



зованием разработанного и внедренного нами способа) является эффективным методом профилактики их несостоятельности, однако показания и техника выполнения

декомпрессии нуждаются в доработке и индивидуальном обосновании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воленко А.В., Рудин Э.П., Андреев Ю.В. Причины послеоперационных осложнений при восстановлении непрерывности толстой кишки после операции Гартмана. // Стационараромещающие технологии. Амбулаторная хирургия. – М., 2011. - № 3–4 (43 – 44). - С. 12 – 13.
2. Кукош В.И., Кукош М.В., Разумовский Н.К. и др. Реконструктивные операции на толстой кишке. // Сб. Тезисов «Актуальные вопросы современной хирургии». – М., 2000. – С. 178-179.
3. Воробьев Г.И., Зикас В.С., Павалькис Д.К. Подготовка больных с двустольными и краевыми колостомами к восстановительным операциям // Хирургия -2001.-№ 3.-С. 93-95.
4. Манихас Г.М., Каливо Э.А. Фридман М.Х. и др. Хирургическая реабилитация колостомированных больных // Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. Современные технологии в онкологии. - Ростов-на-Дону, 2005. – т.1. - С. 281-282.
5. Марышев А.А., Архипин С.Н., Мурадян В.Ф. и др., Казначеев М.Ю. Реконструктивно-восстановительные операции на толстой кишке // Тезисы докладов I съезда колопроктологов России с международным участием «Актуальные вопросы колопроктологии» – Самара, 2003. - С. 358-359.
6. Тимербулатов В.М., Афанасьев С.Н., Гайнутдинов Ф.М. и др. Хирургическая реабилитация больных со стомами // Колопроктология–2004.-№ 1(7).-С. 3-6.
7. Мельник В.М., Пойда А.И. Реабилитация больных, оперированных на толстой кишке // Анналы хирургии. –2002.- № 5.-С. 11-16.
8. Дарвин В.В., Ильканич А.Я. Сроки выполнения восстановительных операций у стомированных больных: возможно ли их сокращение? // Научная конференция с международным участием «Актуальные проблемы колопроктологии», посвященная 40-летию ГНЦ колопроктологии. - М., 2005. - С. 205-207.
9. Воленко А.В., Рудин Э.П., Куприков С.В. и др. Осложнения после хирургических вмешательств на толстой кишке: характер, частота и их зависимость от методики кишечного шва. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – Иркутск, 2011. - №4(80), часть 2. - С. 25-28.
10. Б.Н. Жуков, В.Р. Исаев, А.А. Чернов Применение сшивающих аппаратов в оперативном лечении больных раком толстой кишки // В сб.: Материалы конференции, посвященной памяти проф. В.И. Кныша. Москва, 26-27 мая 2011. - С. 37.
11. Зиганьшин Р.В. Новая технология создания компрессионного анастомоза в желудочно-кишечной хирургии сверхэластичными имплантатами с памятью формы. Томск; 2000. - 176 с.

ПОСТУПИЛА 02.10.2013

УДК 612.017.1+616-003.266:576.172.6+618.396

З.В. Зенкина, М.Г. Некрасова, В.А. Линде, Н.А. Друккер

РОЛЬ ИЗМЕНЁННОЙ ПРОДУКЦИИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ РЕГУЛЯТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

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

Цель: выяснение влияния изменённой продукции биоактивных компонентов на нарушения инвазии трофобласта и, как следствие, развитие преждевременных родов.

Материалы и методы: под наблюдением находилось 69 беременных, среди которых 48 женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре и преждевременными родами и 21 – с физиологической гестацией. Определение содержания гликоделина А, фоллистатина, ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови в I триместре и при преждевременных родах в 34-37 недель осуществляли иммуноферментным методом.

Результаты: выявлен выраженный дисбаланс внутриклеточных биорегуляторов, определяющих нидацию плодного яйца и формирование хориона.

Заключение: высокий уровень ФНО- α обуславливает нарушение концентрации ионов кальция в клетках миометрия, приводящей к инициации преждевременных родов.

Ключевые слова: преждевременные роды, гликоделин А, фоллистатин, ФНО- α .



