

УДК 618.346.-618.5+612.015.3

## ДИНАМИКА ПРОДУКЦИИ РЕЛАКСАНТОВ ПРИ СЛАБОСТИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Некрасова М.Г., Орлов А.В., Погорелова Т.Н., Друккер Н.А.

*ФГБУ НИИ акушерства и педиатрии Минздрава России; г. Ростов-на-Дону, Россия (344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43) [biochem@niiap.ru](mailto:biochem@niiap.ru)*

Слабость родовой деятельности формируется на фоне дисбаланса продукции оксида азота и релаксина, участвующих в регуляции сократительной активности матки. В процессе родов, осложнившихся слабостью родовой деятельности, содержание метаболитов оксида азота в сыворотке крови значительно снижено как до, так и после проведения родостимуляции по сравнению с показателями при физиологических родах. Для релаксина установлена обратная динамика: его содержание при слабости родовой деятельности в 2 раза превышает контрольные величины. Коэффициент релаксин/метаболиты оксида азота, оцененный до начала родовой деятельности, может служить информативным критерием прогнозирования первичной слабости родовой деятельности. Обсуждаются причины установленных молекулярных изменений и возможные механизмы их влияния на развитие данной аномалии родовой деятельности.

**Ключевые слова:** первичная слабость родовой деятельности, релаксин, метаболиты оксида азота, активность нитрооксидсинтазы.

## DYNAMICS OF PRODUCTION RELAXANTS AT THE WEAKNESS OF LABOR

Nekrasova M.G., Orlov A. V., Pogorelova T.N., Drukker N. A.

*FGSFO Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of the Health Ministry of Russian Federation, Rostov-on-Don Russia (344012, Rostov-on-Don, street Mechnikov, 43) [biochem@niiap.ru](mailto:biochem@niiap.ru)*

The weakness of labor is formed on the background of an imbalance of production of nitric oxide and relaxin, which is involved in the regulation of contractile activity of the uterus. In the process of childbirth, complicated by the weakness of labor force, the content of nitric oxide metabolites in serum significantly decreased both before and after the labor stimulation compared to the physiological delivery. For relaxin was determined inverse dynamics: its content in the weakness of labor 2 times higher than control values. The coefficient of relaxin/metabolites of nitric oxide, estimated before the start of labor, may be informative criterion predicting the primary weakness in the labor force. The reasons of the determined molecular changes and possible mechanisms of their influence on the development of this anomaly of labor activity is under considering.

**Key words:** primary uterine inertia, relaxin, nitric oxide metabolites, NO-synthase activity.

Нарушение регуляции родовой деятельности является одной из центральных проблем современного акушерства. Несмотря на внедрение в акушерскую практику различных методов подготовки к родам, профилактики и лечения аномалий родовой деятельности количество патологических родов остаётся высоким [1,4].

В последние годы в понимании механизмов, поддерживающих нормальную сократительную активность матки как на клеточном, так и на молекулярном уровнях, наблюдается несомненный прогресс. Однако, анализ публикаций, посвящённых вопросам аномалий родовой деятельности, в частности, слабости родовой деятельности, свидетельствует о том, что отсутствует единое мнение о координации различных процессов регуляции

контракtilьной активности миометрия и особенно тех из них, которые ответственны за маточную релаксацию [6].

Уточнение биохимических механизмов нарушения процессов родовозбуждения с позиций современных научных знаний требует дальнейших исследований, способствующих, в конечном итоге, разработке новых подходов к лечению аномалий родовой деятельности.

