

**НАРУШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЭСТРАДИОЛА В ПЛАЦЕНТЕ РАННИХ СРОКОВ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ РЕАКТИВАЦИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

**Аннотация**

Целью работы стал анализ влияния реактивации цитомегаловирусной инфекции на процесс обмена эстрадиола в плаценте. Проанализировано 32 ворсинчатых хориона, взятых при проведении медицинских абортот от женщин с реактивацией хронической цитомегаловирусной инфекции во время гестации, 30 образцов составили контрольную группу. Результаты обследования беременных женщин анализировали с позиции активности цитомегаловирусной инфекции иммуноферментным методом 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 цитомегаловирусу был более 75%. Количественная оценка продуктов гистохимической реакции, характеризующей преобразование эстрадиола, проводилась под микроскопом MEIJ (Япония), связанным с программно-аппаратным комплексом «SCION Corporation» (США). Показано достоверное уменьшение количества предшественника стероидных гормонов – холестерина в ворсинчатых хорионах по сравнению с контрольной группой. Реактивация цитомегаловирусной инфекции существенно снижала активность фермента, участвующего в метаболизме эстрадиола в синцитио- и цитотрофобласте ворсин хориона, что нашло отражение в уменьшении содержания гормона в плаценте ранних сроков беременности.

**Ключевые слова:** ворсинчатый хорион, цитомегаловирус, эстрадиол

Dovzhikova I.V.<sup>1</sup>, Lutsenko M.T.<sup>2</sup>, Andrievskaya I.A.<sup>3</sup>, Sholokhov L.F.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>PhD in Biological Sciences, <sup>2</sup>academician Russian Academy of Sciences, <sup>3</sup>PhD in Biological Sciences,

<sup>4</sup>Professor, PhD in Medical Science

**DISTURBANCE OF ESTRADIOL CONVERSION IN VILLOUS CHORION AT REACTIVATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION DURING PREGNANCY**

**Abstract**

The aim was to analyze the estradiol conversion in the placenta during exacerbation of CMV infection during gestation. Materials for the study were 62 villous chorions samples obtained during medical abortion from healthy women (control group), and pregnant with reactivation of cytomegalovirus infection. Diagnosis of CMV infection was performed by detection of antibodies of classes M and G, avidity index IFA method. Estradiol conversion evaluated by histochemical method. Quantitative evaluation of the reaction products was carried out on sections under the microscope MEIJ (Japan) associated with software-hardware complex «SCION Corporation» (USA). It was show that in villous chorions cholesterol concentration a decreased compared with the control group. The amount of histochemical reaction product in villous syncyti- and cytotrophoblast from women with reactivation of cytomegalovirus infection during pregnancy was decreased compared control group that indicating a low concentration of estrogens.

**Keywords:** cytomegalovirus, villous chorion, estradiol

В настоящее время результаты многих исследований направлены на изучение причин нарушений состояния плода при различных осложнениях гестации, в том числе плацентарной недостаточности и угрозе прерывания беременности при цитомегаловирусной инфекции [1, 10]. При анализе таких факторов большое внимание уделяется изучению гормональной регуляции. Эстрогены имеют важное значение в период гестации, они запускают морфогенез в плаценте и матке, стимулируют образование прогестерона, поддерживая течение беременности, регулируют маточно-плацентарное кровообращение. Данные гормоны необходимы для важнейших процессов формирования плода. В их отсутствии легкие, печень и другие органы и ткани плода не могут созреть. Наиболее активным эстрогеновым гормоном является эстрадиол. Целью работы стал анализ влияния реактивации цитомегаловирусной инфекции на содержание и обмен эстрадиола в плаценте.

**Материалы и методы исследования**

Проанализировано 32 ворсинчатых хориона, взятых при проведении медицинских абортот на сроке 9-10 недель от женщин с реактивацией хронической цитомегаловирусной инфекции во время гестации, а также 30 образцов от беременных с хронической цитомегаловирусной инфекцией 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. Исследования проводили с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и правилами клинической практики в РФ, утвержденными приказом Министерства РФ № 266 от 19.06.2003 г. 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 здоровых и больных лиц было получено информированное согласие.

