

7. Grider J. R., Makhlouf G. M. Regulation of the peristaltic reflex by peptides of the Myenteric plexus // Arch. Int. Pharmacodyn.—1990.— 303, N 3.— P. 232—251.
8. Hayashi E., Maeda T., Shinozuka K. Sites of action of adenosine in intrinsic cholinergic nerves of ileal longitudinal muscle from guinea pig // Eur. J. Pharmacol.—1982.— 84, N 1—2.— P. 99—102.
9. Holzer P. Ascending enteric reflex multiple neurotransmitter systems and interactions // Amer. J. Physiol.— 256, N 3.— P. 540G—545G.
10. Holzer P., Schluet W., Lippe J. T. et al. Involvement of capsaicin-sensitive sensory neurons in gastrointestinal function // Acta Physiol. Hung.—1987.— 69, N 3—4.— P. 403—411.
11. Ito S., Ohga A., Ohta T. Gastric vasodilatation and vasoactive intestinal peptide output in response to vagal stimulation in the dog // J. Physiol.— 1988.— 404, N 4.— P. 669—682.
12. Jule V. Nerve-mediated descending inhibition in the proximal colon of the rabbit // J. Physiol.— 309, N 2.— P. 487—498.
13. Longhurst J. C., Dittman L. E. Hypoxia, bradikinin and prostaglandins stimulate ischemically sensitive visceral afferents // Amer. J. Physiol.—1987.— 253, N 3.— P. 556H—567H.
14. Maggi C. A. Capsaicin-sensitive nerves in the gastrointestinal tract // Arch. Int. Pharmacodyn.—1990.— 303, N 2.— P. 157—166.
15. Messmer K. Die Badantung des Intestinum beim Schock // Anaesthesist.—1968.— 17, N 12.— S. 386—391.
16. Mizutani M. Capsaicin-sensitive afferents activate a sympathetic intestinointestinal inhibitory reflex in dogs // J. Physiol.—1990.— 425, N 2.— P. 133—144.
17. Okumoto M., Shinomura G., Himeno S. et al. Effects of cholinergic agonists on VIP release from Meissner's plexus of rabbit ileum // Biomed. Res.—1988.— 9, N 2.— P. 119—125.

Донец. мед. ин-т ім. М. Горького
М-ва здравоохранения Украины

Материал поступил
в редакцию 26.05.92

УДК 616—003.96—06:618.2—07

Ю. А. Гриневич, Е. В. Коханевич, Л. Г. Юринова,
И. Ф. Лабунец, И. И. Пацкань, Н. И. Цип

Изменения в нейроэндокринном и иммунном звеньях адаптационного гомеостата при физиологически протекающей беременности

Обстежено 43 жінки з фізіологічно перебігаючою вагітністю на протязі I, II, та III триместрів. Контрольну групу склали 28 практично здорових невагітних жінок. Встановлено, що під час вагітності відбуваються істотні зміни функції ендокринних залоз матері. Виникнення нової залози внутрішньої секреції — плаценти, яка продукує крім ХГ, велику кількість інших гормонів стероїдної й білкової природи призводить до істотних змін регуляторних механізмів, які лежать в основі фізіологічної діяльності залоз внутрішньої секреції матері. Гормональним змінам сприяють також розвиток та початок функціонування залоз внутрішньої секреції плоду. За мірою розвитку вагітності кількість естрогенів зростає у сотні разів по відношенню до їх продукції у невагітних жінок, у десятки разів зростає секреція прогестерону й пролактину. Змінюється й функціональна активність передньої частки гіпофізу, яка проявляється гіперсекрецією АКТГ, пригніченням продукції ФСТГ. Виявлено зміни з боку функціонального стану кори надниркових залоз — підвищена секреція кортизолу. Встановлено, що при вагітності посилюється ендокринна функція за грудинної залози, міра активації якої залежить від термінів вагітності. Зазначені вище зміни гормонального гомеостату обумовлюють функціонування механізмів, забезпечуючих спочатку зберігання плоду як аллотрансплантата в організмі матері, а далі — й його відторгнення.

