

ТРИШКИН А.Г., НОВИКОВА О.Н., АРТЫМУК Н.В., УШАКОВА Г.А.,
КИПРИНА Е.С., БИКМЕТОВА Е.С.

*Кемеровская государственная медицинская академия,
ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН,
г. Кемерово*

ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА

Плацента не имеет иннервационного аппарата, поэтому главными механизмами, регулирующими материнско-плацентарно-плодовые взаимоотношения, являются гуморальные факторы. Цель исследования – определить гормонально-метаболические особенности фетоплацентарного комплекса в конце беременности при задержке роста плода (ЗРП). Проведено ретроспективное исследование случай-контроль, в которое включены 144 женщины (основная группа – 72 женщины, родившие детей с ЗРП, группа сравнения – 72 женщины, родившие детей с нормальной массой тела). Определены уровни плацентарного лактогена, свободного эстриола, хорионического гонадотропина, кортизола, инсулина, лептина в сыворотке крови в конце беременности. Гормонально-метаболическими особенностями состояния фетоплацентарного комплекса в конце беременности у женщин с ЗРП являются более низкие концентрации плацентарного лактогена, свободного эстриола, высокий уровень хорионического гонадотропина и кортизола, а также статистически значимо низкие уровни лептина и инсулина в сыворотке крови.

Ключевые слова: задержка роста плода; плацента; хорионический гонадотропин, лептин; инсулин; кортизол.

TRISHKIN A.G., NOVIKOVA O.N., ARTYMUК N.V., USHAKOVA G.A.,
KIPRINA E.S., BIKMETOVA E.S.,

*Kemerovo State Medical Academy,
Federal State Institution Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases, Kemerovo*

HORMONAL AND METABOLIC CHARACTERISTICS OF FETOPLACENTAL COMPLEX IN WOMEN WITH FETAL GROWTH RESTRICTION

The placenta has no nerves in its structure, so that the main mechanisms regulating of maternal-placental-fetus relations are humoral factors. The aim of the study was to identify the hormonal and metabolic characteristic features of fetoplacental complex at the end of pregnancy with intrauterine growth restriction (IUGR). It was a retrospective case-control study including 144 women (the first group – 72 women with IUGR, the comparison group – 72 women without IUGR). The levels of placental lactogen and free estriol, human chorionic gonadotropin, cortisol, insulin and leptin in serum were defined in late pregnancy. Hormonal and metabolic peculiarities of fetoplacental complex in late pregnancy in women with IUGR are characterized by lower concentrations of placental lactogen and free estriol, higher levels of human chorionic gonadotropin and cortisol, as well as significantly lower levels of leptin and insulin in the blood serum.

Key words: intrauterine growth restriction; placenta; human chorionic gonadotropin; leptin; insulin; cortisol; estriol.

Задержка роста плода является современной проблемой акушерства и гинекологии в связи с высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью, неблагоприятным течением адаптационного периода в первые дни жизни новорожденного [1-3].

Доказано, что наличие ЗРП при рождении тесно связано с развитием ожирения, гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа в отдаленном периоде у взрослых [4].

Плацента человека играет основополагающую роль в физиологии беременности. При этом наиболее важной функцией является поддержание физиологического равновесия между матерью и плодом. Возникновение, поддержание и разрешение беременности зависят от функционирования плаценты. В связи с этим, уровень продукции гормонов в клетках плаценты занимает важное место в обеспечении благоприятных условий для имплантации, в регулировании ро-

ста плода в течение беременности и в направлении соответствующих сигналов, определяющих время родов [5, 6]. Увеличивается число доказательств, показывающих, что физиологические и патологические условия стресса матери и плода влияют на секрецию нейrogормонов плаценты. Эндогенный или экзогенный стресс стимулирует активный ответ плаценты на неблагоприятные условия [7, 8]. В связи с вышеизложенным, актуально изучение гормонально-метаболических особенностей состояния фетоплацентарной системы при ЗРП.

Цель исследования — определить гормонально-метаболические особенности фетоплацентарного комплекса в конце беременности при ЗРП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для оценки состояния гормонально-метаболических особенностей фетоплацентарного комплекса в конце беременности проведено ретроспективное исследование случай-контроль, в которое включены 144 женщины. Основная группа — 72 женщины, родившие детей с ЗРП, группа сравнения — 72 женщины, родившие детей с нормальной массой тела, отобранные методом случайной выборки. Критериями ЗРП являлось снижение массы тела и длины новорожденного при рождении (менее 10-й перцентили оценочных таблиц в сравнении с должным для данного срока гестации), морфологический индекс зрелости (отставание на 2 недели и более от истинного гестационного возраста), массо-ростовой коэффициент (менее 60), диспропорциональное телосложение, наличие признаков гипотрофии и трофических нарушений кожи и слизистых оболочек.

