

УДК 577.121:577.175.632:618.36]578.825.12:616-036.65

DOI: 10.12737/article\_5c89a8000f2931.69649220

**МЕТАБОЛИТ ПРОГЕСТЕРОНА 11-ДЕОКСИКОРТИКОСТЕРОН В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ****И.В.Довжикова, И.А.Андриевская, К.К.Петрова, Н.А.Ишутина, И.Н.Гориков***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

Цель работы – изучение содержания 11-деоксикортикостерона в плаценте при беременности, осложненной обострением цитомегаловирусной инфекции. Гистохимическим методом определено содержание 11-деоксикортикостерона в 72 плацентах, в том числе в 37 случаях от женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции, у которых параллельно была диагностирована умеренная преэклампсия, и в 35 плацентах от женщин с обострением хронической цитомегаловирусной инфекции без сочетания с другими заболеваниями. Контрольную группу составили 30 плацент от матерей с хронической цитомегаловирусной инфекцией в латентной стадии. Установлено, что при обострении цитомегаловирусной инфекции в период гестации происходило повышение содержания 11-деоксикортикостерона в плацентах на 25% в сопоставлении с контрольной группой. Значительное увеличение (на 40%) содержания данного гормона в плаценте отмечалось при реактивации вирусного процесса в сопровождении преэклампсии. Мы считаем, что увеличение продукции 11-деоксикортикостерона, обладающего минералокортикотропным эффектом, в плаценте могло внести свой вклад в развитие гипертензивных расстройств при беременности, осложненной цитомегаловирусной инфекцией.

*Ключевые слова:* цитомегаловирусная инфекция, плацента, беременность, 11-деоксикортикостерон.

**SUMMARY****A METABOLITE OF PROGESTERONE 11-DEOXYCORTICOSTERONE IN PLACENTA DURING EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION****I.V.Dovzhikova, I.A.Andrievskaya, K.K.Petrova, I.N.Gorikov, N.A.Ishutina***Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The aim of the work is to study the content of 11-deoxycorticosterone in the placenta during pregnancy complicated by exacerbation of cytomegalovirus infection. Histochemical method was used to determine the content of 11-deoxycorticosterone in 72 placentas, including 37 cases from women with acute cytomegalovirus infection and simultaneously diagnosed moderate preeclampsia, and 35 placentas from women

with exacerbation of chronic cytomegalovirus infection without concomitant diseases. The control group consisted of 30 placentas from mothers with chronic cytomegalovirus infection in the latent stage. It was found out that an increase in the content of 11-deoxycorticosterone in placenta by 25% in comparison with the control group occurred during gestation with an exacerbation of cytomegalovirus infection. A significant increase (by 40%) in the content of this hormone in the placenta was noted during the reactivation of the viral process accompanied by preeclampsia. We believe that an increase in the production of 11-deoxycorticosterone with mineralocorticotropic effect in the placenta could contribute to the development of hypertensive disorders in pregnancy complicated by cytomegalovirus infection.

*Key words:* cytomegalovirus infection, placenta, pregnancy, 11-deoxycorticosterone.

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция считается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний у беременных женщин с точки зрения глобального воздействия и связана со многими неблагоприятными последствиями для здоровья во время гравидарного периода [4, 9]. Одним из самых серьезных осложнений беременности при ЦМВ инфекции являются гипертензивные расстройства [7, 8]. Они представляет опасность, как для матери, так и для плода – повышается риск преждевременных родов, отслойки плаценты, эклампсии и т.д. К их признакам относятся отечный синдром, эндотелиальная дисфункция с повышением артериального давления, причиной которых может быть изменение продукции гормонов, обладающих минералокортикотропным эффектом. Таким эффектом обладает 11-деоксикортикостерон (21-гидроксипрогестерон). Во время беременности он образуется из прогестерона в плаценте [5, 6, 11].

Цель работы – изучение содержания 11-деоксикортикостерона в плаценте при беременности, осложненной обострением ЦМВ инфекции.

**Материалы и методы исследования**

Проведено гистохимическое исследование 72 плацент. В первую группу вошли 35 плацент от женщин с обострением хронической ЦМВ инфекции, у которых параллельно была диагностирована умеренная преэклампсия в третьем триместре гестации. Во вторую группу вошли 37 плацент от женщин с обострением хронической ЦМВ инфекции без сочетания с другими заболеваниями. Клинический диагноз обострения хронической ЦМВ инфекции ставили по наличию IgM к

ЦМВ, высокоавидных IgG (индекс авидности >65%), а также ДНК ЦМВ в соскобах с буккального эпителия и слизистой оболочки шейки матки. Оценка степени тяжести преэклампсии производилась на основании клинических рекомендаций (протокола лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия», утверждённых Министерством здравоохранения Российской Федерации 07.06.2016. №15-4/10/2-3483 [1].

