

УДК 618.4-036.6-06-071/-074

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-16>

## Нейрогуморальные и биохимические маркеры затянувшегося второго периода родов

© В. Н. Калачёв<sup>1</sup>, Т. Н. Захаренкова<sup>1</sup>, А. Е. Козлов<sup>2</sup>, О. В. Осипкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси», г. Гомель, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить роль нейрогуморальных и биохимических изменений в патогенезе затянувшегося второго периода родов (ЗВПР).

**Материал и методы.** Для достижения поставленной цели обследовано 35 рожениц с затянувшимся вторым периодом родов и 45 рожениц, имевших физиологические роды. Были изучены уровни прогестерона, эстрадиола, релаксина, серотонина, холестерина, продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКАП), общая антиоксидантная емкость плазмы, продукты конечного окисления белков, а также суммарная концентрация нитрит- и нитрат-ионов (НО<sub>x</sub>) в плазме.

**Результаты.** При ЗВПР уровни эстрадиола и прогестерона были значительно выше, чем при физиологических родах ( $p_1 = 0,037$ ,  $p_2 = 0,029$ ). У рожениц, родоразрешенных оперативным путем, в отличие от имевших физиологические роды были более высокие уровни эстрадиола ( $p = 0,017$ ) и прогестерона ( $p = 0,07$ ). При ЗВПР уровень релаксина был меньше, чем при физиологических родах ( $p = 0,084$ ), особенно в случае оперативного родоразрешения ( $p = 0,041$ ), риск которого увеличивался в 4,1 раза при концентрации релаксина менее 36,4 нг/л. У пациенток с ЗВПР, родоразрешенных путем кесарева сечения, по сравнению с пациентками, имевшими физиологические роды, был значительно выше уровень ТБКАП ( $p = 0,043$ ), а при его концентрации >180,3 мкмоль/л риск кесарева сечения повышался почти в 12 раз ( $p = 0,003$ ).

**Заключение.** Гормональный аспект патогенеза затянувшегося второго периода родов характеризуется более высокими концентрациями половых стероидных гормонов: эстрадиола и прогестерона, а также более низким уровнем релаксина в плазме. Биохимический аспект патогенеза представлен увеличением концентрации продуктов ПОЛ, что в родах может отождествляться с выраженным физическим утомлением. Обнаруженные изменения могут быть применимы в комплексной диагностике и прогнозе ЗВПР.

**Ключевые слова:** затянувшийся второй период родов, эстрадиол, прогестерон, релаксин, оксидативный стресс.

**Вклад авторов:** Калачёв В.Н., Захаренкова Т.Н., Козлов А.Е., Осипкина О.В.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Калачёв В.Н., Захаренкова Т.Н., Козлов А.Е., Осипкина О.В. Нейрогуморальные и биохимические маркеры затянувшегося второго периода родов. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(1):115–124 <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-16>

## Neurohumoral and biochemical markers of prolonged second stage of labor

© Vladimir N. Kalachev<sup>1</sup>, Tatiana N. Zakharenkova<sup>1</sup>,  
Alexander E. Kozlov<sup>2</sup>, Olga V. Osipkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Republic of Belarus

### ABSTRACT

**Objective:** to study the role of neurohumoral and biochemical changes in the pathogenesis of prolonged second stage of labor.

**Material and methods.** To achieve the above objective, we examined 35 parturient women with prolonged second stage of labor and 45 parturient women with physiological labor. We studied the levels of progesterone, estradiol, relaxin, serotonin, cholesterol, thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), total antioxidant capacity of plasma, products of final protein oxidation, as well as the total concentrations of nitrite and nitrate ions (NO<sub>x</sub>) in blood plasma.

**Results.** In the women with prolonged second stage of labor, the levels of estradiol and progesterone were significantly higher than in those with physiological childbirth ( $p_1 = 0.037$ ,  $p_2 = 0.029$ ). The women giving birth by operation had higher estradiol ( $p = 0.017$ ) and progesterone ( $p = 0.07$ ) levels than those giving birth physiologically. The level of relaxin was lower in the women with prolonged second period of labor than in those with physiological labor ( $p = 0.084$ ), especially in the case of operative delivery ( $p = 0.041$ ), the risk of which increases 4.1 times when the relaxin concentration is less than 36.4 ng/l. Compared to the patients giving physiological childbirth, the patients with prolonged second stage of labor who delivered by cesarean section had significantly higher TBARS levels ( $p = 0.043$ ). Its concentration  $> 180.3 \mu\text{mol/l}$  increases the risk of cesarean section almost by 12 times ( $p = 0.003$ ).

**Conclusion.** The hormonal aspect of the pathogenesis of prolonged second stage of labor is characterized by higher concentrations of steroid hormones — estradiol and progesterone, as well as by a lower level of relaxin in plasma. The biochemical aspect of the pathogenesis is represented by an increased concentration of lipid peroxidation products, which can be identified with severe physical fatigue in childbirth. The detected changes can be applied in the complex diagnostics of prolonged second stage of labor.

