

АДИПОКИНЫ И ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕСТОЗОМ

Шестопапов А.В.¹, Шульга А.С.¹, Александрова А.А.², Рымашевский А.Н.¹, Шкурят Т.П.²

¹*Кафедра общей и клинической биохимии №2 ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, e-mail: contrarius@yandex.ru.*

²*НИИ Биологии ЮФУ г. Ростов-на-Дону.*

Адипокины являются пептидными гормонами, преимущественно секретируемыми жировой тканью, но также экспрессируются в плаценте и других органах. В нашей работе мы измеряли концентрации лептина, резистина, инсулина и глюкозы материнской и пуповинной крови у здоровых беременных (n = 64) и страдающих от гестоза женщин (n = 14) в третьем триместре беременности (38 – 40 недель гестации). Женщины в исследуемых группах были сопоставимы по возрасту и росту, в то время как масса и индекс массы тела были выше в группе с гестозом. В образцах материнской крови при гестозе мы определили более высокие концентрации лептина, тогда как уровни адипонектина, резистина, инсулина и глюкозы не имели существенных отличий по сравнению с физиологической беременностью. В противоположность этому в пуповинной крови наблюдалось снижение уровня лептина при гестозе. Таким образом, вероятнее, что эффекты резистина и адипонектина не касаются патогенеза гестоза, притом, что лептин может играть ключевую роль в развитии гестоза.

Ключевые слова: жировая ткань, адипокины, адипонектин, резистин, лептин, инсулин, инсулинорезистентность, беременность, гестоз.

ADIPOKINES AND INDICATORS OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN PREGNANCY COMPLICATED BY GESTOSIS

Shestopalov A.V.¹, Shul'ga A.S.¹, Aleksandrova A.A.², Rymashevskiy A.N.¹, Shkurat T.P.²

¹*The Rostov State Medical University, Rostov-on-the Don, e-mail: contrarius@yandex.ru.*

²*Research Institute for Biology of Southern Federal University, Rostov-on-the Don*

Adipokines are secretory peptide hormones from adipose tissue but may also expressed in placenta and other organs. We assessed maternal and cord blood concentrations of adiponectin, resistin, leptin, insulin and glucose from healthy pregnant (n = 64) and suffering from gestosis (n = 14) women at third trimester of pregnancy (38 – 40 weeks of gestations). It was similar in age and height between study groups, whereas BMI tended to be higher in the group with gestosis. In fasting samples of maternal blood with gestosis we determined higher concentrations of leptin, when adiponectin, resistin, insulin and glucose had no significant differences compared with the physiological pregnancy. In contrast level of leptin in cord blood decreased significantly. Thus effects of adiponectin and resistin may not relate to pathogenesis of preeclampsia, whereas leptin may play a key role in preeclampsia.

Key words: adipose tissue, adipokines, adiponectin, resistin, leptin, insulin, insulin resistance, pregnancy, gestosis.

Как известно, гестоз является осложнением второй половины беременности, характеризуясь гипертензией, протеинурией, отеками, коагулопатией и развитием системной эндотелиальной дисфункции в материнском организме [6]. Установлено, что повышенный риск развития гестоза возникает при ожирении, выявлена ассоциация гестоза с инсулинорезистентностью [8], гиперлипидемией. Это указывает на возможную взаимосвязь метаболизма и репродуктивной системы. Жировая ткань выполняет эндокринную функцию, секретируя ряд метаболически активных пептидов, таких как лептин, резистин, адипонектин, TNF- α (фактор некроза опухоли - α) и интерлейкин-6, называемых адипокинами [4]. Во время беременности плацента является дополнительным источником образования таких адипокинов, как лептин и резистин [3], что подтверждает их потенциальную роль в поддержании беременности. Антидиабетогенные, антиатерогенные и противовоспалительные свойства адипонектина подтверждены многими исследованиями [3]. В отличие от других адипокинов, плазменный уровень адипонектина снижается при ожирении, инсулинорезистентной форме диабета, ишемической болезни сердца, коррелируя с высоким уровнем тромбообразования и дисфункцией эндотелия сосудов [4]. Резистин циркулирует в высоких концентрациях при алиментарной и генетической формах ожирения у мышей, модулируя эффекты инсулина [4]. На основании ряда исследований метаболизма можно сделать вывод, что циркулирующие уровни резистина пропорциональны степени ожирения, но роль этого адипокина в патогенезе сахарного диабета 2 типа до конца не изучена. Лептин является важным секреторным пептидом, вызывающим чувство сытости и активирующим окисление жирных кислот, тем самым регулируя массу жировой ткани. Лептин вместе с тем играет важную роль во время беременности, являясь митогенным фактором для клеток трофобласта [3].

