

УДК 618.2/3:616.523:612.621.31

И.А. Андриевская

**СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ СТЕРОИДОГЕНЕЗА В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД ПРИ ОБОСТРЕНИИ ГЕРПЕСНОЙ ИНФЕКЦИИ***ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН***РЕЗЮМЕ**

Анализ частоты встречающихся изменений функциональной активности гормональной системы у беременных, инфицированных вирусом герпеса, в зависимости от эндокринных проявлений фетоплацентарного комплекса позволил установить уровень восстановительной способности синтеза эстрогенов на разных этапах беременности. На фоне низкой ферментативной активности выявлено снижение образования из предшественников конечных продуктов стероидогенеза: эстрадиола, эстриола и прогестерона.

**SUMMARY**

I.A. Andrievskaya

**STEROIDOGENESIS PROCESSES  
IN MOTHER-PLACENTA-FETUS SYSTEM  
IN PATIENTS WITH ACUTE HERPES  
INFECTION**

Analysis of the change rate of hormonal system function activity in pregnant patients with herpes virus infection related to endocrine values of fetoplacental complex enabled us to determine the level of estrogen system recovering ability during different gestational periods. With low enzyme activity there was a decrease in the production of final steroidogenesis products: estradiol and progesterone.

Вирусная инфекция играет важную роль в патологии беременных, плода и новорожденных. Актуальность проблемы персистирующих вирусных инфекций в перинатальной патологии в последние годы в значительной степени возросла в связи с неблагоприятными социально-экономическими изменениями в жизни общества, которые проявляются в повышении риска инфицирования женщин в период беременности [3].

Герпес-вирусная инфекция занимает одно из ведущих мест по абсолютному количеству внутриутробных инфекций. В следствие трансплацентарной передачи вируса и развития генерализованной инфекции у плода отмечаются различного рода аномалии развития, также возможна его антенатальная смерть [5].

В настоящее время получены факты, подтверждающие развитие осложнений беременности и патологии у плода: повышение проницаемости плацентарного барьера продуктами липидного обмена, на-

рушение синтеза гормонов и метаболизма транмиттеров [1, 4, 6, 8]. Следует отметить, что при изменении уровня эстрогенов и серотонина у беременных нарушается характер кровотока в сосудистой системе матки. Этому способствует наличие обширных анастомозов между артериями матки, яичников и влагалища. Увеличение маточно-пуповинно-плодовых кровеносных сосудов повышает риск развития осложнений беременности: гипоксия, перинатальная патология плода, структурные и ферментативные изменения в тканях плаценты на различных этапах беременности [2, 7]. Поэтому мы считаем целесообразным исследование гормональных показателей и морфофункциональных изменений в симпласте плаценты и надпочечниках плода с целью наиболее полного представления о нарушениях, происходящих в системе мать-плацента-плод при герпес-вирусной инфекции.

**Материалы и методы**

Было проведено динамическое исследование периферической крови женщин на разных этапах беременности, инфицированных вирусом герпеса, крови пуповины, хориального и плацентарного гомогената. Наличие плодовых (17-ОН-прогестерон, дегидроэпиандростерон-сульфат) и плацентарных гормонов (эстриол, эстрадиол, прогестерон) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «DRG», (USA), ЗАО «НВО Иммунотех», (Москва) и ЗАО «Алкор Био», (Санкт-Петербург). Всего было обследовано 96 беременных с герпес-вирусной инфекцией, верифицированных методом ИФА, и 30 беременных с латентным течением заболевания, которые составили группу сравнения. Также было проведено исследование гомогенатов 10 плацент, взятых при родах в срок, от матерей с обострением герпес-вирусной инфекции (5 случаев) и не имевших признаков клинического проявления герпеса (5 случаев составили контрольную группу); хориального симпласта при проведении аборт, полученного от беременных с герпесной инфекцией (6 случаев на сроке 5-6 недель) и без признаков заболевания – контроль (6 случаев на сроке 5-6 недель).

Свежую хориальную и плацентарную ткань гомогенизировали с трехкратным количеством фосфатного буфера pH 7,2 в гомогенизаторе сначала 5 мин при 8000 об/мин, а затем 25 мин – при 4000 об/мин при комнатной температуре. Осадок удаляли. Надосадочную жидкость фильтровали. Супернатант использовали для определения гормонов выше указанным методом.

Для электронного микропирования использо-

вался ворсинчатый хорион (10 случаев на сроке от 5-12 недель, полученный от беременных с герпесной инфекцией). Материал был зафиксирован в 2,5%-ном растворе глутаральдегида с последующей дофиксацией четырехокисью осмия и залит в смесь смол эпон-аралдит.

Надпочечники плода, полученные при прерывании беременности на сроке 20 недель, были зафиксированы в нейтральный формалин и залиты в парафин по стандартной методике. Гистологические срезы окрашены по методу ван Гизона.

