



ЛИТЕРАТУРА

1. Петеркова В.А., Семичева Т.В. Диагностика и лечение синдрома гиперандрогении у девочек-подростков: Методические рекомендации. — М., 2005. — 15 с.
2. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 2007. — №3. — С. 28 – 37.
3. Абдурахманова Ф.М., Рафиева З.Х. Репродуктивная система девушек, подвергшихся воздействию психоэмоционального стресса // Вестник Авиценны. — 2008. — №2. — С. 34-37.
4. Goel N., Bale T. Identifying early behavioral and molecular markers of future stress sensitivity // Endocrinology. 2007. Vol. 10. №148. P. 4585– 4591.
5. Уварова Е.В., Григоренко Ю.П. Актуальные вопросы синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2007. — № 6. — С. 41-61.
6. Шаргородская А.В., Пищулин А. А., Мельниченко Г. А. Синдром поликистозных яичников в возрастном аспекте (обзор литературы) // Проблемы репродукции. — 2003. — № 1. — 28 с.
7. Назаренко Т. А. Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. - М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 208 с.
8. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины // Междунар. эндокринолог. журн. 2006. — № 3.— С. 2–9.
9. Davis J. Prolactin and reproductive medicine // Curr. Opin. Obstet. Gyn. 2004. Vol.16. № 3.—P. 331–337.
10. Laroche J, L Gasbarro, Herman, J.P. Enduring Influences of Peripubertal/Adolescent Stressors on Behavioral Response to Estradiol and Progesterone in Adult Female Mice // Endocrinology. 2009. Vol.8. №150. P. 3717–3725.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 612.017.1+616-003.266:576.172.6+618.396

М.Г. Некрасова, В.А. Кулакова, Т.Н. Погорелова, Н.А. Друккер, В.А. Линде

ФАКТОРЫ КЛЕТОЧНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МАТКИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ РОДОВОМ АКТЕ И ПРИ СЛАБОСТИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

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

Цель: разработка способа прогнозирования первичной слабости родовой деятельности на основе изучения динамики содержания цитокинов и вазоактивных биорегуляторов.

Материалы и методы: исследована кровь, взятая в конце беременности (38-40 недель), а также в I периоде родов в динамике у 23 женщин с физиологическим родовым актом и у 19 - со слабостью родовой деятельности.

Результаты. При первичной слабости родовой деятельности наблюдается повышение в 2 раза продукции релаксина и уменьшение продукции ФНО-α: до родов – в 1,5 раза, в процессе родов – в 2 раза, относительно данных при физиологических родах. Разнонаправленные изменения содержания ТФР-β1 и ИЛ-1β – повышение первого и снижение второго – являются одной из причин низкой генерации оксида азота в результате снижения активности NO-синтазы под действием этих цитокинов. Высокий уровень релаксина нейтрализует действие эндогенного окситоцина, а снижение продукции ФНО-α и оксида азота обуславливают изменения в содержании внутриклеточного кальция в клетках миомерия.

Закключение. Выявленный характер нарушения внутриклеточной регуляции сократительной активности матки является основой развития слабости родовых сил.

Ключевые слова: слабость родовой деятельности, цитокины, релаксин, оксид азота, NO-синтаза.



M.G. Nekrasova, V.A. Kulakova, T.N. Pogorelova, N.A. Drukker, V.A. Linde

THE FACTORS OF CELLULAR REGULATION OF THE UTERUS CONTRACTIVE ACTIVITY BY PHYSIOLOGICAL ACT OF DELIVERY AND BY UTERINE INERTIA

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

Purpose. To develop a method of prediction of primary uterine inertia on the basis of study of cytokine and vasoactive bioregulator content dynamics.

Materials and methods. The material for the research was blood of women taken in the end of gestation (38-40 weeks) and also in the I period of delivery over time from 23 women with physiological act of delivery and from 19 – with uterine inertia.

Results. By primary uterine inertia there is an increase of relaxin production by 2 times and a decrease of TNF- α production: before delivery – by 1.5 times, during delivery – by 2 times, relative to the data by physiological delivery. Differently directed changes of TGF- β 1 and IL-1 β content – increase of the first one and decrease of the second one – are one of the reasons of low generation of nitric oxide as a result of reduction of NO-synthase activity under the action of these cytokines. High level of relaxin neutralizes the endogenous oxytocin action and the decrease of TNF- α and nitric oxide production causes changes in the content of intracellular calcium in myometrium cells.

