

УДК 618.3+618.36+616-074+615.814

## РОЛЬ ИГЛОРЕФЛЕКСОТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Линде В. А., Друккер Н. А., Романова О. А., Кравченко Н. А., Ермолова Н. В.

*ФГБУ “Ростовский Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии” Министерства здравоохранения России, Ростов-на-Дону, Россия (344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43) [nino.82@bk.ru](mailto:nino.82@bk.ru); [ninakravchenko15@gmail.com](mailto:ninakravchenko15@gmail.com)*

Выявлена роль внутриклеточных регуляторных полипептидов в развитии плацентарной недостаточности при угрозе прерывания беременности в I триместре (активина А, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , фоллистатина). Установлено нарушение существующей метаболической взаимосвязи между изученными биорегуляторами, обеспечивающими инвазию трофобласта. Низкий уровень активина А обуславливает падение его ингибирующего влияния на ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ . Сниженное содержание фоллистатина изменяет функцию активина А. Изучен терапевтический эффект иглорефлексотерапии в профилактике плацентарной недостаточности, заключающийся в нормализации содержания в сыворотке крови эндотелиального фактора роста А (СЭФР А) и вазоактивных компонентов – одних из основных показателей метаболической полноценности плаценты. Выявленный физиологический уровень эндотелиальных факторов после иглорефлексотерапии является показателем улучшения гемодинамики и кислородного баланса, что является также объективным критерием данного метода в профилактике плацентарной недостаточности, формирующейся в I триместре беременности.

Ключевые слова: иглорефлексотерапия, угроза прерывания беременности, регуляторные пептиды и ангиогенные соединения.

## THE ROLE OF ACUPUNCTURE IN THE PROPHYLAXIS OF PLACENTAL FAILURE

Linde V. A., Drukker N. A., Romanova O. A., Kravchenko N. A., Ermolova N. V.

*Federal State Government-Financed Organization “Rostov Research Institute of obstetrics and pediatrics” of the Ministry of Health of the Russian Federation, the city of Rostov-on-Don, Russia (344012, Rostov-on-Don, st. Mechnikov, 43) ) [nino.82@bk.ru](mailto:nino.82@bk.ru); [ninakravchenko15@gmail.com](mailto:ninakravchenko15@gmail.com)*

The role of intracellular regulatory polypeptides (activin-A, TNF-alpha, IL-1 $\beta$ , follistatin) in the development of placental failure in case of the menace of pregnancy termination on the first trimester was detected. The abnormality of the existing metabolic correlation between the examined bioregulators that provide the trophoblast invasion, was studied. The low level of Activin-A causes the decline of its inhibitory effect on TNF-alpha and IL-1 $\beta$ . The lowered content of Follistatin changes the function of Activin-A. The therapeutic effect of acupuncture in the prophylaxis of placental failure was studied. The therapeutic effect consists in the normalization of the content of endothelial factor of growth A (VEFG A) and in the normalization vasoactive components content in the blood serum, that is one of the principal indices of the placenta metabolic adequacy. The detected physiological level of endothelial factors after acupuncture is an indicator of haemodynamics and oxygen balance improvement that is at the same time an objective criteria of the effectiveness of this method in prophylaxis of placental failure developing in the first trimester of pregnancy.

Keys words: acupuncture, menace of pregnancy termination, regulatory polypeptides, angiogenic conjugations.

Специфичность и уникальность функций плаценты обусловлена многообразием её биологического значения. Метаболическая и функциональная полноценность плаценты в значительной степени определяет взаимоотношения между организмом матери и плода на всём протяжении его внутриутробного развития. Возникновение нарушений в течение перинатального периода зачастую обусловлено развитием плацентарной недостаточности, которая представляет собой одну из важнейших проблем акушерства, пери- и неонатологии. Именно с патологией плаценты непосредственно связаны около 20 % случаев перинатальной смертности [4]. Причём последствия функционально-метаболических повреждений в плаценте чаще всего имеют место у женщин с угрозой прерывания беременности [2]. При этом

многие вопросы молекулярных механизмов, участвующих в формировании плацентарной недостаточности, ещё далеки от разрешения. Отсутствие достаточных знаний в области патохимии плаценты тормозит разработку рациональных и научно-обоснованных лечебных мероприятий, направленных на предупреждение данной патологии, что будет способствовать снижению нарушений внутриутробного развития плода.

**Целью** данного исследования явилось изучение регуляторных полипептидов в формировании плацентарной недостаточности и роли иглорефлексотерапии в её профилактике.

