

4. Fujimaki S., Kanda T., Fujita K. et al. // J. Int. Med. Res. – 2001. – Vol. 29, N 2. – P. 13–108.
5. Katz A., Nambi S., Mather K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 2402–2410.
6. Lopaschuk G. D., Folmes C. D. L., Stanley W. C. // Circ. Res. – 2007. – Vol. 10. – P. 335–347.
7. Lopaschuk G. D., Ussher J. R., Folmes C. D. L. et al. // Physiol. Rev. – 2010. – Vol. 90. – P. 207–258.
8. Matsui H., Motooka M., Koike H. et al. // Life Sci. – 2007. – Vol. 80. – P. 672–680.
9. Opie L. H., Knuuti J. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54. – P. 1637–1646.
10. Purdham D. M., Zou M. X., Rajapurohitam V., Karmazyn M. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004. – Vol. 287. – P. 2877–2884.
11. Rajapurohitam V., Javadov S. // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2006. – Vol. 41 (2). – P. 74–265.
12. Wallander M., Soderberg S., Norhammar A. // Diabet. Med. – 2008. – Vol. 25 (8). – P. 55–949.
13. Yan G. T., Xue H., Lin J. et al. // Circ. Res. – 2005. – Vol. 17 (9). – P. 2–530.
14. Yang R., Barouch L. A. // Circ. Res. – 2007. – Vol. 101. – P. 545–559.

Поступила 11.03.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 618.291-008.9-074

А. С. Шульга<sup>2</sup>, Е. В. Бутенко<sup>1</sup>, А. А. Александрова<sup>1</sup>, Л. В. Гутникова<sup>1</sup>, А. А. Рымашевский<sup>2</sup>, А. В. Шестопалов<sup>2</sup>, Т. П. Шкурят<sup>1</sup>

## ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЕЙ ГРЕЛИНА, СОМАТОТРОПИНА, ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА-1, ИНСУЛИНА, ЛЕПТИНА, ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В МАТЕРИНСКОЙ И ПУПОВИННОЙ КРОВИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ С НОРМОСОМИЕЙ И МАКРОСОМИЕЙ ПЛОДА

<sup>1</sup>НИИ биологии ЮФУ, Ростов-на-Дону; <sup>2</sup>кафедра общей и клинической биохимии № 2 ГОУ ВПО Ростовского государственного медицинского университета Минздравсоцразвития России

*Обследованы женщины с физиологической беременностью: 40 женщин с нормосомией плода и 8 женщин с макросомией плода. Определяли уровни грелина, соматотропина, инсулиноподобного фактора роста-1, лептина, инсулина, свободной фракции тироксина, тиреотропного гормона в материнской и пуповинной крови. В группе женщин с макросомией плода выявлялись изменения уровней гормонов, ответственных за регуляцию трофики, энергетического баланса и анаболических процессов материнского организма и плода.*

**Ключевые слова:** грелин, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста-1, лептин, инсулин, тиреотропин, тироксин, макросомия плода

A.S. Shulga, Ye.V. Butenko, A.A. Aleksandrova, L.V. Gutnikova, A.A. Rymashevskiy, A.V. Shestopalov, T.P. Shkurat  
THE EVALUATION OF CHANGES IN CONCENTRATION OF GHRELIN, SOMATOTROPIN, INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1, INSULIN, LEPTIN AND THYROID HORMONES IN MOTHER AND UMBILICAL BLOOD IN CASE OF PHYSIOLOGIC PREGNANCY WITH NORMOSOMIA AND MACROSOMIA OF FETUS

*The sample of women with physiologic pregnancy consisting of 40 females with fetus normosomia and 8 females with fetus macrosomia were examined. The examination covered the evaluation of changes in concentration of ghrelin, somatotropin, insulin-like growth factor-1, insulin, leptin and thyroid hormones in mother and umbilical blood. In females with fetus macrosomia the changes in concentration of hormones regulating trophism, energy balance and anabolic processes in organisms of mother and fetus were detected.*