Выявление типоспецифических антител классов IgG и IgM к цитомегаловирусу, их титрование в парных сыворотках, определение индекса avidности проводили методом ИФА с помощью наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), ДНК ЦМВ выявляют методами ПЦР на аппарате ДТ-96 с использованием наборов НПО «ДНК-технология» (Москва). Результаты обследования беременных женщин анализировали с позиции активности цитомегаловирусной инфекции по наличию ДНК цитомегаловируса (ЦМВ), антител IgM к ЦМВ 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 цитомегаловирусу был более 75%. Исследование эстрадиола в приготовленном нами гомогенате ворсинчатых хорионов [2, 3] проводили методом иммуноферментного анализа, используя наборы ЗАО «Алкор Био» (Санкт-Петербург, Россия) на спектрофотометре «StatFax 2100» (США). Общий холестерин выявляли в плацентарном гомогенате с помощью коммерческих наборов «Новохол» ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия).

Выявление активности эстрадиолдегидрогеназы выполнялось по методу с солями тетразолия прописи З. Лойда с соавт., специально модифицированному в лаборатории «Механизмы этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ» ДНЦ ФПД на криостатных срезах свежемороженой плаценты [2, 5]. Субстратом для гистохимической реакции стал 2мМ раствор эстрадиола фирмы SIGMA (США, продукт Германии). Для определения локализации фермента в качестве акцептора применялась соль тетразолия фирмы ICN Biomedicals (США) в конечной концентрации 5мМ. Как кофактор использовали НАДФ фирмы Applichem (Германия) в конечной концентрации 1мМ. Инкубационный раствор готовился на основе 0,1М фосфатного буфера pH 7,4. Количественная оценка продуктов реакции на срезах проводилась под микроскопом MEIJ (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.) [6].

Все расчеты производили с использованием программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для определения достоверности различий использовали непарный параметрический критерий Стьюдента. Для определения достоверности различий в случае негауссовых распределений – непараметрические критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни. Данные представлены как среднее арифметическое (M) ± стандартная ошибка среднего арифметического (m).

## Результаты исследования

Для оценки активности конвертирования эстрадиола была применена гистохимическая реакция на выявление фермента, относящегося к группе 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназ. В ворсинчатых хорионах беременных, перенесших обострение хронической цитомегаловирусной инфекции с регистрацией роста титра антител Ig G 1:1600, активность реакции в синцитио- и цитотрофобласте была снижена (рис. 1, 2).

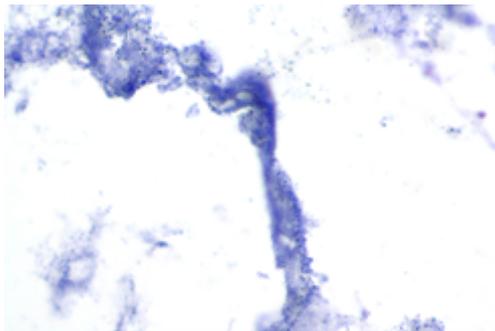


Рис. 1 – Ворсинчатый хорион. Беременность 9-10 недель. Контрольная группа. Гистохимическая реакция на 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу по Лойда – 63,8 $\pm$ 1,15 усл. ед.. Увеличение 10 $\times$ 40