#### **Материалы и методы исследования**

Под наблюдением находилось 117 женщин со сроком беременности 8–12 недель. Из данных пациенток 65 были с диагностированной плацентарной недостаточностью и проходили лечение в отделении патологии беременных при ФГБУ «РНИИАП» по поводу угрозы прерывания беременности в I триместре. Из них 31 пролечены с применением иглорефлексотерапии – I группа.

Диагноз плацентарной недостаточности поставлен на основании комплексного клинико-лабораторного обследования, включающего гормональное, ультразвуковое, доплерометрическое исследования.

Воздействие на биологически активные точки производили по алгоритму концепции у-син [3]. Для выбора меридианов мы использовали метод термопунктурного аппарата «Рефлексомастер» – определили «асимметрию» меридианов, меридианы с максимальной и минимальной активностью [1].

В контрольную группу включены 52 женщины с физиологическим течением беременности в те же гестационные сроки (II группа). Средний возраст женщин в контрольной группе составил  $24,86 \pm 5,17$ , во второй –  $24,12 \pm 5,07$ . 8 пациенток (15,38 %) были первобеременными, 44 (84,62 %) – повторобеременными. В основной группе пациенток 37 (57 %) были первобеременными, 28 (43 %) – повторобеременными, у 41 (63 %) женщины I группы преобладали заболевания мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит и гестационный пиелонефрит). В контрольной группе пациенток эти заболевания отсутствовали. Конкретизируя клинические данные, нами отмечено, что в группе женщин, пролеченных с применением иглорефлексотерапии, 21 (67,8 %) были первобеременными и 10 (32,2 %) – повторобеременными. У этих женщин аналогичные воспалительные заболевания отмечены у 27 (87 %).

Материалом для исследования служила сыворотка крови, взятой у пациенток в I триместре беременности (8–12 недель); у женщин, пролеченных с применением иглорефлексотерапии до проведения сеансов иглорефлексотерапии и после окончания курса лечения (10 сеансов). Содержание активина А в сыворотке крови определяли методом иммунофермент-

ного анализа наборами фирмы DSL System (USA), интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и ФНО- $\alpha$ , эндотелина-1 – наборами фирмы Biosource International INS (USA). Эндогенное содержание метаболитов оксида азота (NO $_2^-$ , NO $_3^-$ ), обозначаемые NOx, определяли с помощью классической реакции Грисса. Об активности NO-синтазы судили по увеличению продукции NO, используя в качестве субстрата L-аргинин и НАДФН.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием лицензионного пакета программ Statistica (фирма StatSoft, Inc). Однородность дисперсий проверяли по критерию Фишера. Для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми показателями использовали критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна – Уитни. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Полученные результаты исследования представлены в таблицах 1,2. Как следует из таблицы 1, в сыворотке крови пациенток с угрозой прерывания беременности уровень ИЛ-1 $\beta$  был выше в 3 раза относительно физиологических данных и составил 20,75 пкг/мл против 7,72 пкг/мл в контрольной группе. Известно, что начальный период после оплодотворения характеризуется временной воспалительной реакцией со стороны эндометрия [5]. Эту функцию выполняет ИЛ-1 $\beta$ , связывание которого с рецепторами маточного эндометрия – необходимый шаг в имплантации. В этот период осуществляется стимуляция активности матричных цинкзависимых металлопротеиназ, лизирующих избирательно определённые макромолекулы в составе базальной мембраны и экстрацеллюлярного матрикса эндометрия, способствуя инвазии эмбриона [8]. Для характеристики метаболических особенностей при формировании хориона мы изучали наряду с ИЛ-1 $\beta$  содержание в сыворотке крови клеточных биорегуляторов (ФНО- $\alpha$ , активина А и фоллистатина). Интерес к данным соединениям обусловлен их важной ролью в процессах гестации на самых ранних её этапах.

Таблица 1

### Содержание внутриклеточных биорегуляторов в сыворотке крови женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре

Показатели	Физиологическая беременность	Угроза прерывания беременности
Фоллистатин (нг/мл)	1,65 $\pm$ 0,3	1,02 $\pm$ 0,7*
Активин А (нг/мл)	1,32 $\pm$ 0,22	1,05 $\pm$ 0,06*
ИЛ-1 $\beta$ (пкг/мл)	7,72 $\pm$ 1,23	20,75 $\pm$ 2,12*
ФНО- $\alpha$ (нг/мл)	27,00 $\pm$ 2,13	75,80 $\pm$ 3,21*