© Ю. А. ГРИНЕВИЧ, Е. В. КОХАНЕВИЧ, Л. Г. ЮРИНОВА, И. Ф. ЛАБУНЕЦ,
И. И. ПАЦКАНЬ, Н. И. ЦИП, 1993

Введение

Общеизвестно, что в становлении адаптационно-регуляторных механизмов при беременности ведущая роль принадлежит нейроэндокринной системе [1, 2, 4, 6, 10, 11]. Данные литературы о характере изменений функционального состояния центральной железы внутренней секреции — гипофиза, периферических эндокринных желез — надпочечников, гонад и плаценты на разных сроках физиологически протекающей беременности довольно многочисленны, но они либо противоречивы, либо не содержат полной характеристики. Практически не изучена гормональная функция вилочковой железы на протяжении беременности. Так как гормоны гипофиза, яичников и плаценты, которым, по современным представлениям, принадлежит основная роль в регуляции беременности, оказывают неспецифический иммуносупрессорный эффект, важно сопоставить содержание в крови этих гормонов и гормона вилочковой железы — тимического сывороточного фактора (ТСФ) — в разные сроки физиологически протекающей беременности, что и было целью нашей работы.

Методика

Обследовано 43 женщины в возрасте от 28 до 36 лет с физиологически протекающей беременностью в следующие сроки: до 12 нед — 12 женщин; 13—24 нед — 15 женщин и 25—40 нед — 16 женщин. Контрольную группу составили 28 практически здоровых небеременных женщин в такой же возрастной период. Гормональный статус оценивали с помощью радиоиммунологического определения содержания гормонов в крови с использованием стандартных наборов КИТ фирмы «CIS». О гонадотропной функции трофобласта судили по секреции хориогонадотропина (ХГ). Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарной системы оценивали по содержанию в сыворотке крови адренокортикотропного гормона (АКТГ), пролактина и гонадотропных гормонов: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Глюкокортикоидную функцию коркового вещества надпочечников оценивали по секреции кортизола, половых желез — по содержанию в крови эстрадиола и прогестерона. О функциональной активности вилочковой железы судили по содержанию в крови тимического сывороточного фактора (ТСФ) в тесте чувствительности спонтанно розеткообразующих спленоцитов тимэктомизированных мышей к антитимоцитарной сыворотке [12]. Цифровой материал подвергнут статистической обработке с использованием критерия t Стьюдента для определения достоверности различий между значениями показателей в группах обследуемых женщин [8].

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты гормональных исследований представлены в табл. 1 и 2. Как видно из табл. 1, у небеременных женщин и женщин с физиологическим течением беременности в I, II, III триместры титр ТСФ ($\log_2$) составил $5,60 \pm 0,17$; $6,32 \pm 0,70$; $6,07 \pm 0,54$ и $7,90 \pm 0,41$ соответственно. Важно, что перед родами титр ТСФ был наиболее высоким, и превышал его значения в более ранние сроки III триместра, составляя $9,1 \pm 0,32$ и $7,23 \pm 0,48$ соответственно ($P < 0,05$).

Динамика титра ТСФ у женщин в зависимости от сроков беременности, оцениваемая с помощью корреляционно-регрессионного анализа, позволила установить наличие умеренной связи между повышением титра ТСФ и прогрессированием нормальной беременности ($\eta = 0,42 \pm 0,15$; $P < 0,05$). У женщин после родоразрешения титр ТСФ понижался и составлял в среднем $6,66 \pm 1,38$, однако у этих женщин повышение содержания гормона регистрировалось все же чаще, чем у небеременных ($P < 0,05$).