В настоящее время большое внимание уделяется релаксирующему эффекту оксида азота на гладкомышечные клетки, который реализуется через активацию растворимой гуанилатциклазы и повышение внутриклеточного цГМФ, вызывающего падение концентрации  $Ca^{2+}$ , а также через ингибирование I (НАДН: убихинон-оксидоредуктазы) и II (сукцинат: убихинон-оксидоредуктазы) комплексов митохондриальной цепи переноса электронов, что приводит к снижению синтеза макроэргов [2]. Кроме того, он способен модифицировать активность циклооксигензы, изменяя тем самым синтез простагландинов [7], но этот путь влияния оксида азота на процессы регуляции контракtilьной активности миометрия менее исследован. Весьма недостаточно изучен также вклад в общую регуляцию процессов родовой деятельности «гормона родов» – релаксина. Сигнальный механизм действия релаксина осуществляется через нуклеотидциклазную систему, однако, в отличие от оксида азота, эффекторным звеном его регулирующего воздействия является не цГМФ, а цАМФ [3]. Сложные механизмы регуляции маточных сокращений релаксином не вполне ясны и остаётся ещё много вопросов, требующих неотложного решения.

Целью настоящей работы явилось изучение динамики содержания релаксина, оксида азота, активности нитрооксидсинтазы (NO-синтазы) в сыворотке крови женщин со слабостью родовой деятельности.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находилось 76 женщин в возрасте от 18 до 38 лет. Средний возраст обследованных составил  $27,1 \pm 0,41$  лет. В I группу (контрольную) вошли 40 женщин, родовая деятельность у которых началась спонтанно в срок и закончилась физиологическими родами. Во II группу – 36 пациенток с первичной слабостью родовой деятельности, роды у которых закончились через естественные родовые пути после применения родостимуляции.

Критериями исключения из данного исследования были: возраст до 18 лет, наличие у пациенток экстрагенитальной патологии – инсулинзависимого сахарного диабета, заболеваний сердца с явлениями декомпенсации, отсутствие информированного согласия женщины на участие в исследовании.

Диагноз первичной слабости родовой деятельности ставился на основании клинического, инструментального (кардиотокограмма) обследования и данных партограммы.

Наружная кардиотокография в родах проводилась на аппаратах Sonicaid Team Care «Oxford» (Великобритания) при помощи системы акушерского наблюдения и архивирования данных Sonicaid Axis.

Лечение данной патологии проводили методом родостимуляции путём внутривенного капельного введения окситоцина (в дозе 5 ЕД на 400 мл физиологического раствора) при вскрытом плодном пузыре и «зрелой» шейке матки.

Материалом для исследования служила кровь женщин, взятая накануне и в первом периоде родов. В I группе – в начале и конце активной фазы первого периода родов, во II группе – при постановке диагноза (до начала лечения) и после лечения.

Содержание релаксина оценивали с помощью иммуноферментного анализа, используя наборы реактивов «Cayman Chemical Co.» (США), в соответствии с протоколом фирмы разработчика. Чувствительность метода составила 10,5 пг/мл. Анализы проведены на многофункциональном счётчике для иммуноферментных исследований с программным обеспечением «Victor» (Финляндия). Эндогенный уровень оксида азота в форме нитританиона после ферментативного восстановления нитратов в нитриты определяли с помощью классической реакции Грисса [8]. Активность NO-синтазы (КФ 1.14.13.39) измеряли по увеличению продукции оксида азота из L-аргинина в присутствии никотинамиддинуклеотидфосфата восстановленного (НАДФН).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1 фирмы StatSoft. Inc.) и Excel-2002. Для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми группами использовали критерий Стьюдента (t-критерий) и непараметрический критерий Манна – Уитни (U-критерий). Однородность дисперсий оценивали с использованием теста Фишера. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ выполнен методом Спирмена с расчетом коэффициента ранговой корреляции (r).

**Результаты и обсуждение.** Как следует из полученных нами данных, уровень метаболитов оксида азота в сыворотке крови женщин с первичной слабостью родовых сил накануне родов не отличается от нормального показателя (таблица).