\* - достоверные отличия от физиологических данных

Изучение ФНО- $\alpha$  показало повышение его содержания в 3 раза и составило 75,00 пкг/мл при 27,00 пкг/мл у беременных контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Наряду с другими факторами роста, ФНО- $\alpha$  принимает участие в регуляции процессов инвазии трофобласта и мезенхимального ангиогенеза, а также в трансформации спиральных артерий [7]. Такое значимое повышение ФНО- $\alpha$  отмечено в случае угрозы прерывания беременности в I триместре на фоне отслойки ворсистой хориона [6]. Что касается активина А, то его уровень был ниже контрольной величины в 1,26 раза. Выявленное изменение в содержании данного внутриклеточного регулятора, очевидно, будет играть негативную роль в инвазии трофобласта, так как одна из главных его функций в этом процессе – модуляция эндотелиальных клеток и одновременное участие в децидуализации в раннем эмбриональном периоде [10]. При этом снижается также его ингибирующее влияние на активность ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , поскольку между данными полипептидами существует метаболическая взаимосвязь [10]. В то же время биологическая деятельность активина А регулируется фоллистатином – последний связывает его и обеспечивает транспорт. У наблюдаемых пациенток с угрозой прерывания беременности уровень фоллистатина соответствовал 1,02 нг/мл, что более чем в 1,5 раза ниже данных в контрольной группе (1,65 нг/мл;  $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о нарушении регуляции фоллистатином функции активина А.

Выявленные на ранних стадиях гестации изменения в продукции внутриклеточных регуляторных полипептидов у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре, надо полагать, играют важную роль в нарушении инвазии эмбриона, а также хориона с последующим развитием плацентарной недостаточности. На основании полученных данных нами установлен возможный механизм формирования плацентарной недостаточности. Проведена оценка влияния иглорефлексотерапии на баланс вазоактивных веществ в плаценте, для чего изучена продукция ангиогенных факторов роста и эндотелиальных факторов, характеризующих степень восстановления в плаценте метаболических процессов.

Принимая во внимание преимущественное участие в период гестации субкортикальных образований головного мозга (гипоталамуса, гипофиза и других образований) в интегративной системе вегето-эндокринной регуляции специфических функций, что позволяет обеспечивать рефлекторный механизм её реализации. Это даёт основание использовать для целей нормализации данных функций методы рефлекторной терапии как патогенетически обоснованные [3]. При этом важным является то, что иглорефлексотерапия с учетом её действия может оказывать непосредственное влияние на секрецию активина А и фоллистатина из гипофиза, где данные полипептиды продуцируются [9].

Известно, что иглорефлексотерапия играет важную роль в нормализации процессов регуляции в нервной системе и опосредованно через неё обеспечивает восстановление го-

меостаза всего организма [1] и, прежде всего, факторов, определяющих ангиогенез и тонус сосудов, что лежит в основе функциональной полноценности плаценты.

Из полученных данных следует (таблица 2), что у пациенток с угрозой прерывания беременности до иглорефлексотерапии имели место изменения в содержании СЭФР А, эндотелина-1, в то время как уровень метаболитов оксида азота (NOx) и активность NO-синтазы соответствовали контрольным данным. Что касается этих показателей после проведенного лечения с помощью иглорефлексотерапии, то выявлено значительное снижение содержания СЭФР А, достигающее почти трехкратного уровня, а эндотелина-1 – в 3,36 раза.

Данная терапия обеспечивает, прежде всего, снижение содержания СЭФР А по сравнению с его показателями при угрозе прерывания беременности до проведения иглорефлексотерапии. В результате метаболической ситуации падает активация эндотелинпревращающегося фермента (ЭПФ), контролируемого СЭФР А, что замедляет реакцию синтеза ЭТ-1. Последнее свидетельствует о том, что взаимообусловленные уровни ЭТ-1 и СЭФР А, обеспечивающих формирование кровеносных сосудов в ранней плаценте, и в случае применения иглорефлексотерапии происходит восстановление процессов ангио- и васкулогенеза. Подтверждением этого процесса служат параметры эндотелиальных факторов. Достоверно увеличивается продукция NO, вследствие повышения активности NO-синтазы, кислородзависимого фермента.

