

патогенезу затримки росту вагітної матки та затримки розвитку і росту плода.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Бакшеев Н.С. Маточные кровотечения в акушерстве. – К.: Здоров'я, 1975. – С. 16-25; 348-352.  
 2. Бойд Дж.Д. (Boyd J.D.) Морфология и физиология маточно-плацентарного кровообращения. – Л.: Медгиз, 1960. – 75 с.  
 3. Дацун І.Г., Лизин М.А. Регуляторні гломусні системи мікрогемодиркуляції вагітної матки (огляд літератури) // ПАГ. – 2000. – №3. – С. 132-135.  
 4. Лизин М.А. Структурні основи міометрію в патогенезі затримки внутрішньоутробного розвитку і росту плода // ПАГ. – 2000. – №4. – С. 94-96.

5. Михайленко О.Т., Курицин А.В., Петербурзька В.Ф. Антенатальна охорона плода при затримці його розвитку // ПАГ. – 1990. – №1. – С. 44-46.

6. Новиков В.Д. Не является ли ошибочным традиционное разделение плаценты человека на фетальную и материнскую части? // Морфология. – 1993. – №11-12. – С. 126-131.

7. Сафонова О.В. Плацентарна недостатність при цукровому діабеті та шляхи її корекції: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.02 // Львівський державний медичний університет. – Львів, 1998. – 16 с.

8. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Диагностическое и прогностическое значение исследования внутриплацентарного кровотока у беременных с гестозом // Акуш. и гинеко. – 1997. – №2. – С. 13-19.

УДК 618.2/.5-097:[612.017+612.43/.45].067

Барковский Д.Є.

**ГЕНЕТИЧНІ ТА НЕЙРОІМУНОЕНДОКРИННІ ПРЕДИКТОРИ ПАТОЛОГІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ**

**Запорізький державний медичний університет**

ГЕНЕТИЧНІ ТА НЕЙРОІМУНОЕНДОКРИННІ ПРЕДИКТОРИ ПАТОЛОГІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ – Обстежено 248 вагітних з патологічним перебігом вагітності та 46 соматично здорових вагітних із фізіологічним перебігом вагітності. Вагітні з наявністю навіть одного з алелей HLA-A10, HLA-B16, HLA-DRB1\*04 становлять групу ризику по розвитку акушерської патології. Наявність навіть одного з алелей HLA-A3, 11 у вагітної асоційовано з фізіологічним перебігом вагітності. У жінок з патологічним перебігом вагітності на тлі розвитку первинної фетоплацентарної недостатності з 1-го триместру вагітності виникає активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи з підвищенням продукції стрес-реалізуючих та опіюйдних гормонів; а у 2-му та 3-му триместрах розвивається стан інсулінорезистентності.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И НЕЙРОИМУНОЭНДОКРИННЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ – Обследовано 248 беременных с патологическим течением беременности и 46 соматически здоровых беременных с физиологическим течением беременности. Беременные, у которых представлен хотя бы один из аллелей HLA-A10, HLA-B16, HLA-DRB1\*04 являются группой риска развития акушерской патологии. Наличие даже одного из аллелей HLA-A3, 11 у беременной ассоциируется с физиологическим течением беременности. У женщин с патологическим течением беременности на фоне развития первичной фетоплацентарной недостаточности с 1-го триместра беременности возникает активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечной системы с повышением продукции стресс-реализующих и опиоидных гормонов; а во 2-ом и 3-ем триместрах развивается состояние инсулинорезистентности.

GENETICAL AND NEUROIMMUNOENDOCRINAL PREDICTORS OF PATHOLOGICAL COURSE OF PREGNANCY – There were investigated 248 pregnant women with pathological course of pregnancy and 46 somatically healthy pregnant women with physiological course of pregnancy. The presence even of one of alleles HLA-A3, 11 for the pregnant woman is associated with physiological course of pregnancy. The pregnant women with presence even of one of alleles HLA-A10, HLA-B16, HLA-DRB1\*04 compound group of risk development the obstetrical pathology. The women with pathological streaming of pregnancy against a background of development primary fetoplacental insufficiency from the 1-st trimester have activations of hypothalamic-pituitary-suprarenal system with rising of production stress-realizing and opium-like hormones; in 2-d and 3-rd trimesters of gestation reduces the insulin resistance syndrome.

