

УДК 57.052 + 618.346 + 618.39 + 577.1

«СТРАТЕГИЯ ВЫЖИВАНИЯ» ПЛОДА В НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ УСЛОВИЯХ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ**Друккер Н.А., Линде В.А., Шкотова Е.О., Зенкина З.В.,
Дурницына О.А., Григорянц А.А.***ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: n.drukker@yandex.ru*

Оптимальные варианты реализации плодом «стратегии выживания» в неблагоприятных условиях внутриутробного развития – скорейшее завершение данного периода (наступление преждевременных родов) или замедление роста. Последнее достигается инициацией плодом метаболической модификации клеточных биорегуляторов околоплодных вод. Цель исследования заключалась в изучении содержания в амниотической жидкости спирта-холестерина и α -фетопротейна при гипотрофии плода, а кахектина и оксида азота – при преждевременных родах. Определение кахектина, холестерина, α -фетопротейна осуществляли с помощью наборов фирмы «Randox» (Германия) на биохимическом анализаторе «Sapphire 400» (Япония), метаболитов оксида азота (NO_x) – реакцией Грисса. Полученные данные позволили впервые научно обосновать метаболическую «стратегию выживания» плода: механизм развития преждевременных родов путём изменения содержания в околоплодных водах малых молекул (кахектин и оксид азота); формирование гипотрофии плода путём изменения в околоплодных водах спирта-холестерина и α -фетопротейна. Знание особенностей выявленных изменений дает основание контролировать и влиять на определенные этапы эмбриогенеза.

Ключевые слова: преждевременные роды, гипотрофия, холестерин, кахектин, оксид азота, α -фетопротейн**«SURVIVAL STRATEGY» OF FETAL UNDER UNFAVORABLE CONDITIONS OF INTRAUTERINE DEVELOPMENT****Drukker N.A., Linde V.A., Shkotova E.O., Zenkina Z.V.,
Durnitsyna O.A., Grigoryants A.A.***Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics,
Rostov-on-Don, e-mail: n.drukker@yandex.ru*

Optimum embodiments of the fetal «survival strategy» in the adverse conditions of intrauterine development – early conclusion of the period (preterm birth) or growth retardation. The latter is achieved by fetus initiating a metabolic modification of cell bioregulators of amniotic fluid. The purpose of the study was to examine the content of cholesterol and α -fetoprotein in the amniotic fluid during fetal hypotrophy and cachectin and nitrogen oxide – premature labor. Determination cachectin, cholesterol, α -fetoprotein performed using recruitment firms «Randox» (Germany) on the biochemical analyzer «Sapphire 400» (Japan), nitric oxide metabolites (NO_x) – Griess reaction. The findings provided the first scientific foundation for metabolic «survival strategy» of the fetus: 1) mechanism of premature birth by changing the content in the amniotic fluid of small molecules (cachectin and nitric oxide); 2) the formation of fetal hypotrophy by changes in the amniotic fluid of cholesterol and α -fetoprotein. Knowledge of the revealed changes give reason to control and influence at a certain stage of embryogenesis.

Keywords: prematurity, fetal hypotrophy, cholesterol, cachectin, nitric oxide, α -fetoprotein

Оптимальные варианты реализации плодом «стратегии выживания» – это скорейшее завершение внутриутробного периода развития (наступление преждевременных родов) или замедление роста плода [14]. В последние годы особое внимание уделяется амниотической жидкости, являющейся одной из сред организма, моментально реагирующей изменением своего состава на любые патологические процессы, происходящие в организмах матери и плода в зависимости от характера патологии и эффективности проводимого лечения. Наиболее выраженные нарушения в метаболических процессах происходят при преждевременных родах [7]. Биохимический анализ околоплодных

вод представляет весьма ценную информацию о состоянии плода.

Согласно теории «стратегии выживания» основным механизмом адаптации и развития задержки роста плода (ЗРП) является изменение метаболизма холестерина [3; 13]. Известно, что холестерин – основа клеточных мембран. Именно на «холестериновом каркасе» держатся все остальные их компоненты. Он совершенно необходим для деления клеток в качестве строительного материала. Особенно важен холестерин для растущего организма, когда идет интенсивное деление клеток. Синтез холестерина обусловлен генетически, без него организм не мог бы существовать, расти и развиваться [10].