Summary: The detected character of the intracellular regulation disturbance of the uterus contractive activity is a basis for the development of uterine inertia.

Key words: uterine inertia, cytokines, relaxin, nitric oxide, NO-synthase.

Введение

Нарушение родовой деятельности зачастую сопровождается изменением маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровообращения, вызывает затяжное течение родов, повышенную частоту акушерского травматизма, нередко патологическую кровопотерю в последовом и раннем послеродовом периодах. Однако наиболее грозными осложнениям являются перинатальная заболеваемость и смертность [1]. В настоящее время частота аномалий родовой деятельности не имеет тенденции к снижению и колеблется от 7 до 33% по отношению ко всем родам. Это обусловлено отсутствием единых критериев диагностики данной патологии, разнообразием клинических проявлений, отсутствием чёткой клинико-патофизиологической классификации [2].

Причины возникновения аномалий родовой деятельности на современном этапе развития медицины, по видимому, следует искать на клеточном уровне. Известно, что сократительная деятельность матки координируется сочетанным действием различных биоактивных веществ, выступающих в качестве её ингибиторов или активаторов [3]. Нарушение продукции этих компонентов может обуславливать изменение контрактильной способности гладкомышечных клеток миометрия.

Все вышеизложенное определяет актуальность комплексного изучения динамики различных биоактивных регуляторов сократительной активности матки при физиологически протекающих родах и при слабости родовой деятельности.

Цель исследования - разработка способа прогнозирования первичной слабости родовой деятельности на основе изучения динамики содержания цитокинов и vasoактивных биорегуляторов.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 42 женщины, у 19 из них в родах наблюдалась слабость родовой деятельности (I группа), у 23 – роды протекали без осложнений (II группа). Среди женщин I группы у 11 в течение беременности отмечена угроза прерывания в I триместре. Средний возраст пациенток этой группы составил $25,0 \pm 3,0$ года, во II – 24 ± 4 года. Среди последних - 52,2% были первобеременными, в контрольной (II группа) – 78,8%. Удельный вес перенесённых воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин I группы был в 1,4 раза выше, чем в контрольной группе. Число беременных с экстрагенитальной патологией, таких как нарушение функции щитовидной железы, надпочечников, гестационного сахарного диабета и синдрома гиперандрогении было на 7% выше, чем в контрольной группе. Следует отметить, что по клиническим данным представленные группы были репрезентативны. У всех пациенток развилась спонтанная рододовая деятельность, роды велись под кардиомониторным контролем. Лечение слабости родовой деятельности проводилось внутривенным введением окситоцина (5 ЕД). В I группе у 11 (57%) роды завершились через естественные родовые пути после соответствующей коррекции, у 8 (43%) - кесаревым сечением в виду некупируемой слабости родовой деятельности.

Материалом для исследования служила кровь женщин, взятая в конце беременности (38-40 недель), а также в I периоде родов в динамике. При физиологически протекающих родах изучаемые показатели определяли в начале и конце активной фазы родов; в родах с аномалиями родовой деятельности – при постановке диагноза и после лечения. В полученной сыворотке крови определяли содержание фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и трансформирующего факто-



ра роста-бетта (ТФР-β1) иммуноферментным методом, наборами фирмы Cytimmune Systems (USA). Эндогенный уровень метаболитов оксида азота (NOx) определяли в этих же образцах с помощью реактива Грисса. Активность нитрооксидсинтазы (NO-синтазы) измеряли по увеличению продукции оксида азота из L-аргинина в присутствии никотинамиддинуклеотидфосфата восстановленного (НАДФН). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1 Stat Soft). Достоверность различий между сравниваемыми показателями определяли

по критерию Стьюдента в случае нормального распределения и однородности дисперсий и критерию Манна-Уитни, его анализу, для непараметрических распределений. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования у рожениц со слабостью родовых сил свидетельствуют о том, что динамика показателей клеточных биорегуляторов отличалась от таковой у женщин контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1.

