

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ ГОРМОНОВ РОСТА И МОБИЛИЗАЦИИ И ДЕПОНИРОВАНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ В КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ В НОРМЕ И ПРИ ИСТИННОЙ УГРОЗЕ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Е.В. Бутенко¹, А.С. Шульга², А.В. Шестопалов², А.А. Александрова¹, Л.В. Гутникова¹,
А.Н. Рымашевский², Т.П. Шкурат¹.

¹Научно-исследовательский институт биологии ЮФУ, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: evbutenko@sfnu.ru

²Ростовский государственный медицинский университет Росздрава, Ростов-на-Дону, Россия

Проведен анализ содержания инсулиноподобного фактора роста -1, соматотропина, грелина, лептина и инсулина в крови женщин во втором триместре беременности при физиологическом течении (n=52) и при истинной угрозе прерывания беременности (n=17), а также группы небеременных женщин (n=29). Концентрации определяли методом иммуноферментного анализа. Показано, что при физиологическом течении беременности на сроке 15-17 недель возрастает концентрация лептина, в то время как концентрация инсулина снижается по сравнению с небеременными. Содержание ИРФ-1 увеличивается на сроке 18-22 недели по сравнению с небеременными. При истинной угрозе прерывания беременности концентрация грелина и СТГ была снижена, а уровень инсулина повышен по сравнению с показателями, характерными для физиологически протекающей беременности.

Ключевые слова: инсулиноподобный фактор роста -1, соматотропин, грелин, лептин, инсулин, беременность, истинная угроза прерывания беременности.

CHANGES IN BLOOD CONCENTRATION OF GROWTH HORMONES AND HORMONES OF MOBILIZATION AND DEPOSITION OF ENERGY SUBSTRATES OF WOMEN DURING NORMAL PREGNANCY AND THREATENED ABORTION IN THE SECOND TRIMESTER

E.V. Butenko¹, A.S. Shulga², A.V. Shestopalov², A.A. Aleksandrova¹, L.V. Gutnikova¹,
A.N. Rymashevskiy², T.P. Shkurat¹.

¹Research Institute for Biology of Southern Federal University, Rostov-na-Donu, e-mail: evbutenko@sfnu.ru

²The Rostov State Medical University, Rostov-na-Donu,

Blood concentration analysis of insulin-like growth factor 1, growth hormone, ghrelin, leptin and insulin of women during the second trimester of physiological pregnancy (n = 52) and threatened abortion (n = 17), as well as groups of non-pregnant women (n = 29) is represented. The concentrations were measured by enzyme immunoassay. It is shown that in physiological pregnancy at term 15-17 weeks the concentration of leptin increases, whereas insulin concentration decreases in comparison with non-pregnant. The content of IGF-1 increases in the period 18-22 weeks, compared with non-pregnant. In case of threatened abortion the concentration of ghrelin and growth hormone was reduced, whereas insulin level was elevated as compared with the characteristics of physiological pregnancy.

Key words: insulin-like growth factor 1, growth hormone, ghrelin, leptin, insulin, pregnancy, threatened abortion.

Ведущую роль в интеграции процессов роста и клеточной дифференцировки в онтогенезе играет система гормона роста. После открытия в 1999 г. грелина [10] и его регуляторных функций было сформировано четкое представление о месте грелина в гипоталамо-гипофизарной оси. Далее в широком ряде работ рассматривались многочисленные эффекты грелина при разных функциональных состояниях организма, в частности и при беременности. Однако, остается открытым вопрос о референтных значениях концентрации грелина и клинической значимости его определения в крови беременных. Для российской популяции практически отсутствуют данные о значениях концентрации грелина при физиологическом и патологическом течении беременности.

Отсутствуют работы, посвященные комплексному изучению грелина, лептина и гормонов роста в процессе эмбриогенеза. Изучение регуляторных функций грелина и лептина в эмбриогенезе является актуальным, т.к. именно грелин и лептин, возможно, выполняют роль связующего звена между процессами питания и функционирования репродуктивной системы человека, а также развитием эмбриона и плода.