**Key words:** ghrelin, somatotropin, insulin-like growth factor-1, insulin, thyrotropin, thyroxin, fetus macrosomia

Одной из первостепенно значимых задач акушерско-гинекологической службы во всем мире является снижение рисков перинатальной заболеваемости и смертности [2, 5]. К группе высокого риска относятся беременные с регистрируемой макросомией плода, являющейся причиной неблагоприятного течения беременности и создающей трудности при родоразрешении [2, 7, 16, 27, 29]. При макросомии плода значительно возрастает риск материнских осложнений: встречаемость раннего токсикоза составляет 13,4–21%, отечного синдрома беременных – 20,3–28%, гестоза – 17,5–

21,7%, анемии – до 60,4% [10, 12–16, 21, 22, 26]. Интранатальный период нередко осложняется такими состояниями, как слабость родовой деятельности, клинически узкий таз вследствие увеличенных размеров ребенка, разрывы мягких тканей родовых путей, кровотечения [4, 9, 11, 18]. При макросомии плода отмечены довольно высокие показатели асфиксии (9,2–34,2%), родового травматизма (10,9–24%) [1, 6, 8, 22, 23]. У крупных детей в послеродовом периоде часто обнаруживаются изменения кислотно-основного, электролитного баланса, отклонения в неврологическом статусе, гипогликемические состояния [3, 24], в более старшем возрасте – поздние неврологические нарушения (преходящие нарушения мозгового кровообращения, эпилепсия) [26].

В связи с вышесказанным проблема крупного плода имеет важное медицинское и неразрывное с этим социальное значение. Учитывая актуальность данной тематики, мы предприняли попытку оценить характер отдельных гормональных

Для корреспонденции:

Шульга Александр Сергеевич, аспирант  
Адрес: 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29  
Телефон: (8951)534-67-20  
E-mail: contrarius@yandex.ru

изменений в организме матери и ребенка с целью изучения этиопатогенетических цепочек в развитии крупного плода и поиска новых лабораторных маркеров этого феномена.

Целью данной работы является изучение содержания в сыворотке материнской и пуповинной крови при физиологической беременности с нормосомией и макросомией плода концентраций грелина, соматотропина, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФРСБ1), лептина, инсулина, свободной фракции тироксина ( $T_{4\text{св}}$ ) и тиреотропного гормона (ТТГ).

**Материалы и методы.** Выборка женщин с физиологическим течением беременности с нормосомией и макросомией плода сформирована на основании акушерско-гинекологического анамнеза, ультразвуковой диагностики, регистрации маточно-плацентарного и плодового кровотока, кардиотокографического исследования плода, биохимического исследования содержания  $\alpha$ -фетопротеина, хорионического гонадотропина и свободного эстриола. От всех женщин было получено информированное добровольное согласие на участие в данном эксперименте.

Была сформирована группа беременных с макросомией плода ( $n = 8$ ), сравниваемая с выборкой матерей, имеющих плод с нормальной массой тела ( $n = 40$ ). Женщины обеих групп были сопоставимы по росту и возрасту.

Концентрацию грелина определяли в плазме, а концентрацию соматотропина, ИФР-1, ИФРСБ1, лептина, инсулина,  $T_{4\text{св}}$  и ТТГ – в сыворотке крови посредством иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства «Peninsula Laboratories», LLC (США), DRG (Германия) и DBC (Канада). Полученные результаты обрабатывали статистическим методом с применением пакета программ Statistica 6.1.

**Результаты и обсуждение.** Исследуя активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, мы определили средние значения  $T_{4\text{св}}$ , близкие к нижнему пределу референсного интервала ( $10,0–23,2$  пмоль/л) как в материнской, так и пуповинной крови в группе женщин с физиологически протекающей беременностью и нормосомией плода (табл. 1).