Средний возраст обследованных составил $26,3 \pm 5,58$ лет и $25,5 \pm 4,48$ лет в I и II группах, соответственно ($p = 0,615$). По основным клинико-anamnestическим характеристикам группы не различались. Срок родов у женщин с ЗРП был значимо меньше, чем в группе сравнения — $38,7 \pm 0,94$ недель и $39,1 \pm 1,12$ недель ($p = 0,022$). Средняя масса и длина новорожденных у женщин с ЗРП были статистически значимо меньше, чем в группе сравнения — $2827,2 \pm 219,33$ г и $3455,3 \pm 296,84$ г; $p < 0,001$; $49,8 \pm 1,82$ см и $52,7 \pm 2,22$ см; $p < 0,001$). Средняя оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах у новорожденных с ЗРП составила $7,3 \pm 1,13$ и $8,2 \pm 0,79$ баллов, соответственно, что статистически значимо не отличалось от оценки новорожденных в группе сравнения — $7,3 \pm 1,02$ и $8,3 \pm 0,70$ баллов ($p = 0,829$; $p = 0,643$).

Корреспонденцию адресовать:

ТРИШКИН Алексей Геннадьевич,
650003, г. Кемерово, пр. Комсомольский, 49-429.
Тел: 8 (3842) 73-20-71, +7-904-375-1092.
E-mail: ale-trishkin@ya.ru

Определение уровня гормонов (плацентарного лактогена (ЧПЛ), свободного эстриола (ЕЗ), хорионического гонадотропина (ЧХГ), кортизола (К), инсулина, лептина) проводилось в сыворотке крови беременных за 2-7 дней до родов. Исследование выполнено на базе лаборатории ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН прямым конкурентным иммуноферментным анализом (ИФА) с использованием стандартных тест-систем.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1 (лицензия № BXXR00-6BO92218FAN11). Для представления данных использовали как абсолютные, так и относительные показатели (доли, %), описательную статистику: среднее (М), стандартное отклонение (σ). О достоверности различий показателей сравниваемых групп судили по параметрическому критерию Стьюдента (t-тест). Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Исследование поддержано Грантом Президента РФ МК-401.2012.7.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки биохимических эквивалентов, отражающих состояние гормонально-метаболической активности системы мать-плацента-плод, в конце беременности у женщин с ЗРП проведено определение уровня плацентарного лактогена, свободного эстриола, хорионического гонадотропина, кортизола, инсулина, лептина. Содержание гормонов в сыворотке крови при беременности представлено в таблице.

ЧПЛ представляет собой простой, исходно мономерный белок. ЧПЛ существует в организме не только в форме мономера, но и в различных посттрансляционных вариантах гомодимеров и гомополимерных агрегатов. Мономерная наиболее активная форма ЧПЛ состоит из 176-200 аминокислотных остатков с их молекулярной массой 20-30 кДа. ЧПЛ — это основной «метаболический» гормон, обеспечивающий плод питательными веществами. Он регулирует метаболические процессы в организме матери, направленные на мобилизацию энергоресурсов для роста и развития плода, а также оказывает катаболическое действие и сохраняет адекватное поступление субстратов для метаболических систем плода [9-11]. В первом триместре беременности основной синтез ЧПЛ осуществляется вневорсинчатым цитотрофобластом. В более поздние сроки гормон синтезируется синцитиотрофобластом ворсин. Основная часть ЧПЛ (до 90 %) поступает в кровь беременной, а 10 % — в околоплодные воды и к плоду. ЧПЛ имеет иммунологическое и биологическое сходства с гормонами гипофиза, гормоном



Таблица

Содержание в крови плацентарного лактогена, свободного эстриола, хорионического гонадотропина, кортизола, инсулина, лептина в конце беременности

Показатель	Женщины с ЗРП	Женщины без ЗРП	p
ЧПЛ, mg/l	10,4 ± 3,6 (n = 70)	10,8 ± 4,1 (n = 72)	0,536
ЕЗ, ng/ml	27,0 ± 10,6 (n = 70)	27,2 ± 12,4 (n = 72)	0,910
ЧХГ, МЕ/l	280136,4 ± 101056,6 (n = 44)	260104,0 ± 65967,2 (n = 10)	0,554
К, nmol/l	950,6 ± 554,5 (n = 72)	720,0 ± 271,0 (n = 70)	0,002
Инсулин, mU/l	29,8 ± 19,2 (n = 16)	44,4 ± 6,6 (n = 72)	< 0,001
Лептин, ng/ml	20,5 ± 12,9 (n = 16)	30,9 ± 15,7 (n = 72)	0,015

роста и пролактином [12, 13]. Концентрация ЧПЛ у женщин с ЗРП была ниже, чем у беременных без ЗРП, однако значимых различий не выявлено ($p = 0,536$).