Второй триместр беременности характеризуется наиболее быстрыми темпами роста плода, формированием и ростом плаценты. По литературным данным, именно начиная со второго триместра наблюдаются значительные изменения в физиологических процессах, включая и гормональную регуляцию, а также увеличивается количество потребляемых и запасаемых питательных веществ, наступает анаболическая фаза беременности [1]. Таким образом, следует ожидать изменения в системе гормональной регуляции роста и питания. В связи с этим целью исследования явилось изучение концентрации инсулиноподобного фактора роста I, соматотропина, грелина, лептина и инсулина в крови матери в период с пятнадцатой по двадцать вторую неделю беременности при физиологическом течении и при истинной угрозе прерывания беременности.

Материалы и методы исследования

Материалом служили образцы сыворотки и плазмы крови беременных и небеременных женщин. От всех пациенток было получено информированное добровольное согласие на обследование.

В исследовании участвовало 98 женщин в возрасте от 22 до 37 лет, большинство из которых проживают на территории Ростовской области. Исходя из анамнеза и

гестационного срока беременности было сформировано 4 группы обследованных. Описание групп приведено в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика групп обследованных женщин

Недели беременности	Течение беременности	n	Средний возраст (полных лет)	Рост (см)	Вес (кг)	Индекс массы тела
Не беременные	-	29	26,3±0,7	165,0±1,1	58,5±2,0	21,5±0,8
15-17	Физиологическое	39	29,2±0,9	168,0±1,0	63,2±1,6	22,2±0,5
18-22	Физиологическое	13	28,8±1,6	166,0±1,5	63,7±3,0	23,2±1,1
18-22	Истинная угроза прерывания	17	28,4±1,1	166,3±1,3	61,7±1,5	22,2±0,5

Забор крови для анализа проводили в утренние часы натощак с применением вакуумной системы. Дальнейшую подготовку образцов проводили по стандартной методике.

Исследование уровня грелина, лептина, инсулиноподобного фактора роста I и гормона роста в крови проводили методом иммуноферментного анализа на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Alisei» (Италия), с использованием тест-систем производства Peninsula Laboratories, LLC (США), DRG (Германия) и DBC (Канада), в соответствии с инструкциями производителя.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0.

Результаты исследования

Первым этапом нашего исследования явились изучение концентраций гормонов роста и трофики в крови беременных во втором триместре на 15 – 17 неделе при физиологическом течении (таблица 2) и проведение сравнительного анализа исследуемых показателей у беременных женщин первого, второго триместра и небеременных.

Уровень инсулиноподобного фактора роста – 1 на 15 – 17 неделе гестации снижен по сравнению с первым триместром беременности на 26 % ($p=0,006$), приближаясь к значениям, характерным для небеременных женщин. На 60 % ($p=0,015$) по сравнению с небеременными возрастает концентрация лептина, в то время как концентрация инсулина снижается на 17 % ($p=0,05$). Полученные средние значения содержания гормонов

находятся в пределах физиологической нормы, однако диапазон наблюдаемых значений сдвинут в сторону нижней и верхней границ нормы.

Таблица 2

Концентрации гормонов роста и трофики в крови матери на 15 – 17 неделях гестации (n=39) при физиологически протекающей беременности

Недели беременности	15-17	15-17	Небеременные	p ₁ *	4-10	p ₂ *
	Среднее значение (M±m)	Диапазон наблюдаемых значений	Среднее значение (M±m)		Среднее значение (M±m)	
ИФР-1 (нг/мл)	110,0±6,22	52,2 - 200,1	116,82±4,34	0,4	149,79±11,93	0,006
СТГ (нг/мл)	2,99±0,280	0,78 - 7,6	2,41±0,49	0,33	2,14±0,31	0,12
Грелин (нг/мл)	0,3±0,03	0,09 - 1,07	0,345±0,047	0,23	0,300±0,03	0,55
Лептин (нг/мл)	15,6±1,64	2,14 - 41,79	9,75±1,27	0,02	15,25±2,78	0,14
Грелин/лептин	0,03±0,005	0,004 - 0,164	0,049±0,008	0,07	0,039±0,006	0,15
Инсулин (нг/мл)	8,4±0,48	2,75 - 16,68	10,12±0,52	0,05	9,0±0,85	0,4

*- p₁ – достоверность отличий показателей второго триместра от показателей небеременных женщин

*- p₂ – достоверность отличий показателей второго триместра от показателей 1-го триместра

На сроке 18 – 22 недели концентрация ИФР-1 вновь повышается, достигая значений, характерных для 1 триместра беременности. Остальные показатели остаются на прежнем уровне.