**Ключові слова:** вагітність, патологія вагітності, HLA-система, гомеостаз, нейроендокринна регуляція, фетоплацентарний комплекс.

**Ключевые слова:** беременность, патология беременности, HLA-система, гомеостаз, нейроэндокринная регуляция, фетоплацентарный комплекс.

**Key words:** pregnancy, pathology of pregnancy, HLA-system, homeostasis, neuroendocrinal regulation, fetoplacental complex.

**ВСТУП** Прогрес фундаментальної науки показав різноманітні функціональні зв'язки між елементами нервової, імунної та ендокринної систем, а також виявив у їхньому складі схожі за функцією медіатори [1-4]. У даний час можна вважати сформульованою концепцією нейроімуноендокринної системи [1-4] як основного регулятора фізіологічних функцій організму та її роль у патогенезі екстрагенітальної та

акушерської патології [5-7]. Роль генів, що детермінують формування патології, визначається, в першу чергу, їхнім впливом на стан регуляторних систем організму [8]. Одним з таких є гени головного комплексу гістосумісності людини (HLA), що відіграють виняткову роль у формуванні імунологічного статусу людини і визначають його імунологічну реактивність [8, 9].

Мета дослідження: вивчити частоту алелей локусів A, B, DR HLA-системи та особливості функціонування нейроімуноендокринної системи вагітних за наявності патологічного перебігу вагітності та визначити предиктори розвитку акушерських ускладнень.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Для вирішення поставленої мети обстежено 294 першовагітних, серед яких визначено клінічні групи: основна група – 248 вагітних з патологічним перебігом вагітності (84,35 %); контрольна група – 46 соматично здорових вагітних із фізіологічним перебігом вагітності (15,65 %). Найбільш поширеною патологією вагітності були: загроза переривання вагітності у 1-му (25,17 %) та 2-му (15,65 %) триместрах вагітності, загроза передчасних пологів (17,01 %); гестози першої (16,33 %) та другої (29,25 %) половини гестації; анемія вагітних (72,11 %); хронічна фетоплацентарна недостатність (55,1 %).

Жінки клінічних груп були першовагітними, не мали ознак TORCH-інфекції під час вагітності та екстрагенітальних захворювань у стадії декомпенсації, не відрізнялися за віком та соціальним станом. Вагітним проведено загальноприйняте акушерське клінічне та параклінічне обстеження для функціональної оцінки стану фетоплацентарного комплексу, у тому числі: ультразвукове дослідження (у 1-му триместрі, у 18-19, 23-26 та 33-35 тижнів) з доплерографією на ультразвуковому апараті "LOGIQ 400-CL" ("General Electric", США); кардіотокографія з тестами функціональної діагностики (біомонітор "BMT-9141", Німеччина); визначення біофізичного профілю плода.

Визначення HLA-фенотипу за локусами A та B виконували за допомогою лімфоцитотоксичного тесту з використанням гістотипуючих панелей HLA-A, B ("Гисанс", С.-Петербург, Росія). Встановлення специфічності гена DRB1 HLA-системи проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в ДНК, отриманих з ядерних клітин периферійної крові за допомогою набору реагентів для визначення гена HLA DRB1 ("HLA-ДНК-ТЕХ", Москва, Росія). Імуноферментним методом з використанням фотометра "Digi Scan-400" (Австрія) у сироватці крові вагітних клінічних груп у 1-му (10-14 тижнів), 2-му (23-26 тижнів) та 3-му триместрах (32-35 тижнів) визначено концентрацію:

а) нейромедіаторів і гормонів: в-ендорфіну ("Peninsula Laboratories, Inc.", США), адренкортикотропного гормону

(АСТН, "DSL", США), кортизолу ("DRG", США), інсуліну ("ORG", США), плацентарного лактогену (hPL, "DRG", США), хоріонічного гонадотропіну (hCG, "Eucardio", США),  $\alpha$ -фето-протеїну (AFP, "Eucardio", США);

б) цитокінів ("Diacclone" Франція): інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4, 10 (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-10),  $\gamma$ -інтерферону (IFN $\gamma$ ), пухлинно-некротичного фактора- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ).