Содержание цитокинов, метаболитов оксида азота, NO-синтазы, релаксина в сыворотке крови женщин с физиологическими родами и со слабостью родовой деятельности

Показатель	Физиологические роды			Слабость родовой деятельности		
	до родов	I период, начало активной фазы	I период, конец активной фазы	до родов	при постановке диагноза, до лечения	после лечения
ТФР-β1 (пг/мл)	114,0±7,0	129,3±9,1	118,4±12,8	251,3±18,2*	334,9±21,7* •	401,3±28,4**
ФНО-α (пг/мл)	327,9±35,9	586,4±33,0*	643,0±42,0*	220,4±36,6*	257,4±31,7*	261,4±29,7*
ИЛ-1β (пг/мл)	347,7±36,6	179,5±28,0*	191,3±11,5*	109,5±21,8*	75,7±10,4**	53,1±12,8**
NOx (мкмоль/л)	45,1±4,1	48,0±3,8	51,0±5,8	43,0±2,9	33,4±3,1**	21,5±1,7**
NO-синтаза (мкмоль/л)	48,0±4,2	45,9±2,6	49,2±2,4	41,5±2,8	30,1±1,1**	25,6±2,4**
Релаксин (пг/мл)	246,0±31,9	221,0±22,7	229,0±19,9	494,6±43,0*	512,0±41,1*	481,6±38,9*

* - достоверные отличия от показателей до родов внутри группы ($p < 0,05$);

• - достоверные отличия от показателей при физиологических родах ($p < 0,05$).

Содержание ФНО-α в сыворотке крови женщин II группы накануне родов в 1,5 раза ниже показателей при физиологических родах. В процессе родов этот фактор остаётся в 2 раза сниженным по сравнению с данными женщин контрольной группы ($p < 0,05$). Поскольку ФНО-α является одним из цитокинов, опосредованно контролирующих открытие кальциевых каналов в клетках миомеритрия, модификация его продукции при слабости родовых сил несомненно изменяет физиологическое соотношение внеклеточного и внутриклеточного кальция [4], тем самым вызывая нарушение сократительной активности миомеритрия.

Продукция оксида азота у женщин II группы перед родами соответствовала нормальным величинам. В процессе родов у пациенток данной группы наблюдалось снижение этого показателя в 1,4 раза до лечения и в 2,4 раза после проведения родостимуляции ($p < 0,05$). Уменьшение содержания метаболитов оксида азота (NOx) после лечения снизило его утерорелаксирующий эффект, и концентрация ФНО-α в данный момент родов оказалась достаточной для восстановления физиологической контрактильной активности матки. Это подтверждается одинаковым соотношением ФНО-α/метаболиты оксида

азота после лечения слабости родовой деятельности и в конце активной фазы первого периода физиологических родов.

Основной причиной уменьшения содержания метаболитов оксида азота у женщин II группы в процессе родов, очевидно, является обнаруженное нами достоверное ($p < 0,05$) снижение активности NO-синтазы по сравнению с показателем до родов. Кроме того, определённый вклад в динамику продукции оксида азота может вносить изменение количества субстрата NO-синтазной реакции – аргинина и активности ещё одного фермента, участвующего в метаболизме этой важнейшей аминокислоты – аргиназы. Снижение уровня аргинина при слабости родовых сил в результате повышения активности аргиназы в плаценте [5], по-видимому, также способствует уменьшению количества оксида азота при данном нарушении родовой деятельности.

В свою очередь, снижение активности NO-синтазы в родах у женщин II группы может быть связано с нарушением баланса между уровнем ИЛ-1β и ТФР-β1. Как показали наши исследования, содержание ИЛ-1β как накануне родов, так и в процессе родовой деятельности у данного контингента пациенток достоверно снижено



($p < 0,05$) по сравнению с физиологическими величинами. Достоверное уменьшение его уровня ($p < 0,05$) происходит в процессе родов относительно данных до родов внутри группы. Учитывая индуцирующее влияние этого интерлейкина на активность NO-синтазы, можно полагать, что направленность его динамики при слабости родовых сил способствует уменьшению активности фермента. Повышение концентрации ТФР- β_1 , оказывающее противоположное (ингибирующее) действие на NO-синтазу [6], усиливает эффект ИЛ-1 β , также способствуя снижению продукции оксида азота. Результаты определения содержания ТФР- β_1 показали его повышение у женщин этой группы в 2,2 раза накануне родов, в 2,6 раза - в процессе патологических родов, до начала терапии, и в 3,4 раза после лечения, по сравнению с аналогичными параметрами при физиологических родах ($p < 0,05$). Известно также, что ТФР- β_1 индуцирует активность аргиназы [7] и, следовательно, повышение количества этого фермента и, как следствие, падение уровня L-аргинина, являющегося субстратом для NO-синтазной реакции.

В числе прочих факторов снижение активности NO-синтазы, на наш взгляд, может явиться результатом анемии, выявленной у большинства этих женщин во время настоящей беременности. Известно, что для реализации процесса трансформации L-аргинина в оксид азота необходим кислород [8], дефицит которого, несомненно, имеет место у рожениц со слабостью родовой деятельности. Выработка оксида азота у женщин II группы может также замедляться под влиянием супероксиданиона, с которым он вступает в реакцию, образуя пероксинитрит, что особенно характерно в условиях кислородной недостаточности.