В ходе изучения содержания гормонов роста и трофики в крови матери на 20 – 22 неделе развития плода при истинной угрозе прерывания беременности были получены следующие результаты (таблица 3). Концентрация грелина и СТГ была снижена по сравнению с показателями для физиологически протекающей беременности на 52 % (p=0,035) и 60 % (p=0,01) соответственно. Также наблюдалось снижение уровня ИФР-1 на 28 % (p=0,065). Уровень инсулина был повышен в 2,5 раза (p=0,001). Секреция лептина при истинной угрозе прерывания беременности не изменялась.

В группе женщин второго триместра с физиологическим течением беременности, как и в группе небеременных, наблюдалась положительная корреляция концентрации лептина с весом женщины (0,36 при p<0,02) и с ИМТ (0,44 при p=0,006), а также лептина с инсулином (0,43 при p=0,007). Но, в отличие от группы небеременных, отсутствовала корреляция инсулина с весом и индексом массы тела, в то время, как наблюдалась умеренная положительная корреляция концентрации инсулина и ИФР-1 (0,33 при p=0,04).

Сравнение показателей в группах обследованных с физиологически протекающей беременностью (n=13) и с угрозой прерывания беременности (n=17)

Изучаемые гормоны	Течение беременности	Среднее значение (M±m)	Диапазон наблюдаемых значений	p
ИФР-1 (нг/мл)	N*	153,55±13,89	104,74 — 219,79	0,065
	УП*	109,9±13,43	38,4 — 208,7	
СТГ (нг/мл)	N*	2,29±0,45	0,68 — 4,34	0,01
	УП*	0,9±0,12	0,3 — 1,6	
Грелин (нг/мл)	N*	0,42±0,07	0,25 — 1,02	0,035
	УП*	0,2±0,025	0,1 — 0,3	
Лептин (нг/мл)	N*	17,17±6,0	4,71 — 49,85	0,66
	УП*	20±1,69	10,4 — 31,3	
Грелин/лептин	N*	0,06±0,02	0,007 - 0,216	0,09
	УП*	0,02±0,002	0,006 - 0,033	
Инсулин (нг/мл)	N*	9,8±1,32	6,05 - 20,66	0,001
	УП*	25,9±3,95	4,3 - 49,1	

*N – физиологическая беременность, *УП – угроза прерывания беременности

При истинной угрозе прерывания беременности возникает умеренная отрицательная корреляция концентрации ИФР-1 с весом беременной женщины (-0,58 при $p=0,04$), чего не наблюдалось ни в первом, ни во втором триместре при физиологическом течении беременности. А так же наблюдается умеренная отрицательная корреляция соматотропного гормона с инсулином (-0,58 при $p=0,04$) и лептином (-0,59 при $p=0,03$).

Полученные концентрации ИФР-1 во втором триместре при физиологическом течении беременности отрицательно коррелировали с содержанием СТГ и положительно – с концентрацией инсулина и лептина. Тогда как в группе с истинной угрозой прерывания беременности корреляция с СТГ и лептином отсутствовала, а с инсулином была отрицательной.

Обсуждение результатов исследования

Во втором триместре, при физиологическом течении беременности, начиная с 15-й недели, мы наблюдали значительные изменения в системе энергетического баланса (рис. 1). Повышенный уровень лептина при сниженной концентрации инсулина может быть направлен на увеличение продолжительности циркуляции глюкозы в материнском кровотоке. Очевидно, это связано с особенностями эмбриогенеза человека на данном сроке гестации, так как на данном сроке беременности плод активно растет, ему

необходимо поступление энергетических субстратов в увеличенном объеме. Кроме этого, наблюдаемое увеличение концентрации лептина в крови беременных во втором триместре может быть связано с тем, что лептин необходим для поддержания беременности, так как по данным различных исследований, в процессе физиологической беременности экспрессия лептина увеличивается с гестационным сроком, а при самопроизвольном прерывании беременности наблюдается снижение концентрации лептина в крови матери [7].