Таблица 2

**Содержание СЭФР А, эндотелина-1, NO и активность NO-синтазы в сыворотке крови при физиологической беременности и угрозе ее прерывания в I триместре**

Показатель	Течение беременности		
	Физиологическая беременность	Угроза прерывания беременности (до лечения)	Угроза прерывания беременности (после лечения)
СЭФР А (пкг/мл)	9,05±0,66	17,6±0,91*	10,2±0,59♦
Эндотелина-1 (пкг/мл)	1,14±0,28	4,3±0,52*	1,20±0,30♦
NOx (мкмоль/л)	23,82±0,52	22,9±0,40	27,9±0,60♦
NO-синтазы (мкмоль/л)	30,9±0,53	21,3±0,49	31,0±0,39♦
NOx/ЭТ-1	21,0	5,3	23,2

\* – достоверные отличия от показателей при физиологическом течении беременности.

♦ – достоверные отличия от показателей до лечения.

Обнаруженные изменения содержания СЭФР А и вазоактивных соединений в сыворотке крови женщин с угрозой прерывания беременности свидетельствует о том, что разви-

тие плаценты происходит в условиях нарушения формирования ее сосудистой системы и снижения гемодинамики. В то же время после иглорефлексотерапии происходит сдвиг баланса вазотоников в сторону повышения вазодилатора NO (коэффициент NO/ЭТ-1 равен 23,2 после лечения, против 5,3 до лечения; при физиологической беременности – 21) и способствует поддержанию плодово-плацентарной гемодинамики за счет уменьшения спазма сосудов и усиления кровотока в процессе проводимого лечения.

Поскольку лечение этой патологии представляет определенную сложность, вследствие того, что в большинстве случаев не удается точно установить этиологические факторы, препятствующие физиологическому течению гестации, то последнее обуславливает комплексное лечение угрозы прерывания беременности. Однако воздействие большого количества фармакологических препаратов на плод нежелательно, что обычно приводит к неблагоприятным условиям, в которых развивается плод.

### **Выводы**

Резюмируя полученные нами данные, можно заключить, что дисбаланс указанных регуляторных полипептидов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , активина А, фоллистатина) приводит к изменению их взаимодействия, приводящего к нарушению имплантации эмбриона, отклонению развития и роста капилляров во время инвазии трофобласта, изменению формирования элементов плодного яйца, что является одним из механизмов развития плацентарной недостаточности у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре.

Если изменение продукции изученных внутриклеточных биорегуляторов обуславливает формирование плацентарной недостаточности, то нормализация содержания ангиогенных факторов и вазоактивных компонентов – основных показателей функциональной полноценности плаценты, свидетельствует о восстановлении васкуло- и ангиогенеза при применении иглорефлексотерапии, что подтверждает значение последней в профилактике данной патологии.

### **Список литературы**

1. Линде В. А. Чжень-цзю терапия в акушерстве и гинекологии. – СПб.: Гиппократ, 2004. – 176 с.
2. Орлов В. И., Авруцкая В. В. Перинатальные аспекты здоровья нации // Материалы I регионального и научного форума «Мать и дитя». – Казань, 2007. – С.116-117.
3. Пишель Я. В., Шакиро М. И., Шакиро И. И. Анатомо-клинический атлас рефлексотерапии. – М.: Медицина, 1991. – 22 с.

4. Погорелова Т. Н., Линде В. А., Крукиер И. И., Гунько В. О., Друккер Н. А. Молекулярные механизмы регуляции метаболических процессов в плаценте при физиологически протекающей и осложненной беременности. – СПб: Гиппократ, 2012. – 302с.
5. Скунь Л. М. Иммунологические взаимоотношения в системе «мать-плацента-плод» // Новости прикладной иммунологии и аллергологии. – 2003. – № 7. – С.1–4.
6. Тетруашвили Н. К., Сухих Г. Т. Роль цитокинов в невынашивании беременности // Материалы V российского научного форума «Мать и дитя» (Москва 11–14 октября 2005). – М., 2005. – С. 231-232.
7. Ashton S. V., Whitley G. S., Dash P. R. Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extrav: elons trophoblasts through Fas/Fast interaebions // Arterioseler. Thromb.Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25. – P.102-108.
8. Das C. K. Cell cycle regulatory control for uterine stromal cell deciduali zabion in implantasion // Reproduction. – 2009. – Vol.137. – P. 889-899.
9. Eldar-Geva, Nahir B., Healy D. L. Концентрация фоллистатина и активина А у женщин с нормальной и повышенной массой тела и СПКЯ // Проблемы репродукции. – 2001. – С.73-76.
10. Jones R. L., Salamonsen L. A. et al. Potentoal roles for endometrial inhibins, activins and follistatin during humen embrio implantation and early pregnancy // Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 13N4. – P. 144 - 150.

**Рецензенты:**

Андреева Вера Олеговна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела ФГБУ «РНИИАП» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону.

Каушанская Людмила Владимировна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.