Базальный уровень АКТГ у женщин в I и II триместры беременности был значительным ($114,9 \text{ пг/мл} \pm 22,7 \text{ пг/мл}$ и $150,0 \text{ пг/мл} \pm 46,0 \text{ пг/мл}$) по сравнению с таковым у небеременных женщин ($50,2 \text{ пг/мл} \pm 8,4 \text{ пг/мл}$). В III триместр (к 36—40 нед) он нормализуется. Изменения концентрации фоллитропина в сыворотке крови на всем протяжении беременности либо не обнаруживались, либо отмечалось понижение этого показателя. У последних на протяжении I триместра секреция ФСГ регистрировалась в пределах $1,2 \text{ мМЕ/мл} \pm 0,3 \text{ мМЕ/мл}$; II — $1,39 \pm 0,25$ и III — $1,12 \pm 0,28$. У практически здоровых небеременных женщин среднее значение концентрации ФСГ составляло $7,4 \text{ мМЕ/мл} \pm 0,8 \text{ мМЕ/мл}$. Для ЛГ характерно значительное повышение его содержания в сыворотке крови беременных женщин. Учитывая известное сходство биологического действия ЛГ и ХГ (оба гормона обладают лютеинизирующим свойством), повышенное содержание ЛГ при беременности может обуславливаться перекрестной реакцией с антисывороткой и ХГ. Несмотря на наличие перекрестных реакций между этими гормонами (18—20 % случаев), следует отметить, что концентрация ХГ превышает таковую ЛГ при беременности в 5—10 раз (см. табл. 1). На протяжении всех сроков беременности по мере ее развития происходит существенное повышение содержания пролактина. Если у практически здоровых небеременных женщин содержание пролактина составляет $283,0 \text{ мкМЕ/мл} \pm 42,3 \text{ мкМЕ/мл}$, то уже к 12-й неделе беременности оно возрастает до $1935,2 \text{ мкМЕ/мл} \pm 641,3 \text{ мкМЕ/мл}$, а в III триместр беременности достигает максимальных значений ($6467,1 \text{ мкМЕ/мл} \pm 659,0 \text{ мкМЕ/мл}$). При беременности отмечено умерен-

Таблица 1. Изменения содержания гормонов в крови у беременных женщин в разные сроки физиологически протекающей беременности по сравнению с его содержание в крови у небеременных женщин

Исследуемый гормон	Статистический показатель	Значение концентрации гормона в крови			
		у небеременных женщин	у беременных женщин		
			I триместр	II триместр	III триместр
ТСФ ($\log_2$ титра)	$M \pm m$	$5,60 \pm 0,17$	$6,32 \pm 0,70$	$6,07 \pm 0,54$	$7,9 \pm 0,41$
	P_1	—	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
	P_2	—	—	$> 0,05$	$< 0,05$
	P_3	—	—	—	$< 0,05$
АКТГ (пг/мл)	$M \pm m$	$50,2 \pm 8,4$	$114,9 \pm 22,7$	$150,0 \pm 46,0$	$53,2 \pm 11,9$
	P_1	—	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
	P_2	—	—	$> 0,05$	$< 0,05$
	P_3	—	—	—	$< 0,05$
ФСГ (мМЕ/мл)	$M \pm m$	$7,4 \pm 0,8$	$1,2 \pm 0,3$	$1,39 \pm 0,25$	$1,12 \pm 0,3$
	P_1	—	$< 0,5$	$< 0,05$	$< 0,05$
	P_2	—	—	$> 0,05$	$> 0,05$
	P_3	—	—	—	$> 0,05$
ЛГ (мМЕ/мл)	$M \pm m$	$21,5 \pm 1,3$	$64,2 \pm 8,2$	$79,3 \pm 14,0$	$126,0 \pm 15,9$
	P_1	—	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
	P_2	—	—	$> 0,05$	$< 0,05$
	P_3	—	—	—	$< 0,05$
Пролактин (мкМЕ/мл)	$M \pm m$	$283,0 \pm 42,3$	$1935,2 \pm 641,3$	$3743,0 \pm 379,0$	$6467,1 \pm 659,0$
	P_1	—	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
	P_2	—	—	$< 0,05$	$< 0,05$
	P_3	—	—	—	$> 0,05$
Кортизол (нмоль/л)	$M \pm m$	$282,8 \pm 11,5$	$624,9 \pm 137,3$	$1042,0 \pm 213,2$	$615,4 \pm 67,6$
	P_1	—	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
	P_2	—	—	$< 0,05$	$> 0,05$
	P_3	—	—	—	$< 0,05$
ХГ (мМЕ/мл)	$M \pm m$	$1,7 \pm 0,2$	$739,9 \pm 186,7$	$425,9 \pm 102,3$	$558,1 \pm 159,8$
	P_1	—	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
	P_2	—	—	$< 0,05$	$> 0,05$
	P_3	—	—	—	$> 0,05$

Примечание. Р — достоверность различий сравниваемых признаков каждого ряда по горизонтали P_1 — P_3 (все показатели сопоставляются с показателями, против значений которых в соответствующей графе поставлена черточка).