Уровень ТТГ в 1-й группе выше физиологической нормы ( $2,3–3,4$  мкМЕ/мл) не зарегистрирован ни у одной из обследованных беременных и встречался с частотой 10% среди образцов пуповинной крови. Во 2-й группе значения  $T_{4\text{св}}$  ниже нормального уровня зафиксированы у всех матерей, а в пуповинной крови – в 62,5% сывороток. Отмечено достоверное увеличение на 19,42% концентрации ТТГ в материнской крови при макросомии плода, не превышающее при этом  $3,4$  мкМЕ/мл у всех женщин этой группы. Уровень ТТГ в пуповинной крови статистически значимо не изменялся, оставаясь на выходящих за максимальные пределы нормы уровнях (референсные значения ТТГ  $0,23–3,2$  мкМЕ/мл). Данная картина может свидетельствовать о тенденции к гипотиреозному состоянию. Судя по всему при макросомии в крови плода возникает относительная недостаточность тиреоидных гормонов, дающих в физиологических концентрациях анаболический эффект. Следует также отметить, что в случае макросомии плода при сопоставимых уровнях  $T_{4\text{св}}$  в материнской и пуповинной крови значение ТТГ в сыворотке плода превышает почти в 2 раза уровень такового в крови матери.

Уровень инсулина в крови матерей обеих групп более чем в 2 раза превышал средние значения для пуповинной крови. При этом концентрация инсулина возрастала на 30,85% в сыворотке матерей с макросомией плода. Аналогичной представлялась ситуация с концентрацией лептина, которая в крови беременных более чем в 2 раза превышала уровни, определяемые для пуповинной крови в обеих группах.

Значения грелина как в материнской, так и пуповинной крови при межгрупповом сравнении достоверно не различались (табл. 2). В пуповинной крови значения соматотропина превышали таковые в материнской для обеих групп. Уровень гормона роста в крови беременных при макросомии плода достоверно увеличивался на 24,46%, при этом возрастала концентрация и его посредника ИФР-1 на 22,87%. На этом фоне определялись более высокие средние значения ИФРСБ1 у матерей 2-й группы. Соматотропин и ИФР-1 в пуповинной крови статистически значимо не изменялись. Уровень ИФР-1 в материнской крови более чем в 3 раза был выше уровня в пуповинной крови для обеих групп.

Известно, что плацента принимает активное участие в метаболизме тиреоидных гормонов и транспорте этих гормонов и йода от матери к плоду. В плаценте функционируют дейодиназы, среди которых наибольшей активностью обладает 5-дейодиназа типа III (D3), катализирующая дейодирование  $T_4$  матери до реверсивного  $T_3$  ( $rT_3$ ) [20]. В этом процессе высвобождается йод, который может переноситься к плоду и использоваться для синтеза его тиреоидных гормонов, играющих одну из ключевых ролей в дифференцировке и росте фетальных тканей. Активное дейодирование тиреоидных гормонов беременной также обуславливает косвенную стимуляцию ее щитовидной железы, вызывая увеличение содержания ТТГ в материнской крови. Это также можно объяснить развитием йодного дефицита. При беременности возрастает

Таблица 1

**Содержание инсулина, лептина, ТТГ,  $T_{4\text{св}}$  в организме матери и ребенка при физиологической беременности с крупным и нормальной массой плодом ( $\bar{X} \pm m$ )**

Показатель	Материнская кровь		Пуповинная кровь	
	нормосомия плода	макросомия плода	нормосомия плода	макросомия плода
Инсулин, мкМЕ/мл	11,97±0,87	17,31±2,65*	7,70±0,43**	6,41±0,62**
Лептин, нг/мл	24,48±2,48	40,84±7,18*	11,93±1,13**	18,17±2,23*. **
$T_{4\text{св}}$ , пмоль/л	11,47±0,52	7,92±0,45*	11,88±0,42	9,25±0,44*
ТТГ, мкМЕ/мл	1,95±0,11	2,42±0,12*	5,46±0,29**	4,78±0,28**

Примечание. \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) при сравнении с физиологической беременностью; \*\* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) при сравнении с материнской кровью.

