УДК 618.36-06:578.825.12:577.175.622

НАРУШЕНИЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ РЕАКТИВАЦИЕЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**И.В.Довжикова***Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

Цель работы – анализ конвертирования дегидроэпиандростерона в плаценте при обострении цитомегаловирусной инфекции во время беременности. Материалом для исследования послужили 48 плацент, взятых при родах в срок от женщин с реактивацией хронической цитомегаловирусной инфекции во время беременности, контрольную группу составили 35 плацент от матерей с хронической цитомегаловирусной инфекцией в латентной стадии. В результате исследования установлено, что активность гистохимической реакции на 3 β -гидроксистероиддегидрогеназу в синцитиотрофобласте плацентарных ворсин от женщин, перенесших реактивацию цитомегаловирусной инфекции во время беременности, была снижена по сравнению с плацентами контрольной группы, что свидетельствовало о низкой интенсивности процессов синтеза эстрогенов. Количество эстриола (199,9 $\pm$ 6,21 нмоль/л) и эстрадиола (18443,2 $\pm$ 117,53 пмоль/л) в плаценте в этих случаях было достоверно ниже, чем в группе контроля (260,2 $\pm$ 8,12 нмоль/л и 28977,7 $\pm$ 108,13 пмоль/л, соответственно).

Ключевые слова: цитомегаловирус, плацента, дегидроэпиандростерон, 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа.

SUMMARY**DISTURBANCE OF DEHYDROEPIANDROSTERONE CONVERSION IN PLACENTA DURING REACTIVATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AT PREGNANCY****I.V.Dovzhikova***Far Eastern Scientific Center of Physiology and
Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str.,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The aim is to analyze the conversion of dehydroepiandrosterone in placenta at the exacerbation of cytomegalovirus infection during pregnancy. 48 placentas taken at labours from women with reactivation of chronic cytomegalovirus infection during pregnancy became the material. 35 placentas from mothers with chronic cytomegalovirus infection in the latent stage were included in the control group. As a result of the study it was found out that the activity of histochemical response to hydroxysteroid dehydrogenase in syncytiotrophoblast of placental villi from women who suffered reactivation of cytomegalovirus infection during pregnancy was lower than in placentas of the control

group, which suggest there was a low intensiveness of estrogens synthesis. The quantity of estriol (199.9 $\pm$ 6.21 nmole/l) and estradiol (18443.2 $\pm$ 117.53 pmole/l) in placenta in these cases was significantly lower than in the control group (260.2 $\pm$ 8.12 nmole/l and 28977.7 $\pm$ 108.13 pmole/l, respectively).

Key words: cytomegalovirus, placenta, dehydroepiandrosterone, 3 β -hydroxysteroiddehydrogenase.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) относится к числу одной из наиболее актуальных, что связано с ее широким распространением в человеческой популяции [5, 6]. Вирус часто проявляет себя во время беременности, когда у женщины возникает так называемая физиологическая иммунодепрессия. ЦМВИ является одной из частых причин различных осложнений гестации [1, 10, 12]. Для сохранения и поддержания беременности большое значение имеют стероидные гормоны, оценка метаболизма которых приобретает особую значимость в подобных условиях. Целью работы стал анализ преобразования дегидроэпиандростерона в плаценте при обострении хронической ЦМВИ во время гестации [7].

Материалы и методы исследования

Проанализировано 48 плацент, взятых при родах в срок от женщин с реактивацией хронической ЦМВИ во время беременности, а также 35 плацент от матерей с хронической ЦМВИ в латентной стадии (они составили контрольную группу). По значимым параметрам (возраст, индекс массы тела, соматический и акушерско-гинекологический анамнез) на момент обследования сравниваемые группы достоверно не различались. Работа была одобрена комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепризнанными нормами международного права. От всех участников исследования было получено информированное согласие.

Выявление типоспецифических антител классов IgG и IgM к ЦМВ, их титрование в парных сыворотках, определение индекса avidности проводили методом ИФА с помощью наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Результаты обследования беременных женщин анализировали с позиции активности ЦМВИ по наличию антител IgM или по величине четырехкратного и более нарастания титра антител IgG в парных сыворотках в динамике через 10 дней. У всех женщин индекс avidности IgG к ЦМВ был более 75%. Исследование эстриола и эстрадиола в плацентарном гомогенате проводили методом иммуноферментного анализа, используя наборы ЗАО «Алкор Био» (Санкт-Петербург) на спектрофотометре Stat Fax-2100 (США).