ное повышение содержания кортизола, динамика которого находится в зависимости от выработки АКТГ гипофизом (см. табл. 1).

Первым и основным гормоном беременности считается хоригона-дотропин. По его концентрации в крови с убедительной точностью можно судить о функциональной активности трофобласта. Начиная уже с 10-х суток беременности, концентрация ХГ прогрессивно возрастает. Нами обнаружено два пика концентрации ХГ. Первый пик приходится на срок 8—10 нед. К концу I триместра концентрация ХГ составляет $739,9 \text{ мМЕ/мл} \pm 186,7 \text{ мМЕ/мл}$, затем стабилизируется и сохраняется в пределах $425,9 \text{ мМЕ/мл} \pm 102,3 \text{ мМЕ/мл}$. К 30—32-й неделе беременности отмечен второй пик повышения концентрации этого гормона и в конце III триместра она составляет $558,15 \text{ мМЕ/мл} \pm 159,8 \text{ мМЕ/мл}$.

Гормональный статус беременной претерпевает изменения и за счет обмена половых стероидов. При неосложненной беременности в первые 5—6 нед концентрация эстрадиола существенно не отличается от его концентрации у небеременных женщин на протяжении менструального цикла и составляет $121,8 \text{ пг/мл} \pm 28,7 \text{ пг/мл}$. У небеременных женщин концентрация эстрадиола регистрируется в пределах $130,9 \text{ пг/мл} \pm 31,8 \text{ пг/мл}$. По мере прогрессирования беременности (к 8-й неделе), происходит постепенное повышение в крови содержания эстрадиола; его концентрация в среднем составляет $328,8 \text{ пг/мл}$, к 10-й неделе — $2415,9 \text{ пг/мл}$, к 11—13-й неделе — $3710,8 \text{ пг/мл}$, к 24-й неделе — $3539,6 \text{ пг/мл}$. Выраженный подъем секреции эстрадиола приходится на 32—34-ю недели беременности. В этот период концентрация гормона достигает $27554,3 \text{ пг/мл}$. При анализе показателей содержания эстрадиола не по неделям, а по триместрам беременности (см. табл. 2), установлено, что среднее значение концентрации этого гормона в I триместр регистрируется в пределах $2160,0 \text{ пг/мл} \pm 327,8 \text{ пг/мл}$, во II — $3529,1 \text{ пг/мл} \pm 623,3 \text{ пг/мл}$, в III — $24896,0 \text{ пг/мл} \pm 2663,2 \text{ пг/мл}$.

Концентрация прогестерона уже в ранние сроки беременности (5—6 нед) превышает таковую у небеременных женщин почти в 5 раз и составляет $195,0 \text{ нмоль/л}$. В дальнейшем секреция прогестерона продолжает возрастать и к концу I триместра составляет $635,0 \text{ нмоль/л} \pm 138,8 \text{ нмоль/л}$ (см. табл. 2). Между 15—20-й неделями секреция этого гормона регистрируется в пределах $835,0 \text{ нмоль/л} \pm 122,9 \text{ нмоль/л}$. Максимальная концентрация прогестерона обнаружена после 32-й недели беременности, и составляла $1000,0 \text{ нмоль/л} \pm 106,5 \text{ нмоль/л}$.