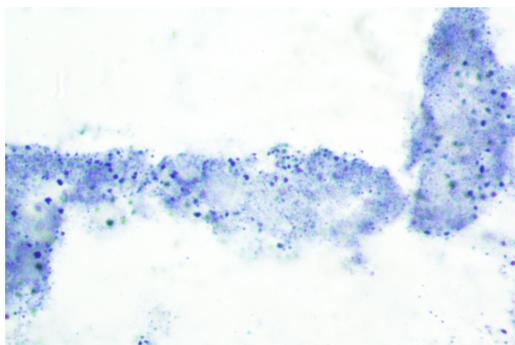


Рис. 2 – Ворсинчатый хорион 9-10 недель беременности. Реактивация цитомегаловирусной инфекции. Снижение активности гистохимической реакции на 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу по Лойда до 42,6 $\pm$ 1,33 усл. ед.. Увеличение 10 $\times$ 40

Цитофотометрический показатель уменьшился до 42,6 $\pm$ 1,33 усл. ед. (контрольная группа – 63,8 $\pm$ 1,15 усл. ед.). Снижение активности фермента свидетельствовало о низком содержании эстрадиола. Количество гормона при реактивации ЦМВИ в ворсинчатом хорионе существенно уменьшилось до 15765,1 $\pm$ 107,77 пмоль/л по сравнению с контрольной группой – 27011,5 $\pm$ 101,49 пмоль/л ( $p < 0,001$ ). Данное обстоятельство могло быть следствием изменения уровня предшественника эстрогенов – холестерина. Анализ содержания холестерина в гомогенате ворсинчатых хорионов I триместра беременности при реактивации цитомегаловирусной инфекции показал его достоверное уменьшение до 4,65 $\pm$ 0,06 ммоль/л по сравнению с контрольной группой (5,81 $\pm$ 0,09 ммоль/л ( $p < 0,001$ )).

## Обсуждение результатов

Итак, мы обнаружили снижение содержания эстрадиола в ворсинчатых хорионах беременных, перенесших реактивацию цитомегаловирусной инфекции во время гестации. По нашему мнению, понижение уровня гормона являлось как результатом уменьшения концентрации источника стероидных гормонов – холестерина [7, 8], так и следствием изменения адекватной концентрации необходимого кофактора [4]. Аналогичные нарушения были выявлены ранее при исследовании воздействия вируса герпеса I и II типов [2, 3], что позволяет говорить об общей направленности изменений при обострении вирусного процесса.

Уменьшение количества эстрадиола предполагает развитие ряда негативных последствий. Это может привести к нарушению регуляции процессов ангиогенеза в плаценте. Образование сосудов начинается с секреции ангиогенных факторов, стимулируемых эстрадиолом [9]. Ангиогенез, в свою очередь, является основным компонентом увеличения кровотока плаценты в ходе беременности. Нарушение этих процессов приводит к ухудшению маточно-плацентарного кровообращения, что ограничивает газообмен и поступление питательных веществ к плоду. Данные изменения формируют плацентарную недостаточность, внутриутробную гипоксию, замедляют рост и развитие плода.

## Литература

1. Быстрицкая Т.С., Луценко М.Т. Лысяк Д.С., Колосов В.П. Плацентарная недостаточность. – Благовещенск, 2010. – 136 с.
2. Довжикова И.В. Изменение активности синтеза эстрогенов в плаценте на фоне обострения герпес-вирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – Вып. 37. – С. 11-14.
3. Довжикова И.В. Нарушение гормонообразовательных процессов в плаценте при беременности, осложненной обострением герпес-вирусной инфекции // Якутский медицинский журнал. – 2009. – №1 (25). – С. 41-44.
4. Довжикова И.В., Луценко М.Т. Активность процессов образования НАДФ в плаценте при беременности, осложненной обострением герпес-вирусной инфекции // Якутский медицинский журнал. – 2009. – №2 (26). – С. 159-160.
5. Лойда З., Госсрау Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов. Лабораторные методы: пер. с англ. М.: Мир, 1982. 272 с.
6. Луценко М.Т. Фосфолипиды при нарушении дыхательной функции организма. Благовещенск, 2006. 164 с.
7. Фетоплацентарная система при обострении герпес-вирусной инфекции во время беременности / М.Т. Луценко, И.А. Андриевская, И.В. Довжикова, А.С. Соловьева. – Новосибирск-Благовещенск, 2010. – 245с.
8. Луценко М.Т., Довжикова И.В. Роль липидов при беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – Вып. 36. – С. 7-15.
9. Albrecht E.D., Pepe G.J. Estrogen regulation of placental angiogenesis and fetal ovarian development during primate pregnancy // Int. J. Dev. Biol. – 2010. – Vol.54, № 2-3. – P. 397-407.
10. Swanson E.C., Schleiss M.R. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy // Pediatr. Clin. North. Am. – 2013. – Vol. 60, № 2. – P. 335-349.