Таблица

Содержание релаксина (пг/мл), метаболитов оксида азота  $\text{NO}_x$  (мкмоль/л), активность NO-синтазы (мкмоль/л) в сыворотке крови женщин с физиологическим родовым актом и при первичной слабости родовой деятельности

Физиологическая родовая деятельность			
Показатель	До родов	I период родов, начало активной фазы	I период родов, конец активной фазы
Релаксин	246,0±31,9	221,1±22,7	229,0±19,9
NO <sub>x</sub>	45,1±4,1	48,0±3,8	51,0±5,8
NO-синтаза	48,0±4,2	45,9±2,6	49,2±2,4
Первичная слабость родовой деятельности			
Показатель	До родов	При постановке диагноза, до начала лечения	После лечения
Релаксин	494,6±43,0*	512,0±41,1*	481,6±38,9*
NO <sub>x</sub>	43,0±2,9	33,4±3,1*	21,5±1,7*
NO-синтаза	41,5±2,8	30,1±1,1*	25,6±2,4*

\* - достоверные отличия от показателей при физиологических родах (p<0,05).

Однако в процессе патологических родов он значительно снижается – в 1,4 раза до лечения и в 2,4 раза – после проведения родостимуляции по сравнению с данными при физиологических родах.

По-видимому, уменьшение продукции оксида азота после лечения снизило утерорелаксирующий эффект на клетки миометрия, в результате чего сократительная активность матки повысилась, что позволило завершить роды через естественные родовые пути.

Выявленная динамика содержания метаболитов оксида азота при изученной аномалии родовой деятельности объясняется, прежде всего, модификацией активности NO-синтазы, которая в процессе родов у женщин II группы была снижена: в 1,5 раза – до лечения и в 1,9 раза – после родостимуляции. Сопоставление степени изменения содержания метаболитов оксида азота и активности NO-синтазы после лечения обнаруживает более выраженное снижение первого показателя. Это может быть следствием усиления взаимодействия оксида азота с гемоглобином и образования его NO-форм: нитрозилгемоглобина и S-нитрозогемоглобина. Возможность таких модификаций, по-видимому, имеет компенсаторный характер для поддержания необходимого средства гемоглобина к

кислороду.

Ещё одной причиной уменьшения генерации оксида азота у женщин II группы может явиться его реакция с супероксиданионом, в результате которой образуется пероксинитрит, что особенно характерно в условиях кислородной недостаточности, имеющей место при слабости родовой деятельности. Кроме того, определённый вклад в динамику метаболитов оксида азота может вносить изменение количества субстрата NO-синтазной реакции – аргинина и активности ещё одного фермента – аргиназы, участвующей в метаболизме этой важнейшей аминокислоты. Повышение активности данного фермента при слабости родовой деятельности и, как следствие, уменьшение уровня аргинина [6] может также способствовать уменьшению продукции оксида азота в родах при данном нарушении родовой деятельности. Снижение содержания метаболитов оксида азота при слабости родовых сил наблюдается и в околоплодных водах – биологической жидкости, весьма быстро реагирующей изменением своего состава на патологические процессы, происходящие в системе мать – плацента – плод.

Что касается релаксина, то у женщин II группы его продукция как накануне родов, так и в течение всего родового акта была повышена в 2 раза относительно данных контрольной группы. Рассматривая механизмы возможного влияния этого биоактивного компонента внутри- и межклеточных взаимодействий на развитие аномалий родовой деятельности, морфофункциональное состояние шейки матки, можно отметить его способность изменять активность матричных металлопротеиназ, контролирующих структуру гликопротеинов в межклеточном матриксе [9], а также активность киназы лёгкой цепи миозина, занимающей важное место в механизмах сокращения миоцитов [5].

В значительной степени эффекты релаксина вызваны влиянием на кальциевый баланс, обусловленным модуляцией состояния Ca-активируемых K-каналов в клетках миомерия с помощью протеиназы А. Именно путём активации этого фермента релаксин блокирует эффекты окситоцина на сократительную способность миомерия [10]. Можно полагать, что повышенное содержание релаксина в сыворотке крови женщин II группы в течение родов способствует развитию слабости родовой деятельности путём прямого и/или опосредованного влияния на вышеперечисленные процессы.