**Key words:** prolonged second stage of labor, estradiol, progesterone, relaxin, oxidative stress.

**Author contributions:** Kalachev V.N., Zakharenkova T.N., Kozlov A.E., Osipkina O.V.: concept and design of the study, collection of material and creation of a database of samples, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussion of data, review of publications on the topic of the article, verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**For citation:** Kalachev VN, Zakharenkova TN, Kozlov AE, Osipkina OV. Neurohumoral and biochemical markers of prolonged second stage of labor. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(1):115–124. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-16>

## Введение

Аномалии родовой деятельности занимают значительное место в структуре акушерских осложнений. Особое значение имеет затянувшийся второй период родов (ЗВПР), являясь частой причиной оперативного вмешательства и тяжелых осложнений у матери и новорожденного. На сегодняшний день из-за отсутствия доказанных маркеров ЗВПР не разработаны эффективные методы его профилактики. Патогенез аномалий родовой деятельности часто объясняется нейрогуморальными нарушениями, тем не менее механизмы, регулирующие сокращения матки, гормональный контроль активности миометрии с помощью релаксина, окситоцина и других гормонов сложны и понятны лишь частично [1]. Половые стероиды — наиболее изученная группа гормонов, участвующих не только в поддержании беременности, но и в родах. Эстрогенные гормоны обеспечивают рост мышечной и соединительной ткани миометрии, усиливают синтез актомиозина, способствуют накоплению гликогена и фосфорных соединений, снижают потенциал покоя, увеличивают накопление ионов кальция, стимулируют  $\alpha$ -адренорецепторы,

повышают чувствительность матки к окситотическим веществам, поддерживают интенсивный кровоток в матке, повышают синтез простагландинов. Прогестерон повышает мембранный потенциал, блокирует транспорт ионов натрия и стабилизирует клеточную мембрану, влияя на тонус матки, амплитуду и частоту схваток. Дискуссионным остается вопрос о роли релаксина и нейромедиаторов, в частности серотонина, в регуляции родов. Серотонин — биологически активный амин, один из медиаторов нервного возбуждения, способствующий увеличению содержания кальция в мышце матки. Действие серотонина на матку может осуществляться двумя путями: непосредственно на миометрии через  $\alpha$ -рецепторы и через центральную нервную систему путем усиления выработки окситоцина нейрогипофизом. Концентрация серотонина находится в прямой зависимости от активности моноаминоксидазы, разрушающей его. По мере увеличения срока беременности активность моноаминоксидазы постепенно снижается, а содержание серотонина в крови, миометрии и плаценте в связи с этим увеличивается и достигает максимума к моменту родов,

что свидетельствует о его непосредственном участии в родовом акте. Подтверждением этого является тот факт, что серотонин с успехом использовался для возбуждения и стимуляции родовой деятельности [2].

Патогенез ЗВПР еще более сложен и менее изучен, чем иные варианты аномалий родовых сил. Во втором периоде родов продвижение плода помимо маточных сокращений в значительной степени обеспечено потугами за счет произвольных сокращений мышц передней стенки живота и диафрагмы. Нередко как причина ЗВПР описывается усталость роженицы и, как следствие, снижение эффективности потуг. Роды являются значительной стрессовой ситуацией, приводящей к потреблению как психических, так и физических ресурсов, дефицит которых может привести к значительному утомлению. Один из механизмов утомления — это развитие перекисного стресса в результате повреждающего действия активных форм кислорода и азота. Дефицит энергетического обеспечения клетки, например, на фоне гипоксии, также сопровождается функциональными изменениями, проявляющимися интенсификацией перекисидации липидов и повышением нитротирозина, с развитием окислительного и нитроксидного стресса. При стрессе ускоряется окисление макромолекул, белков, липидов, ферментов, деградация ДНК в сочетании с сосудистыми повреждениями [3].

### Цель исследования

Изучить роль нейрогуморальных и биохимических изменений в патогенезе затянувшегося второго периода родов.

### Материал и методы

Для достижения поставленной цели нами были обследованы 80 рожениц с доношенной беременностью. Исследование проведено на базе УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 2». У 35 рожениц роды осложнились затянувшимся вторым периодом. Они составили основную группу. Из них 9 роженицам проведено экстренное кесарево сечение во втором периоде родов, у 14 рожениц применялась вакуум-экстракция плода и еще 12 рожениц с затянувшимся вторым периодом имели самопроизвольные роды. В группу сравнения вошло 45 рожениц, имевших физиологические роды. У всех были изучены уровни прогестерона, эстрадиола, релаксина, серотонина, холестерина,

продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой (т.н. ТБК-активные продукты — ТБКАП), как индикатор перекисного окисления липидов, общая антиоксидантная емкость (ОАЕ), продукты конечного окисления белков, суммарная концентрация нитрит- и нитрат-ионов (NOx) в плазме крови, полученной сразу после родов (в родовом зале), а при кесаревом сечении — перед операцией.

Спектрофотометрические и флуоресцентные измерения проводили на мультифункциональном микропланшетном ридере Infinite M200, Tecan (Tecan Group Ltd, Swiss) с использованием 96-луночных микропланшетов (SARSTEDT 82.1581 и Greiner bio-one 655079): суммарная концентрация нитрит- и нитрат-ионов (NOx) (калибровочная кривая на водных растворах нитрита натрия), удельная концентрация конечных продуктов окисления белков (advanced oxidation protein products, AOPP) (калибровочная кривая на основе Хлорамин-Т, Sigma), общая антиоксидантная ёмкость (калибровочная кривая на основе тролокса, Sigma), серотонин (калибровочная кривая на основе сернокислого серотонин-креатинина (Reanal).