Для изучения преобразования дегидроэпиандростерона был применен метод с солями тетразолия прописи 3.Лойда и соавт. [3] на криостатных срезах свежезамороженной плаценты. Субстратом для его выявления стал 2мМ Δ5-андростен-3β-ол-17он (SIGMA, США). Количественная оценка продуктов реакции на срезах проводилась под микроскопом Meiji Techno (Япония), связанным с программно-аппаратным комплексом (Scion Corporation, США). При этом автоматически выдавался показатель плотности в пикселях в зависимости от интенсивности гистохимической реакции, которую принимали за условные единицы измерения (усл. ед.). Все расчеты производили с использованием программного пакета Statistica 6.0. Проверку нормальности распределения проводили по критерию Колмогорова-Смирнова. Анализируемые в статье данные имели нормальное распределение, поэтому проводился расчет средней арифметической (M) и ошибки средней арифметической (m). Проверку гипотезы о статистической значимости различных двух выборок проводили с помощью t-критерия Стьюдента и считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Одной из стадий синтеза эстрогенов во время беременности является преобразование дегидроэпиандростерона катализируемое 3β-гидроксистероиддегидрогеназой I типа в плаценте [4]. Для оценки активности конвертирования дегидроэпиандростерона была применена гистохимическая реакция на выявление данного фермента. Фермент хорошо определялся в ворсинках плаценты контрольной группы, при этом цитофотометрическая оценка определялась на уровне $50,9 \pm 1,13$ усл. ед. В плацентах женщин, перенесших реактивацию хронической ЦМВИ, активность превращений дегидроэпиандростерона была снижена, цитофотометрический показатель составлял $41,1 \pm 1,22$ усл. ед. Аналогичные изменения были обнаружены ранее при исследовании воздействия вируса герпеса I и II типов [2], что позволяет говорить об общей направленности изменений при обострении вирусного процесса.

Снижение активности фермента, принимающего участие в синтезе гормонов, могло отразиться на количестве эстрогенов. Исследование концентрации эстриола и эстрадиола в плацентарном гомогенате, полученном от женщин, перенесших реактивацию ЦМВИ, показало существенное ее снижение по сравнению с группой контроля. Так, количество эстрадиола при обострении ЦМВИ в периферической зоне плаценты снизилось до $18443,2 \pm 117,53$ пмоль/л (контрольная группа – $28977,7 \pm 108,13$ пмоль/л, $p < 0,001$), в центральной зоне – до $21553,2 \pm 118,37$ пмоль/л (контрольная группа – $30879,9 \pm 120,07$ пмоль/л, $p < 0,001$). Концентрация эстриола уменьшилась в периферической зоне до $171,5 \pm 5,97$ нмоль/л (контрольная группа – $199,9 \pm 7,89$ нмоль/л, $p < 0,01$), в центральной зоне – до $199,9 \pm 6,21$ нмоль/л (контрольная группа – $260,2 \pm 8,12$ нмоль/л, $p < 0,001$). Кроме снижения активности ферментов, причиной уменьшения содержания эстрогенов

могло быть падение уровня их основного предшественника – холестерина при активации вирусного процесса во время беременности [8].

Достаточный уровень гормонов необходим для сохранения гестации. Одной из важнейших функций эстрогенов является их способность оказывать влияние на маточно-плацентарный кровоток. Эстрогены регулируют функциональное созревание во второй половине беременности, что проявляется, во-первых, в виде специфического стимулирования поглощения липопротеидов. Во-вторых, они активируют фермент цитохром P450_{scc}, тем самым способствуя биосинтезу прогестерона в плаценте. Одновременно эстрогены регулируют развитие ферментной системы 11β-гидроксистероиддегидрогеназы в синцитиотрофобласте, что повышает трансплацентарное окисление материнского кортизола в кортизон и приводит к созреванию у плода оси гипоталамуса – гипофиза – надпочечников в конце беременности. Следует упомянуть, что эстрогены необходимы для нормального развития легких, почек, печени, костной ткани плода [9, 11]. Уменьшение содержания эстрогенов являет собой серьезную опасность, оно может привести к нарушению созревания плаценты, маточно-плацентарного кровообращения, отразиться на состоянии плода.