Целью нашего исследования стало изучение роли инсулина и адипокинов (адипонектина, резистина, лептина) в патогенезе гестоза.

Материалы и методы

Основную клиническую группу составили 14 женщин с гестозом (38–40 неделя гестации). Диагностировали гестоз на основании протеинурии и повышения артериального давления после 20 нед. гестации более 140/90 мм рт. ст. В контрольную группу вошли 64 здоровые женщины в третьем триместре (38–40 неделя гестации) с физиологическим течением беременности. Группы были сопоставимы по возрасту. В выборки не включались женщины, имевшие ожирение или существенный избыток массы тела ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$) до беременности.

Пациентки информированы о деталях проводимого исследования и подписали согласие на участие в научной работе.

Уровни всех исследуемых гормонов определяли в крови беременных с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Концентрацию глюкозы (ммоль/л) в плазме венозной

крови исследовали глюкозооксидазным методом. Индекс инсулинорезистентности рассчитывался по формуле НОМА-IR [Matthews D., 1985]: [инсулин, мкЕД/мл x глюкоза, ммоль/л / 22,5]. Значение больше чем 2,27 рассматривается как наличие инсулинорезистентности [11].

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 6,1и Excel 2007. Статистическая значимость различий между средними в выборках с нормальным распределением оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента (при $p \leq 0,05$). В случаях с ненормальным распределением значимость различий определялась непараметрическим U-тестом Манна – Уитни (при $p \leq 0,05$).

Результаты

В группе с гестозом достоверно выше и масса беременной – на 12,98 % ($p = 0,004$) и индекс массы тела женщин (ИМТ) – на 13,32 % ($p = 0,0003$), чем в группе сравнения (таблица 1). Концентрация инсулина, глюкозы и значение индекса инсулинорезистентности в крови женщин в исследуемых группах статистически значимо не различались. В условиях физиологической беременности значение индекса инсулинорезистентности положительно коррелирует с концентрациями лептина матери – 0,40 ($p < 0,05$) и инсулина пуповинной крови – 0,34 ($p < 0,05$). В случае с осложненной гестозом беременностью выявляется положительная корреляционная связь между уровнем инсулина в материнской крови и ростом матери: 0,54 ($p < 0,05$).

Таблица 1

Соматометрические данные и показатели углеводного обмена материнского организма при беременности физиологической и осложненной гестозом

Материнская кровь	Физиологическая беременность M±m	Беременность, осложненная гестозом M±m	p
Масса, кг	73,26±1,49	84,19±3,95	0,004
Рост, м	1,64±0,01	1,64±0,02	0,8611
ИМТ, кг/м ²	27,00±0,47	31,15±1,02	0,0003
Инсулин, мкМЕ/мл	10,5±0,55	10,92±1,12	0,745
Глюкоза, ммоль/л	4,05±0,20	3,92±0,20	0,7614
НОМА-IR	1,96±0,17	1,72±0,17	0,513

Также обращает на себя внимание более высокий уровень лептина на 41,49 % ($p = 0,0005$) в сыворотке женщин, больных гестозом, в сравнении с показателями материнской крови при физиологической беременности в третьем триместре (таблица 2). Соответствовало

полученным данным и значение соотношения лептина к инсулину, которое увеличено на 36,49 % ($p=0,03$) в выборке женщин осложненного течения беременности. Концентрации резистина и адипонектина, как и их отношение, в материнской крови в исследуемых группах не имели статистически значимых различий. При физиологической беременности ИМТ женщин положительно коррелируется уровнями лептина – 0,54 ($p<0,05$) и инсулина – 0,35 ($p<0,05$).

