

ПРОГЕСТЕРОН В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОБОСТРЕНИЕМ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

И.В. Довжикова

*Учреждение СО РАМН «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН», г. Благовещенск
cfpd@amur.ru*

При гистохимическом исследовании ворсинчатых хорионов и зрелых плацент от беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции, обнаружено снижение интенсивности работы 3β -гидроксистероиддегидрогеназы, отвечающей за синтез прогестерона в плаценте, и 3α -гидроксистероиддегидрогеназы, инактивирующей данный гормон. Нарушение процессов гормонообразования прямо отразилось на содержании прогестерона в гомогенате ворсинчатых хорионов и плаценты.

Ключевые слова: прогестерон, плацента, герпес, 3β -гидроксистероиддегидрогеназа, 3α -гидроксистероиддегидрогеназа.

PROGESTERONE IN PLACENTA AT PREGNANCY, COMPLICATED BY HERPES-VIRUS INFECTION EXACERBATION

I.V. Dovzhikova

*FarEeastern Scientific Center of Respiratory Physiology and Pathology Siberian
Branch RAMN, Blagoveschensk, Russia
cfpd@amur.ru*

At histochemical study of villous chorions and term placentas from pregnant women with herpetic infection exacerbation it was found that 3β -hydroxysteroid dehydrogenase activity and 3α -hydroxysteroid dehydrogenase activity are decreased. Disturbance of steroid hormone synthesis has an effect on progesterone concentration in placental and villous chorion homogenate.

Keywords: progesterone, placenta, herpes, 3β -hydroxysteroid dehydrogenase, 3α -hydroxysteroid dehydrogenase.

В последние годы была признана роль герпес-вирусной инфекции в развитии различной акушерской и перинатальной патологии. При ее обострении у женщин формируется фетоплацентарная недостаточность, сопровождаемая гормональным дисбалансом. Мы считаем, что необходимо не только зарегистрировать происходящие изменения, но и раскрыть патогенез развивающейся патологии.

Важнейшим гормоном, подготавливающим организм к беременности и обеспечивающим ее нормальное течение, является прогестерон. Он оказывает защитное действие на оплодотворенную яйцеклетку и матку, поскольку снижает активность нервно-мышечного аппарата матки. Прогестерон способствует росту матки при беременности, развитию железистой ткани молочных желез, поддерживает в центральной нервной системе доминанту беременности, стимулирует синтез стероидных гормонов, оказывает иммунодепрессивное действие, подавляя реакцию отторжения плодного яйца [1, 6, 7].

Синтез прогестерона во время гравидарного периода осуществляется плацентой. Постепенно, с 5-й недели внутриутробного развития она становится основным поставщиком гормона. Прогестерон синтезируется из холестерина. Ферментом, обеспечивающим его необходимую концентрацию, является 3β -гидроксистероиддегидрогеназа I типа. Энзимом, инактивирующим данный гормон, считается 3α -гидроксистероиддегидрогеназа II типа [8, 10].

Целью нашей работы был анализ нарушений метаболизма прогестерона при беременности, осложненной обострением герпес-вирусной инфекции.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили 38 образцов ворсинчатого хориона, взятого при проведении медицинских абортот на сроке 5-10 недель беременности, и 35 зрелых плацент, полученных во время родов, от практически здоровых женщин, которые составили контрольную группу, и беременных с признаками клинического

и лабораторно диагностированного обострения герпес-вирусной инфекции. По значимым параметрам (возраст, акушерско-гинекологический анамнез, наличие других хронических соматических заболеваний) на момент обследования сравниваемые группы достоверно не различались.

Диагностику герпес-вирусной инфекции осуществляли путем определения антител класса М и G к вирусу простого герпеса 1 иммуноферментным методом с помощью стандартных тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) на аппарате спектрофотометр «Stat-Fax 2100» (USA). Исследование прогестерона в плацентарном гомогенате проводили методом иммуноферментного анализа, используя наборы ЗАО «Алкор Био» (Санкт-Петербург, Россия), на спектрофотометре «Stat-Fax 2100» (США).