В наших исследованиях при угрозе прерывания беременности положительная динамика лептина в процессе гестации была более ярко выражена. Соотношение грелин/лептин сохранялось неизменным на протяжении всего периода беременности при физиологическом течении. Необходимость сохранения соотношения грелин/лептин может быть связано с реципрокными эффектами этих гормонов, оказываемыми на систему провоспалительных и противовоспалительных реакций [5]. При истинной угрозе прерывания это соотношение нарушалось. Является ли дисбаланс грелин/лептин причиной или следствием нарушения развития плода – предстоит выяснить.

В то же время мы наблюдали снижение концентрации ИФР-1 в крови матери (см. таб. 3). Падение уровня ИФР-1 обуславливает прерывание беременности в первом триместре в результате нарастания интенсивности апоптоза в клетках хориона [Орлов]. Сниженный уровень ИФР-1 в плаценте наблюдается на всех сроках гестации при угрозе прерывания, с максимальным снижением в 13 – 19 недель [3], что еще раз подтверждает, что источником ИФР-1 в крови беременной во втором триместре служит плацента.

Кроме снижения концентрации ИФР-1 было зарегистрировано повышение содержания ИФР-связывающего белка (ИФР-сб) ($p=0,05$) и инсулина. В экспериментальных работах [9] показано, что глюкоза снижает интенсивность синтеза ИФР-связывающего белка в плаценте. Повышенный уровень инсулина вызывает снижение концентрации глюкозы, возможно поэтому уровень ИФР-1 связывающего белка возрастает. Это явление можно расценивать как компенсаторную реакцию, направленную на стимуляцию роста новых ворсин плаценты [4]. С другой стороны, повышенный уровень ИФР-1-сб может снижать биодоступность ИФР-1, что, например, наблюдается в секреторную фазу менструального цикла [8]. В период лютеиновой фазы менструального цикла ИФР-сб играет роль сдерживающего фактора, регулирующего активность ИФР-1, так как длительное воздействие высоких концентраций инсулиноподобного фактора роста – 1 может приводить к развитию новообразований. И в данном ракурсе можно сказать, что повышенный уровень ИФР-1-сб является причиной низкого уровня ИФР-1 и связанных с ним нарушений развития беременности.

Низкий уровень секреции ИФР-1 также может быть вызван пониженными значениями концентрации соматотропного гормона в сыворотке крови женщин с угрозой прерывания беременности.

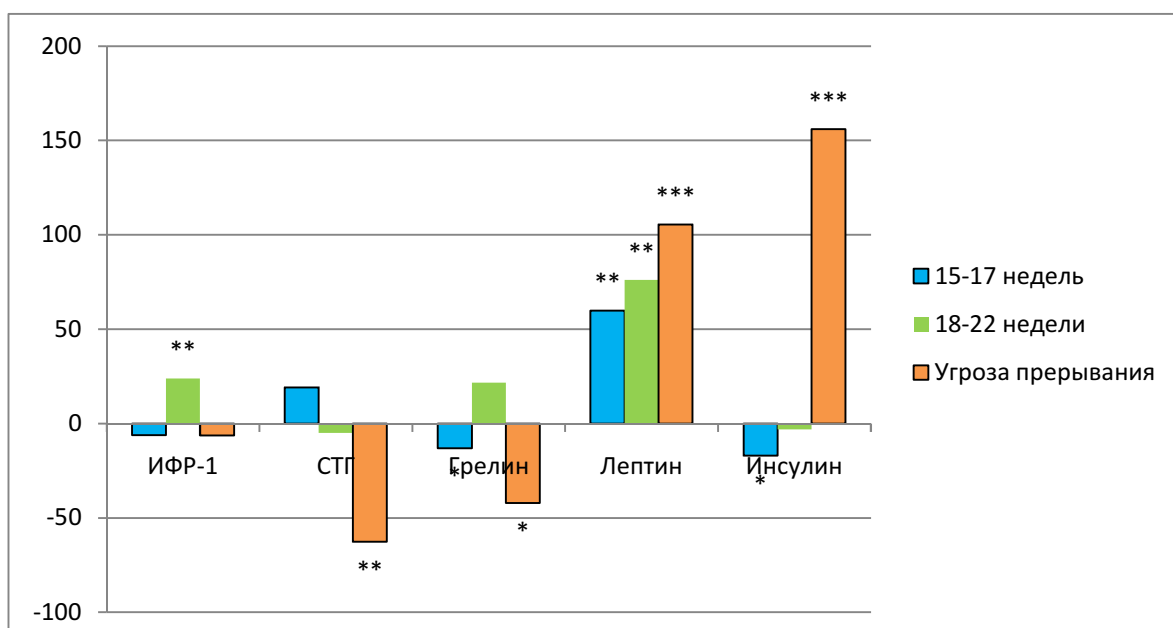


Рис. 1. Относительное (%) изменение концентраций гормонов при нормальном и патологическом течении беременности по сравнению с показателями небеременных женщин

