н., Линде В.А., Крукиер И.И., Гунько В.О., Друккер Н.А. Молекулярные механизмы регуляции метаболических процессов в плаценте при физиологически протекающей и осложненной беременности. – СПб: Гиппократ, 2012. – 302 с.
2. Bottomley C., Bourne T. Dating and growth in the first trimester // *Clinical Obstetrics Gynecology*. – 2009. – Vol.23. – P. 439 – 452.
3. Simon C., Frances A., Piquette G. et al. Embryonic implantation in mice is blocked by interleukin-1 receptor antagonist // *Endocrinology*. – 1994. – Vol.134. – P. 521 – 528.
4. Скунь Л.М. Иммунологические взаимоотношения в системе «мать-плацента-плод» // *Новости прикладной иммунологии и аллергологии*. – 2003. – № 7. – С.1–4.
5. Marko-Varga G., A. Ogiwara, T. Nishimura, T. Kawamura, K. Fujii et al. Personalized medicine and proteomics: lessons from non-small cell lung cancer // *J. Proteome*. – 2007. – №6. – P. 2925-2935.
6. Ashton S.V., Whitley G.S., Dash P.R. Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/Fas interactions // *Arterioscler. Thromb.Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P.102-108.
7. Jones R.L., Salamonsen L.A., Findlay J.K. Potential roles for endometrial inhibins, activins and follistatin during human embryo implantation and early pregnancy // *Eudocrinol. Matab.* – 2002. – Vol.13, №4. – P. 144 – 150.
8. Крукиер И.И., Погорелова Т.Н. Продукция сосудисто-эндотелиального фактора роста и эндотелина в плаценте и пуповине при нормальной и осложненной беременности // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2006. – №2. – С. 177 – 179.
9. Орлов В.И., Погорелова Т.Н., Крукиер И.И., Сагамонова К.Ю., Друккер Н.А. Околоплодные воды: Химический состав и биологические функции. – Ростов-на-Дону: Эверест. – 2009. – 224 с.
10. Das C.K. Cell cycle regulatory control for uterine stromal cell decidualization in implantation // *Reproduction*. – 2009. – Vol.137. – P. 889-899.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 616.89-008.481-053

М.В. Дударева

РОЛЬ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ДЫХАТЕЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии,

Акушерско-гинекологический отдел.

Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: m.dudareva@rniiar.ru

Цель: исследование роли провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, Толл-подобных рецепторов в патогенезе дыхательных расстройств у доношенных новорожденных.

Материалы и методы. Программа обследования включала определение продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α , TGF- β 1, RANTES в бронхоальвеолярном лаваже и сыворотке крови, а так же экспрессии Толл-подобных рецепторов на моно-