### Результаты исследования и их обсуждение

Как уже отмечалось, персистирующая герпесвирусная инфекция характеризуется рядом патогенетических особенностей. Цитопатическое действие вируса обусловлено строго внутриклеточным паразитизмом. Вирусы запускают генетическую программу гибели (апоптоз) клеток. Механизм цитопатического действия вируса герпеса обусловлен подавлением синтеза клеточных ДНК, РНК и белков, разрушением лизосом и митохондрий, высвобождением ферментов, которые оказывают пагубное влияние на клеточные структуры [3]. Нарушение метаболической активности ферментов приводит к усиленной выработке серотонина, катехоламинов. Активация трансмиссивной системы в свою очередь отражается на регуляции гормональной деятельности организма беременной. Односложным этот процесс назвать нельзя, так как в нем принимают участие одновременно как организм матери, так и развивающийся зародыш, а в последствии и плод. Следует отметить, что гормональная система принципиально меняется как по локализации, так и по схеме биосинтеза в период беременности. Так для ее сохранения эстриол и прогестерон приобретают новые черты своего места синтеза. Желтое тело яичника и плацента, а точнее хориальный симпласт, становятся одним из основных мест выработки этих гормонов. Поскольку без участия виновника всего этого процесса – плода формирование данной группы гормонов невозможно, то в стероидогенез включаются дефинитивные органы: надпочечники и печень плода, где выполняются промежуточные этапы биосинтеза гормонов под контролем ферментативной системы организма матери, сосредоточенной в симпласте хориона.

Эстрогены у небеременной женщины формируются в постоянно функционирующей системе полового цикла на базе растущего граафова фолликула и менструального желтого тела. С момента начала беременности основным местом формирования прогестерона и эстрогенов становится желтое тело с подключением мощного провизорного органа – плаценты. На 10-14 неделях беременности хорион проявляет высокую активность  $3\beta$ -ол-дегидрогеназы,  $6\beta$ -гидроксилазы и  $20\alpha$ -дегидрогеназы. В симпласте хориона отмечается высокая активность  $3\beta$ -окси- $\Delta^5$ -стероиддегидрогеназы. Активность вышеперечисленных ферментов выполняется плацентой вне регулирующего влияния гипофиза и гипоталамуса матери. Синтез плацентарных эстрогенов, играющих ос-

новную роль в конце беременности, может осуществляться только в случае нормального функционирования плодовой и плацентарной системы метаболизма. В первую половину беременности с мочой матери выделяется в основном эстрон и эстрадиол. Выработка эстриола отчетливо налаживается только с 3 месяца беременности.

Характер выделения эстрогенов является прямым показателем функции плаценты и косвенным – состоянием плода. Быстрое снижение уровня эстриола, прогестерона ниже 50% от необходимого количества является опасным для существования плода. Поэтому в оценке гормональной функции плаценты очень важен комплексный подход, так как изменение концентрации одного гормона не является признаком плацентарной недостаточности. Подтверждением ее служит динамическое наблюдение за уровнями не только конечных продуктов стероидогенеза (эстрадиола, эстриола, прогестерона), но и промежуточных продуктов обмена, прежде всего дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС).

Изучение состояния фетоплацентарного барьера у беременных, инфицированных вирусом герпеса, показало, что в наружной мембране и толще хориального симпласта происходят существенные структурные изменения. Проникновение возбудителя (вируса герпеса) в цитоплазму симпласта приводит к деструкции органоидов и мембранного аппарата. Прежде всего, обращает на себя внимание морфофункциональное изменение строения мембран митохондрий. На электронно-микроскопическом уровне нами выявлено, что многочисленные митохондрии теряют кристы и превращаются в опустошенные пузырьки (рис. 1). Этот факт свидетельствует об истощении гормонообразующей способности плаценты, поскольку в митохондриях хориального симпласта происходит превращение холестерина в прегненолон.

Следующим условием снижения интенсивности синтеза стероидов во время беременности, осложненной вирусом герпеса, является несостоятельность коркового слоя надпочечников плода. Нами рассмат-



Рис. 1. Фетоплацентарный барьер ворсинки хориона (10 недель) при обострении герпесной инфекции. Митохондрии, вступающие в контакт с ядром, подвергаются деструкции: кристы разрушаются и митохондрии превращаются в светлые вакуоли. Микрофотография. Увеличение  $\times 35000$ .

