

The functional state of placenta in the women with a long intergenetic interval

*A. V. Sorokin¹, Z. B. Khominskaya¹, Z. V. Bliznyuk¹

¹Maternity Hospital No 1, Kirovograd, Ukraine

²Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Pediatrics, Kiev, Ukraine

*Corresponding author: sorokin.ua@gmail.com. Manuscript received September 22, 2013; accepted December 05, 2013

Abstract

The examination of 70 pregnant women have been conducted, among them there have been 30 women with a long (over 10 years) intergenetic interval between giving the first and the second births (the first group), 20 aged primigravidas have been included in the second group and 20 pregnant women who have had a birth with a break of 3-5 years have been included in the third group (control group). The average age of the women of group I was 33.3 years old, of group II – 36.5 years old, of group III – 28.4 years old. All the studied hormones of the women with big intergenetic intervals have been significantly reduced with respect to the comparison group (III). In the women of the Ist group they decreased by 2.8 times, and in the women of the IInd they group – by 2.4 times with respect to the comparison group. The concentration of cortisol in the blood serum of the women of the Ist and IInd groups has significantly increased. The indicator of the first group has been significantly higher than that of the second group. Large birth spacing in pregnant women is accompanied by a significant decrease in the concentration of the hormones of placenta, which characterizes the state of placental insufficiency in the majority of the women at the 26-28th week of gestation period. The increase of serotonin concentration and the decrease of progesterone concentration can be attributed to the women with a long intergenetic interval, who are at risk of the development of a preterm birth. A significant increase of cortisol and serotonin in the blood of the women with a long intergenetic interval indicates a disorder of the adaptation mechanisms in this group of pregnant women. One-pointedness of the hormonal changes in the women with a long intergenetic interval and the age factor of the primiparous women confirm the role of age in the development of hormonal disorders in the pregnant women of the examined contingent.

Key words: pregnancy, hormones of placenta, intergenetic interval.

Функциональное состояние фетоплацентарного комплекса у женщин с большим интергенетическим интервалом

Введение

В развитии беременности ведущая роль принадлежит фетоплацентарному комплексу (ФПК). Со второго триместра беременности плацента и плод синтезируют все гормоны, необходимые для нормального развития плода, поэтому для оценки состояния плода, предупреждения осложнений беременности и родов, определение уровня гормонов ФПК в динамике беременности является общепризнанно необходимым.

Плацентарный лактоген (ПЛ) представляет собой белковый гормон плаценты, который выполняет функцию диагностического маркера плацентарной недостаточности (ПН), гипоксии и гипотрофии плода. При ПН содержание ПЛ в сыворотке крови снижается на 50%, а при гипоксии плода - почти в три раза [1].

Уровень эстриола (Е3), гормона, образующегося в фетальной зоне надпочечников плода и в плаценте, непосредственно характеризует функциональное состояние плаценты и плода. Низкий уровень Е3 в крови определяется при угрозе прерывания беременности, угрозе преждевременных родов, а также свидетельствует о гипоксии и задержке развития плода [2, 3]. Определение свободного эстриола имеет ряд преимуществ перед определением общего эстриола. Свободный эстриол не зависит от наличия заболеваний почек или печени матери и использования лекарств [4].

Основным критерием угрозы невынашивания беременности является прогестерон (ПГ) – стероидный

гормон, который в I-м триместре беременности синтезируется клетками желтого тела, а начиная со II-го триместра – плацентой.

Содержание ПГ в крови матери прогрессивно растет, увеличиваясь в 2 раза на 7-8-ой неделе беременности, а затем повышается постепенно до 37-38 недели. Снижение уровня ПГ указывает на наличие патологии беременности и требует заместительной терапии. Определение уровня гормона – необходимый критерий в диагностике состояния плаценты; критически низкие показатели свидетельствуют о необратимых дегенеративных изменениях в плаценте, в частности, о замершей беременности [5].

Кортизол – стероидный гормон, продуцируемый пучковой зоной коры надпочечников женщины, а также надпочечниками и печенью плода, является индикатором адаптационной способности беременной женщины [6, 7].