Таблица 2

**Содержание грелина, гормона роста, ИФР-1, ИФРСБ1 в организме матери и ребенка при физиологической беременности с крупным и нормальной массой плодом ( $\bar{X} \pm m$ )**

Показатель	Материнская кровь		Пуповинная кровь	
	нормосомия плода	макросомия плода	нормосомия плода	макросомия плода
Грелин, нг/мл	0,29±0,02	0,31±0,01	0,24±0,02	0,26±0,03
Гормон роста, нг/мл	2,13±0,13	2,82±0,34	8,74±0,66**	10,97±2,50**
ИФР-1, нг/мл	233,92±12,85	303,28±40,68*	76,22±4,73**	84,51±13,85**
ИФРСБ1, нг/мл	101,43±5,60	141,40±21,14*		
Лептин/грелин	88,44±9,74	143,93±24,58*	71,95±14,30	64,52±14,90**

Примечание. \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) при сравнении с физиологической беременностью; \*\* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) при сравнении с материнской кровью.

тает объем клубочковой фильтрации, что сопровождается повышением экскреции йода с мочой, а трансплацентарный перенос йода к плоду, обеспечивающий функционирование щитовидной железы зародыша, усугубляет данное состояние.

Необходимо упомянуть, что повышенная продукция эстрогенов во время беременности приводит к увеличению синтеза тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) в печени [19]. Кроме того, при беременности увеличивается связывание ТСГ с сиаловыми кислотами, приводя к существенному снижению его клиренса. Следствием этого является удвоение уровня ТСГ к концу 20–22-й недели гестации, что сопровождается комплексированием с ТСГ дополнительного количества свободных тиреоидных гормонов. Снижение уровня последних вызывает дополнительную стимуляцию щитовидной железы под влиянием увеличенных концентраций ТТГ.

Выявленное в исследовании нарастание концентрации лептина пуповинной крови может либо отражать простую взаимосвязь с массой жировой ткани или указывать на возможную роль лептина в качестве регулятора роста плода. Имеющиеся экспериментальные данные позволяют предположить, что за счет уменьшения резорбции кости лептин влияет на увеличение костной массы, участвуя тем самым в росте плода и программе его развития [25].

Показано, что лептин может также влиять на рост плода регуляцией секреции гормона роста [22]. Последние экспериментальные данные подтверждают связь низких уровней лептина со снижением уровня гормона роста. Кроме того, введение экзогенного лептина также восстанавливает секрецию гормона роста за счет увеличения синтеза рилизинг-фактора гормона роста на уровне гипоталамуса. В передней доле гипофиза плода человека была выявлена мРНК рецептора лептина, и введение лептина в первичную культуру клеток гипофиза специфически стимулирует секрецию гормона роста без ущерба для других гормонов гипофиза [17]. Таким образом, закономерно предположить функциональную значимость гиперлептинемии как стимула секреции повышенных количеств соматотропина, вместе составляющих компенсаторно-адаптационную систему поддержания беременности.

Эффекты лептина также, возможно, связаны с ростом плода посредством действия инсулиноподобных факторов роста – мессенджеров соматотропина. Концентрация ИФР-1 увеличивалась у беременных с макросомией плода на 22,87% (см. табл. 2). Известно, что система соматомединов (ИФР-1,2) стимулирует секрецию сосудисто-эндотелиального ростового фактора (VEGF) по PI3K/Akt/mTOR-зависимому пути [28]. Данный механизм способствует формированию адекватной потребностям плода кровеносной сети фетоплацентарного комплекса.

Таким образом, к формированию феномена крупного плода могут быть причастны увеличение в материнской крови уровней инсулина, гормона роста, инсулиноподобного фактора роста-1, лептина, а также нарастание концентрации лептина в пуповинной крови.