Концентрацию гормонов определяли методом ИФА с применением микропланшетного фотометра «SunriseTecan» (Австрия), используя наборы реагентов Прогестерон-ИФА, Эстрадиол-ИФА (ХЕМА), для релаксина — Human Relaxin ELISA Kit «Bioassay Technology Laboratory», согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 10.0 (StatSoft). Статистически значимыми считались результаты, при которых  $p < 0,05$ . Для выборок, несоответствующих критериям нормального распределения, данные представлены в виде медианы (25-го и 75-го перцентилей). Сравнения в независимых группах количественных признаков проводили с помощью U-критерия Манна — Уитни, для сравнения качественных признаков использовали  $\chi^2$  или точный критерий Фишера. Прогностическую значимость показателя устанавливали методом ROC-анализа (receiver operating characteristic). Статистически значимыми считались результаты при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Было проведено сравнение исследуемых групп по ряду клинических параметров. По большинству показателей группы были сопоставимы (таблица 1).

Таблица 1. Сравнение некоторых клинических характеристик рожениц, Ме (25; 75)

Показатели	Основная группа, n = 35	Группа сравнения, n = 45	p
Возраст, лет	26 (24; 29)	25 (23; 28)	0,35
Первая беременность, n	29 (80,0 %)	30 (66,6 %)	0,16
Первые роды, n	34 (97,1 %)	38 (84,4 %)	0,13
ИМТ	28,0 (25,8; 31,6)	26,0 (23,8; 28,8)	0,017
Рост, см	164 (162; 168)	166 (160; 170)	0,15

В основной группе средний срок беременности при госпитализации составил  $275,8 \pm 5,5$  дня и  $276,5 \pm 4,5$  дня — в группе сравнения ( $p = 0,7$ ). Срок беременности к моменту родов в основной группе был  $280,4 \pm 5,7$  дня и  $281,5 \pm 4,3$  дня — в группе сравнения ( $p = 0,5$ ).

Родоиндукция применялась у 11 ( $31,4 \pm 7,8$  %) рожениц основной группы и у 17 ( $37,7 \pm 7,2$  %) женщин группы сравнения ( $p = 0,71$ ). Утеротоники с целью стимуляции родовой деятельности получали 17 ( $48,5 \pm 8,4$  %) рожениц основной группы, что было значимо больше, чем в группе сравнения — 12 ( $26,6 \pm 6,5$  %) ( $p = 0,043$ ), при этом частота использования анальгезии в родах не имела статистически значимого различия и составила  $34,2 \pm 8,0$  % и  $31,1 \pm 6,9$  % соответственно ( $p = 0,69$ ). Также не было различий в весе новорожденных: 3570 (3440; 3750) г в основной группе против 3555 (3120; 3755) г в группе сравнения ( $p = 0,11$ ).

Ниже приводятся результаты изучения уровня отдельных гормонов и компонентов антиоксидантной системы, описана их роль в развитии затянувшегося второго периода родов.

### Эстрадиол

Известно, что концентрация эстрадиола растёт на протяжении всей беременности. Несмотря на некоторое повышение эстрадиола непосредственно перед родами, данных о значительном изменении его концентрации в процессе родов нет [12].

Уровень эстрадиола у рожениц основной группы был статистически значимо выше, чем у рожениц группы сравнения, и составил  $19,3$  ( $17,6$ ;  $20,5$ ) нмоль/л против  $17,8$  ( $14,3$ ;  $19,4$ ) нмоль/л в группе сравнения ( $p = 0,037$ ). Методом ROC-анализа получено по-

роговое значение уровня эстрадиола для родов, осложнённых ЗВПР, которое составило  $> 18,71$  нмоль/л ( $Se = 64,7$  %,  $Sp = 62,2$  %,  $AUC = 0,64$ ,  $95$  %  $CI = 0,52-0,74$ ,  $p = 0,03$ ) (рисунок 1). Методом логистической регрессии определено, что при концентрации эстрадиола в плазме рожениц выше порогового значения повышается риск ЗВПР более чем в 3 раза ( $\beta = -0,84$ ,  $OD = 3,15$ ,  $95$  %  $CI = 1,25-7,93$ ,  $p = 0,014$ ).

У рожениц основной группы, родоразрешенных путем кесарева сечения ( $n = 9$ ), уровень эстрадиола был значимо выше, чем у рожениц, имевших вагинальные роды, из обеих групп ( $n = 71$ ) —  $19,4$  ( $18,7$ ;  $20,9$ ) нмоль/л против  $18,5$  ( $14,3$ ;  $19,6$ ) нмоль/л соответственно ( $p = 0,048$ ). Также роженицы с оперативными родами (кесарево сечение и вакуум-экстракция плода) ( $n = 23$ ) имели более высокие уровни эстрадиола, чем роженицы с физиологическими родами —  $19,2$  ( $17,6$ ;  $21,3$ ) нмоль/л против  $17,8$  ( $14,3$ ;  $19,4$ ) нмоль/л ( $p = 0,017$ ). Не было отмечено корреляции уровня эстрадиола с возрастом рожениц ( $r = 0,08$ ,  $p > 0,05$ ), весом новорожденных ( $r = 0,2$ ,  $p > 0,05$ ) и ИМТ ( $r = 0,16$ ,  $p > 0,05$ ).

### Прогестерон

Прогестерон играет важную роль в поддержании беременности, обеспечивая трансформацию эндометрия и предотвращение сильных, хорошо скоординированных сокращений матки [1]. Концентрация прогестерона увеличивается по мере развития беременности, достигая максимальных значений при доношенной беременности [12]. Перед родами имеется незначительное снижение прогестерона, при этом его концентрация все равно остается высокой. Нет убедительных данных о роли прогестерона



в родах, но успешное применение для прерывания беременности и индукции родов антипрогестерона мифепристона (RU 486), имеющего сходную с прогестероном структуру, демонстрирует важность прогестерона и его рецепторов в управлении родами [15].

