

8. Gurusinghe C.J., Bell C. Substance P immunoreactivity in the superior cervical ganglia of normotensive and genetically hypertensive rats // J. Auton. Nerv.Syst. — 1989. — 27, № 3. — P. 249—256.
9. Keef K.D., Kreulen D.L. Peripheral nerve pathways to neurons in the guinea-pig mesenteric ganglion determined electrophysiologically after chronic nerve section // Ibid. — 1990. — 29, № 2. — P. 113—128.
10. Maggi C.A. Capsaicin and primary sensory neurons: from basic science to human therapy? // Ibid. — 1991. — 33, № 1. — P. 1—14.
11. Peters S., Kreulen D.L. Fast and slow synaptic potentials produced by colon distention // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1986. — 83, March. — P. 1941—1944.
12. Tsunoo A., Konishi S., Otsuka M. Substance P as an excitatory transmitter of primary sensory afferent neurons in guinea-pig sympathetic ganglia // Neuroscience. — 1982. — 7, № 9. — P. 2025—2037.

Ин-т фізіології ім. О.О.Богомольця
НАН України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 06.05.93

УДК 618.3:612.018.2:612.438

Ю.А.Гриневич, Л.Г.Югринова, І.Ф.Лабунець, Н.П.Ціп, Є.В.Коханевич, І.І.Пацкань

Гормональна регуляція тимічної активності при недоношуванні вагітності

Установлено, что у женщин с угрозой прерывания беременности на всех сроках гестации (I, II, III триместры) резко повышается эндокринная функция вилочковой железы (ВЖ). Изучена роль гормонов в нарушении тимической активности. Показано, что ведущее место в механизме гормональной регуляции эндокринной функции вилочковой железы при невынашивании беременности занимает недостаточность функциональной активности трофобласта. Следующей по значимости причиной резкого повышения титра тимического сывороточного фактора (ТСФ) является расстройство взаимосвязей внутри гипоталамико-надпочечниковой системы. Определение ТСФ и вышеуказанных гормональных показателей может быть использовано в качестве прогностических тестов течения беременности.

Вступ

Ендокринна функція підгрудинної залози (ПЗ) при недоношуванні вагітності практично не вивчена. Але той факт, що тимус одночасно є центральним органом імунної системи, який контролює формування імунних реакцій, та ендокринним органом, тісно взаємопов'язаним з іншими залозами внутрішньої секреції, робить актуальними дослідження в цьому напрямку. Нами досліджена ендокринна функція тимуса при фізіологічно протікаючій та ускладненій недоношуванням вагітності [2—4,6]. Водночас, взаємозв'язок ПЗ з іншими залозами внутрішньої секреції, а також механізм гормональної регуляції тимічної активності при загрозі переривання вагітності практично не вивчено.

Метою нашого дослідження було вивчення ендокринної функції ПЗ, Т- і В-систем імунітету та їх взаємозв'язку з функцією адренокортикотропного гормону (АКТГ) гіпофіза, функціональною активністю коркової речовини наднирників та трофобласта при загрозі переривання вагітності.

Методика

Обстежено 78 вагітних жінок віком від 18 до 39 років із фізіологічно протікаючою вагітністю (до 12 тижн — 12 жінок; 13—24 тижн — 15 жінок; 25—40 тижн — 16 жінок) та при загрозі її переривання (14, 11 та 10 жінок у ті ж строки відповідно). У всіх жінок це була перша вагітність. До контрольної групи увійшли 28 практично здорових невагітних жінок того ж віку. Характер протікання вагітності встановлювали за скаргами вагітних, результатами лабораторних методів дослідження та об'єктивного обстеження.

Вміст гормонів у крові визначали радіоімунологічним методом із використанням стандартних наборів КІТ фірми «CIS» (Франція). Функцію гіпофіза оцінювали за вмістом у крові АКТГ, глюкокортикоїдну функцію наднирників та функцію трофобласта — за рівнем секреції кортизолу й хоріогонадотропіну (ХГ) відповідно, ендокринну функцію ПЗ — за титром ($\log_2$) тимічного сироваточного фактора (ТСФ) [11]. Стан імунної системи оцінювали за числом Т- і В-лімфоцитів у реакції спонтанного розеткоутворення лімфоцитів периферичної крові з еритроцитами барана (ЕБ-РУК) та мишей (ЕМ-РУК) за методикою Гриневича з співавт. [5]. Про ступінь зрілості Т-лімфоцитів периферичної крові судили за їх чутливістю *in vitro* до тималіну в реакції спонтанного розеткоутворення. Т-клітини із супресорними та хелперними функціями визначали за ступінню чутливості до теофіліну [13]. При обчисленні коефіцієнта кореляційного відношення (η), його середньої похибки та визначенні ступеня ймовірності (Р) користувалися рекомендаціями Плохінського [9] та Лакіна [8]. При встановленні ступеня зв'язку між варіюючими ознаками керувалися тим, що величина $\eta < 0,3$ вказує на слабкий зв'язок між ознаками, $0,3 < \eta < 0,5$ — на помірний, $0,5 < \eta < 0,7$ — на значний, $0,7 < \eta < 0,9$ — на сильний. Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію t Стюдента.