Непосредственное влияние на сократительную активность матки осуществляет нейрого르몬 серотонин, который относится к биологически активным медиаторам нервной системы и участвует в регулировании деятельности моноаминергических систем головного мозга. Также в качестве трансммиттера гипоталамических нейрого르몬ов он влияет на регуляцию высвобождения гипофизом пролактина, гормона роста, кортиколиберина, гонадотропных гормонов, проявляя при этом ингибирующее влияние на механизм обратной связи.

В матке определяется достаточно высокая концентрация серотонина. Он играет значительную роль в пара-

кринной регуляции сокращения матки и в координации родов. Продукция серотонина в миометрии заметно возрастает за несколько часов или дней до родов и еще больше увеличивается непосредственно при родах. Рост концентрации серотонина во II-III триместрах свидетельствует об угрозе прерывания беременности и преждевременных родах [8, 9, 10, 11, 12].

Считается целесообразным использование гормональных маркеров функционального состояния ФПК и серотонина для оценки состояния плода и угрозы невынашивания у женщин группы риска с осложненным течением беременности, какими и являются женщины с большим интергенетическим интервалом.

Цель исследования – изучение функционального состояния фетоплацентарного комплекса у женщин с большим интергенетическим интервалом по показателям содержания гормонов в сыворотке крови беременных.

Материал и методы

Гормональные исследования проведены на 70 беременных, из них – 30 женщин с большим (более 10 лет) интергенетическим интервалом между первыми и вторыми родами (основная, первая группа). 20 возрастных первобеременных вошли во вторую группу, и 20 беременных, рожавших второго ребенка с перерывом 3-5 лет, – в третью группу (группа сравнения).

Средний возраст женщин I группы составил 33,3 лет, II группы – 36,5 лет, III – 28,4 лет. Выбор групп сравнения (II и III) мотивирован тем, что возрастные первородящие, по акушерско-гинекологическому анамнезу, возрасту и соматическому статусу аналогичны группе исследования. Роженицы с перерывом между родами 3-5 лет отобраны в связи с тем, что большинство исследователей считает данный промежуток оптимальным [13, 14].

Изучение гормонопродуцирующей функции плацентарной системы проводилось радиоиммунологическим методом. Содержание прогестерона, неконъюгированного эстриола и кортизола в сыворотке крови беременных определяли с использованием соответствующих диагностических тест-систем производства фирмы Immunotech (Czech Republic), ПЛ и серотонина – с использованием диагностических тест-систем фирмы DIASource (Belgium).

Полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики с применением параметрического критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При анализе клинических данных установлено, что наибольшее количество осложнений имело место в I и II группах. Так, угрожающий аборт в первом триместре имел место в 52% и 36% случаев соответственно. В III группе данная патология составляла лишь 7%. Ранний токсикоз в I и II группах составил соответственно 26% и 12%, в III группе – 5%. Угроза преждевременных родов – наиболее распространенное осложнение в I и II группах – составила соответственно 58% и 38% случаев, а в III группе – 13%.

Мы проанализировали распространенность хронической гинекологической и экстрагенитальной патологии у беременных. Разнообразные гинекологические заболевания значительно чаще встречались у женщин в старшем возрасте, т. е. преобладали в I и II группах. В целом 65% женщин с большим интергенетическим интервалом имели одно-два или даже три гинекологических заболевания, существенно меньше – 43% было таких среди первородящих женщин в 35 лет и старше ($P_{I-II} < 0,05$), и только 17% среди тех, которые рожали повторно через 3-5 лет. Значительная частота хронических воспалительных процессов матки и ее придатков установлена нами у женщин старшего возраста, что отражалось не только на течении беременности, но и на состоянии плода.

Определение уровня гормонов проводилось во II триместре на сроке 26-28 недель беременности среди женщин трех вышеназванных групп.

Проведенные гормональные исследования выявили значительные изменения гормональных показателей у женщин с большим интергенетическим интервалом относительно женщин III группы сравнения. В то же время результаты исследований, которые были получены у женщин первой и второй группы были близки (табл. 1).

Так, концентрация плацентарного лактогена в сыворотке крови была наиболее низкой у женщин первой группы и достоверно отличалась от показателя у женщин с интергенетическим интервалом 3-5 лет (группа сравнения). У женщин второй группы этот показатель снижался в меньшей степени и не отличался от результатов обследованных женщин, как первой, так и третьей группы (табл. 1). При этом определено, что в первой группе 70% женщин (21 женщина) имели пониженные уровни гормона в крови, во второй – только 50% женщин (10 случаев наблюдений).