У рожениц основной группы уровень прогестерона был статистически значимо выше, чем у рожениц группы сравнения — 182,3 (105,0; 194,7) нмоль/л и 100,1 (28,3;

187,0) нмоль/л соответственно ( $p = 0,029$ ). Методом ROC-анализа получено пороговое значение концентрации прогестерона в плазме для развития ЗВПР, которое составило  $> 177,4$  нмоль/л ( $Se = 68,7\%$ ,  $Sp = 68,2\%$ ,  $AUC = 0,64$ ,  $95\% CI = 0,511-0,737$ ,  $p = 0,022$ ) (рисунок 1). Содержание прогестерона в плазме выше порогового значения повышало риск ЗВПР в 3 раза ( $\beta = -0,41$ ,  $OD = 3,0$ ,  $95\% CI = 1,01-8,61$ ,  $p = 0,041$ ).

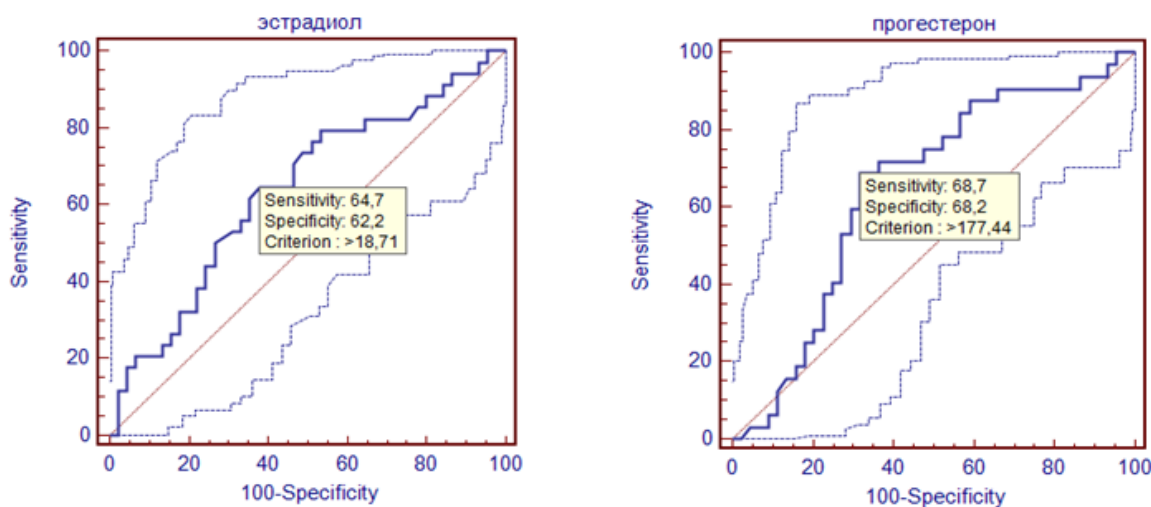


Рисунок 1. ROC-кривые прогнозирования риска развития ЗВПР в зависимости от концентрации эстрадиола и прогестерона

Роженицы, подвергшиеся оперативному родоразрешению (кесарево сечение, вакуум-экстракция плода) ( $n = 23$ ), на уровне статистической тенденции имели более высокий уровень прогестерона — 183,0 (97,8; 190,4) нмоль/л, чем роженицы с физиологическими родами — 100,1 (28,3; 187,0) нмоль/л ( $p = 0,07$ ).

Определенную роль в развитии родовой деятельности играет соотношение между прогестероном и эстрогенами. По мере приближения срока родов происходит незначительное увеличение концентрации эстрогенов, так что соотношение прогестерона и эстрогенов немного снижается. Это соотношение может быть ответственным за увеличение щелевых контактов и рецепторов окситоцина миометрия, которое наблюдается в норме до начала родов [12].

Считается, что чем ниже прогестерон-эстрогеновый индекс, тем выше готовность организма к родам [14]. Отношение прогестерон/эстрадиол в основной группе составило 9,1 (5,3; 10,1) и не имело статистически

значимого отличия от группы сравнения — 8,5 (1,6; 11,1) ( $p = 0,26$ ). Также не было статистически значимого различия по этому показателю между роженицами с оперативным родоразрешением (кесарево сечение, вакуум-экстракция плода) — 8,9 (5,0; 10,5) ( $n = 23$ ) и с физиологическими родами — 8,5 (1,6; 11,1) ( $p = 0,4$ ).

### Холестерин

Как предшественник половых стероидов был изучен уровень холестерина. Получены сопоставимые значения в группах, которые составили 1,5 (1,3; 1,7) г/л у рожениц основной группы против 1,6 (1,3; 1,9) г/л у рожениц из группы сравнения ( $p = 0,28$ ).

### Релаксин

Роль релаксина в родах пока не определена окончательно. Считается, что он снижает сократимость миометрия, ингибируя окситоцин путем активации протеин-киназы А. В экспериментах на животных показано, что угнетение синтеза релаксина приводит к замедлению родов и гибели плодов.

Изменение концентрации релаксина в плазме связано с особенностями его синтеза. Наибольшие концентрации релаксина наблюдаются в первом триместре беременности с постепенным снижением практически до следовых концентраций к доношенной беременности [1, 4].

