

/ T.Bertorini, P.Narayanawami, H.Rashed // The neurologist. – 2004. – V.10. – P. 327-337.

11. Charcot-Marie-Tooth Disease in Cyprus: Epidemiological, Clinical and Genetic Characteristics / P.Nicolaou [et al.] // Neuroepidemiology. – 2010. – V.35. – P. 171-177.

12. Charcot-Marie-Tooth Disease Sybtypes and Genetic Testing Strategies / A.S.D.Saporta [et al.] // Ann. Neurol. – 2011. – V.69. – P. 22-33.

13. Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1B is associated with mutations of the myelin P0 gene / K.Hayasaka [et al.] // Nat. Genet. – 1993. – V.5. – P.31-34.

14. Charcot-Marie-Tooth disease type 2A caused by mutation in a microtubule motor

KIF1Bbeta / C.Zhao [et al.] // Cell. – 2001. – V.105, №5. – P. 587-597.

15. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A / J.R.Lupski [et al.] // Cell. – 1991. – V. 66. – P. 219-232.

16. Early onset severe and late-onset mild Charcot-Marie-Tooth disease with mitofusin 2 (MFN2) mutations / K.W.Chung [et al.] // Brain. – 2006. – V.129. – P.2103-2118.

17. Epidemiology of Charcot-Marie-Tooth Disease in the Population of Belgrade, Serbia / J.Mladenovic [et al.] // Neuroepidemiology. – 2011. – V.36. – P. 177-182.

18. Genetics of Charcot-Marie-Tooth disease type 4A: mutations, inheritance, phenotypic

variability, and founder effect / R.Claramunt [et al.] // J Med Genet. – 2005. – V.42. – P.358-365.

19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

20. Mutation of putative protein degradation gene LITAF/SIMPLE in Charcot-Marie-Tooth disease 1C / V.A.Street [et al.] // Neurology. – 2003. – V.60. – P.22-26.

21. Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene is associated with hereditary myelinopathies / L.E.Warner [et al.] // Nat. Genet. – 1998. – V.18. – P.382-384.

22. Pareyson D. Clinical and Electrophysiological Aspects of Charcot-Marie-Tooth Disease / D.Pareyson, V.Scaioli, M.Laura // NeuroMolecular Medicine. – 2006. – V.8. – P. 3-22.

И.В. Жуковец

СИНТЕЗ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ (обзор литературы)

УДК 618/2 – 08 (615.357)

В статье представлены современные данные о синтезе стероидных гормонов во время беременности. Особое внимание уделено кортизолу, так как он является ключевым гормоном при осуществлении реакций, обеспечивающих гомеостаз. Показаны современные и информативные методы диагностики уровня гормонов у новорожденных.

Ключевые слова: гормоны, беременность, кортизол, пуповинная кровь.

The article presents current data on the synthesis of steroid hormones during pregnancy. Particular attention is paid to cortisol, since it is a key hormone in the implementation of responses to ensure homeostasis. Showing modern and informative methods of diagnosis of hormone levels in newborns.

Keyword: hormones, pregnancy, cortisol, umbilical cord blood.

Гормональная регуляция гестационного процесса осуществляется единой функциональной системой мать-плацента-плод. Эндокринная функция каждого звена этой системы самостоятельна и в то же время находится в тесной взаимосвязи друг с другом [7, 8, 16]. Совершенно ясно, что малейший сбой какого-либо этапа будет сказываться на всем процессе в целом.

При физиологически протекающей беременности происходит перестройка всего организма матери, особенно функциональной активности желез внутренней секреции. Происходит повышение уровня тестостерона, кортизола, эстрадиола, прогестерона [6, 8, 11, 14]. В I, II и III триместрах беременности происходит постепенное снижение концентрации фолликулостимулирующего гормона. Отмечено увеличение перед родами продукции глюкокортикоидов, за счет работы надпочечников плода. Повышение катехоламинов и тиреоидных гормонов в третьем триместре стимулирует липолиз в жировой ткани, это обеспечивает энергию, необходимую для дыхания и движения мышц плода [4, 15].