Результати та їх обговорення

Дані про ендокринну функцію центрального органу імунної системи — ПЗ та деякі показники, що характеризують стан імунної системи, представлено в табл. 1. Встановлено, що у жінок із загрозою переривання вагітності титр ТСФ ($\log_2$) різко підвищувався в основні строки гестації (I, II триместри) і становив $8,50 \pm 0,41$; $8,44 \pm 0,47$ відповідно, а у жінок із фізіологічним протіканням вагітності у I та II триместрах титр ТСФ становив $6,32 \pm 0,70$; $6,07 \pm 0,54$ відповідно. У III триместрі при фізіологічному протіканні вагітності титр ТСФ досягав таких же значень, як і при недоношуванні вагітності. Таке підвищення ендокринної функції тимуса в кінці гестації має біологічний зміст, оскільки організм матері готується до родорозрішення, що за своєю сутністю імітує відторгнення аллотрансплантата.

При загрозі переривання вагітності зміна кількості Т- та В-лімфоцитів аналогічна такій при нормальному її протіканні. Число ЕБ-РУК після інкубації лімфоцитів *in vitro* з тимічними препаратами також істотно не змінювалося ($P > 0,05$), що вказувало на їх зрілість. Однак протягом усклад-

Таблиця 1. Зміна гормональних показників і показників імунної системи у вагітних жінок у різні строки протікання вагітності та невагітних жінок ($M \pm m$)

Показник	Не- вагітні жінки (конт- роль)	Фізіологічно протікаюча вагітність			Вагітність із загрозою переривання		
		I триместр	II триместр	III триместр	I триместр	II триместр	III триместр
Тимічний сироваточний фактор, log ₂ титру	5,60± ±0,17	6,32± ±0,7	6,07± ±0,54	7,9± ±0,41*	8,5± ±0,41*,**	8,44± ±0,47*,**	7,94± ±0,59*
Розеткоутворюючі клітини з еритроцитами барана (ЕБ-РУК), %	53,51± ±1,85	31,08± ±4,09*	27,36± ±3,18*	38,4± ±2,93*	32,3± ±4,32*	27,33± ±2,92*	37,25± ±3,63*
Розеткоутворюючі клітини з еритроцитами миші (ЕМ-РУК), %	7,47± ±1,08	4,09± ±0,69*	3,66± ±0,28*	5,43± ±0,69	4,8± ±0,87	4,44± ±0,83*	5,29± ±0,92
АКТГ, пг/мл	50,20± ±8,40	114,90± ±22,70*	150,0± ±46,0*	53,20± ±11,90	54,50± ±12,84*,**	269,56± ±29,92*,**	51,88± ±15,81
Кортизол, нмоль/л	282,80± ±11,50	624,90± ±137,30*	1042,0± ±213,20*	615,40± ±67,60*	669,61± ±113,25*	680,01± ±44,50*	519,44± ±110,33*
Хоріогонадо- тропін, мМО/мл	1,70± ±0,20	739,90± ±186,70*	425,90± ±102,30*	558,10± ±159,80*	271,14± ±82,52*,**	213,70± ±61,77*,**	169,14± ±38,89*,**

* Вірогідна різниця показників порівняно з контролем; ** вірогідна різниця показників порівняно з фізіологічно протікаючою вагітністю в аналогічні строки. У всіх випадках $P < 0,05$.

неної вагітності зменшення числа теофілінстійких Т-лімфоцитів, що несуть хелперні функції, менше виражено, у той час як кількість теофілінчутливих клітин, серед яких, як відомо, переважають Т-супресори, зменшувалося вже у I та II триместрах. Це призводило до підвищення коефіцієнта їх співвідношення до 11,5 : 1,0; 14,0 : 1,0; 6,2 : 1,0 відповідно, тоді як при нормально протікаючій вагітності динаміка зміни рівнів теофілінстійких та теофілінчутливих Т-лімфоцитів у ці ж строки характеризувалася зменшенням коефіцієнта їх співвідношення у I та II триместрах до 2,2 : 1,0 та 1,28 : 1,0 і його збільшенням у III триместрі до 4,78 : 1,0. У невагітних жінок цей коефіцієнт становив 3,5 : 1,0.