Плаценту забирали в течение 10–15 мин. после родов. Ее поверхность отмывали большим количеством физиологического раствора (ФР). Плодовая часть плаценты срезалась скальпелем пластинками площадью до 2–3 см, толщина срезаемого слоя не превышала 1 мм. Кусочки ткани отмывали от клеток крови в 200 мл ФР, перемешивая 15 мин на магнитной мешалке. Для получения экстрактов кусочки плаценты взвешивали, растирали и гомогенизировали до однородной кремообразной массы. К полученному гомогенату добавляли ФР в объеме, равном изначальной массе ткани (на 1 г — 1 мл ФР). Взвесь помещали в пластиковые пробирки Falcon и подвергали замораживанию при -20°C в течение суток. Размороженный гомогенат центрифугировали при 4000 об/мин при температуре

+4°C. Надосадочную жидкость использовали для проведения ИФА.

Выявление 3β-гидроксистероиддегидрогеназы и 3α-гидроксистероиддегидрогеназы производилось по методу З. Лойда [4]. Количество образующихся продуктов реакции проводили путем подсчета на программе компьютерной цитофотометрии методом измерения на стандартную единицу площади 0,1 (зонд) в 100 различных точках объекта.

Результаты исследования и обсуждение

3β-гидроксистероиддегидрогеназа является одним из ключевых ферментов гормонообразования. С помощью гистохимической реакции было обнаружено, что энзим, который на основании субстратной специфичности мы отнесли к I типу, хорошо выявлялся в синцитио- и цитотрофобласте хориальных ворсин начиная с 5–6 недели гестации. Цитофотометрически его содержание составило $2,33 \pm 0,067$ усл. ед. По мере увеличения срока интенсивность гистохимической реакции, выявляющей 3β-гидроксистероиддегидрогеназу, возрастала, но гистотопография ее не менялась. Цитофотометрический показатель увеличился при беременности 7-8 недель до $3,56 \pm 0,113$ усл. ед. и до $4,90 \pm 0,091$ усл. ед. при 9-10 недельной стадии развития; в зрелой плаценте 39-40 недель гестации достиг $7,23 \pm 0,098$ усл. ед.

Активность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы в плацентарных и хориальных ворсинах от женщин, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции во время беременности, была резко снижена. Цитофотометрически она оценивалась равной $1,08 \pm 0,034$ усл. ед. при 5-6 недельной стадии раз-

вития; $1,63 \pm 0,098$ усл. ед. при сроке 7–8 недель; $1,97 \pm 0,078$ усл. ед. при 9–10 недельной стадии и $4,68 \pm 0,067$ усл. ед. в зрелой плаценте. Таким образом, активация герпес-вирусного процесса оказала воздействие на интенсивность работы фермента, синтезирующего прогестерон в плаценте.

Мы изучили содержание данного гормона в гомогенате ворсинчатых хорионов и плацент. Плацента сама синтезирует гормоны, поэтому такая оценка позволит лучше отразить процессы синтеза, секреции и превращения гормонов, происходящие в ней.

При физиологически протекающей гестации концентрация прогестерона линейно возрастала с $152,2 \pm 38,92$ нмоль/мл при сроке 5–6 недель до $160,0 \pm 21,13$ нмоль/мл при сроке 7–8 недель, до $171,2 \pm 22,16$ нмоль/мл при сроке 9–10 недель и до $240,5 \pm 9,05$ нмоль/мл в зрелой плаценте (38-40 недель). При обострении герпес-вирусной инфекции во время беременности содержание данного гормона в гомогенате ворсинчатого хориона резко изменялось. Так, при сроке развития 5-6 недель количество прогестерона уменьшилось до $23,4 \pm 5,71$ нмоль/мл ($p < 0,001$), при сроке 7-8 недель — до $32,9 \pm 4,11$ нмоль/мл ($p < 0,01$), при сроке 9-10 недель — до $48,3 \pm 4,33$ нмоль/мл ($p < 0,001$), в зрелой плаценте — до $183,9 \pm 7,18$ нмоль/мл ($p < 0,05$). Это создавало большую опасность для беременности ввиду того, что достаточный уровень прогестерона необходим для сохранения гестации. Продукция прогестерона, особенно в начале гестации, настолько важна, что ее недостаток часто приводит к десинхронизации развития эндометрия и является в большинстве случаев основной причиной пре-