## References

1. Bystrickaja T.S., Lutsenko M.T. Lysjak D.S., Kolosov V.P. Placentarnaja nedostatochnost' [Placental insufficiency]. Blagoveshhensk, 2010.

2. Dovzhikova I.V. Changes in the activity of estrogen synthesis in the placenta to the aggravation of herpes viral infections // *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya*. – 2010 – Vol. 37. – S. 11-14.
3. Dovzhikova I.V. Violation gormonoobrazovatelnyh processes in the placenta during pregnancy complicated by acute herpes virus infection // *Jakutskij medicinskij zhurnal*. – 2009. № 1 (25). – S. 41-44.
4. Dovzhikova I.V., Lutsenko M.T. The activity of the formation of NADPH in the placenta during pregnancy complicated by acute herpes virus infection // *Jakutskij medicinskij zhurnal*. – 2009. – № 2 (26). – S. 159-160.
5. Lojda Z., Gossrau R., Schiebler T.H. Gistohimija fermentov. Laboratornye metody [Enzyme histochemistry: a laboratory manual] – Moscow: Mir; 1982. – 272 s.
6. Lucenko M.T. Fosfolipidy pri narushenii dyhatel'noj funkcii organizma. Blagoveshensk, 2006. 164 s.
7. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Solov'eva A.S. Fetoplacentalnaja sistema pri obostrenii gerpes-virusnoj infekcii vo vremja beremennosti [Fetoplacental system during exacerbation of herpes virus infection during pregnancy]. – Novosibirsk-Blagoveshensk. – 2010. – 245 s.
8. Lutsenko M.T. Dovzhikova I.V. The role of lipids in pregnancy // *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya*. – 2010 – Vol. 36. – S. 7–15.
9. Albrecht E.D., Pepe G.J. Estrogen regulation of placental angiogenesis and fetal ovarian development during primate pregnancy. *Int. J. Dev. Biol.* – 2010 – Vol. 54, № (2-3). – S. 397-407.
10. Swanson E.C., Schleiss M.R. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. *Pediatr. Clin. North. Am.* – 2013. – Vol. 60, №2. – S. 335-349.

**Зафирова В.Б., Амлаев К.Р.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Кандидат медицинских наук, Ставропольский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>доктор медицинских наук, Ставропольский государственный медицинский университет

**АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ИНВАЛИДНОСТИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В СЕВЕРО-КАВКАЗСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ И СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ**

*Аннотация*

*В статье представлены результаты изучения заболеваемости и инвалидности детей. Отмечается, что первичная заболеваемость детей в возрасте до 14 лет в СКФО возросла. При этом в Ставропольском крае отмечается снижение первичной заболеваемости в целом, но при этом регистрируется рост первичной заболеваемости ожирением, те же тенденции отмечаются и в СКФО. Среди субъектов округа максимальный прирост первичной заболеваемости отмечен в республиках Дагестан, Карачаево-Черкесия и Ставропольском крае.*

**Ключевые слова:** заболеваемость детей, детская инвалидность, восстановительное лечение и реабилитация

**Zafirova V.B.<sup>1</sup>, Amlaev K.R.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>PhD, Stavropol state medical university

<sup>2</sup>MD, Stavropol state medical university

**ANALYSIS OF MORBIDITY AND DISABILITY OF THE CHILD POPULATION IN THE NORTH CAUCASUS FEDERAL DISTRICT AND THE STAVROPOL REGION**