При наявності симптомів недоношування вагітності у I триместрі відмічено істотне пригнічення АКТГ-функції гіпофіза (див. табл. 1). Рівень АКТГ реєструвався в межах 54,50 пг/мл±12,84 пг/мл, тоді як у жінок при фізіологічно протікаючій вагітності він становив 114,9 пг/мл±22,7 пг/мл. У той же час показники, що характеризують функціональний стан гіпофізарно-наднирникової системи залишалися без істотних відхилень від норми. Концентрація кортизолу у I триместрі при загрозі переривання вагітності та при фізіологічно протікаючій вагітності становила: 669,61 нмоль/л±113,25 нмоль/л і 624,9 нмоль/л±137,3 нмоль/л відповідно.

При загрозі переривання вагітності у II триместрі концентрація АКТГ була значно вищою ($269,56 \text{ пг/мл} \pm 29,92 \text{ пг/мл}$) порівняно з показниками у жінок із нормальною протікаючою вагітністю ($150,0 \text{ пг/мл} \pm 46,0 \text{ пг/мл}$). Однак, коркова речовина наднирників у жінок із загрозою переривання вагітності у II триместрі не реагує на стимулюючий вплив АКТГ. Відсутній пік секреції кортизолу, що спостерігався при фізіологічному протіканні гестаційного процесу, коли концентрація гормону становила $1042,0 \text{ нмоль/л} \pm 213,20 \text{ нмоль/л}$. Рівень кортизолу при недоношуванні вагітності мав монотонний характер і становив у I, II та III триместрах $669,61 \pm 113,25$; $680,01 \pm 44,50$ і $519,44 \text{ нмоль/л} \pm 110,33 \text{ нмоль/л}$ відповідно. У III триместрі при недоношуванні вагітності рівень АКТГ нормалізувався і не відрізнявся від такого у невагітних жінок та жінок із нормальною протікаючою вагітністю, становлячи $51,88 \pm 15,81$; $50,20 \pm 8,40$ та $53,20 \text{ пг/мл} \pm 11,90 \text{ пг/мл}$ відповідно.

При загрозі переривання вагітності протягом усіх строків спостерігалось послаблення функціональної активності трофобласту. Особливо це виражено на ранніх строках. У I триместрі концентрація ХГ у сироватці крові становила лише $271,14 \text{ мМО/мл} \pm 82,52 \text{ мМО/мл}$ замість $739,90 \text{ мМО/мл} \pm 186,70 \text{ мМО/мл}$, як це було при нормально протікаючій вагітності. У II та III триместрах при загрозі переривання вагітності концентрація ХГ, як і в I триместрі, залишалася низькою і була $213,70 \text{ мМО/мл} \pm 61,77 \text{ мМО/мл}$ та $169,14 \text{ мМО/мл} \pm 38,89 \text{ мМО/мл}$ відповідно, тоді як при фізіологічному протіканні вагітності у ці ж строки становила $425,90 \text{ мМО/мл} \pm 102,30 \text{ мМО/мл}$ та $558,10 \text{ мМО/мл} \pm 159,80 \text{ мМО/мл}$ відповідно.

Для кращого розуміння ролі виявлених гормональних зрушень у підвищенні ендокринної функції тимуса ми визначали кореляційні взаємозв'язки між ендокринними залозами, що вивчалися (табл. 2).

Таблиця 2. Значення коефіцієнта кореляційного відношення (η), що характеризує ступінь зв'язку титру тимічного сироваточного фактора від вмісту гормонів деяких ендокринних залоз при недоношуванні вагітності

Ендокринні залози та їх гормони	Статистичний показник	Вагітність із загрозою переривання		
		I триместр	II триместр	III триместр
Трофобласт (хоріогонадотропін)	η P	$0,83 \pm 0,16$ <0,001	$0,85 \pm 0,15$ <0,001	$0,83 \pm 0,16$ <0,001
Гіпофіз (кортикотропін)	η P	$0,74 \pm 0,25$ <0,02	$0,84 \pm 0,21$ <0,010	$0,73 \pm 0,26$ <0,02
Коркова речовина наднирників (кортизол)	η P	$0,50 \pm 0,24$ <0,05	$0,53 \pm 0,26$ <0,05	$0,53 \pm 0,23$ <0,05