ждевременного прерывания беременности [2, 3, 5, 6, 9].

Причиной уменьшения количества прогестерона при осложненной герпесом беременности, по нашему мнению, стало снижение активности стероидогенеза в плаценте.

В прогестероновом метаболизме задействована и 3α -гидроксистероиддегидрогеназа, преобразующая гидроксильные группы стероида и тем самым участвующая в регуляции его активности [8]. Локализация фермента хорошо выявлялась в синцитиотрофобласте и цитотрофобласте ворсин. Цитофотометрически его содержание в контрольной группе составило $3,26 \pm 0,233$ усл. ед. на стадии 5-6 недель развития. По мере развития беременности интенсивность гистохимической реакции возрастала до $3,75 \pm 0,572$ усл. ед. на стадии 7-8 недель; до $4,01 \pm 0,676$ усл. ед. на стадии 9-10 недель и до $4,99 \pm 0,343$ усл. ед. в зрелой плаценте (38-40 недель). Гистотопография фермента оставалась прежней. Выявленный факт свидетельствовал о росте активности фермента, что объяснялось увеличением обмена стероидных гормонов во время гестации.

Анализ ворсинчатых хорионов от женщин, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции во время беременности, показал уменьшение продукта гистохимической реакции на 3α -гидроксистероиддегидрогеназу в синцитиотрофобласте и цитотрофобласте. Цитофотометрически его содержание снизилось до $1,41 \pm 0,213$ усл. ед. на сроке 5-6 недель гестации; до $1,89 \pm 0,347$ усл. ед. на сроке 7-8 недель; до $2,33 \pm 0,675$ усл. ед. на сроке 9-10 недель и до $2,67 \pm 0,233$ усл. ед. в зрелой плаценте, что указывало на по-

давление активности фермента под влиянием инфекционного процесса.

Заключение

В результате исследований обнаружено, что герпес-вирусная инфекция отрицательно влияет на интенсивность процессов обмена прогестерона в плаценте, снижая активность работы ферментов, обеспечивающих как синтез, так и его инактивацию в данном органе.

Выявленное нарушение прямо отразилось на содержании прогестерона в плаценте, который оказывает влияние на метаболизм в организме беременной, создает условия для физиологического роста и развития плода, а также процесса родовой деятельности. Признано, что изменение его уровня приводит к развитию угрозы прерывания беременности. Поэтому уменьшение количества гормона негативно отражается на гравидарном гомеостазе.

Список литературы

1. Богданович Р.Н., Берестовая Т.А., Лукьянов П.А. Значение определения гормонов фетоплацентарной системы и трофобластического β_1 -гликопротеина у беременных с угрозой невынашивания для диагностики плацентарной недостаточности // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2005. — Т. 5, № 6. — С. 3–7.
2. Гаспарян Н. Д., Карева Е. Н. Современные представления о механизме регуляции сократительной деятельности матки // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2003. — №2. — URL: <http://www.mediasphera.ru/journals/akuvest/detail/271/4111/> (дата обращения: 29.09.09).
3. Некоторые аспекты этиологии и патогенеза эмбриональных потерь в I триместре гестации / Ю.Э. Доброхотова, Р.И. Озерова,