Начиная с 12-14 недели беременности, плацента выполняет гормо-

нальные возможности гипофиза, яичников, надпочечников и ряда других желез внутренней секреции [4, 7, 8, 12]. Она поддерживает адаптационно-приспособительные реакции беременной, способствует выработке хорионического гонадотропина, плацентарного лактогена и пролактина. Под влиянием плаценты осуществляется превращение андрогенов в эстрогены, происходит синтез прогестерона. Плацента становится источником тропных гормонов. В цитоплазме хориального симпласта на 24-40 неделе беременности обнаруживаются глюкокортикоидные рецепторы [3, 5, 14]. Активность их определяется кортизолом матери, а в родах кортизолом вырабатываемым надпочечниками плода. При изменении концентрации половых гормонов нарушается маточно-плацентарный кровоток, происходят морфофункциональные изменения плаценты, что ведет к истощению гормональной функции фетоплацентарного комплекса, развитию фетоплацентарной недостаточности, гестоза и патологии плода [11].

Процесс образования стероидных гормонов в системе мать-плацента-плод очень сложен и начинается с первого триместра беременности из предшественников холестерина. По данным академика Луценко М.Т. непосредственно с 7 недели беременности в плаценте определяются предшествен-

ники холестерина: мевалоновая кислота, сквален, 7-дегидрохолестерин [4]. Это свидетельствует о наличии уже на ранних этапах развития в плаценте системы, обеспечивающей синтез холестерина. В результате снижения количества субстрата на этапах образования холестерина прогнозируемо будет и уменьшение конечного продукта биосинтеза, непосредственно самого стероида [3, 4, 16].

Первая стадия превращения холестерина в гормоны является общей для всех стероидных молекул. В результате образуется вещество, называемое прегненолон - ключевой промежуточный продукт синтеза стероидных гормонов [3, 5]. Эта стадия контролируется кортикотропином, ангиотензином, серотонином и ионами кальция. Осуществление ее происходит в митохондриях. Активность митохондриального десмолазного комплекса определяют два основных механизма: синтез специфического белка и отрицательная обратная регуляция холестерина. После стадии прегненолона возможно расхождение биосинтетических процессов по нескольким направлениям [14]. Прегненолон в свою очередь превращается в прогестерон. В дальнейшем, если прогестерон подвергается гидроксигированию, то образуется кортизол [1, 7].

В основе биологической активности стероидов лежит строгая комплемен-

тарность структуры стероидов и ферментов [12]. Малейшие отклонения в конформации стероидных гормонов, вызываемые экзогенными факторами, будут приводить к снижению или утрате способности их связывания с другими агентами, что не может, не отразится на процессах синтеза гормонов из холестерина [3].

С момента наступления беременности основным местом формирования прогестерона и эстрогенов становится желтое тело беременности с подключением мощного провизорного органа – плаценты [8,10]. В процессе синтеза эстрогенов, промежуточным соединением являются андрогены, в том числе дегидроэпиандростерон. Дегидроэпиандростерон обнаруживается в ворсинчатом хорионе уже с начала второго месяца беременности. Последний, плацентой превращается в андростендион и основная масса ароматизируется в эстрон и эстрадиол. Синтез плацентарных эстрогенов осуществляется вне регулирующего внимания гипофиза и гипоталамуса матери и является прямым показателем функции плаценты и косвенным – состояния плода [4, 10, 15]. Однако, в ряде исследований установлена прямая зависимость между степенью снижения эстриола и степенью тяжести ребенка при рождении. Снижение концентрации более чем на 50% является показателем угрожающего состояния плода.

Важным гормоном фетоплацентарного комплекса является кортизол [2, 3, 12, 15]. Рекомендаций по контролю уровня кортизола во время беременности в современной литературе отсутствуют. Кортизол, согласно теории Г. Селье, является ключевым гормоном при осуществлении реакций, обеспечивающих гомеостаз [16]. Кортизол – основной представитель группы глюкокортикоидов, которые напрямую или опосредованно регулируют все физиологические и биохимические процессы. Кортизол считается самым активным стероидным гормоном и обладает мощным многосторонним воздействием на ряд процессов метаболизма: активирует глюконеогенез и глюконеогенез, стимулирует липолиз и увеличивает количество свободных жирных кислот, активирует обмен белков и увеличивает пул свободных аминокислот [3, 5, 15]. Во время беременности кортизол является гормоном фетоплацентарного комплекса, биосинтез происходит с участием плаценты, печени и надпочечников плода. В плаценте происходит начальный этап его образования из холестерина под действие

фермента, отщепляющего боковую цепь молекулы холестерина – цитохром P450scс. Стадии энзимации цитохрома P450c17 и цитохрома P450c21 происходят в органах плода, в связи с отсутствием их активности в плаценте [5, 14, 17]. Особенность синтеза гормонов в плаценте – в его регуляции не принимают участия те соединения, которые действуют в других стероидных органах [3, 4].