Таблица 1

Уровень гормонов ФПК в сыворотке крови обследованных женщин

Показатель	I группа	II группа	III группа
Плацентарный лактоген (мкг /мл)	(1,65 ± 0,51)*	2,16 ± 0,7	3,25 ± 0,9
Эстриол неконъюгированный (Е ₃) (нмоль/л)	(13,17 ± 2,2)*	(17,54 ± 2,9)*	26,34 ± 1,8
Прогестерон (нмоль/л)	(88,32 ± 4,1)*	(96,7 ± 3,8)*	231,5 ± 10,3

Примечание: * – Разница достоверна относительно показателей женщин третьей группы, ($p < 0,05$).

Концентрация неконъюгированного эстриола в сыворотке крови у женщин с большим интергенетическим интервалом также снижалась относительно показателя у женщин третьей группы и не отличалась от показателя у женщин второй группы. Результаты ниже нормы имели место у 50% беременных женщин (15 случаев) первой группы и 30% женщин (6 случаев) второй группы.

Наиболее существенно изменялась концентрация

прогестерона в сыворотке крови: у женщин I-й группы она уменьшалась в 2,8 раза, а у женщин II-й группы – в 2,4 раза относительно таковой в группе сравнения (табл. 1).

Таким образом, все исследованные гормоны ФПК у женщин с большим интергенетическим интервалом достоверно снижены относительно показателей женщин группы сравнения (интергенетический интервал 3-5 лет), что свидетельствует о признаках плацентарной недостаточности у большинства из них. Тот факт, что возрастные первобеременные имели близкие по направленности изменения гормонального баланса, свидетельствовал о связи этих гормональных нарушений с возрастом беременных.

В отличие от вышеупомянутых показателей концентрация кортизола в сыворотке крови у женщин I и II группы значительно повышалась, что отражало напряженность стресс-реализующего звена адаптации этих беременных женщин. При этом показатель беременных женщин первой группы достоверно превышал таковой у беременных женщин второй группы (табл. 2).

Концентрация серотонина в крови женщин первых двух групп была одинаковой. Этот показатель достоверно превышал таковой в группе сравнения, что характеризовало напряженность стресс-лимитирующего звена адаптации как в условиях большого интергенетического интервала, так и при увеличении возраста наступления первой беременности (табл. 2).

С другой стороны, учитывая значительный утеротонический эффект серотонина и снижение содержания прогестерона в крови обследованных женщин первой и второй группы, можно считать, что женщины с большим интергенетическим интервалом и возрастные первобеременные на сроке 26-28 недель беременности составляют группу риска по развитию угрозы преждевременных родов.

Таблица 2

Концентрация стресс-ассоциированных гормонов в крови обследованных беременных

Показатель	I группа	II группа	III группа
Кортизол (нмоль/л)	(978 ± 35,8)*	(826 ± 30,1) ^*	490 ± 27,7
Серотонин (нг/мл)	(540 ± 15,7)*	(540 ± 15,9) *	465 ± 13,1

Примечание: 1. * – Разница достоверна относительно показателей у женщин третьей группы, ($p < 0,05$);
2. ^ – Разница достоверна между показателями у женщин I-й и II-й групп, ($p < 0,05$).

Значительное увеличение концентрации кортизола в крови женщин первых двух групп также может способствовать повышению сократительной активности матки.

В то же время высокие уровни стресс-ассоциированных гормонов серотонина и кортизола в сыворотке крови женщин первой и второй группы свидетельствуют о напряженности механизмов адаптации обследованных женщин, что, в первую очередь, можно связать с возрастными изменениями гормонального баланса. Однако, учитывая большую выраженность и частоту гормональ-

ных изменений у женщин с большим интергенетическим интервалом, чем у возрастных первобеременных, необходимо исключить возможную роль других патологических факторов. Это могут быть такие факторы, как высокая частота соматической патологии, инфекционный фактор, стрессовая нагрузка и другие, которые могут преобладать у женщин первой группы.

Выводы

Большой интергенетический интервал у беременных сопровождается существенным снижением концентрации гормонов фетоплацентарного комплекса, что характеризует состояние плацентарной недостаточности, определенной на 26-28 неделе беременности, у большинства обследованных женщин.