Известно, что основным эстрогеном при беременности является E_3 , знание концентрации этого гормона важно для оценки состояния фетоплацентарной системы [14-17]. В 12-15 недель гестации продукция эстрогенов возрастает, среди их фракций преобладает E_3 [18]. Физиологическая роль эстрогенов заключается в регуляции биохимических процессов в миометрии, обеспечении нормального роста и развития матки во время беременности, влиянии на сократительную активность матки, увеличении активности ферментных систем, повышении энергетического обмена и утилизации гликогена и аденозинтрифосфата (АТФ), необходимых для развития плода, участия в подготовке молочных желез к лактации [19]. Снижение E_3 , постоянная низкая концентрация его или недостаточный подъем уровня E_3 указывает на нарушения со стороны ФПК [7, 12, 20, 21]. Уровень E_3 у беременных с ЗРП был ниже, чем у женщин группы сравнения, хотя значимые отличия не были выявлены ($p = 0,910$).

Человеческий хорионический гонадотропин (ЧХГ), первый ставший известным плацентарный белковый гормон, открытый Ашгеймом и Цондеком в 1927 году [22]. ЧХГ появляется в крови матери уже на 8-9 день после оплодотворения яйцеклетки. Во время первого триместра беременности уровень ЧХГ быстро возрастает, удваиваясь каждые 2-3 дня, достигая своего максимума на 8-10 неделе беременности, после этого

его содержание несколько снижается и остается постоянным в течение второй половины беременности с повторным пиком в 32-34 недели. ЧХГ — гликопротеин с молекулярной массой 40 кДа, состоящий из двух субъединиц α и β , он имеет определенное структурное и функциональное сходство с другими гликопротеидными гормонами: лютеинизирующим, фолликулостимулирующим и тиреотропным. Синтез этого гормона осуществляется в синцитиотрофобласте, а также в синцитиальных почках и свободных симпластах [17, 23]. Биологическое действие ЧХГ заключается в имитации активности фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, стимуляции желтого тела для обеспечения непрерывной продукции прогестерона, необходимого для развития децидуальной оболочки. ЧХГ обладает стимулирующим влиянием на синтез эстрогенов в ФПК, а также в участвует в процессе ароматизации андрогенов плодового происхождения, в регуляции продукции стероидов у плода и участия в формировании функциональной активности его гонад и надпочечников. Кроме того, описано торможение иммунологических реакций беременной под действием ЧХГ и предотвращение отторжения плодного яйца за счет индукции супрессорных Т-клеток, торможения циклической секреции гипофизарных гонадотропинов совместно со стероидными гормонами, синтезируемыми желтым телом и плацентой [24-27]. Концентрация ЧХГ у женщин с ЗРП была выше, чем в группе сравнения, однако значимых отличий в концентрации гормона не выявлено ($p = 0,554$).

Сведения об авторах:

ТРИШКИН Алексей Геннадьевич, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии № 2, ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития РФ, г. Кемерово, Россия. E-mail: ale-trishkin@ya.ru

НОВИКОВА Оксана Николаевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии № 1, ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития РФ, г. Кемерово, Россия. E-mail: OXana777_07@mail.ru

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития РФ, г. Кемерово, Россия. E-mail: artymuk@kemtrel.ru

УШАКОВА Галина Александровна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1, ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития РФ, г. Кемерово, Россия.

КИПРИНА Елена Сергеевна, ст. науч. сотрудник, ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН, г. Кемерово, Россия.

БИКМЕТОВА Екатерина Сергеевна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии № 2, ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития РФ, г. Кемерово, Россия. E-mail: karpus1984@mail.ru

Кортизол (гидрокортизон, соединение F) — биологически активный глюкокортикоидный гормон. Кортизол секретируется пучковой зоной коры надпочечников под воздействием аденокортикотропного гормона (АКТГ). Секреция АКТГ, в свою очередь, стимулируется соответствующим релизинг-фактором гипоталамуса. Кортизол является регулятором углеводного обмена организма, а также принимает участие в развитии стрессовых реакций. Для кортизола характерен суточный ритм секреции: максимальная концентрация отмечается в утренние часы, а минимальная концентрация — в вечерние [28]. Проведенное исследование показало статистически значимое увеличение уровня кортизола у женщин с ЗРП в сравнении с беременными, имеющими нормальную массу плода ($p = 0,002$).

