



## СТАНОВЛЕНИЕ ОПИОИДНОЙ СИСТЕМЫ У ПЛОДА

© А.А. Яковлева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»,  
лаборатория физиологии и патофизиологии плода

Поступила в редакцию: 19.02.2016

Принята к печати: 12.04.2016

■ В статье представлен литературный обзор о становлении у плода эндогенной опиатной системы (ЭОС), представляющей собой совокупность опиатных рецепторов и их лигандов (эндогенных опиоидных пептидов) в различных органах и тканях, в том числе в плаценте. Показано, что формирование ЭОС в онтогенезе происходит параллельно с анатомо-функциональным созреванием центральной нервной системы, а экспрессия ЭОС в плаценте начинается вскоре после имплантации и продолжается до конца беременности. Обсуждается влияние опиоидных пептидов на выделение трофобластом гормонов — прогестерона, пептидов семейства пролактина, гормона роста, а также плацентарных лактогенов и пролиферина.

■ **Ключевые слова:** беременность; эндогенные опиаты; дистресс плода.

## FORMATION OF FETAL OPIOID SYSTEM

© A.A. Yakovleva

Laboratory of physiology and pathophysiology of the fetus FSBI  
“The Research Institute Obstetrics, Gynecology and Reproductology after D.O. Ott”,  
Saint Petersburg, Russian Federation

For citation: Journal of Obstetrics and Women’s Diseases, 2016, vol. 65, No 2, pp. 64-69

Received: 19.02.2016  
Accepted: 12.04.2016

■ The article presented literature review about of endogenous opioid system (EOS) formation consist of opioid receptors complex and its ligands (endogenous opioid peptides) in different tissues including placenta. It was shown that formation of fetal EOS is going with anatomic and functional development of the central nervous system and EOS expression begins in the placental tissues as soon as implantation and starts till the end of the pregnancy. Influence of opioid peptides on secretion progesterone, prolactin family peptides, growth hormone, placental lactogens and polypherine from the trophoblast tissue is discussed.

■ **Keywords:** pregnancy; endogenous opiates; fetal distress.

Эндогенная опиоидная система (ЭОС) — это стресс-лимитирующая система, имеющая сложное строение и разные функции. Она представляет собой совокупность опиатных рецепторов (ОР) в различных органах и тканях и их лигандов — эндогенных опиоидных пептидов (ЭОП) [1–3]. ЭОП — это группа естественно образующихся пептидов в клетках, прежде всего в нейронах, являющихся производными проопиомеланокортина (ПОМК), препроэнкефалина (ПЭНК) и препродинорфина (ПДИН),

которые кодируются тремя генами в эндорфины, энкефалины и динорфины соответственно [3–5]. Важнейшими ЭОП являются β-эндорфин (β-ЭД), β-липотропин (β-ЛПТ) и энкефалин, которые действуют в организме и как нейромодуляторы, видоизменяя влияние других нейротрансмиттеров, и как гормоны, секретлируемые гипофизом в ответ на стресс, попадая в периферический кровоток [6–8].

ЭОП меняют электрические свойства клеток-мишеней — нейронов, снижая их возбуди-

мость (т. е. повышая мембранный потенциал). Выделившись из нейрона, ЭОП действуют через опиоидные рецепторы на клетках-мишенях, и этот сигнал, главным образом, угнетает вторичные мессенджеры [6]. Активация рецептора инициирует анальгезию, миоз, брадикардию, общий седативный эффект, гипотермию, угнетение сгибательных мышц [9].

В настоящее время биохимическими и фармакологическими методами идентифицировано несколько типов опиоидных рецепторов:  $\delta$ -,  $\kappa$ -,  $\mu$ -. Наибольшая их плотность отмечается в структурах мозга, ответственных за проведение и восприятие боли: задние рога спинного мозга, серое вещество околоспинального пространства, ядра таламуса, а также гипоталамус и некоторые отделы лимбической системы [1]. В норме ЭОС находится в состоянии покоя и осуществляет динамический контроль над показателями гомеостатического равновесия при неблагоприятных сенсорных раздражениях [2, 3].