Различия в содержании релаксина в плазме рожениц основной группы и группы сравнения имелись на уровне статистической тенденции — 35,4 (18,8; 61,2) нг/л и 53,6 (30,0; 81,9) нг/л соответственно ( $p = 0,084$ ). Самые низкие показатели релаксина наблюдались у рожениц с ЗВПР, имевших оперативное родоразрешение, средний уровень релаксина у них составил 32,1 (18,8; 56,9) нг/л и был значимо ниже, чем у рожениц с физиологическими родами — 53,5 (30,0; 81,9) нг/л ( $p = 0,041$ ). При помощи ROC-анализа получено пороговое значение релаксина в плазме для риска оперативного родоразрешения при ЗВПР, которое составило  $\leq 36,4$  нг/л ( $Se = 68,2\%$ ,  $Sp = 70,2\%$ ,  $AUC = 0,65$ ,  $95\% CI = 0,54-0,76$ ,  $p = 0,015$ ) (рисунок 2). При помощи логистической регрессии показано, что снижение концентрации релаксина ниже порогового значения увеличивает риск оперативного родоразрешения при ЗВПР более чем в 4 раза ( $\beta = -0,16$ ,  $OD = 4,1$ ,  $95\% CI = 1,45-11,6$ ,  $p = 0,007$ ).

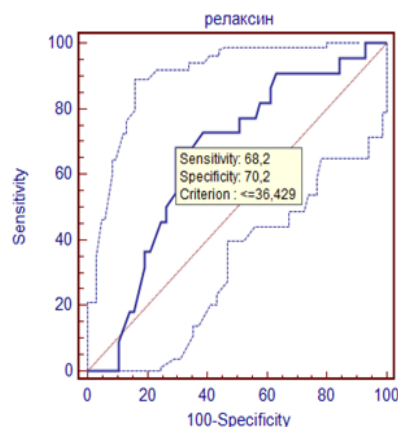


Рисунок 2. ROC-кривая прогнозирования кесарева сечения при ЗВПР в зависимости от концентрации релаксина в плазме крови

Учитывая один из предполагаемых эффектов релаксина — увеличение и размягчение влагалища и связок таза, что должно обеспечить «облегчение» родов, также была исследована частота родовой травмы у рожениц (таблица 2). Стоит указать, что для человека данный эффект релаксина, в отличие от животных, не доказан или его значение минимально [4].

Таблица 2. Частота материнского травматизма в родах,  $n$  ( $P \pm s_r$  %)

Показатели	Основная группа (только вакуум-экстракция и самопроизвольные роды), $n = 26$	Группа сравнения, $n = 45$	Значение $p$
Эпизиотомия	18 ( $69,2 \pm 9,0$ %)	21 ( $46,6 \pm 7,4$ %)	0,18
Разрыв шейки матки	5 ( $19,2 \pm 7,7$ %)	12 ( $26,6 \pm 6,5$ %)	0,47
Разрыв стенки влагалища	2 ( $7,6 \pm 5,2$ %)	5 ( $11,1 \pm 4,6$ %)	0,64
Гематома влагалища	2 ( $7,6 \pm 5,2$ %)	2 ( $4,4 \pm 3,0$ %)	0,56

С одинаковой частотой в группах наблюдались сочетанные травмы: у 7 (26,9 %) родильниц основной группы и у 9 (20,0 %) — в группе сравнения ( $p = 0,51$ ).

### Серотонин

Имеются сообщения о влиянии нейромедиаторов, в частности серотонина, на течение родов. Известно, что серотонин может

модулировать схватки матки, но роль рецепторов серотонина в миометрии человека изучена недостаточно. Его концентрация в крови увеличивается к сроку родов, достигая своего максимума к моменту самих родов. Считается, что серотонин имеет способность увеличивать сократимость расслабленной миометрии (имеет значение при преждевре-

менных родах и атонических кровотоечениях после родов), поэтому ожидается, что в родах его значение минимально [5, 7].

В нашем исследовании мы не нашли статистически значимых различий в уровне серотонина между исследуемыми группами — 32,0 (30,0; 34,8) нмоль/л в основной группе против 31,8 (27,9; 34,4) нмоль/л в группе сравнения ( $p = 0,59$ ).

### **Перекисное окисление липидов (ПОЛ)**

Роды требуют больших не только психических, но и физических усилий, особенно при необходимости совершать активные потуги. При интенсивных физических нагрузках усиливаются процессы ПОЛ и в крови накапливаются вторичные продукты ТБКАП, что является одним из факторов, лимитирующих физическую работоспособность.

Содержание ТБКАП в плазме рожениц из группы ЗВПР составило 154 (82,9; 194,0) мкмоль/л, а у рожениц группы сравнения — 132 (78,3; 179,0) мкмоль/л, что не имело статистически значимого различия ( $p = 0,39$ ). В то же время роженицы основной группы, родоразрешенные путем экстренного кесарева сечения ( $n = 9$ ), имели более высокие значения ТБКАП, чем роженицы с физиологическими родами ( $n = 45$ ) — 194 (180; 218) мкмоль/л против 132 (78,3; 179,0) мкмоль/л соответственно ( $p = 0,043$ ) и роженицы, имевшие вагинальные роды, из обеих групп (в том числе и путем вакуум-экстракции) — 132 (79,8; 178) мкмоль/л ( $p = 0,031$ ). Для рожениц с абдоминальным родоразрешением методом ROC-анализа получено пороговое значение концентрации ТБКАП в плазме, которое составило  $> 180,3$  мкмоль/л ( $Se = 77,8\%$ ,  $Sp = 78,6\%$ ,  $AUC = 0,72$ ,  $95\% CI = 0,60-0,81$ ,  $p = 0,028$ ). Превышение данного порогового значения повышало риск кесарева сечения при ЗВПР почти в 12 раз ( $\beta = -3,29$ ,  $OD = 11,81$ ,  $95\% CI = 2,22-62,59$ ,  $p = 0,003$ ). Если учесть, что между исследуемыми группами не имелось каких-либо значимых различий в антропометрических данных и весе новорожденного, можно полагать, что накопление ТБКАП приводит к более раннему утомлению рожениц, что ухудшает эффективность потуг и снижает динамику продвижения плода во втором периоде родов.