Увеличение концентрации утеротонических нейроморфонов серотонина, наряду со снижением концентрации прогестерона, позволяет отнести женщин с большим интергенетическим интервалом к группе риска по развитию преждевременных родов.

Значительное повышение стресс-ассоциированных гормонов – кортизола и серотонина в крови женщин с большим интергенетическим интервалом свидетельствует о нарушении механизмов адаптации этой группы беременных.

Однонаправленность гормональных изменений у женщин с большим интергенетическим интервалом и у возрастных первобеременных подтверждает роль возрастного фактора в развитии гормональных нарушений у обследованного контингента беременных женщин.

References

- Sidelnikova VM. Endokrinologiya beremennosti v norme i pri patologii [Endocrinology of pregnancy in norm and pathology]. M.: MEDpressinform, 2007;352.
- Nazarenko GI, Kishkun AA. Klinicheskaya otsenka rezultatov laboratornogo issledovaniya [Clinical evaluation of the results of the laboratory research]. Moskva: Meditsina, 2002;544.
- Guseynova ZS. Algoritm obsledovaniya zhenschin s giperandrogeniyey i sindromom poteri ploda [Algorithm of the survey of the women with hyperandrogenism and fetal loss syndrome]. *Aspirant i soiskatel [A postgraduate student and an applicant]*. 2010;6:62-73.
- Senchuk AY, Zabolotna AV, Doskoch IO. Kompleksne likuvannya vagitnykh iz grupy vysokogo ryzyku rozvytku platsentarnoi nedostatnosti [Combined treatment of pregnant women with high risk of placental insufficiency]. *Visnyk naukovykh doslidzhen [Bulletin of scientific researches]*. 2005;2:70-72.
- Utintseva SG, Maruschenko VI. Terapiya endokrinnykh narusheniy pri nevnashivaniy beremennosti [Treatment of endocrine disorders in miscarriage]. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]*. 1998;2:29-32.
- Zabolotna ML. Prolaktin, khorionichny gonadotropin, kortizol, ta prostaglandin E2 v krovi vagitnykh z galaktoreeyu pry nevnoshuvanni [Prolactin, human chorionic gonadotropin, cortisol and prostaglandin E2 in the blood of pregnant women with galactorrhoea at miscarriage]. *Pediatrics, akusherstvo ta ginekologiya [Pediatrics, Obstetrics and Gynecology]*. 2003;1:89-91.
- Podtenev AD, Bratshikova TV, Orlov EI. Steroidnye gormony i ikh rol v techenii beremennosti i rodov [Steroid hormones and their role in pregnancy and childbirth]. M.: Meditsina, 2000;167.
- Bakshiev MS, Stepankovska GK, Ventskovskiy BM. Vmist serotoninu i shlyahy yogo obminu v biologichnykh seredovyschakh fetoplatsentarnogo kompleksu v dynamitsi rodov [The content of serotonin and the

- ways of its exchange in biological environments of feto-placental complex in the dynamics of childbirth]. *Pediatriya, akusherstvo ta ginekologiya* [Pediatrics, Obstetrics and Gynecology]. 1975;1:39-42.
9. Grischenko VI. Rol epifiza v fiziologii i patologii zhenskoy polovoy sfery [The role of the epiphysis in the physiology and pathology of the female genitalia]. Kharkov: Vyscha shkola, 1979;248.
10. Simonenkov AP. Serotonin i ego retseptory v geneze stressa i adaptatsii [Serotonin and its receptors in the genesis of stress and adaptation]. *Vestnik Rossiyskoy AMN* [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2002;8:9-13.
11. Artyunyan AV, Kerkushko GO, Stepanov MG. Rol biogenykh aminov v gipotalamicheskoy regulyatsii reproduktivnoy funktsii [The role of biogenic amines in the hypothalamic regulation of reproductive function]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. 2004;1:98-106.
12. Zyablitsev SV, Yakovleva EB. Gormonodiagnostika patologii beremennosti [Hormonal diagnostics of the pathology of pregnancy]. *Metodicheskie rekomendatsii* [Methodical recommendations]. Donetsk, 2000;48.
13. New England Journal of Medicine <http://www.health-ua.com/news/768/>
14. <http://mama.passion.ru/l.php/idealnaya-raznitsa-mezhdu-rodami.htm>