Известно, что формирование ЭОС происходит параллельно с анатомо-функциональным созреванием центральной нервной системы (ЦНС) в период внутриутробного развития. Известно, что развитие мозга в целом длится в течение всей внутриутробной жизни, начиная с трех недель беременности, и продолжается вплоть до пубертатного периода [10]. Периферические рецепторы тела плода появляются с 7-й недели, а опиатные рецепторы — с 20-й недели. Они представлены в спинном и головном мозге [11, 12]. Связь между периферическими рецепторами и афферентными волокнами, оканчивающимися в дорзальном роге, устанавливается на 8-й неделе. Миелинизация этих волокон начинается только после полного становления этой связи и продолжается на протяжении всего онтогенеза [13]. Развитие различных типов афферентных нейронов в дорзальном роге стартует на 13–14-й неделе беременности, что обеспечивает передачу тактильной информация в спинной мозг [12]. С 10-й по 13-ю неделю афферентная система локализуется в желтнотной субстанции дорзального рога спинного мозга. Образование синапсов начинается на 12-й неделе, а пик его приходится на последний триместр беременности [13]. Формирование таламуса начинается с 5–8-й недели беременности, но заметное увеличение его синаптических контактов происходит в 15–20 недель [12]. Таламокортикальные связи начинают формироваться с 17-й недели и устанавливаются

к 26-й неделе беременности [13, 14]. Однако имеются данные, что таламокортикальные связи устанавливаются опосредованно, при условии, что таламические афферентные волокна имеют синапсы с нейронами в субплато, которые, в свою очередь, связаны с кортикальным плато нейронов. Субплато — это короткоживущая структура у плода, имеющая толщину в один слой клеток вблизи кортикального плато. Она служит как «компармент ожидания» для различных афферентных волокон, в том числе и таламических, по пути к кортикальному плато. Субплато утрачивает свое значение после 30-й недели развития. К тому времени созревает кортикальное плато, представленное 6 слоями церебральной коры [15].

Помимо анатомического развития наблюдается функциональное созревание вышеперечисленных структур в онтогенезе. Одним из известных показателей зрелости ЦНС плода является организация его функциональных состояний в цикле активность – покой. Формирование этого цикла завершается к 34-й неделе. У развивающегося плода способность к интегративной деятельности нервной системы может быть оценена на основании анализа продолжительности функциональных состояний в цикле активность – покой [10]. Степень зрелости ЦНС определяет функциональное состояние ЭОС плода.

Благодаря экспериментальным исследованиям был накоплен обширный материал о влиянии ЭОС на различные процессы у плода. В исследовании на крысах было выявлено, что с ранних сроков нативные опиаты оказывают влияние на рост и развитие плода. Так, I.S. Zagon et al. (1999) на плодах крыс показали, что при фоновой блокаде опиатных рецепторов налтрексоном (антагонист опиатных рецепторов) масса плодов самок крыс, получавших его, была на 8 % больше, чем таковая у плодов интактных самок. При этом у плодов, получавших налтрексон, массы мозга, сердца, почек, печени и мышц были больше на 14–65 %, чем таковые у интактных плодов. Авторы делают вывод, что нативные опиоиды действуют как факторы роста, а расстройство эндогенной опиоидной системы нарушает развитие тела и мозга плода, что, возможно, имеет значение в патогенезе ранних нарушений развития. Также в исследовании отмечается, что нативный опиоидный пептид [Met<sup>5</sup>]-энкефалин или опиоидный фактор роста (ОФР) является не только нейромомо-

дулятором, но и имеет значение в регуляции развития, клеточного обмена, рака, ангиогенеза и заживления ран. ОФР секретируется аутокринно и не является специфическим для клеток, тканей или органов, проявляет активность при физиологических концентрациях, чувствителен к опиоидным антагонистам и имеет прямое угнетающее быстрое пролонгированное стереоспецифическое, а не цитотоксическое и обратимое действие на рост плода [16]. Таким образом, повышенный уровень ОФР у плодов в течение беременности оказывает неблагоприятное влияние на жизнеспособность потомства в антенатальном периоде [17].

Помимо тела плода ЭОС располагается в плаценте — органе, лишенном иннервации. Однако физиологическая роль в ней опиоидных рецепторов и пептидов остается до конца неясной. Y. Zhu и J.E. Pintar (1998) изучали экспрессию мРНК  $\delta$ -,  $\kappa$ -,  $\mu$ -опиатных рецепторов и пептидных лигандов (ПОМК, ПЕНК, ПДИН) в матке и плаценте мышей при беременности начиная с фазы имплантации до момента рождения. Результаты показали, что экспрессия ЭОС в тканях матки и плаценты мышей начинается вскоре после имплантации и продолжается до конца беременности. Так, экспрессия  $\delta$ -рецепторов ПОМК в гигантских клетках трофобласта свидетельствует, что компоненты опиоидной системы регулируют некоторые специфические функции трофобласта. Одной из главных функций гигантских клеток трофобласта является фагоцитоз дегенирирующих клеток, обеспечивающий создание пространства для растущего плода. Поэтому экспрессия  $\delta$ -рецептора в гигантских клетках трофобласта свидетельствует об активации фагоцитоза погибающих децедуальных клеток гигантскими клетками [18]. Также были получены данные о том, что опиоидные пептиды модулируют выделение из ткани трофобласта гормонов, таких как прогестерон, пептиды семейства пролактина, гормон роста, два плацентарных лактогена и пролиферин.

Проводились исследования, оценивающие влияние ЭОС на сердечно-сосудистую систему при дистрессе плода. С.А. Skillman и К.Е. Clark (1987) проводили исследования на беременных овцах (115–137-й день беременности). Овцам уменьшали на 26, 46 и 66 % маточный кровоток, что вызывало снижение концентрации  $O_2$  в крови плода  $5,7 \pm 0,6$ ,  $4,4 \pm 0,7$  и  $2,6 \pm 0,3$  ml/dl соответственно. При снижении маточного кровотока на 66 % авторы обнаружили обратную

корреляцию между содержанием  $\beta$ -ЭД и содержанием в крови  $O_2$ . Данная реакция сочеталась с повышением лактата и глюкозы в плазме крови плодов, а также с повышением у них кровяного давления. Эти результаты свидетельствуют о том, что при гипоксии выделяется иммунореактивный  $\beta$ -ЭД, который указывает на значимое уменьшение потребления кислорода у плода [19].

Похожие данные были получены в исследовании M. Espinoza et al. (1989), которые проводили хронический опыт на беременных овцах ( $n = 13$ ) на 115–130-й день гестации. После начального 20-минутного периода контроля маточный кровоток уменьшали на 50 % путем пережатия маточной артерии надувным окклюдером. Период пережатия маточной артерии длился 40 минут. Самкам опытной группы через 20 минут после пережатия вводился налоксон (антагонист опиатных рецепторов). В течение исследования измеряли артериальное давление у матери и плода, венозное давление у плода, давление амниотической жидкости, сердечный ритм плода и определяли состав газов и pH из проб крови из аорты плода. Уменьшение маточного кровотока на 50 % приводило к асфиксии плода, характеризующейся гипоксемией, гиперкапнией и ацидемией, а также к снижению у него артериального давления. Авторы выявили, что при асфиксии у плода увеличивался кровоток к сердцу, мозгу и надпочечникам, а также повышалось кровяное давление в этих областях, но значимого изменения сосудистого сопротивления не наблюдалось. Однако в почках и теле плода кровоток снижался, а сосудистое сопротивление в этих областях увеличивалось. У плодов группы животных, получавших налоксон, усиливалось сосудистое сопротивление в почках и в теле и наблюдалось увеличение кровотока к мозгу, сердцу и надпочечникам. При этом сердечный выброс у плодов этой группы не изменялся. Авторы заключили, что ЭОП изменяют вазоконстрикцию у плода в течение асфиксии [4].

При дистрессе плода ЭОП влияют на разные рецепторы. Hu Duian et al. (2005) в экспериментальном исследовании на кроликах изучали роль блокады  $\mu$ - и  $\delta$ -рецепторов при дистрессе плода на 30-й день беременности. Животных разделили на четыре группы: контрольную и группы сравнения, в которых самкам вводили либо физиологический раствор, либо  $\beta$ -FNA ( $\beta$ -фуналтрексамин, антагонист  $\mu$ -рецепторов), либо ICI (антагонист  $\delta$ -рецепторов), а затем

создавали асфиксию смесью газов. Животных умерщвляли, извлекали плоды. Оценивали их по шкале Апгар, а также и их реакцию на вводимые препараты на 1-й, 5-й, 10-й, 15-й и 30-й минуте жизни. У плодов животных, которым вводили  $\mu$ - и  $\delta$ -антагонисты рецепторов, оценка всех индикаторов была достоверно выше, чем таковая у животных групп сравнения (контроля и физиологического раствора). Было показано, что при возникновении дистресса у плода увеличивалось действие ЭОП на  $\mu$ - и  $\delta$ -рецепторы, приводящее к подавлению дыхания, сердечно-сосудистой и других систем. Только при ингибировании  $\mu$ - и  $\delta$ -рецепторов тяжесть асфиксии снижалась, но в разной степени. Было показано, что у плодов кролика антагонист  $\mu$ -рецептора сильнее тормозит эффекты ЭОП, чем антагонист  $\delta$ -рецепторов, что приводит к достоверному увеличению всех изучаемых параметров, в особенности дыхания и сердечного ритма [5]. Таким образом, в экспериментальных исследованиях было выявлено, что ЭОС присутствует у плода с ранних сроков беременности и играет существенную роль на всех этапах антенатальной жизни плода. В ранние сроки ЭОС влияет на рост и развитие плода, а в более поздние сроки участвует в ответной реакции плода на дистресс.

Исследование ЭОС у плода человека проводили в основном во время внутриутробных трансфузий крови. N.M. Fisk et al. (2001) изучали гипотензию, возникающую при пункции внутривенной вены, а также влияние фентанила (агониста  $\mu$ -рецепторов) на стресс-реакцию, развивающуюся у плода. Фентанил вводили во внутривенную вену до и после переливания. Норадреналин, кортизол и  $\beta$ -ЭД определяли в крови плода, а также измеряли пульсационный индекс в среднемозговой артерии (СМА) плода. У плодов группы сравнения переливания осуществляли в вену пуповины. Было установлено, что на 18–20-й неделе беременности у плодов основной группы происходит активация гипоталамо-гипофизарно-адренальной оси, так называемая стресс-реакция:  $\beta$ -ЭД увеличивался на 590 %, кортизол — на 183 %, а норадреналин — на 196 %, пульсационный индекс в СМА увеличивался, но незначимо [11]. По мнению R. Rokyta et al. (2008) и S.L. Lowery (2007), подобные сильные воздействия при остром болевом раздражении или стрессе увеличивают частоту поздних неврологических осложнений [13, 20]. При введении

фентанила уменьшалось содержание  $\beta$ -ЭД и отсутствовала реакция пульсационного индекса в СМА, но не снижалось содержание кортизола в крови плода [11].

E. Facchetti et al. (1990) с 4-й по 42-ю неделю беременности изучали изменение уровня  $\beta$ -ЭД в амниотической жидкости, хорионе и плаценте во время беременности, родов и при спонтанных абортах. Они установили, что концентрация  $\beta$ -ЭД в первом триместре была достоверно выше, чем во втором. При этом в 1-м и 2-м триместрах наблюдалась отрицательная корреляция между уровнем  $\beta$ -ЭД и сроком гестации. Авторы полагают, что с ранних сроков в плодовых оболочках и плаценте имеется локальная ЭОС [21]. K.J. Mantione et al. (2010) изучали в плаценте человека  $\mu$ -опиоидные рецепторы и определяли их функциональное значение. Было показано, что активация ЭОС в тканях плаценты приводит к немедленному выделению NO и этот эффект может блокироваться налоксоном. При этом опиатная сигнальная система плаценты регулирует иммунные, сосудистые и эндокринные функции этого органа посредством NO. Опиаты вызывают выделение NO, который в большей степени действует как иммуномодулятор и важен для регуляции кровяного давления. Было установлено, что стимуляция конститутивной NO-синтетазы происходит через  $\mu$ -опиатные рецепторы [22].

Немаловажную роль ЭОС играет в родах, при этом содержание нативных опиатов зависит от способа родоразрешения. H. Harbach et al. (2008) получали кровь у женщин в первом периоде родов при раскрытии маточного зева на 5 см, сразу после спонтанных родов, до и после операции кесарева сечения, до анестезии и немедленно после рождения. В образцах анализировали ПОМК-производные (АКТГ, подлинный  $\beta$ -ЭД, иммунореактивный ацетил-N- $\beta$ -ЭД (NЭД), иммунореактивный  $\beta$ -ЭД, иммунореактивный  $\beta$ -ЛПТ) и гормоны (кортизол, эстрадиол, прогестерон, пролактин, ФСГ, ЛГ). Результаты показали, что концентрации подлинного  $\beta$ -ЭД и NЭД были постоянны и минимальны во время исследования, в то время как иммунореактивный  $\beta$ -ЭД достоверно увеличивался сразу после кесарева сечения и после спонтанных родов. Уровень АКТГ в плазме увеличивался сразу после кесарева сечения по сравнению с уровнем после анестезии, концентрация АКТГ была наивысшей в начале I периода родов (раскрытие маточного зева на 5 см)

по отношению к базальному уровню. Данные показали, что при различных стресс-ситуациях наблюдались одинаковые паттерны выделения ПОМК [23]. Высокая концентрация материнского  $\beta$ -эндорфина в плазме во время родов, вероятно, обеспечивает определенную степень анальгезии матери [8]. Y. Zhu et al. (1998) предполагают, что у женщин нарастание концентрации  $\beta$ -ЭД к родам и линейная корреляция с числом и регулярностью сокращений матки указывают на то, что опиоиды, возможно, вовлекаются в регуляцию сократительной активности матки [18].

Таким образом, рассмотренные данные говорят о том, что ЭОС является регуляторной системой плода с самых ранних сроков его развития. Несмотря на то что защитная функция ЭОС действует у плода только при определенной анатомо-функциональной зрелости его ЦНС, ее значение для плода в ранние сроки беременности обусловлено наличием таковой в плаценте.

## Литература

- Ласукова Т.В., Низкодубова С.В., Мухотабарова Е.Ю. Опиоидная система, ее возможная роль в механизме адаптации организма спортсменов к действию гипоксии // Вестник ТГПУ. – 2013. – Т. 40. – № 12. – С. 215–221. [Lasukova TV, Nizkodubova SV, Mukhotabarova EY. Opioidnaya sistema, ee vozmozhnaya rol' v mekhanizme adaptatsii organizma sportsmenov k deystviyu gipoksii. *Vestnik TGPU*. 2013;12(40):215-221. (In Russ).]
- Удовиченко В.И. Эндогенная опиоидная система при шоке // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1989. – № 6. – С. 72–77. [Udovichenko VI. Endogennaya opioidnaya sistema pri shoke. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 1989;6:72-77. (In Russ).]
- Kopery A, Satyharayana S, Rizwan S. Endogenous opioids: their physiological role and receptors. *Global J of Pharmacology*. 2009;3(3):149-153.
- Espinoza M, Riquelme R, German AM. Role of endogenous opioids in the cardiovascular responses to asphyxia in fetal sheep. *Am J of Phys*. 1989;256(5): R1063-1068.
- Hu Dian, Gu Hang, Hong Xin-ru, et al. Experimental study of endogenous opioid peptides participating in the fetal distress. *Chinese J of Clinical Rehabilitation*. 2005;9(7):246-248.
- Froehlich JC. Opioids peptides. *Alcohol Health & Research World*. 1997;(21)2:132-136.
- Hindmarsh KW, Sancaran K. Endorphins and the neonate. *Can Med Assoc J*. 1985;132:331-334.
- Kofinas George D, Kofinas Alexander D, Tavakoli Farangis M. Maternal and fetal  $\beta$ -endorphin release in response to the stress of labor and delivery. *Am J of Obstetrics and Gynecology*. 1985;152(1):56-59. doi: 10.1016/S0002-9378(85)80177-0.
- Jordan B, Devi LA. Molecular mechanisms of opioid receptor signal transduction. *Br J of Anaesthesia*. 1998;81:12-19. doi: 10.1093/bja/81.1.12.
- Павлова Н.Г., Константинова Н.Н. Неврология плода – возможности и перспективы исследования // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – № 2. – С. 86–94. [Pavlova NG, Konstantinova NN. Nevrologiya ploda – vozmozhnosti i perspektivy issledovaniya // *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2003;2:86-94. (In Russ).]
- Fisk NM, Gitau R, Teixeira JM, et al. Effect of direct fetal opioid analgesia on fetal hormonal and hemodynamic stress response to intrauterine needling. *Anesthesiology*. 2001;95(4):828-35. doi: 10.1097/00000542-200110000-00008.
- Ismail KMK, Wilson M, Kilby MD. Fetal Pain and analgesia. *Current Obstetric. Gynecol*. 2000;10:214-217. doi: 10.1054/cuog.2000.0140.
- Curtis L. Lowery, Mary P. Hardman, Nirvana Manning, et al. Neurodevelopment changes of fetal pain. *Seminars in Perinatology*. 2007;31:275-282.
- Glover V, Fisk NM. Do fetuses feel pain? We don't know; better to err on the safe side from mid-gestation. *BMJ*. 1996;313:796. doi: 10.1136/bmj.313.7060.796.
- Lee SJ, Ralston MP, Drey EA, et al. Fetal pain (a systematic multidisciplinary review of the evidence). *JAMA*. 2005;294(8):947-954. doi: 10.1001/jama.294.8.947.
- Zagon IS, Wu Y, McLaughlin PJ. Opioid growth factor and organ development in rat and human embryos. *Brain Research*. 1999;839:313-322. doi: 10.1016/S0006-8993(99)01753-9.
- MacLaughlin PJ, Wylie JD, Bloom G, et al. Chronic exposure to the opioid growth factor, [Met5]-enkephalin, during pregnancy: maternal and preweaning effects. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 2002;71:171-181. doi: 10.1016/S0091-3057(01)00649-9.
- Zhu Y, Pintar JE. Expression of opioid receptors and Ligands in pregnant mouse uterus and placenta. *Biology of Reproduction*. 1998;59:925-932. doi: 10.1095/biolreprod59.4.925.
- Skillman CA, Clark KE. Fetal beta-endorphin levels in response to reductions in uterine blood flow. *Biol Neonate*. 1987;51:217-223. doi: 10.1159/000242656.
- Rokyta R. Fetal Pain. *Int. J. Prenatal. And Perinatal. Physiology and Medicine*. 2008;20:167-178.

21. Facchietti E, Garuti G, Petraglia F, et al. Changes in beta-endorphin in fetal membranes and placental in normal and pathological pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1990;69(7-8):603-7. doi: 10.3109/00016349009028703.
22. Mantione KJ, Angert RM, Cadet P, Kream RM, Stefano GB. Identification of a  $\mu$ -opiate preceptor signaling mechanism in human placenta. *Med Sci Monit.* 2010;16(11):BR347-352.
23. Harbach H, Antrecht K, Boedeker RH, et al. Response to delivery stress is not mediated by beta-endorphin. *Europ J Obstet Gynecol Reproduct Bio.* 2008;136: 39-45. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.02.004.

---

■ Адреса авторов для переписки

Анастасия Александровна Яковлева — научный сотрудник лаборатории физиологии и патофизиологии плода ФГБНУ «НИИ АГиР им Д.О. Отта». Санкт-Петербург, Россия.  
E-mail: barabulka875@gmail.com.

Anastasia A. Yakovleva — research worker in the department of the Laboratory Physiology and Pathophysiology of the Fetus FSBI “The Research Institute Obstetrics, Gynecology and Reproductology after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russian Federation. E-mail: barabulka875@gmail.com.