### **Конечные продукты окисления белков**

Продукты окисления белков отражают окислительное повреждение белков, на-

блюдаемое при оксидативном стрессе. В отличие от ПОЛ, перекисное повреждение белков - более длительный процесс, сопровождающийся чаще хронические заболевания. Его значение для беременности и родов не изучено. Под действием активных форм кислорода карбоксильные группы белков превращаются в карбонильные группы, которые, в свою очередь, могут взаимодействовать с аминогруппами, образуя шиффовы основания, приводящие в конечном итоге к образованию поперечных сшивок между белковыми молекулами и нарушению их активности [10]. Карбонильные группы белков (P-CO) как маркеры стресса имеют некоторое преимущество перед продуктами ПОЛ, так как образуются раньше и сохраняются дольше. Содержание P-CO-групп в белках значительно увеличивается при состояниях, сопровождающихся развитием окислительного стресса.

В нашем исследовании в основной группе содержание продуктов окисления белков составило 122,2 (110,8; 135,3) ммоль/л, а в группе сравнения — 128,3 (118,9; 135,6) ммоль/л, что не имело статистически значимого различия ( $p = 0,6$ ). Содержание карбонильных групп белков в плазме также не имело значимых различий и составило 4,1 (3,8; 4,7) нмоль/мг белка в основной группе и 4,2 (3,7; 4,7) нмоль/мг белка — в группе сравнения ( $p = 0,56$ ). Также не было различий между роженицами с кесаревым сечением и вагинальными родами (4,1 (3,0; 4,2) и 4,0 (3,8; 4,6) соответственно ( $p = 0,48$ )).

### **Общая антиоксидантная емкость плазмы**

Общая антиоксидантная емкость плазмы (ОАЕП) — это общее количество свободных радикалов, с которыми может прореагировать вещество-антиоксидант. Исследование общей антиоксидантной емкости позволяет оценить активность всех антиоксидантных систем организма в целом. ОАЕП организма включает в себя: каталазу, супероксиддисмутазу, глутатионзависимые пероксидазы, трансферазы, глутатион, хелаторы железа, витамины С и Е. Доказано наличие дефицита естественных антиоксидантов при различных патологических состояниях. Во время беременности организм особо подвержен окислительному стрессу [11].

При оценке ОАЕП ориентируются на референсные значения. Уровень ОАЕП менее 1,3 ммоль/л считается дефицитным состоянием.

В нашем исследовании медиана ОАЕП у рожениц обеих групп составила 0,72 (0,62; 0,86) ммоль экв. тролокса/л, что может указывать на дефицит антиоксидантов в организме рожениц. При сравнении исследуемых групп были получены сопоставимые значения: 0,72 (0,65; 0,88) моль экв. тролокса/л у рожениц основной группы против 0,71 (0,60; 0,86) моль экв. тролокса/л в группе сравнения ( $p = 0,3$ ).

### Нитрат/нитрит ионы ( $\text{NO}_x$ )

Помимо активных форм кислорода в развитии окислительного стресса принимают участие активные формы азота (монооксид, диоксид азота). Однако их роль в окислительном стрессе более широкая. В зависимости от системы окислительного метаболизма оксиды азота действительно могут стимулировать окисление, являясь мощным прооксидантом. В то же время метаболиты азота представляют собой механизм эндогенной системы антиоксидантной защиты организма [8, 9].

Содержание  $\text{NO}_x$  в плазме рожениц обеих групп было в пределах референсных значений и составило 10,58 (8,48; 13,37) мкмоль/л. Значения в исследуемых группах оказались сопоставимы: в основной группе — 10,7 (8,6; 14) мкмоль/л против 10,9 (8,1; 12,5) мкмоль/л в группе сравнения ( $p = 0,32$ ).

### Заключение

Изучение роли отдельных нейрогуморальных и биохимических показателей у рожениц с ЗВПР показало:

1. При ЗВПР по сравнению с физиологическими родами в плазме рожениц наблюдались более высокие концентрации и эстрадиола ( $p = 0,037$ ), и прогестерона ( $p = 0,029$ ), при этом соотношение прогестерон/эстрадиол не зависело от течения второго периода родов ( $p = 0,26$ ), что указывает на некоторый дисбаланс в нейрогуморальном звене регуляции родового акта. Концентрация эстрадиола  $> 18,71$  нмоль/л ( $p = 0,03$ ) повышала риск ЗВПР более чем в 3 раза ( $\text{OD} = 3,15$ ,  $p = 0,014$ ), также как концентрация прогестерона  $> 177,44$  нмоль/л ( $p = 0,022$ ) увеличивала риск ЗВПР в 3 раза ( $\text{OD} = 3,0$ ,  $p = 0,041$ ).