Z.V. Zenkina, M.G. Nekrasova, V.A. Lindye, N.A. Drukker

THE ROLE OF THE CHANGED PRODUCTION OF INTRACELLULAR REGULATORS IN PATHOGENESIS OF PRETERM DELIVERY

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

Purpose: To determine the influence of the changed production of bioactive components on the trophoblast invasion disorders and as a result development of preterm delivery.

Materials and methods: 69 pregnant women were under observation, among them there were 48 women with the threatened miscarriage in the 1st trimester and preterm delivery and 21 women with physiological gestation. The determination of the content of glycodelin-A, follistatin, IL-1 β and TNF- α in the blood serum during the 1st trimester and in case of preterm delivery in the 34th – 37th weeks was realized by means of immunoenzyme method.

Results: An evident imbalance of intracellular bioregulators that determine nidation of the ovum and chorion formation was revealed.

Summary: A high level of TNF- α causes the disorder of calcium ion concentration in myometrium cells that leads to initiation of preterm delivery.

Key words: preterm delivery, glycodelin-A, follistatin, TNF- α .

Введение

На протяжении последних десятилетий лидирующей акушерской причиной, приводящей к детской заболеваемости и смертности, являются преждевременные роды. В связи с чем для профилактики и лечения данной гестационной патологии важнейшее значение имеет ранняя её диагностика на всех этапах беременности, и особенно ранних. При этом поиск скрининговых маркёров осложнённого течения беременности позволяет надеяться на решение современных акушерских проблем [1].

Известно, что самой частой причиной преждевременных родов считают наличие у беременной инфекции: пиелонефрит, хориоамнионит, бактериурия [2,3]. В то же время в прогрессировании беременности несомненна роль фоллистатина, регулирующего функцию активина А, синтезируемого трофобластом. При этом другим фактором, ведущим к прерыванию беременности, является неадекватная выработка антител, защищающих эмбрион от иммунологической агрессии матери в момент инвазии трофобласта и плацентации. Установлено, что в физиологических концентрациях мощным супрессором, обеспечивающим локальное подавление иммунного ответа матери на развивающийся эмбрион, является гликоделин А [4,5].

Цель исследования - выяснение роли изменённой продукции биоактивных компонентов, обеспечивающих характер нарушения инвазии трофобласта, и её влияние в развитии преждевременных родов.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 69 беременных, из которых у 48 преждевременные роды произошли в сроки 34-37 недель (I группа), у данных женщин имела место угроза прерывания беременности в I триместре, по поводу чего они находились на лечении в отделении патологии беременных ФГБУ «РНИИАП». В контрольную группу включены 21 женщина с физиологическим течением беременности и родов (II группа). В I группе возраст пациенток составил 26 \pm 3 года, во II группе - 24 \pm 4 года. При этом у первых 68,4% (33) были первобеременными, у последних первобеременные составили 78,9% (17). При этом в I группе женщин на основании жалоб, объективного осмотра и лабораторной диагностики, при необходимости, после 12 недель беременности назначали курс антибактериальной, противовоспалительной, противовирусной терапии с учетом этиологического фактора воспалительного процесса и антибиотикограммы. В этой группе нами выявлен высокий уровень общей обсеменённости родовых путей условно-патогенными возбудителями, состоящими из 3-4 компонентных аэробно-анаэробных ассоциаций микроорганизмов, и в 8,3%, сочетающихся с патогенными микроорганизмами.

Материалом для исследования служила сыворотка крови, взятая у пациенток с физиологически протекающей беременностью и родами, а также с угрозой прерывания беременности и преждевременными родами. В сыворотке крови женщин с угрозой прерывания беременности определяли уровень гликоделина А



методом иммуноферментного анализа наборами фирмы BIOSEW Diagnostics (Deutschland), фоллистатина – наборами фирмы R&D System (USA). Определение интерлейкина-1 β и ФНО- α в сыворотке крови осуществляли методом иммуноферментного анализа наборами фирмы BIOSOURCE International (USA). Статистический анализ осуществляли с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1) фирмы StatSoft. Inc. и Excel-2002. Для статистической значимости различий между группами использовали критерий Стьюдента (t-критерий) и непараметрический критерий Манна-

Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные данные представлены в таблице 1, из которой следует, что выявлены изменения в содержании всех изученных внутриклеточных биорегуляторов как при угрозе прерывания беременности, так и при преждевременных родах, относительно показателей при физиологически протекающей гестации.