Во время беременности отмечается увеличение количества кортизола, что является физиологичным для периода беременности, обусловлено повышением содержания транскортина [2, 13]. Такой уровень глюкокортикоида необходим для удовлетворения возросших метаболических потребностей организма беременной путем активации углеводного синтеза и липолиза. Кортизол контролирует транспорт глюкозы через плаценту. Кроме того гормон имеет значение для формирования ферментативных систем печени, эпителия тонкого кишечника, клеток легких плода [3, 4, 15].

Относительно недавно было установлено, что физиологически протекающая беременность характеризуется балансом положительных и отрицательных сторон действия глюкокортикоида. К первым относится активация продукции хорионического гонадотропина, супрессивное действие на клеточный и гуморальный иммунитет, стимуляция роста и инвазия трофобласта, ко вторым – ограничение работы цитокин-простагландиновой системы сигнализации, ингибирование роста плаценты и зародыша вследствие активации ингибитора -1, а также индукции апоптоза. [1, 3, 12]. То есть, для поддержания гомеостаза беременности необходимо адекватное содержание кортизола. Снижение количества кортизола может привести к гестозу, гипогликемии, гиперплазии надпочечников плода, а увеличение – способно вызвать целый ряд патологий беременности и плода [1, 11, 17]. Особенно внушает опасение увеличение концентрации кортизола непосредственно в самой плаценте. В последние годы целым рядом зарубежных ученых установлено, что повышение количества кортизола, проникающее через плаценту, способно вызвать ряд заболеваний, которые могут проявиться в детском и подростковом возрасте [12, 15,16].

Также получены данные о важной роли глюкокортикоидов в эмбриональном программировании системных заболеваний, развивающихся во взрослом возрасте. Воздействия высоких

концентраций глюкокортикоидов во время беременности может замедлять рост и развитие плода и перенастраивать состояние функциональной системы гипоканп – гипоталамус – гипофиз – надпочечники. Значительный уровень глюкокортикоида в крови способствует изменению числа стероидных рецепторов в вышеупомянутой системе [3, 13, 14]. Следствием данной патологии, будет более высокая, чем в норме, секреция глюкокортикоидов в ответ на любое стрессорное воздействие, что приведет к изменению активности других функциональных систем, среди которых, соотношение гормон роста / инсулин-зависимый фактор роста, ренин-ангиотензиновая система [15]. Нарушается структура печени, в которой снижается активность глюкокиназы, а также поджелудочной железы плода, где происходит замещение ее клетками, характерными для взрослого организма и так далее. В конечном итоге эти нарушения будут приводить к патологии во взрослом возрасте [11, 13].

Воздействие повышенных концентраций глюкокортикоидов в пренатальном периоде приводит к угнетению пролиферации нейронов гипоталамуса. Нарушение развития гипоталампа приводит к гиперактивности системы гипоканп – гипоталамус – гипофиз – надпочечники. Регистрируются изменения в других структурах головного мозга плода (ствол головного мозга, гипоталамус) [8, 12].

Уровень кортизола регулируется ДГЭАС. Падение последнего является дополнительным фактором для увеличения содержания кортизола, за счет ослабления процесса превращения в неактивные формы [2, 3].

Также повышению уровня кортизола в крови может способствовать и снижение фермента 11 β - гидроксистероиддегидрогеназы II типа. При физиологическом течении беременности этот фермент превращает 95% кортизола в неактивный [13, 17]. Этот фермент считается очень подверженным воздействию внешней среды. При воздействии экзогенных факторов ряд исследователей отмечают снижение интенсивности гистохимической реакции на 11 β – гидроксистероиддегидрогеназу II типа, на фоне высокого содержания кортизола во время беременности [5, 13, 17]. Это приведет к нарушению углеводного, жирового обменов, снижению устойчивости к инфекционным заболеваниям.