Одночасно в означені строки вагітності проведено імунологічне обстеження вагітних: імунофлуоресцентним методом з використанням моноклональних антитіл визначено концентрацію лімфоцитів та маркерів їхньої активації (CD3, CD4, CD8, CD14, CD16, CD19, CD25, CD71, CD95, HLA DR) ("Сорбент", Москва, Росія).

Для порівняльного аналізу результатів дослідження та розробки прогностичних критеріїв ступеня ризику акушерської патології використано математичні та статистичні методи, які покладено в основу сучасних принципів доказової медицини (параметричний (t-критерій) і непараметричні методи аналізу ( $\chi$ -квадрат, точний метод Фішера); кореляційний аналіз (розрахунки коефіцієнтів Spearman (R) і Kendall ( $\tau$ )); визначали відносний ризик (RR) і різницю ризику (FFD); величини специфічності та чутливості діагностичної значущості визначення специфічностей алелей локусів HLA-A, HLA-B та гена HLA-DRB1). Аналіз було виконано за допомогою програми "Statistica 6.0" (StatSoft, Inc. 2001).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Патологічний перебіг вагітності діагностовано у 26,6 % жінок з алелем HLA-A10 ( $p < 0,05$ ) при потужності кореляційного зв'язку 0,11 ( $p < 0,01$ ) і RR=1,12 ( $p < 0,05$ ). Різниця ризику виникнення патології вагітності при наявності алеля HLA-A10 склала 21,3 % ( $p < 0,05$ ) при низькій специфічності і чутливості методу (18,0 % ( $p < 0,05$ ) і 8,3 % ( $p < 0,05$ )). Визначено максимальну частоту фізіологічного перебігу вагітності при наявності алелей A3, 11 – 60,9 % ( $p < 0,01$ ), при наявності позитивного кореляційного зв'язку (R=0,18,  $p < 0,01$ ;  $\tau=0,18$ ,  $p < 0,001$ ) і відносному ризику 2,32 ( $p < 0,01$ ). Одночасно має місце висока прогностична значущість цього взаємозв'язку: різниця ризику – 24,6 % ( $p < 0,01$ ), специфічність – 89,8 % ( $p < 0,01$ ), чутливість – 76,3 % ( $p < 0,01$ ).

Патологічний перебіг вагітності діагностовано у 20,2 % жінок з алелем HLA-B16 ( $p < 0,01$ ) при наявності позитивного кореляційного зв'язку (R=0,15,  $p < 0,01$ ;  $\tau=0,15$ ,  $p < 0,001$ ) і відносному ризику 1,18 ( $p < 0,01$ ). Різниця ризику виникнення патології вагітності при наявності алеля HLA-B16 склала 36,8 % ( $p < 0,01$ ) при низькій специфічності (18,2 %,  $p < 0,01$ ) і чутливості методу (3,8 %,  $p < 0,01$ ).

Імовірність патологічного перебігу вагітності взаємопов'язана з наявністю у жінки алеля HLA-DRB1\*04, при цьому відносний ризик розвитку акушерських ускладнень складає 1,22 ( $p < 0,01$ ), а різниця ризику досягає 54,1% ( $p < 0,01$ ). Для даного прогностичного критерію встановлено коефіцієнти кореляції  $r=\tau=0,17$  ( $p < 0,01$ ), специфічність – 18,0 % ( $p < 0,01$ ), чутливість – 0 % ( $p < 0,01$ ).

У жінок із патологічним перебігом вагітності у 1-му триместрі гестації виникає активація клітинного, гуморального і неспецифічного імунітету із збереженням підвищеної функціональної активності останнього до строку пологів. У жінок із патологічним перебігом вагітності у 1-му триместрі виникає активація Т-хелперів 1-го типу із підвищенням концентрації прозапальних цитокінів (IL-2, TNF $\alpha$ ), котра у 2-му триместрі змінюється підвищенням активності Т-хелперів 2-го типу із збільшенням продукції протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10); у 3-му триместрі гестації виникає пригнічення Т-хелперів 1-го і 2-го типу із зниженням концентрації про-/протизапальних цитокінів (IL-2, IL-10) в сироватці крові вагітної.