Значительный интерес для понимания механизмов развития слабости родовых сил представляет динамика релаксина. Его содержание в сыворотке крови женщин II группы как накануне родов, так и в течение всего родово-

го акта было повышенным в 2 раза по сравнению с аналогичными величинами в контрольной группе ($p < 0,05$). Вероятно, низкая сократительная активность миометрия при слабости родовой деятельности объясняется высоким содержанием релаксина в сыворотке крови этих женщин. Известно, что его действие осуществляется через специфические рецепторы LGR7 и LGR8 [9] и приводит к повышению уровня цАМФ, который редуцирует активность киназы лёгкой цепи миозина, в результате чего ингибируется активность миометрия. В цепи воздействий, осуществляемых релаксином, следует выделить блокирование действия окситоцина на миометрий через механизмы вовлечения G-белка [10]. Таким образом, повышенная продукция релаксина у женщин со слабостью родовых сил, очевидно, блокировала действие эндогенного окситоцина, необходимого для развития физиологической родовой деятельности, но была недостаточной для подавления действия экзогенного, используемого для стимуляции родов. Поэтому своевременно проведённое лечение с применением окситоцина позволило завершить роды у женщин II группы через естественные родовые пути.

Выводы

Для развития и поддержания физиологической родовой деятельности необходим определённый баланс активаторов сократительной активности матки и релаксантов. При первичной слабости родовой деятельности наблюдается повышение в 2 раза продукции релаксина и уменьшение продукции ФНО- α : до родов - в 1,5 раза, в процессе родов - в 2 раза, относительно данных при физиологических родах ($p < 0,05$). Разнонаправленные изменения содержания ТФР- β_1 и ИЛ-1 β - повышение первого и снижение второго - являются одной из причин низкой генерации оксида азота в результате снижения активности NO-синтазы под действием этих цитокинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г.М. Ведение физиологических и осложнённых родов / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, Е.Я. Караганова и др. // Акушерство и гинекология. - 2011. - № 3. - С. 4-10.
2. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. - М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011. - 688 с.
3. Hutching G. Myometrial interstitial cells and the coordination of myometrial contractility / G. Hutching, O. Williams, D. Cretoiu eds. // J. Cell. Moll. Med. - 2009. - Vol. 174. - P. 73-77.
4. Sadlonov V. Participation of BKCa $^{2+}$ and KATP potassium ion channels in the contractility of human term pregnant myometrium in vitro conditions / V. Sadlonov, S. Franova, K. Dokus et al. // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. - 2011. - Vol. 37, N 3. - P. 215-221.
5. Rafikov R. eNOS activation and NO function: structural motifs responsible for the posttranslational control of endothelial nitric oxide synthase activity / R. Rafikov, F.V. Fonseca, S. Kumar et al. // J. Endocrinol. - 2011. - Vol. 210, N 3. - P. 271-284.
6. Zhang Y. Modulating endothelial nitric oxide synthase: a new cardiovascular therapeutic strategy / Y. Zhang, S.P. Janssens, K. Winkler et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2011. - Vol. 301, N 3. - P. H634-646.
7. Бондаренко О.Н. Метаболизм L-аргинина у больных сахарным диабетом с диабетической полинейропатией / О.Н. Бондаренко, Г.Р. Галстян, Т.В. Кузнецова, А.Г. Кобылянский, М.Б. Анциферов // Проблемы эндокринологии. - 2004. - Т. 50, №1. - С. 3-9.
8. Северина И.С. NO: новый взгляд на механизм действия старых лекарств / И.С. Северина // Биомедицинская химия. - 2005. - Т. 51, Вып. 1. - С. 1929.
9. Vodstrcil L.A. Decreased expression of the rat myometrial relaxin receptor (RXFP1) in late pregnancy is partially mediated by the presence of the conceptus / L.A. Vodstrcil, O. Shynlova, J.W. Verlander et al. // Biol. Reprod. - 2010. - Vol. 83, N 5. - P. 818-824.
10. Chen B. Relaxin increases elastase activity and protease inhibitors in smooth muscle cells from the myometrium compared with cells from leiomyomas / B. Chen, Y. Wen, X.Y. Yu // Fertil. Steril. - 2009. - Vol. 91, N 4. - P. 1351-1354.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013