Следует отметить, что наряду с динамикой абсолютных показателей релаксантов при слабости родовых сил, значительные отличия имеют место и для их соотношения: если при физиологической родовой деятельности коэффициент релаксин/метаболиты оксида азота накануне родов составил 5,45, в начале активной фазы первого периода родов –  $4,60 \pm 0,47$ , в конце активной фазы –  $4,50 \pm 0,38$ , то при слабости родовых сил накануне родов – 11,50 ( $p < 0,01$ ), при постановке диагноза –  $15,3 \pm 0,14$  ( $p < 0,001$ ), а после лечения –  $22,9 \pm 0,21$

( $p < 0,001$ ). Взаимосвязь диспропорций продукции изученных биорегуляторов подчёркивается результатами корреляционного анализа. Между уровнем релаксина и метаболитов оксида азота обнаружена тесная обратная корреляционная взаимосвязь ( $r = -0,78$ ).

Тот факт, что показатель релаксин/метаболиты оксида азота у женщин II группы значительно отличается от такового при физиологических родах ещё до начала родовой деятельности позволяет рассматривать его в качестве информативного критерия прогнозирования первичной слабости родовых сил.

Таким образом, анализируя полученные результаты, можно заключить, что при слабости родовых сил как накануне, так и в процессе родов, имеют место изменения в продукции биорегуляторов контрактальной активности матки, являющиеся важным звеном в общей цепи молекулярных нарушений при данной аномалии родовой деятельности.

#### Список литературы

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство / . – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2007. – 1200 с.
2. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П. и др. Оксид азота и NO–синтазы в организме при различных функциональных состояниях // Биохимия. – 2000. – №4. – С. 485–503.
3. Федин А.Н., Чистякова О.В., Шпаков А.О. и др. Об участии аденилатциклазного сигнального механизма в расслабляющем действии релаксина и инсулина на мышцы матки и трахеи крысы и на миометрий человека // Российский физиологический журнал. – 2011. – №7. – С. 863–871.
4. Чернуха Е.А., Пучко Т.К., Васильченко О.Н. Индуцированные роды и их исход // Акуш. и гинекол. – 2008. – №5. – С. 58–60.
5. Щербаков В.И., Еремеева Л.И. Преждевременные роды и новые стратегии их коррекции: обзор литературы // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – № 3(131). – С. 38–44.
6. Chwalisz K., Buhimschi I., Garfield R.E. Role of nitric oxide in obstetrics // Prenat. Neonat. Med. – 1999. – Vol. 1. – P. 292–328.
7. Franchi A.M., Chaud M., Rettori V. et al. Role of nitric oxide in eicosanoide synthesis and uterine motility // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 1994. – Vol. 91. – P. 539–543.
8. Green L.C., Wagner D.H., Glogowski J.G. Analysis of nitrate, nitrite and nitrate in biological fluids // Anal. Biochem. – 1982. – Vol. 126, №1. – P.131–138.
9. Palejwala S., Stein D.E., Weiss G., Monia B.P. Relaxin positively regulates matrix metalloproteinase expression in human lower uterine segment fibroblasts using a tyrosine kinase signaling pathway // Endocrinology. – 2001. – Vol. 142. – P. 3405–3413.

10. Sherwood O.D. Relaxin's Physiological Roles and Other Diverse Actions // *Endocrine Reviews*. – 2004. – Vol.25, N 2. – P. 205–234.

Рецензенты:

Андреева В.О., д.м.н., главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела ФГБУ РНИИАП Минздравсоцразвития РФ, г. Ростов-на-Дону.

Ермолова Н.В., д.м.н., зав. гинекологическим отделением РНИИАП, г. Ростов-на-Дону.