У жінок із патологічним перебігом вагітності розвивається первинна фетоплацентарна недостатність (низький

рівень hPL і AFP), котра у 2-му триместрі знаходиться у стані напруженої адаптації (підвищення концентрації hPL, hCG і AFP), а у 3-му триместрі вагітності прогресує до стадії субкомпенсації (низький рівень hCG на тлі підвищеної концентрації hPL).

У жінок із патологічним перебігом вагітності на тлі розвитку первинної фетоплацентарної недостатності з 1-го триместру вагітності виникає активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи з підвищенням продукції стрес-реалізуючих та опіюючих гормонів (кортизолу, АСТН,  $\beta$ -ендорфіну), котра зберігається протягом 2-го триместру, при пригніченні продукції стрес-реалізуючих гормонів у 3-му триместрі гестації. Важливою особливістю гомеостазу у жінок із патологічним перебігом вагітності є розвиток інсулінорезистентності у 2-му та 3-му триместрах гестації, що свідчить про дизадаптацію організму вагітної.

**ВИСНОВКИ** 1. Вагітні з наявністю навіть одного з алелей HLA-A10, HLA-B16, HLA-DRB1\*04 становлять групу ризику розвитку акушерської патології.

2. Наявність навіть одного з алелей HLA-A3, 11 у вагітної асоційовано з фізіологічним перебігом вагітності.

3. У жінок з патологічним перебігом вагітності у 1-му триместрі гестації виникає активація клітинного, гуморального і неспецифічного імунітету із посиленням функціональної активності Т-хелперів 1-го типу у вигляді підвищення концентрації прозапальних цитокінів.

4. У жінок з патологічним перебігом вагітності на тлі розвитку первинної фетоплацентарної недостатності з 1-го триместру вагітності виникає активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи з підвищенням продукції стрес-реалізуючих та опіюючих гормонів.

5. У жінок з патологічним перебігом вагітності у 2-му та 3-му триместрах розвивається стан інсулінорезистентності, що при поєднанні з пригніченням у 3-му триместрі продукції стрес-реалізуючих гормонів призводить до дизадаптації організму вагітної.

В перспективі бажано вивчити морфофункціональний стан фетоплацентарного комплексу у даного контингенту вагітних із визначенням впливу окремих факторів росту та гормонів гіпоталамуса і гіпофіза, що продукуються плацентою.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной // Успехи физиол. наук. – 1996. – Т. 27, №1. – С. 3-19.
2. Резніков О.Г. Механізми розвитку функціональної патології репродукції та адаптації в ранньому онтогенезі // Журн. АМН України. – 1998. – Т. 4, №2. – С. 216-233.
3. Резніков О.Г., Косенко Н.Д. Перинатальна стрессова модифікація реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи // Физиол. журн. – 2000. – Т. 46, №2. – С. 146-158.
4. Соколова Н.А., Маслова М.В., Маклакова А.С., Ашмарин И.П. Пренатальный гипоксический стресс: физиологические и биохимические последствия, коррекция регуляторными пептидами // Успехи физиол. наук. – 2002. – Т. 33, №2. – С. 56-67.
5. Benyo D.F., Smarason A., Redman C.W. et al. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86, №6. – P. 2505-2512.
6. Markert U.R., Arck P.C., Peiker G., Mock B.A. Might wasp venom desensitization induced Th2 to Th1 shift cause pregnancy failure? // Am. J. Reprod. Immunol. – 2002. – Vol. 47, №4. – P. 193-195.
7. Wolf M., Sandler L., Munoz K. et al. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87, № 4. – P. 1563-1568.
8. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Геномика главного комплекса гистосовместимости: клинические аспекты // Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии: Сб. тр. 5-го конгресса. – Т. 1. – М., 2002. – С. 9-28.
9. Takakuwa K., Adachi H., Hataya I. et al. Molecular genetic studies of HLA-DRB1 alleles in patients with unexplained recurrent abortion in the Japanese population // Hum. Reprod. – 2003. – Vol. 18, №4. – P. 728-733.