Таблица 1.

Содержание фоллистатина, гликоделина, ИЛ-1 β , ФНО- α в сыворотке крови женщин при физиологической и осложненной беременности

	Угроза прерывания беременности в I триместре	Физиологическая беременность (I триместр)	Преждевременные роды	Физиологические роды
Фоллистатин (нг/мл)	1,28 \pm 0,21*	1,75 \pm 0,30	1,02 \pm 0,23**	1,98 \pm 0,38
Гликоделин (нг/мл)	111,7 \pm 7,38*	128,8 \pm 8,40	98,1 \pm 8,60**	134,1 \pm 7,65
ФНО- α (пг/мл)	71,10 \pm 11,20*	39,20 \pm 4,80	79,30 \pm 10,90**	54,8 \pm 2,70
ИЛ-1 β (пг/мл)	20,76 \pm 8,10*	7,72 \pm 3,2	18,60 \pm 0,90**	10,30 \pm 1,10

* - достоверные различия между величинами при угрозе прерывания беременности в I триместре и контролем ($p < 0,04$);
 ** - достоверные различия между показателями при преждевременных и физиологических родах ($p < 0,04$).

Так в I триместре у женщин при угрозе прерывания беременности уровень фоллистатина на 27% ниже контрольных величин ($p < 0,05$), а гликоделин – на 25%. Обнаруженное низкое содержание фоллистатина приобретает важное значение, так как в физиологических концентрациях он обеспечивает активность одного из маркеров благоприятного течения беременности и отсутствия признаков угрозы её прерывания – активина А. Данный полипептид относят к важным факторам развития плаценты и децидуализации в раннем эмбриональном развитии. Что касается снижения уровня гликоделина А, который обладает мощной иммуносупрессорной активностью и обеспечивает локальное подавление иммунного ответа матери на развивающийся эмбрион [6], то в этих метаболических условиях происходит нарушение иммунного ответа матери в момент инвазии трофобласта и плацентации. Последнее характеризуется лизисом клеток трофобласта материнскими киллерными клетками. Выявленное изменение в продукции фоллистатина несомненно приводит к снижению его влияния на функцию активина А, в результате чего нарушается формирование хориона, в котором аналогичную роль играет падение уровня гликоделина.

Полученные результаты при изучении провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β) у женщин с данной патологией в I триместре показали значительное увели-

чение содержания их относительно данных при физиологической беременности (таблица 1). Повышение первого было на 81,4%, а второго – на 168%. Известно, что пусковым механизмом для выработки ФНО- α плацентой является инфекция. Особого внимания заслуживает установленное его вазоконстрикторное действие [7], приводящее к снижению интенсивности кровотока в плацентарной сети. Не исключена возможность, что последнее обстоятельство играет немаловажную роль и в генезе невынашивания беременности, поскольку уровень ФНО- α при этом осложнении повышен с ранних сроков беременности. При этом усиленная экспрессия ФНО- α сопровождается нарушением процесса имплантации и самопроизвольным прерыванием беременности [8].

Как указывалось выше, характер изменения параметров ИЛ-1 β был аналогичен ФНО- α , но более выраженный. Это обстоятельство позволяет полагать, что чрезмерное увеличение данного провоспалительного цитокина в этих условиях оказывает отрицательное влияние на процессы nidации плодного яйца и инвазии трофобласта, так как нарушается характер временной воспалительной реакции со стороны эндометрия.