Большое значение для нормального развития плода имеет баланс структурных компонентов, к числу которых относится холестерин. Поддержанию оптимального уровня последнего при физиологической беременности способствует существование различных путей пополнения его фонда. Прежде всего, это кровь матери, а также транспорт из плаценты, который осуществляет α -фетопротеин (АФП) [5; 11]. В то же время не вызывает сомнения, что преждевременные роды происходят в том случае, если существует очень высокий риск для жизни плода, особенно усиливающийся по мере нарастания гипоксии. Большинство современных исследователей считают, что плод в определенной мере управляет собственной судьбой и поддерживает связь с материнским организмом через околоплодные воды, которые являются резервуаром клеточных биорегуляторов [8]. Установлен факт, что в конце беременности амниотическая жидкость состоит главным образом из мочи плода [7]. Важным составляющим компонентом в синдроме преждевременных родов является повышение концентрации кальция. В поддержании внутриклеточного уровня Ca^{2+} важную роль играет оксид азота, регулирующий контрактильную активность гладкомышечных клеток матки при родах [9].

Становится все более перспективным поиск в околоплодных водах специфических маркеров преждевременных родов и гипотрофии плода.

Целью исследования явилось изучение в амниотической жидкости клеточных биорегуляторов сократительной активности миометрия и задержки роста плода.

Материалом для исследования служили околоплодные воды, полученные в первом периоде родов при их отхождении, в которых определяли содержание холестерина, альфа-фетопротеина и ФНО- α с помощью наборов фирмы «Randox» (Германия) на биохимическом анализаторе «Sapphire 400» (Япония), метаболитов оксида азота (NO_x) – реакцией Грисса.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1) фирмы Stat Soft. Достоверность различий между сравниваемыми величинами в группах определяли с использованием критерия Стьюдента (t-критерий). Отклонения между данными в норме и патологии считали достоверными при $p < 0,05$.

В исследование была включена 101 женщина в возрасте 22–32 лет в сроки беременности 34–40 недель, все женщины дали информированное согласие на расширенный алгоритм обследования.

Данные женщины были разделены на 3 группы. Первую группу составили 34 родильницы в сроки 28–35 недель, у которых беременность осложнилась задержкой роста плода (ЗРП).

Из данных женщин самопроизвольные роды были у 19, а у 15 – оперативные. В анамнезе женщин этой группы у 18 имели место инфекционные заболевания (гепатит В – у 2, хламидиоз – у 8, трихомониаз – у 5, хронический тонзиллит – у 5). У 7 пациенток наблюдалось длительное бесплодие. Наряду с этим у 14 пациенток предыдущие беременности завершились самоабортом в 16–18 недель. На фоне субклинической плацентарной недостаточности у 22 родильниц данной группы имели место осложнения второй половины беременности – преэклампсия, угроза прерывания. У остальных пациенток задержка роста плода (ЗРП) диагностирована при наличии преэклампсии без фетоплацентарной недостаточности (ФПН). В процессе гестации ЗРП у 4 женщин наблюдалась с 28 недель, у 14 – с 30 недель, у остальных – с 32 недель. Масса тела детей у данных пациенток была в пределах 2050–2510 г. Вторую группу составили 42 женщины, у которых в 34–37 недель имели место преждевременные роды на фоне вагинита и дисбиоза влагалища. Анализ возрастного состава пациенток этой группы показал, что полученные данные свидетельствуют о паритете возраста между женщинами с ранними преждевременными родами и контрольной группой. При этом в течение беременности, наблюдались осложнения, причём наиболее часто отмечалась угроза её прерывания (14%) и ФПН (15%), а также преэклампсия (8%). У женщин данной группы в 47% случаев в анамнезе отмечены воспалительные заболевания органов малого таза на фоне инфекций, передаваемых половым путём (ИППП). Среди выявленных экстрагенитальных заболеваний 87,4% были представлены эндокринной патологией. При этом у 13 (68,4%) беременных родоразрешение проведено путём кесарева сечения, у остальных были самопроизвольные роды. Для характеристики инфекционного статуса рассчитывали инфекционный индекс – у пациенток с преждевременными родами его показатель

более чем в два раза превышал контрольную величину, а у пациенток с задержкой роста плода (ЗРП) – в 10 раз. Масса тела новорожденных у данных женщин соответствовала 2020–2210 г.

Контрольную группу составили 19 практически здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью, завершившейся своевременными родами. Масса тела ребенка при рождении достигала 2970–3590 г.