Таким образом, на основании представленных в тексте и табл. 1 и 2 результатов можно заключить, что при беременности происходят существенные перестройки функционирования нейроэндокринной системы организма женщины. Безусловно, что они направлены на обеспечение

Таблица 2. Содержание половых гормонов в крови у женщин в разные сроки физиологически протекающей беременности и у небеременных женщин

Исследуемый гормон	Статистический показатель	Значение концентрации гормона в крови			
		у небеременных женщин	у беременных женщин		
			I триместр	II триместр	III триместр
Эстрадиол (пг/мл)	$M \pm m$	$130,9 \pm 31,8$	$2160 \pm 327,8$	$3529,1 \pm 626,3$	$24896,0 \pm 2563,0$
	P_1	—	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
	P_2	—	—	$> 0,05$	$< 0,05$
	P_3	—	—	—	$< 0,05$
Прогестерон (нмоль/л)	$M \pm m$	$40,3 \pm 9,4$	$635,5 \pm 130,8$	$835,0 \pm 122,3$	$1000,0 \pm 106,5$
	P_1	—	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
	P_2	—	—	$> 0,05$	$< 0,05$
	P_3	—	—	—	$< 0,05$

Примечание. Р — достоверность различий сравниваемых признаков каждого ряда по горизонтали P_1 — P_3 (все показатели сопоставляются с показателями, против значений которых в соответствующей графе поставлена черточка).

вынашивания беременности в генетически запрограммированные сроки. Поэтому плод «избегает» несвоевременного отторжения, а организм матери максимально защищает себя от воздействия неблагоприятных факторов внутренней и внешней среды. Судя по результатам наших исследований, в этом процессе не последнюю роль играет вилочковая железа — центральный орган иммунной системы, выполняющий цитокринную и эндокринную функции.

При беременности эндокринная функция вилочковой железы активизируется. Особенно это выражено в период III триместра и непосредственно перед родами, когда появляются признаки секреторной активности вилочковой железы плода. Возможно, что его гормоны могут составлять значительную часть количества ТСФ, регистрируемого у матери в эти сроки. Высокая функциональная активность вилочковой железы на протяжении беременности, вероятно, необходима для формирования иммунных реакций, в том числе и трансплантационного характера, направленных на преодоление супрессорных механизмов, сдерживающих преждевременные роды. Что же является триггером для тимической гормональной функции при беременности, пока не установлено. Судя по полученным результатам, в значительной мере эту роль могут выполнять биологически активные факторы, вырабатываемые трофобластом, и гормоны гипофизарно-надпочечниковой системы.

Уже в ранние сроки, с момента имплантации оплодотворенного яйца, наблюдается усиленный синтез ХГ. Пик секреции этого гормона приходится на I триместр беременности. Вслед за повышением ХГ в сроки 5—6 нед существенно повышается содержание прогестерона, что, по всей вероятности, является следствием активной стимуляции хорионгонадотропином желтого тела яичников. Вместе с тем, продукция эстрогенов, в частности, эстрадиола, у женщин в эти же сроки беременности, не отличается от таковой небеременных, т. к. зависит только от функциональной активности яичников и, частично, надпочечников матери. Повышение эстрагенов, начиная с 6—7 нед от начала беременности и позже, скорее всего обуславливается включением ХГ в активную стимуляцию стероидогенеза в плаценте. По данным различных авторов, в последней продуцируются не только эстрогены, но и прогестерон, протеогормоны (хорионический соматомаммотропин, хориальный тиреотропин, хориальный кортикотропин), вазопрессин, окситоцин, релаксин и др. [2, 7, 10]. Уже в I триместр ХГ оказывает многостороннее влияние не только на функции эндокринных желез матери, включая надпочечники (усиливается синтез кортизола в 2—3 раза по отношению к небеременным) и переднюю долю гипофиза, но и на формирование иммунных реакций [5]. В этот период беременности усиливается АКТГ-функция гипофиза, секреция пролактина, ЛГ; существенно понижается секреция ФСГ. Резкое угнетение ФСГ-функции гипофиза в условиях беременности может быть следствием влияния большого количества ХГ, ЛГ на функциональную активность не только гипофиза, но и на активность релизинг-факторов гипоталамуса. Огромное количество пролактина совместно с гиперпродукцией ХГ, ЛГ на фоне угнетения ФСГ-функции гипофиза предотвращают появление обычных циклических изменений в эндометрии, способствуют супрессии функций иммунной системы, в результате чего сохраняется беременность.