*Abstract*

*The article presents the results of a study of morbidity and disability in children. It is noted that the primary morbidity of children under the age of 14 years in the and the North Caucasus Federal District has increased. In the Stavropol region is marked reduction of primary disease in general, but the recorded growth of primary morbidity of obesity, the same trends observed in the North Caucasus Federal District. Among the subjects of the district the maximum growth of primary disease occurred in the republics of Dagestan, Karachay-Cherkessia and Stavropol territory.*

**Keywords:** disease of children, children's disability, rehabilitation treatment and rehabilitation

По данным Научного центра здоровья детей РАМН, 30% детей в возрасте 6 лет не готовы к обучению. У половины школьников имеются нарушения деятельности опорно-двигательной системы, у трети – сердечно - сосудистой и дыхательной систем, у 70% детей определяется гиподинамия [1]. По оценке ВОЗ, число детей со стойкими нарушениями в состоянии здоровья постоянно возрастает, в РФ за последнее десятилетие показатель детской инвалидности вырос в 4 раза [2]. Ведущие места в структуре первичной детской инвалидности занимают врожденные аномалии развития, болезни нервной системы и психические расстройства.

В этой связи для эффективной организации медико-социальной помощи детям необходим мониторинг их здоровья, то есть регулярный сбор и аккумуляция данных, получаемых на всех уровнях системы здравоохранения, что позволит точнее прогнозировать тенденции в состоянии здоровья детского населения и планировать оказание медицинской помощи детям.

**Цель исследования:** изучить заболеваемость и инвалидность детей в Северо- Кавказском федеральном округе, Ставропольском крае в динамике за 2008– 2013 гг.

**Материалы и методы исследования.** Были изучены заболеваемость и инвалидность детей в Северо-Кавказском федеральном округе, Ставропольском крае и г. Ставрополе по данным федерального статистического наблюдения за 2008–2013 гг.

**Результаты и обсуждение.** Первичная заболеваемость детей в возрасте до 14 лет возросла в СКФО на 3,11%. Однако в субъектах СКФО мы наблюдаем существенный рост первичной заболеваемости, особенно заметный в Республике Ингушетия – 34,92%, Чеченской республике – 32,23% и Карачаево-Черкесской республике – 18,50%. В то же время в двух регионах отмечается снижение первичной заболеваемости: в Дагестане – на 5,98% и Ставропольском крае – на 2,16%. Так, общая заболеваемость в Ставропольском крае снизилась на 3,85%, при росте общероссийского показателя на 1,8% и показателя СКФО на 1,12%.

Учитывая основные тренды детской заболеваемости, проанализируем первичную заболеваемость детей по наиболее актуальным нозологическим формам. Первичная заболеваемость детей до 14 лет эндокринной патологией в СКФО снизилась на 12,30%. В то же время в ряде субъектов округа она выросла. Например, в Ингушетии рост составил 105,24%, Карачаево–Черкесии 144,06%. В Ставропольском крае увеличение показателя произошло на 17,5%. Несмотря на рост первичной заболеваемости, общая заболеваемость эндокринной патологией у детей снизилась в СКФО – на 22,24%, в Ставропольском крае также произошло снижение общей заболеваемости на 2,93%.

Рассмотрим динамику первичной заболеваемости детей до 14 лет психическими расстройствами и расстройствами поведения. В СКФО отмечается снижение первичной заболеваемости данной патологией, аналогичные тенденции отмечаются во всех субъектах СКФО, за исключение Ставропольского края, где регистрируется рост заболеваемости.

Значимой медико-социальной проблемой здравоохранения является детский церебральный паралич, который требует создания особых условий для страдающих им детей и социальной поддержки их родителей. В настоящее время актуальной является задача социальной инклюзии детей с данной патологией в социум. Повсеместно наблюдается снижение первичной заболеваемости