Полученные результаты показали, что при гипотрофии плода имеет место резкое снижение в околоплодных водах содержания холестерина в 2,24 раза относительно контрольных данных ($0,021 \pm 0,006$; $0,047 \pm 0,008$ ммоль/л, $p < 0,01$). Что касается α -фетопroteина (АФП), то его концентрация в околоплодных водах в этих условиях также была сниженной почти в 3,5 раза ($1,52 \pm 0,31$; $5,28 \pm 0,56$ пкг/мл; $p < 0,01$).

При беременности АФП играет существенную роль, выполняя транспортную функцию. Его сродство к транспортируемым соединениям в 105 раз выше, чем у альбумина. [15]. На первых неделях беременности он вырабатывается в желточном мешке, а с 5 недель плод сам его вырабатывает [6; 12] и с мочой выделяет в амниотическую жидкость, откуда последний попадает в кровь матери для экскреции. Такая взаимосвязь системы плод – околоплодные воды – кровь матери свидетельствует о важной роли АФП в эмбриональном развитии, прежде всего в регуляции роста и дифференцировки тканей плода.

В настоящее время установлено, что регуляция холестеринового обмена осуществляется центральной нервной системой (ЦНС) и гормональной [1]. При этом доказано, что как однократные сильные, так и систематические слабые отрицательные воздействия на нервную систему, способны изменить состояние холестеринового обмена [15]. Известны вопросы регуляции центральной нервной системой метаболизма холестерина у плода, которые заключаются в ингибировании нейротрансмиттером γ -аминомасляной кислотой (ГАМК) экспрессии мРНК альфа-фетопroteина, в результате чего резко падает его синтез, а следовательно, и транспорт холестерина к плоду. Его сродство к транспортируемым соединениям, как указывалось ранее, в 105 раз выше, чем у альбумина [15]. Другим фактором, участвующим в регуляции мета-

болизма холестерина, является трийодтиронин (Т3), функция которого в данной ситуации заключается в транскрипции мРНК α -фетопroteина, переключая при осложнениях беременности синтез АФП на альбумин в процессе развития плода. Увеличение в амниотической жидкости при задержке роста плода белка транзитиретина, осуществляющего транспорт трийодтиронина (Т3) от матери к плоду, можно полагать, обусловлено необходимостью обеспечения органоизма плода трийодтиронином [8]. Последнее свидетельствует о том, что происходит повышение поступления Т3 к плоду, в результате чего, как указывалось выше, реализуется процесс усиления продукции альбумина. Существование таких процессов при внутриутробном развитии однозначно направлено на снижение поступления холестерина к плоду в этих условиях.

Полученные результаты при определении в околоплодных водах клеточных биорегуляторов при преждевременных родах свидетельствуют о повышении содержания в амниотической жидкости кахектина (ФНО- α) в 1,6 раза ($54,8 \pm 9,7$; $89,9 \pm 7,9$ пкг/мл, $p < 0,05$) относительно контрольных данных при одновременном снижении уровня метаболитов оксида азота (NOx) – в 1,27 раза ($14,33 \pm 0,96$; $11,2 \pm 0,67$ пкг/мл, $p < 0,01$).

Известно, что ионы кальция являются непосредственным индуктором сокращения гладкомышечных клеток миометрия, темп которого опосредуется скоростью нарастания и падения в них концентрации Ca^{2+} . Выявленные изменения обуславливают нарушение процессов, регулирующих в клетках миометрия уровень ионов кальция. Высокое содержание кахектина, обусловленное, очевидно, значительным количеством воспалительных заболеваний у данных пациенток, повышает концентрацию внутриклеточно Ca^{2+} за счет входа его через рецептор-управляемые каналы [4]. При этом снижение генерации NO приводит к нарушению реакций, обеспечивающих падение в клетках миометрия уровня Ca^{2+} . Известно, что изменение продукции NO имеет место не только у матери при различных осложнениях беременности, но и в крови пуповины и околоплодных водах [2]. Аналогичные данные, касающиеся снижения продукции оксида азота в околоплодных водах при преждевременных родах, выявлены также В.И. Орловым и соавт. [7]. Эти исследователи установили, что сни-

жение содержания метаболитов NO в околоплодных водах при преждевременных родах отражает динамику их продукции, прежде всего, плодом. Последнее свидетельствует о роли плода в поддержании необходимого уровня NO для реализации другого метаболического пути «стратегии выживания» – преждевременных родов. Выявленные изменения в содержании кахектина и NO в околоплодных водах являются одним из факторов повышения контрактильной активности матки, на фоне которого развиваются преждевременные роды.