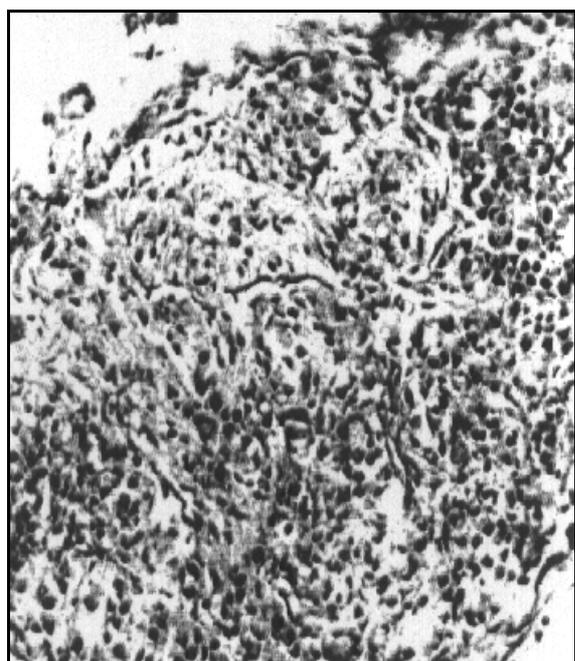
ривалось морфологическое состояние надпочечников на момент самого неблагоприятного периода беременности – прерывания ее в силу высокой герпес-вирусной интоксикации. Мы убеждаемся в морфофункциональной несостоятельности этого зародышевого органа в момент длительного обострения инфекции. Надпочечники плода после прерывания беременности характеризуются недоразвитием коркового вещества, появлением множества расширенных капилляров, заполненных лимфоцитоподобными клетками, порой покидающими очаги скопления (рис. 2 а, б). При этом обращает на себя внимание присутствие признаков гипотрофии надпочечников плода, в результате чего происходит снижение ферментативной активности коркового слоя, которая отражается на процессах стероидогенеза.

Существование зависимости в синтезе стероидов между провизорными и дефинитивными тканями широко используется в клинике, когда определение предшественников или конечных продуктов синтеза гормонов в крови и моче матери дает основание судить о функции плаценты и плодовых тканей. Рекомендуется определение эстрогенов в крови для решения вопроса о прерывании беременности. Учитывая, то обстоятельство, что ДГЭАС и его дериваты являются основными предшественниками эстриола, полученные показатели его уровня в крови использовались нами в оценке функционального состояния плацентарных и плодовых тканей при беременности, осложненной герпесом.

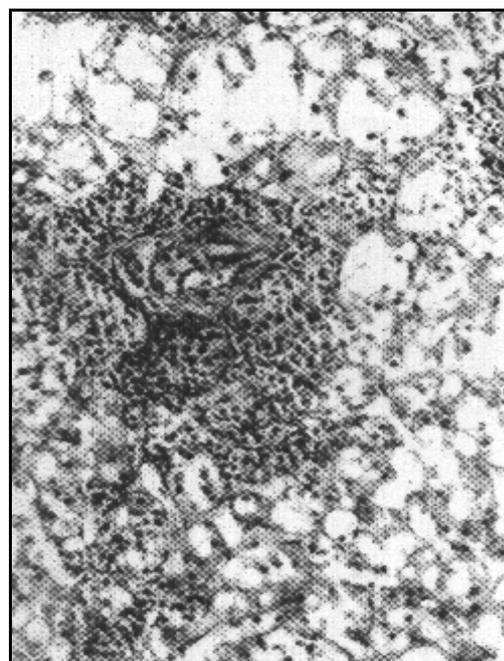
Следовательно, дифференцировку и функцию провизорных и дефинитивных тканей в период беременности нельзя рассматривать изолированно. Комплексное биохимическое исследование перифериче-

ской крови беременных, пуповинной крови новорожденных и гомогенатов подтверждает выше изложенное (табл.). Методом иммуноферментного анализа нами выявлено, что при вирусемии у беременных уже на ранних сроках происходит достоверное снижение содержания стероидных гормонов в 1,5-2 раза. Изменения активности эстрогенов и прогестерона в периферической крови беременных, как показывают исследования, коррелируют с показателями этих гормонов в пуповинной крови, гомогенатах плаценты и хориального симпласта. Нами выявлено, что уровни ДГЭАС и 17-ОН-прогестерона при дефиците 17 $\alpha$ -гидроксилазы и сульфатазы резко снижаются, титр антител в данный период составил 1:6400-1:12800. Выработка эстриола плацентой на фоне очень низкого ДГЭАС и высокой транскрипционной активности подавляется в течение всего периода беременности. В контроле эти значения значительно выше, поскольку в период ремиссии заболевания появляются компенсаторные процессы, которые длительное время были подавлены во время рецидива вируса герпеса. Следует отметить, что в синтезе эстриола и прогестерона при активизации герпесной инфекции происходят такие же изменения.