- Ж.А. Мандрыкина и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2008. — № 5. — С. 15–18.
4. Лойда З., Госсрау Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов. Лабораторные методы. — М.: Мир, 1982. — 259 с.
5. Пустотина О.А. Плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности — обоснование применения препаратов прогестерона // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2006. — № 2. — С. 51-54.
6. Свирская Е.В. Гестагены при беременности // 9 месяцев — 2008. — № 3. — URL: <http://www.gynecolog.by/statya.php?st=83> (дата обращения: 21.04.09).
7. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Стероидные гормоны: физиологическая роль и диагностическое значение в период беременности // Успехи физиол. наук. — 2004. — Т. 35. — № 3. — С. 61 — 71.
8. Human 3α -hydroxysteroid dehydrogenase isoforms (AKR1C1-AKR1C4) of the aldo-keto reductase superfamily: functional plasticity and tissue distribution reveals roles in the inactivation and formation of male and female sex hormones / T.M. Penning, M.E. Burczynski, J.M. Jez [et al.] // *Biochem. J.* — 2000. — Vol. 351. — P. 67–77.
9. Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: A report of 100 cases / T.G. Stovall, F.W. Ling, L.A. Gray [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 1991. — Vol. 77. — P. 749–753.
10. Strauss J.F., Martinez F., Kiriakidou M. Placental steroid hormone synthesis: unique features and unanswered questions // *Biology of reproduction.* — 1996. — V. 54. — P. 303–311.
11. Bogdanovich R.N., Berestovaya T.A., Lukyanov P.A. Significance of measurements of fetoplacental hormones and trophoblastic β_1 -glycoprotein in pregnant females with threatening miscarriage for the diagnosis of placental insufficiency // *Rossiysky vestnik akushera-ginekologa.* — 2005. — V. 5, № 6. — P. 3–7.
12. Gasparyan N.D. Kareva E.N. Modern notions about regulation mechanism contractile activity of the uterus // *Rossiysky vestnik akushera-ginekologa.* — 2003. — № 2. — URL: <http://www.mediasphera.ru/journals/akuvest/detail/271/4111/> (дата обращения: 29.09.09).
13. Some aspect of the etiology and pathogenesis of embryonic depletions in the first trimester of gestation / Yu. E. Dobrochotova, R.I. Ozerova, Zh.A. Mandrykina [et. al.] // *Rossiysky vestnik akushera-ginekologa.* — 2008. — № 5. — P. 15–18.
14. Lojda Z., Gossrau R., Schiebler T.H. Enzyme Histochemistry. A Laboratory manual. — М.: Мир, 1982. — 259 p.
15. Pustotina O.A. Placental insufficiency and treat of pregnancy loss-arguments for use of progesterone drugs // *Rossiysky vestnik akushera-ginekologa.* — 2006. — № 2. — P. 51–54.
16. Svirskaya. Hestagen at pregnancy // 9 months — 2008. — № 3. — URL: <http://www.gynecolog.by/statya.php?st=83> (дата обращения: 21.04.09).
17. Shmagel K.V. Chereshev V.A. Steroid hormones: physiological role and diagnostic importance at period of pregnancy // *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* — 2004. — V. 35, № 3. — P. 61–71.
18. Human 3α -hydroxysteroid dehydrogenase isoforms (AKR1C1-AKR1C4) of the al-

- do-keto reductase superfamily: functional plasticity and tissue distribution reveals roles in the inactivation and formation of male and female sex hormones / T.M. Penning, M.E. Burczynski, J.M. Jez [et al.] // *Biochem. J.* — 2000. — Vol. 351. — P. 67-77.
19. Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: A report of 100 cases / T.G. Stovall, F.W. Ling, L.A. Gray [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 1991. — Vol. 77. — P. 749–753.
20. Strauss J.F., Martinez F., Kiriakidou M. Placental steroid hormone synthesis: unique features and unanswered questions // *Biology of reproduction.* — 1996. — Vol. 54. — P. 303–311.
-