Инсулин — двухцепочечный полипептид, образуется β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, а также слюнных желез, состоит из 51 аминокислотного остатка. Инсулин как гормон был открыт Соболевым Л.В. (1902) и препаративно выделен Бантингом и Бестом (1921). Инсулин — важнейший регулятор основных видов межклеточного обмена, он стимулирует в разных тканях синтез гликогена и утилизацию глюкозы, синтез белков и жиров. Секреция инсулина контролируется, в основном, концентрацией глюкозы в плазме [29]. Проведенное исследование показало статистически значимое снижение уровня инсулина у беременных с ЗРП ($p < 0,001$).

Лептин — гормон, регулирующий энергетический обмен. Секретируется адипоцитами. Этот гормон участвует в регуляции энергетического обмена организма и массы тела. Лептин часто называют гормоном насыщения. Считается, что он действует на гипоталамус, блокируя синтез и высвобождение нейрпептида Y, вызывающего чувство голода. Врожденная недостаточность лептина у грызунов и у человека приводит к развитию тяжелой формы ожирения [30]. Не так давно была выдвинута гипотеза об участии лептина в адаптации организма к голоданию. При этом учитываются основные функции лептина — снижение расхода энергии за счет уменьшения синтеза гормонов щитовидной железы и теплообразования, мобилизация энергетических ресурсов за счет повышенной продукции глюкокортикоидов и подавления репродуктивной функции [31]. Именно низкий уровень лептина лежит в основе метаболических и нейроэндокринных сдвигов, характерных для нервной анорексии и лечебного голодания. Интерес исследователей к лептину вызван ростом сердечно-сосудистой патологии. Установлено, что связь между количеством лептина и заболеваниями сердечно-сосудистой системы существует вне зависимости от других факторов риска, таких как курение, наличие высокого уровня холестерина и высокого кровяно-

го давления, и обусловлена влиянием лептина на эластичность артерий [32]. Проведенное исследование показало статистически значимое снижение концентрации лептина у беременных с ЗРП в сравнении с беременными, имеющими нормальную массу плода ($p = 0,015$).

Таким образом, гормонально-метаболическими особенностями состояния фетоплацентарного комплекса в конце беременности у женщин с ЗРП являются более низкие концентрации плацентарного лактогена, свободного эстриола, высокий уровень хорионического гонадотропина и кортизола, а также статистически значимо низкие уровни лептина и инсулина в сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия /В.Е. Радзинский. — М., 2011. — 688 с.
2. Consequences in Infants That Were Intrauterine Growth Restricted /Erich Cosmi [et al.] //J. Pregnancy. — 2011. — Article ID364381.
3. Assessment of Fetal Autonomic Nervous System Activity by Fetal Magnetocardiography: Comparison of Normal Pregnancy and Intrauterine Growth Restriction /Akimune Fukushima [et al.] //J. of Pregnancy. — 2011. — Article ID 218162.
4. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth /Morsing E. [et al.] //Pediatrics. — 2011. — V. 127(4). — P. 874-882.
5. Norwitz, E.R. Progesterone supplementation and the prevention of preterm birth /Norwitz E.R., Caughey A.B. //Rev. Obstet. Gynec. — 2011. — V. 4(2). — P. 60-72.
6. Schindler, A.E. First trimester endocrinology: consequences for diagnosis and treatment of pregnancy failure /Schindler A.E. //Gynec. Endocrin. — 2004. — V. 18, N 1. — P. 51-57.
7. Шмагель, К.В. Иммуитет беременной женщины /Шмагель К.В., Черешнев В.А.; под ред. К.В. Шмагель. — М., 2003. — 226 с.
8. Mark, P.J. Placental and fetal growth retardation following partial progesterone withdrawal in rat pregnancy /P.J. Mark, J.T. Smith, B.J. Waddell //Placenta. — 2006. — V. 27, N 2-3. — P. 208-214.
9. Benirschke, K. Pathology of the placenta /K. Benirschke, Kaufman P. — New York, 1991. — 685 p.
10. Correlation of second-trimester sonographic and biochemical markers /V. L. Souter [et al.] //J. Ultrasound Med. — 2004. — V. 23, N 4. — P. 505-511.
11. Correlations between serum assays of human chorionic gonadotrophin (hCG) and human placental lactogen (hPL) and pre-eclampsia or intrauterine growth restriction (IUGR) among nulliparas younger than 38 years /P. Merviel [et al.] //Eur. J. Obstet. Gyn. Reprod. Biol. — 2001. — V. 95, N 1. — P. 59-67.
12. Шмагель, К.В. Физиологическое и диагностическое значение продуктов фетоплацентарного комплекса при беременности /Шмагель К.В., Кеворков Н.Н. //Вестн. Уральской мед. акад. науки. — 2004. — № 4. — С. 93-101.