Резюмируя полученные данные, можно заключить, что изменение содержания холестерина в околоплодных водах, а также метаболизма α -фетопротейна, обеспечивающего модификацию транспорта холестерина к плоду, является своеобразным механизмом регуляции плодом холестерина обмена как фактора «стратегии выживания». В то же время преждевременные роды как фактор «стратегии выживания» плода в неблагоприятных условиях характеризуются иным метаболическим решением. Плод снижает выделение в амниотическую жидкость оксида азота, в результате чего замедляется выход Ca^{2+} из клеток миоэпителия на фоне высокого поступления в эти клетки ионов кальция, обусловленного значительным увеличением кахектина. Важнейшим наблюдением можно считать выявленные клинические особенности заболеваний матери. Если у рожениц с гипотрофией плода в период гестации у 70% имела место преэклампсия (ограничивается поступление кислорода и питательных веществ к плоду), то у женщин с преждевременными родами особого внимания заслуживают экстрагенитальные заболевания матери: гиподисфункция щитовидной железы – 12, сахарный диабет – 8, синдром гиперандрогении – 6, врожденная дисфункция коры надпочечников – 3.

Таким образом, выявленный биохимический механизм формирования гипотрофии плода, характеризующийся нарушением поступления к эмбриону основного компонента клеточных мембран – холестерина, позволяет использовать в клинической практике патогенетическую терапию данного осложнения беременности. Установленные метаболические особенности развития преждевременных родов в результате модификации уровня кахектина и оксида азот, обуслов-

ливают необходимость оценки и лечения экстрагенитальных заболеваний матери (эндокринных) еще на ранних сроках беременности с целью предупреждения этой патологии.

Список литературы

1. Абелев Г.И. Альфа-протеин: биология, молекулярная генетика // Иммунология. – 2004. – № 3. – С. 4–9.
2. Алимхаджиева М.А., Опарина Т.И., Зайнулина М.С. Содержание нитритов в материнской и плодово-плацентарной циркуляции при нормально развивающейся и осложненной беременности // Мать и дитя: материалы 8-го Всероссийского научного форума. – М., 2006. – С. 17–18.
3. Довженкова И.В., Луценко М.Т. Холестериновый обмен в плаценте при беременности, осложненной герпесвирусной инфекцией // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 56–57.
4. Друккер Н.А., Линде В.А., Зенкина З.В., Некрасова М.Г. Провоспалительные цитокины и оксид азота амниотической жидкости и их роль в патогенезе преждевременных родов // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9(18). – № 1(1). – С. 66–67.
5. Луценко М.Т., Довженкова И.В. Обмен холестерина в плаценте и его влияние на синтез гормонов при обострении герпесвирусной инфекции во время беременности // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 1 (4). – С. 26–28.
6. Нагаева Е.В., Ширяева Л.Г. «Внутриутробное программирование» гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 6. – С. 32–40.
7. Орлов В.И., Погорелова Т.Н., Крукиер И.И., Сагамонова К.Ю., Друккер Н.А. Околоплодные воды. Химический состав и биологические функции. – Ростов н/Д.: Изд-во «Эверест», 2009. – 224.
8. Погорелова Т.Н., Орлов В.И., Гунько В.О. Новые подходы в молекулярной диагностике перинатальной патологии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – № 5. – С. 500–503.
9. 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.: Гипократ, 2012. – 304 с.
10. Титов В.Н. Жирные кислоты, липиды (транспортные формы жирных кислот) и аполипептины (липидпереносящие макромолекулы) – единая функциональная система // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 1 – С. 3–10.
11. Черешнев В.А., Родионов С.Ю., Черкасов В.А., Малинина Н.Н., Орлов О.А. Альфа-фетопротейн. – Екатеринбург: Уральское отделение РАН, 2004. – 376 с.
12. Шмагель К.В., Чернышев В.А. Альфа-фетопротейн: строение, функция и роль в эмбриогенезе // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 5. – С. 6–8.
13. Щербачев В.И., Ребиченко Т.И., Скосырева Г.А. Современные представления о фетальном программировании // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: биология, клиническая медицина. – 2012. – № 3. – С. 210–221.
14. Barker D.J.P. Fetal programming of coronary heart disease // TRENDS in Endocrinology & Metabolism. – 2002. – № 13 (9). – P. 364–368.
15. Biggerstaff K.D., Wooten, J.S. Understanding lipoproteins as transporters of cholesterol and other lipids // Advances in Physiology Education. – 2004. – № 28. – P. 105–106.