Таблица 2

Адипокины в материнской крови при беременности физиологической и осложненной гестозом

Материнская кровь	Физиологическая беременность M±m	Беременность, осложненная гестозом M±m	p
Лептин, нг/мл	22,17±1,80	37,89±4,09	0,0005
Адипонектин, мкг/мл	6,51±0,71	7,58±1,42	0,4587
Резистин, нг/мл	4,33±0,39	4,62±0,50	0,6481
Лептин/инсулин	2,28±0,25	3,59±0,45	0,0252
Адипонектин/резистин	1,74±0,19	1,83±0,33	0,799

Установлено, что масса детей, рожденных от матерей, страдающих гестозом, на 10,93 % ($p= 0,05$) ниже, чем от матерей с физиологическим течением беременности (таблица 3). При этом масса новорожденного положительно коррелирует с уровнем резистина в материнской крови: 0,53 ($p<0,05$). Значение индекса инсулинорезистентности, а также уровни инсулина и глюкозы в пуповинной крови не имели статистически значимых различий при межгрупповом сравнении. При физиологической беременности инсулин пуповинной крови положительно коррелирует с массой матери – 0,35 ($p<0,05$) и инсулином матери – 0,28 ($p<0,05$).

Таблица 3

Соматометрические данные и показатели углеводного обмена плода при беременности физиологической и осложненной гестозом

Пуповинная кровь	Физиологическая беременность M±m	Беременность, осложненная гестозом M±m	p
Масса, г	3330,61±52,55	2966,67±158,99	0,0118

Инсулин. мкМЕ/мл	7,70±0,31	7,67±0,48	0,9703
Глюкоза, ммоль/л	2,95±0,10	3,24±0,19	0,2077
НОМА-IR	1,11±0,08	1,09±0,07	0,9129

На фоне снижения массы новорожденных, при беременности осложненной гестозом в пуповинной крови, в сравнении с физиологическим течением, достоверно ниже концентрация лептина: на 49,11 % ($p=0,04$) (таблица 4).

Таблица 4

Адипокины в пуповинной крови при различном течении беременности

	Физиологическая беременность M±m	Беременность, осложненная гестозом M±m	p
Пуповинная кровь			
Лептин ребенка	12,42±1,33	6,32±0,76	0,0475
Лептин/ плода инсулин	1,67±0,22	0,86±0,11	0,0952

Обсуждение

При осложненном гестозом течении беременности нами установлено достоверное изменение лишь уровня лептина среди исследуемых адипокинов, концентрация которого почти в 2 раза возрастает при рассматриваемой патологии. Возникает вопрос о возможной роли лептина в патогенезе гестоза. Существуют работы, в которых установлено, что гиперлептинемия матери предшествует развитию преэклампсии, клиническое начало которой связано со значительным дальнейшим повышением концентрации лептина у беременной [7]. И таким образом, повышенный уровень лептина в ранние сроки беременности является фактором риска преэклампсии.

Как известно, одним из главных симптомов данного осложнения беременности является артериальная гипертензия. Появлению данного симптома может способствовать и лептин, стимулируя активность симпатической вегетативной нервной системы и вызывая повышение артериального давления [1]. Вероятен тот факт, что помимо инсулинорезистентности, абсолютную и относительную гиперлептинемию можно рассматривать одним из факторов патогенеза артериальной гипертензии у больных гестозом беременных.

Примечательно, что лептин изменяет баланс цитокинов вследствие преобладающей активации им Th-1 лимфоцитов [5]. Материнский синдром преэклампсии характеризуется как раз

доминированием действия Th-1 лимфоцитов с увеличением количества провоспалительных молекул в материнской крови [9]. Также лептин может индуцировать синтез провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами [10].

В противоположность с вышеизложенным, имеются данные прямо или косвенно указывающие на роль лептина как протекторного фактора в отношении развития и компенсации различной патологии при беременности. Так, показано, что лептин способствует плацентарному ангиогенезу, синергически взаимодействуя с несколькими факторами роста, включая фактор роста эндотелия сосудов, основной фактор роста фибробластов и тромбоцитарный фактор роста В [2]. Также лептин стимулирует пролиферацию гематопоэтических клеток и β -клеток островков Лангерганса путем фосфорилирования митоген-активированной протеинкиназы, т. е. тем же образом, что и инсулин. Этот факт весьма важен, если вспомнить, что одной из общепризнанных моделей этиопатогенеза гестоза считается плацентарная теория с нарушением ангиогенеза. Индукция плацентарного васкулогенеза под влиянием лептина в этом случае может способствовать разрешению фетоплацентарной недостаточности и гипоксических состояний плода.