Таким образом, нам удалось показать, что ЦМВИ отрицательно влияет на интенсивность процессов стероидогенеза в фетоплацентарной системе, следствием чего, вероятно, будет являться развитие плацентарной недостаточности, задержки внутриутробного созревания плода, гипотрофии и гипоксии плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Плацентарная недостаточность / Т.С.Быстрицкая, М.Т.Луценко, Д.С.Лысяк, В.П.Колосов. Благовещенск, 2010. 135 с.
2. Довжикова И.В. Дегидроэпиандростерон и кортизол в плаценте при обострении герпес-вирусной инфекции // Дальневост. мед. журн. 2009. №1. С.52–55.
3. Довжикова И.В. Нарушение гормонообразовательных процессов в плаценте при беременности, осложненной обострением герпес-вирусной инфекции // Якутский мед. журн. 2009. №1(25). С.41–44.
4. Довжикова И.В. Ферменты стероидогенеза (обзор литературы) // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып.37. С.60–64.
5. Луценко М.Т., Самсонов В.П. Основные направления и перспективы развития научно-исследовательской работы в институте физиологии и патологии дыхания СО РАМН // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 1998. Вып.2. С.1–9.
6. Луценко М.Т. Состояние здоровья населения Дальневосточного региона и факторы, его определяющие // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 1998. Вып.1. С.4–14.
7. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Состояние фетоплацентарного барьера при герпес-вирусной инфекции у беременных // Сибирский научный мед. журн. 2008. Т.28, №5. С.142–147.

8. Луценко М.Т., Довжикова И.В. Биосинтез холестерина в организме беременной при обострении цитомегаловирусной инфекции // Вестник АМГУ. 2014. №67. С.151–153.

9. Albrecht E.D., Pepe G.J. Central integrative role of oestrogen in modulating the communication between the placenta and fetus that results in primate fetal-placental development // *Placenta*. 1999. Vol.20, №2-3. P.129–139.

10. Cytomegaloviruses: from molecular pathogenesis to intervention / M.J.Reddehase (ed.). Norfolk, UK: Horizon Scientific Press, 2013. 1046 p.

11. Mesiano S. The endocrinology of human pregnancy and fetoplacental neuroendocrine development // Yen and Jaffe's reproductive endocrinology / J.F.Strauss, R.L.Barbieru (eds). Philadelphia, 2009. 942 p.

12. Sheffield J.S., Boppana S.B. Cytomegalovirus infection in pregnancy // UpToDate / B.D.Rose (ed.). UpToDate, Waltham, MA, 2014. URL: <http://www.uptodate.com/contents/cytomegalovirus-infection-in-pregnancy>

REFERENCES

1. Bystritskaya T.S., Lutsenko M.T., Lysyak D.S., Kolosov V.P. Placental insufficiency. Blagoveshchensk; 2010 (in russian).

2. Dovzhikova I.V. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2009; 1:52–55 (in russian).

3. Dovzhikova I.V. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal* 2009; 1:41–44 (in russian).

4. Dovzhikova I.V. Steroidogenesis enzymes (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2010; 37:60–64 (in russian).

5. Lutsenko M.T., Samsonov V.P. Main research directions and development prospects at the Institute of Physiology and Pathology of Respiration. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 1998; 2:1–9 (in russian).

6. Lutsenko M.T. Far Eastern population health determining factors. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 1998; 1:4–14 (in russian).

7. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* 2008; 28(5):142–147 (in russian).

8. Lutsenko M.T., Dovzhikova I.V. *Vestnik AmGU* 2014; 67:151–153 (in russian).

9. Albrecht E.D., Pepe G.J. Central integrative role of oestrogen in modulating the communication between the placenta and fetus that results in primate fetal-placental development. *Placenta* 1999; 20(2-3):129–139.

10. Reddehase M.J., editor. Cytomegaloviruses: from molecular pathogenesis to intervention. Norfolk: Horizon Scientific Press; 2013.

11. Mesiano S. The endocrinology of human pregnancy and fetoplacental neuroendocrine development. In: Strauss J.F., Barbieru R.L. (eds). Yen and Jaffe's reproductive endocrinology. Philadelphia; 2009.

12. Sheffield J.S., Boppana S.B. Cytomegalovirus infection in pregnancy. In: Rose B.D. (ed.), UpToDate. Waltham, MA; 2014. Available at: www.uptodate.com/contents/cytomegalovirus-infection-in-pregnancy

Поступила 14.07.2015

Контактная информация

Инна Викторовна Довжикова,

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dov_kova100@rambler.ru

Correspondence should be addressed to

Inna V. Dovzhikova,

PhD, Leading staff scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: dov_kova100@rambler.ru