Контрольную группу составили 30 плацент от женщин с хронической ЦМВ инфекцией в латентной стадии.

Обследование проводили с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Министерства РФ №200н от 1 апреля 2016 года. Работа одобрена Комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД. Все женщины подписали письменное информированное согласие.

Детекцию ЦМВ, типоспецифических антител, индекса авидности выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа на спектрофотометре Stat Fax 2100 (США) с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), ДНК ЦМВ выявляли методами ПЦР в режиме реал-тайм на аппарате ДТ-96 с использованием наборов НПО «ДНК-технология» (Россия).

Активность 11-деоксикортикостерондегидрогеназы определяли гистохимическим методом на криостатных срезах свежезамороженной нефиксированной ткани плаценты [2]. Субстратом служил 2мМ раствор 11-деоксикортикостерона (Serva, Германия). Полученные гистологические препараты изучались на цифровом микроскопе (Япония), связанным с компьютером по программе Scion Image (США).

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета прикладных программ «Statistica 10.0». Предварительно была проведена проверка нормальности распределения по критериям асимметрии, эксцесса, Колмогорова-Смирнова. Ввиду нормальности распределения показателей статистическую значимость их различий в группах определяли по таблице граничных значений критерия Стьюдента при доверительном уровне 95% и числе степеней свободы  $F=n_1+n_2-2$ . Принимались во внимание  $p<0,05$ ;  $0,01$ ;  $0,001$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

Прогестерон, выполняя важную роль в период гестации, одновременно образует множество метаболитов, среди которых наше внимание привлёк предшественник альдостерона – 11-деоксикортикостерон.

Была проведена гистохимическая реакция, отражающая содержание 11-деоксикортикостерона в пла-

центе, которая хорошо выявлялась в синцитиотрофобласте ворсин (рис. 1). Активность реакции в синцитиотрофобласте плацент второй группы увеличивалась на 25% ( $p<0,05$ ) в сопоставлении с контрольной группой (рис. 2). Наиболее выраженные изменения были отмечены в материале первой группы исследования (рис. 3). Цитофотометрический показатель повышался почти на 40% ( $p<0,001$ ) по сравнению с данными контрольной группы.

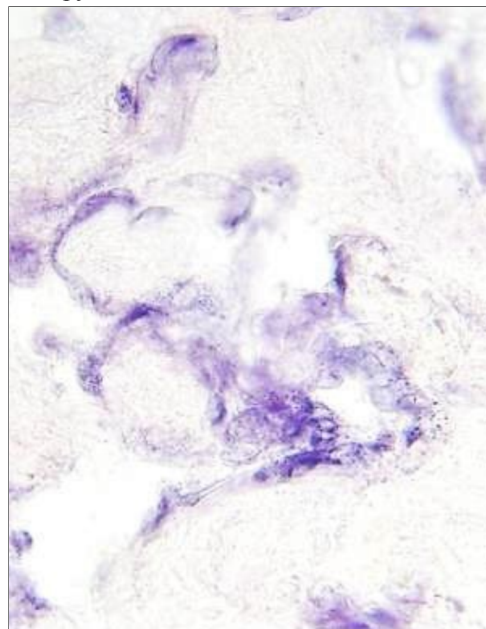


Рис. 1. Плацента. Контрольная группа. Гистохимическая реакция на 11-деоксикортикостерон интенсивная ( $31,5\pm 2,09$  усл. ед.). Увеличение:  $10\times 20$ .