Уровень лептина, по нашим данным, положительно коррелирует с ИМТ в третьем триместре физиологической беременности. Это можно рассматривать как следствие постепенного увеличения на протяжении всей беременности веса матери, количества и активности жировой ткани как эндокринного органа. На фоне гестоза эта положительная корреляция уровня лептина с массой и индексом массы тела матери отсутствует, несмотря на возрастание концентрации этого адипокина в крови беременных с гестозом.

Интересно, что экспрессия лептина в плаценте существенно возрастает при преэклампсии [7]. Вероятно предполагать, что плацентарная недостаточность и связанная с ней гипоксия фетоплацентарной системы могут приводить к повышенной продукции лептина в плаценте, где на фоне несостоятельности спиральных артерий матки лептин может проявлять свои ангиогенные свойства.

Примечательно, что при нарастании уровня лептина в материнской крови в 2 раза, значение этого адипокина в пуповинной крови, напротив, снижалось в таком же порядке. Вместе с тем, масса новорожденного при гестозе, как нами установлено, заметно ниже, чем в контрольной группе. Принимая во внимание факт того, что при гестозе часто выявляется внутриутробная задержка роста плода, связанная с состоянием хронической гипоксии и нарушением трансплацентарного преноса нутриентов [12], можно полагать об уменьшении запасов фетальной жировой ткани. Как следствие, снижается и концентрация секретируемых адипоцитами гормонов, в том числе и лептина.

Заключение

Таким образом, выявленное повышение концентрации лептина в группе беременных с гестозом можно рассматривать и как компонент патогенеза преэклампсии и, с другой стороны, как адаптивный механизм, направленный на компенсацию формирующихся нарушений в системе: мать – плацента – плод.

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.

Список литературы

1. Aizawa-Abe M., Ogawa Y., Masuzaki H. et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension // *J. Clin. Invest.* – 2000. – V. 105. – P. 1243–1252.
2. Bajoriaa R., Soorannac S. R., Warda B. S. Prospective Function of placental leptin at maternal–fetal interface // *Placenta.* – 2002. – V. 23. – P.103-115.
3. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. // *Reprod Sci.* – 2009. – V. 16. – P. 921-937.
4. Kiess W, Petzold S, Töpfer M et al. Adipocytes and adipose tissue // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – V. 22. – P. 135–153.
5. Martin-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes. // *Cell Immunol.* – 2000. – V. 199. – P. 15–24.
6. Maynard SE, Min JY, Merchan J. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. // *Journal of Clinical Investigation.* – 2003. – V. 111. – P. 649–658.
7. Meller M, Qiu C, Kuske BT et al. Adipocytokine expression in placentas from pre-eclamptic and chronic hypertensive patients. // *Gynecol Endocrinol.* – 2006. – № 22. – P. 267–273.
8. O'Brien TE, Ray JG, and Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. // *Epidemiology.* – 2003. – V. 14. – P. 368–374.
9. Saito S, Umekage H, Sakamoto Y et al. Increased T-helper-1-type immunity and decreased T-helper-2-type immunity in patients with preeclampsia. // *Am J Reprod Immunol.* – 1999. – № 41. – P. 297–306.
10. Santos-Alvarez J, Goberna R, Sanchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. // *Cell Immunol.* – 1999. – V. 194. – P. 6–11.

11. Unger R. H., Orci L. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders // FASEB J. – 2001. – 15. – P. 312–321.
12. Weiler J, Tong S, Palmer KR. Is fetal growth restriction associated with a more severe maternal phenotype in the setting of early onset pre-eclampsia? Aretrospectivestudy // PLoSOne. – 2011. – № 6. – P. 103–110.

Рецензенты:

Корниенко И.В., д.б.н., зав. отд. 16 Государственного центра судебно-медицинских и криминалистических экспертиз СКВО, г. Ростов-на-Дону.

Друкер Н.А., д.б.н., старший научный сотрудник ФГБУ РНИИАП, г. Ростов-на-Дону.