Як видно з табл. 2, у механізмі підвищення тимічної гормональної активності при недоношуванні вагітності провідну роль відіграє недостатність функціональної активності трофобласта. При загрозі переривання вагітності пониження продукції ХГ зареєстроване на всіх строках гестаційного процесу., але особливо виражене — на ранніх. Відомо, що саме у ці строки ХГ повинен проявляти максимальний імуносупресивний вплив [1, 9], що ймовірно створює умови для функціонування аллотрансплантату. В експерименті на тваринах нами показано, що низькі дози ХГ стимулюють, а високі — пригнічують ендокринну функцію ПЗ [6]. Очевидно, низька концентрація ХГ, що реєструвалася при загрозі переривання вагітності у жінок, є однією з причин підвищення гормональної активності тимуса.

Наступною за вагомістю причиною недоношування вагітності, на наш погляд, може бути розлад взаємозв'язку між функцією аденогіпофіза та гіпофізарно-наднирникової системи (див. табл. 2). У нормі, при фізіологічному протіканні вагітності, секреція АКТГ аденогіпофізом та кортизолу коркової речовини наднирників посилювалася вже у I триместрі і, особливо, у II триместрі. Отже, при фізіологічному протіканні вагітності стимулюючий вплив АКТГ на глюкокортикоїдну функцію коркової речовини наднирників зберігається, а розвиток короточасного гіперкортицизму за цих умов може бути сигналом для перебудови функціональної активності тимуса та реакцій імунної системи в бік їх обмеження. На відміну від цього, при загрозі переривання вагітності виявлено дисфункціональні зрушення з боку аденогіпофіза. Вони супроводжуються монотонною функціональною активністю коркової речовини наднирників, навіть за умов підвищеної концентрації АКТГ у II триместрі. Зазначені вище гормональні зрушення впливають на тимічну активність, тому що в ендокринній системі організму ПЗ можна розглядати як складову частину в гіпоталамо-гіпофізарній осі, що контролює продукцію гормонів та трансмітерів, які регулюють імунні реакції [12].

Згідно з нашими результатами, недоношування вагітності супроводжується активацією тимічної гормональної активності. Якщо в нормі гормони ПЗ мають тенденцію до підвищення їх секреції з прогресуванням вагітності і максимальна їх продукція реєструвалася у III триместрі, то при загрозі переривання вагітності висока тимічна активність спостерігалася протягом усіх строків гестації. Підвищення функціональної активності ПЗ необхідне для забезпечення формування імунних реакцій, аж до розвитку аутоімунного процесу. У свою чергу, тимічні гормони, поряд з іншими факторами, забезпечують тонку регуляцію співвідношення Т-супресорів та Т-хелперів в міру прогресування вагітності. При загрозі переривання вагітності виражена активація ендокринної функції тимуса поєднується з переважанням Т-клітин із хелперними функціями уже в I триместрі, що закономірно для реакції відторгнення аллотрансплантату. Функціональна активність ПЗ при вагітності знаходиться у тісному взаємозв'язку з рівнем інших гормонів, що секретуються трофобластом (ХГ), гіпофізом (кортикотропін) та в меншій мірі корковою речовиною наднирників (кортизол). Однак, якщо в кінці гестації підвищення ендокринної функції тимуса має біологічний зміст, то на ранніх строках воно перешкоджає зберіганню та нормальному розвитку вагітності.

Вивчені нами механізми формують умови для недоношування вагітності та передчасного відторгнення плоду. Контроль за функціональним станом тимуса та інших залоз внутрішньої секреції дозволяє об'єктивно оцінити протікання вагітності, розпізнати ознаки патології для своєчасного призначення патогенетично обгрунтованого лікування.

Yu.A.Grinevich, E.V.Kokhanovich, L.T.Yugrinova, I.F.Labunets, I.I.Patskan, N.P.Tsip

HORMONAL REGULATION OF THE THYMIC ACTIVITY IN WOMEN WITH ABORTION THREAT

It is stated that in women with the abortion threat at any term of gestation (I, II, III trimesters) the endocrine function of the thymus essentially increases. The role of hormones in the thymic activity disorder is studied. It is shown that insufficiency of the functional activity of the trophoblast ranks first in the mechanism of hormonal regulation of thymic endocrine function in nonbearing of pregnancy. The other significant reason of an essential increase in the titer of thymic serum factor (TFS) is a disorder in interconnections inside the hypophyseal-adrenal system. Determination of TFS and the above hormonal indices can be used as the prognostic test of the pregnancy course.

Ukrainian Research Institute of Oncology and Radiology,
Ministry of Public Health of Ukraine, Kiev