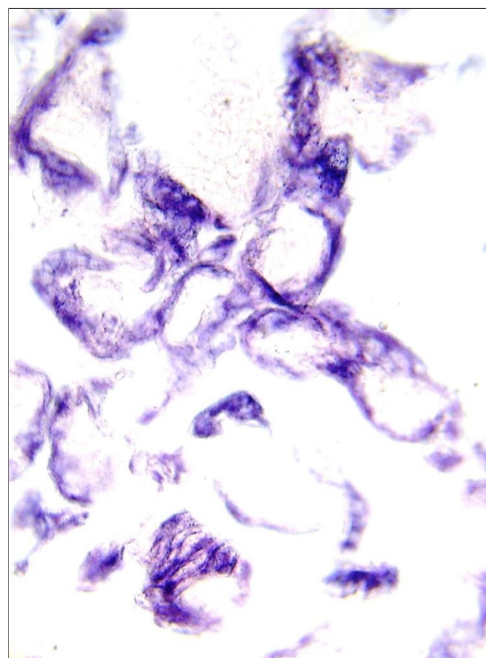


Рис. 2. Плацента. Обострение ЦМВ инфекции в во время беременности. Интенсивность гистохимической реакции на 11-деоксикортикостерон повышена ( $39,9\pm 2,77$  усл. ед.). Увеличение:  $10\times 20$ .

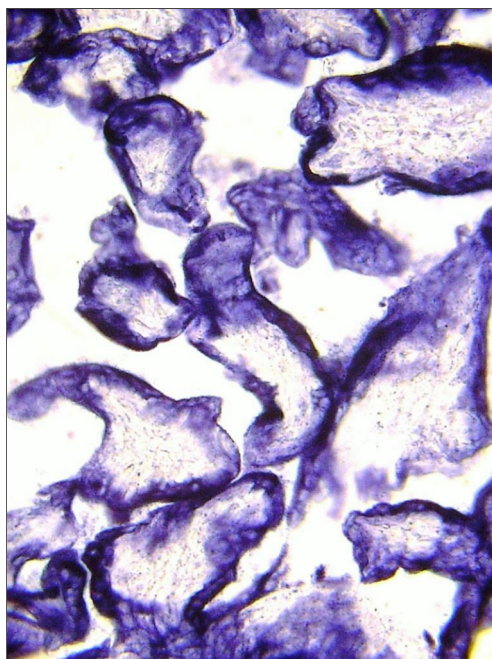


Рис. 3. Плацента. Обострение ЦМВ инфекции во время беременности в сочетании с гестозом II степени. Выраженное повышение активности гистохимической реакции на 11-деоксикортикостерон ( $52,6 \pm 1,18$  усл. ед.). Увеличение:  $10 \times 20$ .

То есть при обострении ЦМВ инфекции в период гестации происходило повышение содержания 11-деоксикортикостерона. В том случае, если реактивация вирусного процесса во время беременности сопровождалась преэклампсией, отмечалось значительное увеличение содержания данного гормона в плаценте.

Предшественник стероидов – 11-деоксикортикостерон, накапливаясь в избыточном количестве, подавляет экспрессию натрия и воды, повышает выделение калия, тем самым приводит к увеличению внутрисосудистого объема [10]. Такая ситуация будет повышать риск развития у беременных отеков, эндотелиальной дисфункции с нарушением микроциркуляции крови и появлением других симптомов гипертензивных расстройств [3].

Мы считаем, что увеличение продукции этого метаболита в плаценте могло внести свой вклад в развитие гипертензивных расстройств, в частности, преэклампсии при беременности, осложненной ЦМВ инфекцией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2016. 72 с.
2. Лойда З., Госсрау Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов. Лабораторные методы: пер. с англ. М.: Мир, 1982. 272 с.
3. Репина М.А., Бобров С. А. Значение прогестagens для акушерской практики // Журнал акушерства и женских болезней. 2013. Т.62, Вып.3. С. 65–69.
4. Berger A., Doerr H.W. Preventing vertical virus in-

fections: the role of serologic screening of pregnant women // *Med. Microbiol. Immunol.* 2018. Vol.207, №5-6. P.249–253. doi: 10.1007/s00430-018-0549-y

5. Casey M.L., Winkel C.A., Guerami A., MacDonald P.C. Mineralocorticosteroids and pregnancy: regulation of extra-adrenal deoxycorticosterone production by estrogen // *J. Steroid Biochem.* 1987. Vol.27, №4-6. P.1013–1015.