Исследование выполнено в рамках госконтракта № 02.740.11.05.01. ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг.».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агарков Н. М., Чернявская Л. О. // Бюл. НИИ соц. гиг., экономики и управления здравоохран. им. Н. А. Семашко. – 2001. – № 3. – С. 144–145.
2. Акоюн Л. А. Ведение беременности и родов у женщин с крупным плодом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1989.
3. Верескова Н. Е. Особенности раннего развития детей, родившихся с большой массой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1977.
4. Ибрагимов Р. Р. // Ультразвук, диагн. акуш., гин., педиат. – 2001. – № 2. – С. 116–120.
5. Круч А. И. Клиническое прогнозирование беременности и ведение родов при крупном плоде: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Харьков, 1985.
6. Круч А. И. // Актуальные вопросы медицинской науки: Сборник науч. тр., посвящен. 60-летию КГМУ. – Курск, 1997. – С. 538–539.
7. Локин В. Н. Формирование группы риска по развитию крупного плода и разработка научных основ его профилактики: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 1989.
8. Омеляненко А. О. Клинико-функциональная оценка состояния крупных плодов во время беременности и родов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 1978.
9. Перадзе А. П. Определение величины плода у рожениц методами наружного исследования: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1954.
10. Погорелова А. Б., Наврузова С. А. // Проблемы беременности. – 2001. – № 1. – С. 41–44.
11. Сичинава Л. Г. Перинатальные гипоксические поражения ЦНС плода и новорожденных: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1993.
12. Умедова С. Э. // Молодой ученый. – 2011. – Т. 2, № 3. – С. 172–173.
13. Чижова Л. С. Крупный плод в акушерском и педиатрическом аспектах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Астрахань; Киев, 1971.
14. Юдина З. П., Кавернинская Н. Л., Загребина Л. В. // Вопр. охр. мат. – 1975. – Т. 20, № 10. – С. 71–74.
15. Якубова З. Н. // Сборник науч. работ Казанск. мед. ин-та. – Казань, 1960. – Т. 8. – С. 134–136.
16. Abramowicz J. S., Sherer D. M., Woods J. R. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 169. – P. 405.
17. Bajoria R., Sooranna S. R., War da B. S., Chatterjee R. // Placenta. – 2002. – Vol. 23. – P. 103–115.
18. Benacerraf B. E., Gelman R., Frigoletto F. D. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1988. – Vol. 159. – P. 1118.
19. Brent G. A. // Clin. Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 40, N 1. – P. 3–15.
20. Chan S., Kachilele S., Hobbs E. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88, N 9. – P. 4488–4495.
21. Chauhan S. P., Cowan B. D., Magann E. F. et al. // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. – 1995. – Vol. 35. – P. 266–271.
22. Christou H., Connors J. M., Ziotopoulou M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – P. 935.
23. Hadlock F. P., Harrist R. E., Carpenter M. et al. // Radiology. – 1984. – Vol. 150, N 8. – P. 535–541.
24. Jolly M. C., Sebire N. J., Harris J. P. et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2003. – Vol. 111, N 1. – P. 9–14.
25. Ogueh O., Sooranna S., Nicolaidis K. H., Johnson M. R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 1997–1999.
26. Patterson R. M. // Obstet. and Gynecol. – 1985. – Vol. 65. – P. 330–332.
27. Shepard M. J., Richard V. A., Berkovits R. K. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1982. – Vol. 142, N 1. – P. 47–54.
28. Spirit C., Okolicsanyi S., Fiorotto R. et al. // Hepatology. – 2010. – Vol. 51, N 5. – P. 1778–1788.
29. Wiznitzer A., Furman B., Zuili I. et al. // Obstet. and Gynecol. – 2000. – Vol. 96. – P. 707–713.

Поступила 20.12.11