13. Serial measurements of serum human placental lactogen (hPL) and serial ultrasound examinations in the evaluation of fetal growth /S. Sorensen [et al.] //Early Hum. Dev. – 2000. – V. 60, N 1. – P. 25-34.
14. A study of oligosaccharide variants of alpha-fetoproteins produced by normal fetuses and fetuses with trisomy 21 /R. Yamamoto [et al.] //Acta Obstet. Gynec. Scand. – 2005. – V. 84, N 12. – P. 1145-1149.
15. Butler, E.L. Association between maternal serum alpha-fetoprotein and adverse outcomes in pregnancies with placenta previa /E.L. Butler, J.S. Dashe, R.M. Ramus //Obstet. Gynec. – 2001. – V. 97, N 1. – P. 35-38.
16. Canick, J.A. Second trimester serum markers /J.A. Canick, A.R. MacRae //Semin. Perinatol. – 2005. – V. 29, N 4. – P. 203-208.
17. Estrogens as endogenous genotoxic agents – DNA adducts and mutations /E. Cavalieri [et al.] //J. Natl. Cancer Inst. Monogr. – 2000. – V. 27. – P. 75-93.
18. Shimizu, Y. Estrogen: estrone (E1), estradiol (E2), estriol (E3) and estetrol (E4) /Shimizu Y. //Nippon Rinsho. – 2005. – V. 63, Suppl. 8. – P. 425-438.
19. Shmagel, K.V. Steroid hormones: their physiological role and diagnostic value during pregnancy /Shmagel K.V., Chereshev V.A. //Usp. Fiziol. Nauk. – 2004. – V. 35, N 3. – P. 61-71.
20. The prediction of adverse pregnancy outcome using low unconjugated estriol in the second trimester of pregnancy without risk of Down's syndrome /S. Y. Kim [et al.] //Yonsei. Med. J. – 2000. – V. 41, N 2. – P. 226-269.
21. Undetectable maternal serum uE3 and postnatal abnormal sterol and steroid metabolism in Antley-Bixler syndrome /D.L. Cragun [et al.] //Am. J. Med. Genet. A. – 2004. – V. 129, N 1. – P. 1-7.
22. Пономарева, Н.А. Критерии адаптационных изменений центрального и маточного звена гемодинамической системы мать-плацента-плод /Пономарева Н.А., Иванова О.Ю., Газазян М.Г. //Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2008. – № 4. – С. 88-96.
23. Lancet Neonatal Survival Steering Team. Evidence-based, cost-effective interventions: how many newborn babies can we save? /G. L. Darmstadt [et al.] //The Lancet. – 2005. – V. 365. – P. 977-988.
24. Причина и технология анализа репродуктивных потерь /О.Г. Фролова и [др.]; ред. Фролова О.Г. – М., 2008. – 128 с.
25. Суханова, Л.П. Динамика перинатальной смертности в акушерских стационарах России в 1991-2002 гг. /Суханова Л.П. //Акуш. и гинек. – 2005. – № 4. – С. 46-48.
26. Irion, O. Induction of labour for suspected fetal macrosomia /Irion O., Boulvain M. //The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 1998. – Issue 2. – Art. No.: CD000938. DOI: 10.1002/14651858.CD000938.
27. Jelliffe-Pawłowski, L.L. Second trimester serum predictors of preterm birth in a population-based sample of low-risk pregnancies /Jelliffe-Pawłowski L.L., Baer R.J., Currier R.J. //Prenat. Diagn. – 2010. – V. 30(8). – P. 727-733.
28. Гинекологическая эндокринология /Серов В.Н. и [др.]; ред. Серов В.Н. – М., 2004. – 528 с.
29. Эндокринология /Дедов И.И. и [др.]; ред. Дедов И.И. – М., 2007. – 432 с.
30. Ross, Michael G. Adult Sequelae of Intrauterine Growth Restriction /Michael G. Ross, Marie H. Beall //Semin Perinatol. – 2008. – V. 32(3). – P. 213-218.
31. Insulin and leptin receptors as possible new candidates for endocrine control in normal and disturbed human pregnancy /Toth B. [et al.] //Mol. Hum. Reprod. – 2009. – V. 15(4). – P. 231-239.
32. Circulating leptin and angiogenic factors in preeclampsia patients /Nakatsukasa H. [et al.] //Endocr. J. – 2008. – V. 55(3). – P. 565-573.