6. Corsan G.H., MacDonald P.C., Casey M.L. Origin of deoxycorticosterone sulfate (DOC-SO<sub>4</sub>) in plasma of pregnant women: pregnenolone-3,21-disulfate is a placental precursor of DOC-SO<sub>4</sub> // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1997. Vol.60, №5-6. P.331–337. doi:10.1016/S0960-0760(96)00224-5

7. Geraili Z., Riahi S.M., Khani S., Rostami A., Bayani M., Hajian-Tilaki K., Nourolohpour Shiadeh M. Cytomegalovirus infection and risk of preeclampsia: A meta-analysis of observational studies // *Caspian J. Intern. Med.* 2018. Vol.9, №3. P.211–219. doi: 10.22088/cjim.9.3.211

8. Nourolohpour Shiadeh M., Behboodi Moghadam Z., Adam I., Saber V., Bagheri M., Rostami A. Human infectious diseases and risk of preeclampsia: an updated review of the literature // *Infection.* 2017. Vol.45, №5. P.589–600. doi: 10.1007/s15010-017-1031-2

9. Pass R.F., Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention // *F1000Res.* 2018. Vol.7. P.255. doi: 10.12688/f1000research.12517.1

10. Vinson G.P. The mislabeling of deoxycorticosterone: making sense of corticosteroid structure and function // *J. Endocrinol.* 2011. Vol.211, №1. P.3–16. doi: 10.1530/JOE-11-0178

11. Winkel C.A., Milewich L., Parker C.R. Jr., Gant N.F., Simpson E.R., MacDonald P.C. Conversion of plasma progesterone to deoxycorticosterone in men, non-pregnant and pregnant women, and adrenalectomized subjects // *J. Clin. Invest.* 1980. Vol.66, №4. P.803–812.

#### REFERENCES

1. Hypertensive disorders during pregnancy, during childbirth and the postpartum period. Pre-eclampsia. Eclampsia. Clinical guidelines (treatment protocol). Moscow; 2016 (in Russian).
2. Lojda Z., Gossrau R., Schiebler T.H. Enzyme histochemistry: a laboratory manual. Moscow: Mir; 1982 (in Russian).
3. Repina M.A., Bobrov S.A. The role of progestogens in obstetrics practice *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2013; 62(3):65–69 (in Russian).
4. Berger A., Doerr H.W. Preventing vertical virus infections: the role of serologic screening of pregnant women. *Med. Microbiol. Immunol.* 2018; 207(5-6):249–253. doi: 10.1007/s00430-018-0549-y
5. Casey M.L., Winkel C.A., Guerami A., MacDonald P.C. Mineralocorticosteroids and pregnancy: regulation of extra-adrenal deoxycorticosterone production by estrogen. *J. Steroid Biochem.* 1987; 27(4-6):1013–1015.
6. Corsan G.H., MacDonald P.C., Casey M.L. Origin of deoxycorticosterone sulfate (DOC-SO<sub>4</sub>) in plasma of pregnant women: pregnenolone-3,21-disulfate is a placen-



tal precursor of DOC-SO<sub>4</sub>. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1997; 60(5-6):331–337. doi:10.1016/S0960-0760(96)00224-5

7. Geraili Z., Riahi S.M., Khani S., Rostami A., Bayani M., Hajian-Tilaki K., Nourollahpour Shiadeh M. Cytomegalovirus infection and risk of preeclampsia: A meta-analysis of observational studies. *Caspian J. Intern. Med.* 2018; 9(3):211–219. doi: 10.22088/cjim.9.3.211

8. Nourollahpour Shiadeh M., Behboodi Moghadam Z., Adam I., Saber V., Bagheri M., Rostami A. Human infectious diseases and risk of preeclampsia: an updated review of the literature. *Infection* 2017; 45(5):589–600. doi: 10.1007/s15010-017-1031-2

9. Pass R.F., Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention. *F1000Res.* 2018; 7:255. doi: 10.12688/f1000research.12517.1

10. Vinson G.P. The mislabeling of deoxycorticosterone: making sense of corticosteroid structure and function. *J. Endocrinol.* 2011; 211(1):3–16. doi: 10.1530/JOE-11-0178

11. Winkel C.A., Milewich L., Parker C.R. Jr., Gant N.F., Simpson E.R., MacDonald P.C. Conversion of plasma progesterone to deoxycorticosterone in men, non-pregnant and pregnant women, and adrenalectomized subjects. *J. Clin. Invest.* 1980; 66(4):803–812.

*Поступила 01.02.2019*

*Контактная информация*

*Инна Викторовна Довжикова*

*доктор биологических наук,*

*ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и*

*восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких,*

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,*

*675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.*

*E-mail: dov\_kova100@rambler.ru*

*Correspondence should be addressed to*

*Inna V. Dovzhikova,*

*PhD, DSc, Leading staff scientist of Laboratory of Etiopathogenesis Mechanisms and Recovery*

*Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases,*

*Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,*

*22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.*

*E-mail: dov\_kova100@rambler.ru*