Из выше изложенного следует, что герпесная инфекция – коварное явление для фетоплацентарного барьера. Высокоактивная герпес-вирусная инфекция, перенесенная на ранних сроках беременности, очень долго отражается на иммуннозащитных реакциях организма, изменяя тем самым состояние различных систем, в том числе и гормональной. Нарушение корреляции между плодовыми и плацентарными гормонами приводит к истощению гормональной функции фетоплацентарной комплекса и ранним доклиническим изменениям состояния плода.



а



б

Рис. 2. Надпочечник плода на 20 неделе развития. Обострение герпес-вирусной инфекции: а – недоразвитие клубочковой зоны; б – резко расширенные капилляры с выходом лимфоидных элементов в окружающую ткань. Окраска по ван Гизону. Увеличение 40 × 8.

Таблица

**Динамика уровней стероидных гормонов в системе мать-плацента-плод при герпес-вирусной инфекции**

Показатели	ДГЭАС, мкмоль/л	17-ОН-прогес- терон, нмоль/л	Эстрадиол, пмоль/л	Эстриол, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
<b>Периферическая кровь беременных</b>					
10-12 недель ГВИ контроль	6,75±0,4*** 13,31±0,8	16,69±0,044*** 24,85±0,82	26738,1±201,3 29656,5±185,7	26,03±0,1*** 57,60±0,4	138,3±4,1*** 183,7±6,9
14-24 недели ГВИ контроль	7,48±0,6*** 12,15±0,9	16,35±0,93*** 20,6±0,72	24194,3±169,2 29788,0±176,4	29,15±0,6*** 48,58±0,5	131,9±7,1*** 211,4±12,3
25-34 недели ГВИ контроль	5,18±0,6*** 8,48±0,3	20,90±0,84*** 27,88±0,91	19031,1±151,3 31531,2±147,8	41,64±0,1*** 90,57±0,3	125,2±11,9*** 257,2±12,9
В родах ГВИ контроль	7,56±0,2*** 22,51±0,6	98,89±5,3*** 107,86±4,3	29345,4±143,9 37602,2±203,4	161,91±9,0*** 176,76±7,1	186,98±11,4*** 217,52±14,7
<b>Кровь пуповины</b>					
ГВИ контроль	11,58±1,3 16,35±2,4	73,78±2,7 116,35±3,9	18635,2±112,9 40441,1±102,3	140,15±6,3 290,61±5,2	201,82±10,8 236,54±12,5
<b>Хориальный гомогенат (5-6 нед.)</b>					
ГВИ контроль	1,053±0,09*** 2,64±0,31	8,45±0,96*** 19,54±0,98	11145,6±231,01 21811,5±129,54	3,57±0,91*** 31,42±0,95	23,4±5,7*** 152,2±38,9
<b>Плацентарный гомогенат (39-40 нед.)</b>					
Центральная зона плаценты ГВИ контроль	0,57±0,07 1,27±0,03	55,23±1,3 122,71±2,31	21346,2±110,3 32325,9±125,8	177,94±6,11 251,09±9,02	183,87±7,18 240,55±9,05
Периферическая зона плаценты ГВИ контроль	0,27±0,03 0,62±0,04	39,72±1,92 71,72±1,34	18201,2±124,5 29138,7102,7	169,47±7,57 198,64±7,89	145,34±10,3 176,65±5,66

Примечание: достоверность различия по сравнению с контролем \*\*\* p<0,001.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Анастасьева В.Г. Морфофункциональные изменения фетоплацентарного комплекса при плацентарной недостаточности.-Новосибирск, 1997.-506 с.  
 2. Довжикова И.В. Гистохимическая оценка гематоплацентарного барьера на фоне ОРВИ во время беременности//Бюл. физиол. и патол. дыхания.-2000.-Вып.7.-С.80-83.  
 3. Кицак В.Я. Вирусные инфекции беременных: патология плода и новорожденных.-Кольцово: РМАПО, 2004.-84 с.  
 4. Гормоны адаптивно-метаболического действия в родах у женщин, перенесших во время беременности неспецифические заболевания органов ды-

хания/М.Т.Луценко, А.Б.Пирогов, Л.Г.Нахамчен, Н.В.Судакова//Дальневосточный медицинский журнал.-1997.-№2.-С.24-27.  
 5. Сидорова И.С., Черниенко И.Н. Внутриутробные инфекции: хламидиоз, микоплазмоз, герпес, цитомегалия//Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.-1998.-№3.-С.7-13.  
 6. Синельникова В.М. Гормональные аспекты невынашивания//Рус. мед. журн.-2001.-Т.9, №19.-С.817-819.  
 7. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Диагностическое и прогностическое значение исследования внутриплацентарного кровотока у беременных с гестозом//Акуш. и гин.-1997.-№2.-С.13-19.  
 8. Цирельников Н.И. Гистофизиология плаценты человека.-Новосибирск: Наука, 1980.-184 с.