2. При ЗВПР имела тенденция к более низкому уровню релаксина ( $p = 0,084$ ), особенно в случае оперативного родоразрешения ( $p = 0,041$ ). Концентрация релаксина в плазме  $\leq 36,4$  нг/л увеличивала риск опе-

ративного родоразрешения при ЗВПР более чем в 4 раза ( $\text{OD} = 4,1$ ,  $p = 0,007$ ).

3. Медиана общей антиоксидантной емкости плазмы у рожениц составила 0,72 (0,62; 0,86) ммоль экв. тролокса/л, показатели в группах были сопоставимы ( $p = 0,3$ ). Пациентки с ЗВПР и с физиологическими родами не различались по концентрациям продуктов ПОЛ ( $p = 0,39$ ), ПОВ ( $p = 0,6$ ), Р-СО ( $p = 0,56$ ),  $\text{NO}_x$  ( $p = 0,32$ ). В то же время наблюдался значимо более высокий уровень ТБКАП ( $p = 0,043$ ) у пациенток, родоразрешенных путем кесарева сечения, по сравнению с пациентками, имевшими физиологические роды, а превышение концентрации ТБКАП в плазме  $> 180,3$  мкмоль/л повышало риск кесарева сечения почти в 12 раз ( $p = 0,003$ ).

4. Концентрация серотонина в плазме рожениц с ЗВПР не имела значимых отличий при сравнении с физиологическими родами ( $p = 0,59$ ).

Аномалии родовой деятельности, несмотря на лидирующие позиции в структуре акушерских осложнений, до сих пор вызывают затруднения в диагностике и прогнозировании. В нашем исследовании мы изучили нейрогуморальный и биохимический аспекты патогенеза ЗВПР. Было обнаружено, что для ЗВПР характерно повышение концентрации прогестерона и эстрадиола в плазме. Особенно это было выражено у рожениц, родоразрешенных путем кесарева сечения или вакуум-экстракции плода. При этом увеличение гормонов было равномерным и не привело к изменениям отношения прогестерон-эстрадиол. Кроме того, для рожениц с ЗВПР было характерно снижение уровня релаксина и также, как и для прогестерона и эстрадиола, наиболее выраженное снижение релаксина было отмечено у рожениц с оперативным родоразрешением. Немаловажным фактором развития ЗВПР является утомление роженицы. Нами было обнаружено характерное увеличение продуктов перекисного окисления липидов у рожениц с ЗВПР, родоразрешенных путем кесарева сечения, что может свидетельствовать о выраженном физическом утомлении и неспособности выполнять эффективные потуги. В то же время отсутствие значимых изменений других показателей антиоксидантной системы указывает на достаточность компенсаторных механизмов в системе прооксидант-антиоксидант. Обнаруженные изменения могут быть применимы в комплексной диагностике и прогнозе ЗВПР.



## Список литературы

1. Sherwood OD. Relaxin's physiological roles and other diverse actions. *Endocr Rev.* 2004 Apr;25(2):205-34. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0013>
2. Бакшеев НС, Орлов РС. Сократительная функция матки. Киев: Здоровья; 1976. 183 с.
3. Hung TH, Skepper JN, Burton GJ. In vitro ischemia-reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies. *Am J Pathol.* 2001 Sep;159(3):1031-43. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)61778-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61778-6)
4. Marnach ML, Ramin KD, Ramsey PS, Song SW, Stensland JJ, An KN. Characterization of the relationship between joint laxity and maternal hormones in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003 Feb;101(2):331-5. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02447-x](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02447-x)
5. Фурс ВВ, Дорошенко ЕМ. Некоторые показатели обмена триптофана при физиологически протекающей беременности. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2011;4:36–38.
6. Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J Med.* 1993 Oct 21;329(17):1246-53. <https://doi.org/10.1056/NEJM199310213291708>
7. Cordeaux Y, Missfelder-Lobos H, Charnock-Jones DS, Smith GC. Stimulation of contractions in human myometrium by serotonin is unmasked by smooth muscle relaxants. *Reprod Sci.* 2008 Sep;15(7):727-34. <https://doi.org/10.1177/1933719108317582>
8. Соловьева АГ, Кузнецова ВЛ, Перетягин СП, Диденко НВ, Дударь АИ. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления. *Вестник Российской военно – медицинской академии.* 2016;1(53):228–233.
9. Жлоба АА, Субботина ТФ, Алексеевская ЕС. Содержание окислов азота в плазме крови здоровых лиц в зависимости от возраста. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016;61(11):760–765.
10. Richter C. Biophysical consequences of lipid peroxidation in membranes. *Chem Phys Lipids.* 1987 Jul-Sep;44(2-4):175-89. [https://doi.org/10.1016/0009-3084\(87\)90049-1](https://doi.org/10.1016/0009-3084(87)90049-1)
11. Aksoy H, Aksoy A, Öztürk N, Bulut C. Erythrocyte TAO and TBARS levels in patients who suffered missed miscarriage. *Turk J Med Sci.* 2009;39(6):881–885.
12. Konopka CK, Morais EN, Naidon D, Pereira AM, Rubin MA, Oliveira J et al. Maternal serum progesterone, estradiol and estriol levels in successful Dinoprostone – induced labor. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2013;Vol 46:91–97.
13. Chaim W, Mazor M. The relationship between hormones and human parturition. *Arch Gynecol Obstet.* 1998;262(1-2):43-51. <https://doi.org/10.1007/s004040050226>
14. Чернуха ЕА. Родовой блок. Москва, РФ: Медицина; 1991. с. 110–119.
15. Garfield RE. Cellular and molecular bases for dystocia. *Clin Obstet Gynecol.* 1987 Mar;30(1):3-18. <https://doi.org/10.1097/00003081-198703000-00004>