References

1. Abelev G.I. Alfa-fetoprotein: biologiya, molekulyarnaya genetika. *Immunologiya*, 2004, no.3, pp. 4–9.
2. Alimkhadzheva M.A., Oparina T.I., Zaynulina M.S. Soderzhanie nitritov v materinskoj I plodovo-platsentarnoj tsirkulyatsii pri normalno razvivayusheysya I oslozhnennoj beremennosti. Materialy 8-go Vserossiyskogo nauchnogo foruma «Mat I ditya», Moskva, 2006, pp. 17–18.
3. Dovzhenkova I.V., Lutsenko M.T. Kholesterinovy obmen v platsente pri beremennosti, oslozhnennoj herpesvirusnoj infektsiei. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*, 2011, no.4, pp. 56–57.
4. Drukker N. A., Linde V.A., Zenkina Z.V., Nekrasova M.G. Provospalitelnye tsitokiny I oksid azota amnioticheskoj zhidkosti I ikh rol v patogeneze prezhdevremennykh rodov. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*, 2015, tom 9(18), no. 1(1), pp. 66–67.
5. Lutsenko M. T., Dovzhenkova I.V. Obmen kholesterina v platsente I ego vliyanie na sintez gormonov pri obostrenii herpesvirusnoj infektsii vo vremya beremennosti. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, 2011, no. 1(4). pp. 26–28.
6. Nagaeva E.V., Shiryayeva L.G. «Vnutritrobnoe programirovanie» gormonalno-metabolicheskikh protsessov I sindrom zaderzhki vnutritrobnogo razvitiya. *Problemy endokrinologii*, 2010, no 6, pp. 32–40.
7. Orlov V.I., Pogorelova T.N., Krukier I.I., Sagamonova K.YU., Drukker N.A. Okoloplodnye vody. *Khimicheskiy sostav I biologicheskie funktsii*. Rostov na-Donu- Izdatelstvo “Everest”, 2009, 224 p.
8. Pogorelova T.N., Orlov V.I., Gunko V.O. Novye podkhody v molekulyarnoy diagnostike perinatalnoy patologii. *Byulleten eksperimentalnoy biologii I meditsiny*, 2011, no. 5, pp. 500–503.
9. Pogorelova T.N., Linde V.A., Krukier I.I., Gunko V.O., Drukker N. A. Molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii metabolicheskikh protsessov v platsente pri fiziologicheski protekayushey I oslozhnennoj beremennosti.. Spb.: Gippokrat, 2012, 304 p.
10. Titov V.N. Zhirnye kisloty, lipidy (transportnye formy zhirnykh kislot) I apolipoproteiny (lipidperenosyaschie makromolekuly) – edinaya funktsionalnaya sistema. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2007, no. 1, pp. 3–10.
11. Chereshev V.A., Rodionov S.YU., Cherkasov V.A., Malyutina N.N., Orlov O.A. Alfa- fetoprotein. Ekaterinburg. Uralskoe otделение RAN. 2004, 376 p.
12. SHmagel K.V., Chernyshev V.A. Alfa-fetoprotein: stroenie, funktsiya I rol v embriogeneze. *Akusherstvo i genikologiya*. 2002, no. 5, pp. 6–8.
13. SCherbakov B.I., Rebichenko T.I., Skosyreva G.A. Sovremennye predstavleniyao fetalnom programirovanii. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta.- Seriya: biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2012, no.3, pp. 210–221.
14. Barker D.J.P. Fetal programming of coronary heart disease. *TRENDS in Endocrinology& Metabolism*. 2002, no.13 (9). pp. 364–368.
15. Biggerstaff K.D., Wooten, J.S. Understanding lipoproteins as transporters of cholesterol and other lipids. *Advances in Physiology Education*. 2004, no. 28, pp. 105–106.

Рецензенты:

Авруцкая В.В., д.м.н., главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Бондаренко Т.И., д.б.н., профессор кафедры биохимии, Академия биологии и биотехнологии, Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону.