

GRAVIDITA V INTERAKCII S CHRONICKÝM STRESOM U ŽIEN Z NITRIANSKEHO KRAJA (SLOVENSKO)

Ida Petrovičová, Henrieta Hliseníková, Miroslava Šidlovská, Branislav Kolena

Univerzita Konštantína Filozofa v Nitre, Fakulta prírodných vied, Katedra zoológie a antropológie, Nábřežie mládeže 91, 949 74 Nitra, Slovensko, e-mail: ipetrovicova@ukf.sk

Abstract: *The interaction between chronic stress and pregnancy in women from Nitra District (Slovakia).* Stress represents one of the most important underappreciated causes of reproductive disorders in women. The stress reaction leads to adaptive responses via mobilization of hormonal systems. In pregnancy, maternal stress is known to disturb foetal glucocorticoid environment. Intrauterine neural development is regulated by the mother's endocrine system, to be more specific the relationship between thyroid hormones and cortisol. The study sample consists of 56 pregnant women in the age range 19–40 years. Based on preliminary results, we surprisingly found significantly higher cortisol and FT4 concentrations in pregnant women with lower stress compared to women with higher stress test scores. Our results confirm the hypothesis that the hypothalamus-pituitary-thyroid gland axis (HPT) plays a role in stress reaction in addition to the major HPA axis.

Key words: stress, pregnancy, thyroid, TSH, T3, T4, cortisol, Central Europe

Úvod

Intrauterinný neurálny vývin je regulovaný endokrinným systémom matky, konkrétne vzťahom medzi hormónmi štítnej žľazy a kortizolom. Glukokortikoidy vo všeobecnosti inhibujú funkciu štítnej žľazy. Tento vzťah platí len u dospelých jedincov a v prípade intrauterinného vývinu glukokortikoidy naopak zvyšujú koncentrácie trijódtyronínu (T3). Dôvodom je zvýšená aktivita deiodinázy, ktorá konvertuje tyroxín (T4) na T3. Prenatálna expozícia glukokortikoidom má stimulačný efekt na predčasné dozrievanie fetálnej štítnej žľazy, čo môže spôsobiť inhibíciu proliferácie buniek štítnej žľazy, a teda redukciu veľkosti štítnej žľazy. Nadmerná expozícia hormónom štítnej žľazy spôsobuje hypertrofiu nadobličiek a zvýšenie koncentrácie kortikoliberínu (CRH), adrenokortikotropného hormónu (ACTH) a glukokortikoidov, zatiaľ čo nedostatok hormónov štítnej žľazy môže spôsobiť inhibíciu hypoadrenálnej osi (HPA osi), z čoho vyplýva možné zapojenie osi hypotalamus-hypofýza-štítna žľaza (HPT) do stresovej odpovede organizmu (Moog et al. 2017). Hormóny štítnej žľazy matky sú zapojené do regulácie skorého vývinu fetálneho mozgu do obdobia 18 – 20 týždňov gravidity, čo predstavuje začiatok aktivity fetálnej štítnej žľazy (Korevaar et al. 2016). Živočíšne modely potvrdzujú, že prvá polovica gravidity môže ovplyvniť senzitívne obdobie neurogenézy (Henrichs et al. 2013), napr. v mozočku hrajú tieto hormóny kľúčovú rolu v proliferácii a prežití granulóznych a Purkyného buniek. Tiež stimulujú celkový proces migrácie neurónov, synaptogenézu v rámci oblastí kortexu, mozočka, hipokampu a svorového telesa a tiež proces myelinizácie a gliogenézy (Howdeshell 2002). Vysoká a nízka koncentrácia hormónov štítnej žľazy matky počas gravidity je asociovaná s nižším IQ a zníženým objemom sivej hmoty a objemom kortexu u dieťaťa (Korevaar et al. 2016). Glukokortikoidy regulujú množstvo metabolických, endokrinných a imunitných funkcií a predstavujú kľúčový mechanizmus programovania vývinu fetálneho mozgu. Kortizol ovplyvňuje procesy neurogenézy, vývin axónov a dendritov, synaptogenézu, remodeláciu axónov a myelinizáciu hlavne v oblastiach mozgu bohatých na glukokortikoidové receptory, ako je amygdala, hipokampus a prefrontálny kortex. Hladiny kortizolu počas tehotenstva stúpajú 3- až 5-násobne, pričom normálny nervový

vývin plodu je závislý od zvyšujúcich sa koncentrácií kortizolu matky v priebehu tehotenstva. Na prenatálny nervový vývin má však negatívny účinok zvýšená koncentrácia kortizolu v skorom štádiu gravidity alebo expozícia plodu vysokým koncentráciám endogénnych a syntetických glukokortikoidov (Davis et al. 2017). V takomto prípade môže dochádzať ku vzniku kognitívnych porúch, porúch správania, porucha pozornosti spojená s hyperaktivitou (ADHD) autizmu a schizofrénie (O'Donnell, O'Connor a Glover 2009).

Súbor a metódy

Súbor tvorilo 56 žien z Nitrianskeho kraja v I. trimestri tehotenstva vo veku 19 – 40 rokov (priemerný vek $30,25 \pm 5,218$). Vzorky krvi sme získali odberom z kubitálnej jamky po nočnom hladovaní v spolupráci s Fakultnou nemocnicou v Nitre. Po centrifugácii (15 min. pri 3000 rpm) bolo sérum transportované do laboratória a uskladnené v hlbokomraziacom boxe pri teplote $-74\text{ }^{\circ}\text{C}$. Výskum prebiehal v súlade so stanoviskom Etickej komisie FN Nitra. Vyjadrenie súhlasu o odbere, analýze a spracovaní biologického materiálu, a zapojení sa do výskumu preukázali probandky prostredníctvom informovaného súhlasu.

Po odbere vzorky krvi probandky vyplnili dotazník zostavený z otázok týkajúcich sa prežívania stresových situácií za posledný mesiac pred vyplnením dotazníka. Dotazník bol vyplnený s asistenciou vedeckého pracovníka, ktorý v prípade nejasností probandku usmernil.

Otázky týkajúce sa prežívania stresových situácií u ľudí sa hodnotili na základe stupnice vnímania stresu podľa Cohena, Kamarcka a Mermelsteina (1994), ktorá obsahuje desať otázok, pričom štyri z nich sú formulované pozitívne a šesť negatívne. Na každú otázku si proband vyberie jednu z piatich možných odpovedí: nikdy, takmer nikdy, občas, pomerne často, často. Každá otázka je hodnotená na 5-bodovej stupnici, ktorá sa pohybuje od nikdy (0) do často (4). Pozitívne formulované položky sú hodnotené opačne (Cohen, Kamarck a Mermelstein 1994).

Výsledné bodové hodnotenie sa u človeka, ktorý netrpí chronickým stresom alebo ochorením súvisiacim so stresom, pohybuje v priemere 13 bodov, kým u človeka vystaveného pôsobeniu stresorov je priemerný bodový zisk 20 bodov a vyššie. V tab. 1 sú uvedené priemerné bodové hodnotenia človeka nevystaveného chronickému stresu vzhľadom na jeho pohlavie a vekovú kategóriu (Cohen, Kamarck a Mermelstein 1994).

Kvantitatívne stanovenie tyreotropného hormónu (TSH), tyroxínu (T4), trijódtyronínu (T3) a kortizolu bolo realizované automaticky chemiluminiscenčnou imunoanalýzou (Elecsysssystem; Roche, Basel, Švajčiarsko) vo vzorke ľudskeho séra imunoanalytickým systémom Access v spolupráci s pracoviskom IPBM VIVE4 Bratislava.

Tab. 1: Kategórie hodnotenia vnímania stresu podľa Cohena, Kamarcka, Mermelsteina (1994)
Table 1: Stress perceived scale assesment according to Cohen, Kamarck, Mermelstein (1994)

Kategória	Priemerná bodová hodnota
Muž	12,1
Žena	13,7
18 – 29 rokov	14,2
30 – 44 rokov	13,0
45 – 54 rokov	12,6
55 – 64 rokov	11,9
65 ≤ rokov	12,0

Výsledky a diskusia

Na základe údajov z vyplnených dotazníkov sme vyhodnotili u probandiek mieru stresu v zamestnaní a reakcie na stresory v súvislosti s nameranými koncentráciami jednotlivých hormónov. V tab. 2 sa nachádza základná charakteristika koncentrácií jednotlivých hormónov u probandiek.

Tab. 2: Popisná štatistika koncentrácií jednotlivých hormónov v sére tehotných žien

Table 2: Descriptive statistics of hormonal concentrations in the pregnant-women serum samples

Hormonálny profil	Priemer	Medián	Minimum	Maximum	5. percentil	95. percentil
TSH	1,67	1,54	0,03	3,9	0,3	3,08
FT3	3,39	3,34	0,99	4,95	2,81	4,05
FT4	0,91	0,8	0,52	3,82	0,67	1,15
Kortizol	16,13	15,18	0,85	28,65	11,0	25,07

U 12,5% probandiek (N = 7) sme zaznamenali koncentrácie TSH pod referenčnými hodnotami a u 5,36 % (N = 3) nad referenčnými hodnotami. Koncentrácia FT3 bola u 94,64% probandiek znížená pod referenčnú normu (N = 53) a 3,57% probandiek malo koncentrácie zvýšené (N = 2). Koncentrácie FT4 bola v prípade takmer polovice skúmaného súboru pod referenčnou normou (n = 23 ; 41,07 %) a dve probandky (3,57 %) mali hodnoty nad referenčnými hodnotami. Kortizol bol u jednej probandky (1,79 %) pod normou a u 21,43% probandiek (N = 12) boli jeho koncentrácie vyššie ako referenčné hodnoty.

Koncentrácie hormónov vzhľadom na výsledky stres testu probandiek

Probandky (N = 55) sme na základe stupnice vnímania stresu podľa Cohena rozdelili na štyri skupiny: probandky trpiace nižšou mierou stresu (N = 13; 23,64 %), priemernou mierou stresu (N = 18; 32,73 %), mierne zvýšeným stresom N = 16; 29,09 %) a vyššou mierou stresu (N = 8; 14,55 %). V tab. 3 sa nachádzajú mediány koncentrácií hormónov vzhľadom na prežívanie stresu u probandiek.

Probandky (N = 53) sme na základe stresu v zamestnaní rozdelili do troch skupín: probandky so stresujúcim zamestnaním (N = 11; 20,75 %), s občas stresujúcim zamestnaním (N = 21; 39,62 %) a probandky, ktoré nemajú stresujúce zamestnanie (N = 21; 39,63 %). V tab. 4 sú uvedené mediány koncentrácií hormónov vzhľadom na prežívanie stresu v zamestnaní.

Tab. 3: Rozdelenie hormonálnych profilov probandov do kategórií na základe výsledkov stres testu

Table 3: Categorization of probands' hormonal levels based on stress test results

STRES	TSH	FT3	FT4	Kortizol
Nižší	1,96	3,56	0,86*	14,41
Priemerný	1,52	3,32	0,81	17,01*
Mierne zvýšený	1,59	3,21	0,76*	15,43
Vysoký	1,22	3,36	0,79	13,16*

* štatisticky významný rozdiel $p < 0,05$

* statistically significant $p < 0,05$

Tab. 4: Rozdelenie probandov do kategórií na základe miery prežívania stresu v zamestnaní
 Table 4: Categorization of probands based on occupational stress degree

STRES V ZAMESTNANÍ	TSH	FT3	FT4	Kortizol
Áno	1,17	3,48	0,82	12,63
Občas	2,07	3,22*	0,80	15,35
Nie	1,53	3,58*	0,81	15,18

* štatisticky významný rozdiel $p < 0,05$

* *statistically significant* $p < 0,05$

U žien s vyššou mierou stresu sme sledovali signifikantne nižšie koncentrácie kortizolu ($p < 0,05$) v porovnaní s probandkami s priemernou mierou stresu. Naše výsledky sú v zhode so štúdiou, v ktorej bol chronický stres asociovaný so znížením koncentrácie kortizolu (Pruessner, Hellhammer a Kirschbaum 1999). Na druhej strane Evolahti, Hulcrantz a Collins (2006) uvádzajú, že so zvyšujúcou sa mierou stresu sa zvyšujú aj koncentrácie kortizolu v sére. Z vyššie uvedených štúdií vyplýva, že chronický stres môže na os HPA, ktorá je pre reguláciu stresu kľúčová, pôsobiť supresívne, ale aj stimulačne (Pruessner, Hellhammer a Kirschbaum 1999).

U žien s nižšou mierou stresu sme pozorovali signifikantne vyššie koncentrácie FT4 ($p < 0,05$) v porovnaní s probandkami s mierne zvýšenou mierou stresu. Probandky s občasne stresujúcim zamestnaním mali signifikantne nižšie koncentrácie FT3 ($p < 0,05$) v porovnaní s probandkami, ktoré hodnotia svoje zamestnanie ako menej stresujúce. Naše výsledky sú v zhode s výsledkami štúdie, v ktorej Helmreich a Tylee (2011) sledovali vplyv stresu na hormóny štítnej žľazy u potkanov a zistili signifikantný pokles T3, T4, a TSH u jedincov pod vplyvom stresu. Podobne Hoseini et al. (2016) sledovali negatívnu asociáciu medzi stresom a zníženými koncentraciami tyroxínu, zatiaľ čo v našej štúdií sme zaznamenali negatívnu asociáciu medzi pôsobením stresu a koncentraciami trijódtyronínu.

Záver

V predloženej štúdií sme sa zamerali na objasnenie súvislostí medzi prežívaním stresových situácií počas prvého trimestra gravidity a koncentraciami kortizolu, TSH, FT3 a FT4 v sére tehotných žien. Na základe predbežných výsledkov sme zaznamenali signifikantne vyššie koncentrácie kortizolu a FT4 u probandiek s nižšou mierou stresu v porovnaní s probandkami s vyšším skóre stres testu. Naše výsledky potvrdzujú hypotézu, že do stresovej odpovede organizmus sa zapája okrem hlavnej HPA osi aj os hypotalamus-hypofýza-štítna žľaza (HPT).

Podakovanie

Táto publikácia vznikla vďaka podpore projektu č. 2016/9-UKFN-1 Ministerstva zdravotníctva SR.

Literatúra

COHEN, S., KAMARCK, T., MERMELSTEIN, R., 1994: Perceived stress scale. Measuring stress: A guide for health and social scientists. USA, Mind Garden, 5 pars. Online. Available: <http://mindgarden.com/documents/PerceivedStressScale.pdf> 15.10.2018

DAVIS, E. P., HEAD, K., BUSS, C., SANDMAN, C. A., 2017: Prenatal maternal cortisol concentrations predict neurodevelopment in middle childhood. *Psychoneuroendocrinology*, 75:56-63.

EVOLAHTI, A., HULTCRANTZ, M., COLLINS, A., 2006: Women's work stress and cortisol levels: a longitudinal study of the association between the psychosocial work environment and serum cortisol. *J. Psychosom. Res.*, 61:645-652.

HELMREICH, D. L., TYLEE, D., 2011: Thyroid hormone regulation by stress and behavioral differences in adult male rats. *Horm. Behav.*, 60:284-291.

HENRICH, J., GHASSABIAN, A., PEETERS, R. P., TIEMEIER, H., 2013: Maternal hypothyroxinemia and effects on cognitive functioning in childhood: how and why? *Clin. Endocrinol.*, 79:152-162.

HOSEINI, S. M., MIRGHAED, A. T., MAZANDARANI, M., ZOHEIRI, F., 2016: Serum cortisol, glucose, thyroid hormones' and non-specific immune responses of Persian sturgeon, *Acipenser persicus* to exogenous tryptophan and acute stress. *Aquaculture*, 46:17-23.

HOWDESHELL, K. L., 2002: A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system. *Environ. Health Perspect.*, 110(Suppl.):337-348.

KOREVAAR, T. I., MUETZEL, R., MEDICI, M., CHAKER, L., JADDOE, V. W., DE RIJKE, Y. B., PEETERS, R. P., 2016: Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 4:35-43.

MOOG, N. K., ENTRINGER, S., HEIM, C., WADHWA, P. D., KATHMANN, N., BUSS, C., 2017: Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Neuroscience*, 342:68-100.

O'DONNELL, K., O'CONNOR, T. G., GLOVER, V., 2009: Prenatal stress and neurodevelopment of the child: focus on the HPA axis and role of the placenta. *Dev. Neurosci.*, 31:285-292.

PRUESSNER, J. C., HELLHAMMER, D. H., KIRSCHBAUM, C., 1999: Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening. *Psychosom. Med.*, 61:197-204.