При прогрессировании беременности, на протяжении II триместра в связи с активным функционированием мощного эндокринного органа — плаценты и включением желез плода в биосинтез гормонов, содержание ХГ несколько уменьшается по отношению к таковому во время I триместра, стабилизируется, однако все еще остается высоким. Биосинтез эстрогенов, прогестерона у женщин в этот период беременности возрастает по отношению к их биосинтезу у небеременных соответственно в 27 и 20 раз. В эти же сроки регистрируется максимально высокая концентрация АКТГ и кортизола, все более возрастает концентрация пролактина, появляются признаки супрессии иммунной системы [5]. В период III триместра источником продукции гормонов яв-

ляется уже сформировавшийся к этому времени фетоплацентарный комплекс. По современным представлениям [3, 9], это — система, в которой плод и плацента представляют функциональное единство, направленное для участия в синтезе и дальнейшем метаболизме гормонов. Установлено, что в эти же сроки в крови женщин с физиологически протекающей беременностью количество эстрогенов и прогестерона увеличивается, достигая максимума по сравнению с таковым в I и II триместры. Содержание эстрадиола с 25-й недели беременности и позже возрастает в 150—200 раз, прогестерона — в 20—25 раз по отношению к таковому у небеременных женщин. Одновременно происходит нормализация АКТГ-функции гипофиза, что можно объяснить включением механизмов обратной связи. Содержание кортизола также понижается до его значений в период I триместра, тогда как содержание пролактина и ТСФ достигает максимума.

Описанные выше изменения в нейроэндокринном и иммунном звеньях адаптационной системы обеспечивают прогрессирование гестационного процесса, подготовку организма женщины к физиологическим родам и родоразрешению. Нарушения физиологически обусловливаемых изменений в органах нейроэндокринной и иммунной систем, вероятно, могут быть причиной развития патологии беременности вплоть до возникновения пузырного заноса и развития хорионэпителиомы.

*Yu. A. Grinevich, E. V. Kokhanevich, L. G. Yuginova,
I. F. Labunets, I. I. Patskan, N. P. Tsip*

CHANGES IN THE NEUROENDOCRINIC LINK OF ADAPTATION HOMEOSTAT DURING PHYSIOLOGICALLY PROCEEDING PREGNANCY

43 women with physiologically proceeding pregnancy have been examined during 1st, 2nd and 3d terms. The control group consists of 28 practically healthy non-pregnant women. It is stated that during pregnancy essential changes in the function of endocrine glands of mother take place. The appearance of placenta, a new gland of internal secretion, producing choriogonadotropin (CG) as well as the great amount of other hormones of the steroid and protein nature causes essential changes in the regulatory mechanisms underlying the physiological activity of internal secretion glands in mother. The development and early functioning of the internal secretion glands of a fetus promote the hormonal shifts. With the pregnancy development the number of estrogens increases hundred times, relative to their production in non-pregnant women secretion of progesterone and prolactin increase ten times. The functional activity of anterior lobe of the hypophysis, manifesting itself in hypersecretion of adrenocorticotrophic hormone inhibition of follicule-stimulating hormone production changes as well. Changes in the functional state of the adrenal gland cortex: cortisole secretion is high are found.

Research Institute of Oncology,
Ministry of Public Health
of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баграмян Э. Р. О гормональной регуляции гестационного процесса (Обзор) // Акушерство и гинекология. — 1984. — № 4. — С. 8—12.
2. Баграмян Э. Р., Фанченко Н. Д., Колодько В. Г. Содержание стероидных гормонов плаценты в плазме крови при физиологически протекающей беременности // Там же. — 1986. — № 6. — С. 33—36.
3. Баграмян Э. Р. Оценка эндокринной функции плаценты и фетоплацентарного комплекса (клиническая лекция) // Там же. — 1988. — № 7. — С. 10—13.
4. Волкова Н. Н., Быстрицкая Т. С., Вербицкий М. Ш. и др. Показатели гипофизарно-надпочечниковой системы и реакция клеточного иммунитета при нормальной и осложненной беременности // Там же. — 1987. — № 2. — С. 32—34.
5. Гриневич Ю. А., Лабунец И. Ф., Коханевич Е. В., Югрина Л. Г. Функциональное состояние вилочковой железы и иммунной системы при беременности // Первый Всесоюз. иммунол. съезд: Тез. докл. — М., 1989. — Т. 11. — С. 37.