Изучение внутриклеточных биорегуляторов у женщин при завершении беременности преждевременными родами выявило достоверное снижение содержания в сыворотке крови фоллистатина и гликоделина А по срав-



нению с показателями физиологически протекающих родов (таблица 1). Анализируя представленные результаты, характерные для преждевременных родов (34-37 недель), можно заключить, что обнаруженная в этот период низкая концентрация указанных выше внутриклеточных биорегуляторов свидетельствует о сохранении метаболических нарушений, имевших место у данных женщин ещё в I триместре при угрозе прерывания беременности. При этом у рожениц с преждевременными родами выявлены противоположно направленные (относительно фоллистатина и гликоделина) нарушения продукции ИЛ-1 β и ФНО- α . Содержание в сыворотке крови ФНО- α было увеличено почти на 50%, а ИЛ-1 β – на 80,5%. Если изменение изученных внутриклеточных биорегуляторов обуславливает формирование плацентарной недостаточности, развивающейся вследствие нарушения инвазии плодного яйца и трофобласта, в которой существенную роль играет модификация продукции ИЛ-1 β , то дисбаланс ФНО- α и ИЛ-1 β приводит к изменению взаимодействия с фоллистатином и гликоделином А. Последнее проявляется отклонениями в развитии и росте капилляров во время инвазии трофобласта.

Выявленная модификация в экспрессии фоллистатина и гликоделина А при угрозе прерывания беременности в I триместре не только сохраняется при преждевременных

родах в 34-37 недель беременности, но и усиливается их снижение по сравнению с физиологическими родами.

Выводы

Анализируя представленные данные, можно полагать, что фундамент преждевременных родов закладывается в ранние сроки беременности на фоне выраженного дисбаланса внутриклеточных биорегуляторов (фоллистатина, гликоделина А, ИЛ-1 β , ФНО- α), определяющих нидацию плодного яйца и формирование хориона. Установленное значение повышенного содержания ФНО- α при угрозе прерывания беременности, обусловленного действием инфекционного фактора, подтверждает его роль в развитии преждевременных родов. Высокий уровень данного цитокина, изменяя концентрацию ионов кальция в клетках миометрия, повышает сократительную активность матки [9], приводящую к инициации преждевременных родов.

Вышеизложенное диктует особый подход к терапии предупреждения преждевременных родов, для чего необходимо назначение антибактериальных и противовоспалительных средств, предусматривающих блокирование у беременных продукции ФНО- α .

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлов А.В. Маркёры повреждения эндотелия при беременности, осложнённой угрозой прерывания / А.В. Орлов // Материалы III междисциплинарной конференции «Медицина, биология» с международным участием. – Петрозаводск, 2004. – С. 7.
2. Сидельникова В.М. Преждевременные роды. Недоношенный ребёнок. / В.М. Сидельникова, А.Г. Антонов. – М.: Гэотар-Медиа, 2006. – С. 129-155.
3. Мальцева Л.И. Клиническое значение изменений миометрия у беременных с хронической специфической урогенитальной инфекцией / Л.И. Мальцева, Т.П. Зефирова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – №1. – С. 38–42.
4. Тетрашвили Н.К. Роль цитокинов в невынашивании беременности / Н.К. Тетрашвили, Г.Т. Сухих // Материалы V Российского научного форума «Мать и дитя». – М., 2005. – С. 231-232.
5. Shawn L. The Role Apoptosis in the Regulation of Straszewski-Trophoblast Survival and Differentiation Kichavez, during Pregnancy / L. Shawn // Endocrine Reviews. - 2005. - Vol. 26, N 7. - P. 877-897.
6. Skrzypczak J. TGF superfamily and MMP 2, MMP 9, TIMP 1 genes expression in the endometrium of women with impaired reproduction / J. Skrzypczak, G. Wirstein et al. // Folia Histochem. Cytol. – 2007. Vol. 45, N1. – P. 143-148.
7. Gogarten W. Tumor necrosis factor alpha stimulates adenylyl cyclase activity in human myometrial cells / W. Gogarten, K.S. Lindeman, C.A. Hirshman et al. // Biol. Reprod. – 2003. – Vol. 68, N 3. – P.751–757.
8. Погорелова Т.Н. Молекулярные механизмы регуляции метаболических процессов в плаценте при физиологически протекающей и осложнённой беременности. / Т.Н. Погорелова, В.А. Линде, И.И. Крукиер, В.О. Гунько, Н.А. Друккер // Ростов-на-Дону: Гиппократ, 2012. – 302 с.
9. Сельков С.А. Цитокиновая сеть плаценты. Возможная роль в инициации родовой деятельности / С.А. Сельков, О.В. Павлов, Д.В. Лалаян // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, №4. – С. 341.

ПОСТУПИЛА 06.05.2013