Заключение

Угроза прерывания беременности, возникающая в связи с истмико-цервикальной недостаточностью, является частой акушерской патологией. В последнее время наблюдается рост частоты встречаемости данного осложнения беременности. Среди причин – увеличение частоты встречаемости эндокринной патологии, многоплодия, дисплазий соединительной ткани, беременностей после ЭКО и другие [2]. Все перечисленные состояния увеличивают риск развития функциональной ИЦН. Исход беременности, протекающей на фоне функциональной ИЦН, во многом зависит от своевременно начатого лечения, желательно до появления признаков позднего самопроизвольного аборта и преждевременных родов. Поэтому поиск маркеров для ранней диагностики истинной угрозы прерывания беременности является актуальным.

В нашей работе было показано, что для состояния, угрожающего жизни плода на 16 – 20 неделе развития, характерны следующие изменения в системе гормона роста: сниженные уровни грелина, гормона роста, инсулиноподобного фактора роста-1 при повышенных концентрациях в крови беременной инсулина и ИФР-1-связывающего протеина.

Данные изменения можно расценивать как компенсаторную реакцию организма, направленную на преобладание противовоспалительных реакций и на дополнительную стимуляцию роста ворсин плаценты.

Исследования выполнены в рамках госконтракта № 02.740.11.05.01. ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013 гг» и тематического плана НИИ биологии ЮФУ на 2010-2011 годы, а также при поддержке грантов ФЦП МОН РФ госконтракт №14.740.11.0006 и №16.552.11.7024.

Список литературы

1. Гмошинская М.В., Конь И.Я. Рациональное питание женщин во время беременности и основные подходы к использованию кисломолочных и пробиотических продуктов // Вопросы детской диетологии. - 2010. - Т. 8. - №4. - С. 76–82.
2. Журавлев А.Ю. Течение и исходы беременности при консервативной и хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности // Охрана материнства и детства. 2006. - №2(8). - С. 110-114.
3. Крукиер И.И. Факторы роста в развивающейся плаценте // Известия вузов. Северо-кавказский регион. Естественные науки. - 2003. - №4. - С. 57-60.
4. Николаева Ю.А., Кузнецова Т.В., Баранов В.С. Взаимосвязь пролиферативного статуса цитотрофобласта с уровнем хорионического гонадотропина и патологией развития плаценты // Журнал акушерства и женских болезней. - 2007. - №1. - С. 129-140.
5. Орлов А.В. И др. Роль факторов роста в патогенезе неразвивающейся беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2005. - №3.- С. 7-10.
6. Орлова Е.Г., Ширшев С.В. Регуляция лептином и грелином экспрессии мембранных молекул и апоптоза лимфоцитов человека при беременности // Проблемы эндокринологии. - 2010. - №3. - С. 26-30.
7. Vajoria R. Prospective function of placental leptin at maternal-fetal interface // [Placenta](#). - 2002. - Vol. 23. - P. 103-115.
8. Corleta H, Capp E, Strowitzki T. Cycle modulation of insulin-like growth factor-binding protein 1 in human endometrium // Braz J Med Biol Res. - 2000. - Vol.33. - №11. - P. 1387-1391.
9. Hsieh T.T. Effects of glucose on placental hormones in the human term placenta in vitro // J Formos Med Assoc. - 1997. - Vol. 96. - №5. - P. 309-313.
10. Kojima, M. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach / M. Kojima [et al] // Nature. - 1999. - No. 402. - P. 656–660.

Рецензенты:

Амелина С.С., д.м.н., руководитель Медико-генетической консультацией государственного учреждения здравоохранения Ростовской областной клинической больницы, главный специалист Министерства здравоохранения Ростовской области по генетике, г. Ростов-на Дону.

Попова В.А., д.м.н., главный научный сотрудник ФГУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии», г. Ростов-на Дону.

Работа получена 16.09.2011.