О содержании уровня гормонов и их влияние на состояние плода и новорожденного более достоверно может

сказать сыворотка пуповинной крови. В последние годы в данном направлении начата работа. Изучается тиреотропно-тиреоидная система у новорожденных от матерей с гипоталамическим синдромом [10,11]. Авторы отмечают нестабильность формирования последней и негативное влияние основного заболевания матери. Проводилась оценка плацентарной недостаточности различного генеза по морфофункциональным показателям, включая кортизол пуповинной крови у новорожденных [9]. Несмотря на ряд исследований единого мнения относительно интерпретации полученных результатов нет, возможно, это связано с малым количеством исследований либо изучением показателей независимо от причины заболевания. Исследование гормонов передней доли гипофиза и кортизола в пуповинной крови у новорожденных мы считаем перспективным направлением для прогнозирования нарушений не только в период новорожденности, но и в перинатальном периоде.

Литература

1. Авдеева М.А. Особенности нейрогуморальной регуляции системы кровообращения при физиологической беременности / М.А. Авдеева, Л.В. Щеглова // Акушерство и гинекология. – 2007. – №4. – С. 3-4.
2. Авдеева М. Features of neuro-humoral regulation of the cardiovascular system in physiological pregnancy / Avdeeva M., Shcheglova L.V. // Obstetrics and Gynecology. – 2007. – № 4. – P. 3-4
3. Андриевская И.А. Состояние процессов стероидогенеза в системе мать-плацента-плод при обострении герпесной инфекции / Андриевская И.А. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2004. – Вып.17. – С. 65-68.
4. Андриевская И.А. State processes of steroidogenesis in the mother-placenta fetus with acute herpes infection / I.A. Andrievskaya // Bulletin of physiology and pathology of respiration. – 2004. – Issue 17. – S. 65-68.

5. Довжикова И.В. Кортизол при беременности / И.В. Довжикова // Бюллетень ВШНЦ. – 2010. – №6, ч.1. – С. 226-230.
6. Dvzhikova IV Cortisol in pregnancy / IV Dvzhikova // Bulletin VSNTS. – 2010. – № 6 (Part 1). – S. 226-230.
7. Луценко М.Т. Фетоплацентарная система при обострении герпес-вирусной инфекции во время беременности / М.Т. Луценко, И.А. Андриевская, И.В. Довжикова, А.С.Соловьева. – Новосибирск–Благовещенск, 2010. – 245 с.
8. Lutsenko M.T. Fetoplacental system during exacerbation of herpes viral infection during pregnancy / M.T. Lutsenko, I.A. Andrievskaya, I.V. Dvzhikova, A. Solovieva. – Novosibirsk – Blagoveshchensk, 2010. – 245s.
9. Луценко М.Т. Динамика активности кортизола в периферической крови беременных, перенесших герпес-вирусную инфекцию / М.Т. Луценко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – Вып.38. – С. 51-54.
10. Lutsenko M.T. Dynamics of cortisol activity in peripheral blood of pregnant women who have had herpes-viral infection / M.T. Lutsenko // Bulletin of the physiology and pathology of respiration. – 2010. – Issue 38. – S. 51-54.
11. Рец Ю.В. Прогностическое значение регуляторных и адаптационных процессов в системе мать-плацента-плод в исходе беременности и родов / Ю.В. Рец // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т.7, №2. – С. 18-24.
12. Retz Y. Prognostic significance of the regulatory and adaptive processes in the mother-placenta-fetus outcome in pregnancy and childbirth / U.V. Retz // Questions gynecology, obstetrics and perinatology. – 2008. – Vol.7, № 2. – S. 18-24.
13. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В.М. Сидельникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 352 с.
14. Sidelnikova V.M. Endocrinology of pregnancy in normal and pathological conditions / V.M. Sidelnikova. – Moscow: MEDpress-inform, 2007. – 352.
15. Сидорова И.С. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. – М.: Медицинское информ. агентство, 2005. – 296 с.
16. Sidorova I.S. Clinical and diagnostic aspects of fetoplacental insufficiency / I.S. Sidorova, I.O. Makarov. – M.: Medical Information Agency, 2005. – 296.
17. Стрижаков А.Н. Состояние эндокринной системы плода при неосложненной беременности и плацентарной недостаточности различной степени тяжести / А.Н. Стрижаков //

Материалы XI Всероссийский. науч. форума «Мать и дитя». – М., 2009. – С. 93-94.