## References

1. Sherwood OD. Relaxin's physiological roles and other diverse actions. *Endocr Rev.* 2004 Apr;25(2):205-34. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0013>
2. Baksheyev NS, Orlov RS. Sokratitel'naya funktsiya matki. Kiyev: Zdorovya; 1976:183p. (in Russ.)
3. Hung TH, Skepper JN, Burton GJ. In vitro ischemia-reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies. *Am J Pathol.* 2001 Sep;159(3):1031-43. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)61778-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61778-6)
4. Marnach ML, Ramin KD, Ramsey PS, Song SW, Stensland JJ, An KN. Characterization of the relationship between joint laxity and maternal hormones in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003 Feb;101(2):331-5. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02447-x](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02447-x)
5. Furs VV, Doroshenko EM. Some indicators of tryptophan metabolism during physiological pregnancy. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2011; 4:36–38. (in Russ.)
6. Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J Med.* 1993 Oct 21;329(17):1246-53. <https://doi.org/10.1056/NEJM199310213291708>
7. Cordeaux Y, Missfelder-Lobos H, Charnock-Jones DS, Smith GC. Stimulation of contractions in human myometrium by serotonin is unmasked by smooth muscle relaxants. *Reprod Sci.* 2008 Sep;15(7):727-34. <https://doi.org/10.1177/1933719108317582>
8. Solovyova AG, Kuznetsova VL, Peretyagin SP, Didenko NV, Dudar AI. The role of nitric oxide in the processes of free radical oxidation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2016;1(53):228-233. (in Russ.)
9. Zhloba AA, Subbotina TF, Alekseevskaya EU. The content of nitrogen oxides in blood plasma of healthy individuals depending on age. *Clinical Laboratory diagnostics.* 2016;61(11):760-765. (in Russ.)
10. Richter C. Biophysical consequences of lipid peroxidation in membranes. *Chem Phys Lipids.* 1987 Jul-Sep;44(2-4):175-89. [https://doi.org/10.1016/0009-3084\(87\)90049-1](https://doi.org/10.1016/0009-3084(87)90049-1)
11. Aksoy H, Aksoy A, Öztürk N, Bulut C. Erythrocyte TAO and TBARS levels in patients who suffered missed miscarriage. *Turk J Med Sci.* 2009; 39 (6):881–885.
12. Konopka CK, Morais EN, Naidon D, Pereira AM, Rubin MA, Oliveira J et al. Maternal serum progesterone, estradiol and estriol levels in successful Dinoprostone – induced labor. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2013 Vol 46:91–97.
13. Chaim W, Mazor M. The relationship between hormones and human parturition. *Arch Gynecol Obstet.* 1998;262(1-2):43-51. <https://doi.org/10.1007/s004040050226>
14. Chernukha EA. Rodovoy blok. Moscow, RF: Medicine; 1991. p. 110-119. (in Russ.)
15. Garfield RE. Cellular and molecular bases for dystocia. *Clin Obstet Gynecol.* 1987 Mar;30(1):3-18. <https://doi.org/10.1097/00003081-198703000-00004>

## Информация об авторах / Information About the Authors

**Калачев Владимир Николаевич**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7668-9241>, e-mail: [drkw@yandex.ru](mailto:drkw@yandex.ru)

**Захаренкова Татьяна Николаевна**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П УО «Гомельский государственный медицинский университет», ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0718-8881>, e-mail: [tera03@yandex.ru](mailto:tera03@yandex.ru)

**Козлов Александр Евгеньевич**, научный сотрудник ГНУ "Институт радиобиологии НАН Беларуси", ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3220-250X>, e-mail: [cozlov.aleksander@yandex.ru](mailto:cozlov.aleksander@yandex.ru)

**Осипкина Ольга Викторовна**, заведующий НИЛ УО «Гомельский государственный медицинский университет», ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1931-4224>, e-mail: [nil@gsmu.by](mailto:nil@gsmu.by)

**Vladimir N. Kalachev**, Assistant Lecture at the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7668-9241>, e-mail: [drkw@yandex.ru](mailto:drkw@yandex.ru)

**Tatiana N. Zakharenkova**, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0718-8881>, e-mail: [tera03@yandex.ru](mailto:tera03@yandex.ru)

**Alexander E. Kozlov**, researcher at the SSI «Institute of Radiobiology of the NAS of Belarus»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3220-250X>, e-mail: [cozlov.aleksander@yandex.ru](mailto:cozlov.aleksander@yandex.ru)

**Olga V. Osipkina**, Head of the Research Laboratory of the EI «Gomel State Medical University», ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1931-4224>, e-mail: [nil@gsmu.by](mailto:nil@gsmu.by)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Калачев Владимир Николаевич**  
e-mail: [drkw@yandex.ru](mailto:drkw@yandex.ru)

**Vladimir N. Kalachev**  
e-mail: [drkw@yandex.ru](mailto:drkw@yandex.ru)

*Received / Поступила в редакцию 19.12.2020*  
*Revised / Поступила после рецензирования 05.03.2021*  
*Accepted / Принята к публикации 19.03.2021*