Strizhakov AN The state of the endocrine system of the fetus in uncomplicated pregnancies and placental insufficiency of varying severity / AN Strizhakov // Proceedings of XI All-Russian Scientific Forum «Mother and Child». – Moscow, 2009. – S. 93-94

10. Филькина Е.В. Биохимические показатели плацентарно-пуповинной крови, характеризующие эндотелиальную дисфункцию у женщин с гестозом / Е.В. Филькина, С.Б. Назаров, Л.В. Посисеева // Сборник материалов I Дальневосточ. симпозиума «Проблемы перинатальной медицины». – Хабаровск, 2009. – С. 229-233.

Filkina E. Biochemical parameters of placental cord blood, which characterize endothelial dysfunction in women with preeclampsia / EV Filkina, SB Nazarov, LV Posiseeva // Proceedings of the Far East I Symposium «Problems of perinatal medicine». – Khabarovsk, 2009. – S. 229-233.

11. Шалина Р.И. Прогнозирование гестоза в первом триместре беременности: миф или реальность? / Р.И. Шалина, О.В. Коновалова, Т.О. Норматович, Е.В.Лебедев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т.9, №4. – С. 82-87.

Shalina RI Predicting preeclampsia in the first trimester of pregnancy: myth or reality? / RI Shalina, O. Konovalova, TS Normatovich, EV Lebedev // Problems of gynecology, obstetrics and perinatology. – 2010. – V.9, № 4. – S. 82-87.

12. Dodic M. Programming effects of short prenatal exposure to cortisol / M. Dodic, V.Hantzis, J. Duncan, S. Rees // The Faseb Journal.-2002.-Vol.16, №9.-P.1017-1026.

13. Li Zhao-feng Imprinting of excess effect of glucocorticoids in prenatal period on 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type I expression by liver of adult rats / Li Zhao-feng, Qu Xian-cheng, Wang Shun-lun, Sun G. // Acad. J. Second Mil. Med. Univ.-2005.-Vol.26, №1.-P.61-64.

14. Michael A.E. Potential significance of physiological and pharmacological glucocorticoids in early pregnancy/ A.E. Michael, A.T. Papageorghiou // Human Reproduction Update.-2008.-Vol.14, N5.-P.497-517.

15. Moritz K.M. Maternal glucocorticoid treatment programs alterations in the Renin-Angiotensin system of the Ovin Fetal / K.M. Kidney Moritz, K.Johnson, R..Douglas-Denton // Endocrinology.-2002.-Vol.43, №11.-P.4455-4463.

16. Seckl J.R. Glucocorticoids and Fetal Programming / J.R. Seckl., M.J. Nyirenda, B.R. Walker, K.E. Chapman // Biochem. Soc. Trans.-1999.-Vol. 27.-P.74-78.

17. Zhang J. Crystal structure of murine 11 β -

ФАРМАКОЛОГИЯ. ФАРМАЦИЯ

П.А. Павлова, В.В. Семенова, И.А. Федоров

ПЕРСПЕКТИВЫ ВЫРАЩИВАНИЯ СОЛОДКИ УРАЛЬСКОЙ В ЯКУТИИ

УДК 663.353(571.56)

В статье приведены материалы изучения инорайонного лекарственного вида солодки уральской в условиях культуры Якутии. В интродукции у растения замедляется феноритм и онтогенетический темп развития. В целом в условиях Якутии вид проявил себя устойчивым видом, зимостойким и дающим зрелые семена. Успешно может размножаться вегетативным и семенным способом для получения лекарственного сырья.

Ключевые слова: интродукция, феноритм, инорайонный вид, онтогенез, вегетативный и генеративный периоды.

The article deals with the material on the study of an alien medicinal species – Ural licorice in the environment of Yakutia. The herb exhibits a slower phenorhythm and ontogenetic rate of development in the introduction. In general the species manifested itself as sustained, winter-hardy and producing mature seeds. It can successfully propagate itself by a vegetative way or by seeds

Keywords: introduction, phenorhythm, alien species, ontogenesis, vegetative and generative periods.

Институт биологических проблем криолитозоны СО РАН: ПАВЛОВА Полина Афанасьевна – н.с., СЕМЕНОВА Варвара Васильевна – к.б.н., н.с., vvsemenova-8@yandex.ru, ФЕДОРОВ Иннокентий Аполлонович – к.с.-х.н., с.н.с.