

## ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО И ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА ЖЕНЩИН ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА ПЛОДА

Саргсян О.Д.<sup>1</sup>, Боташева Т.Л.<sup>1</sup>, Рымашевский А.Н.<sup>2</sup>, Палиева Н.В.<sup>1</sup>, Фролов А.А.<sup>1</sup>, Васильева В.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России. (344012, ГСП-704, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43), E-mail: [Secretary@rniiap.ru](mailto:Secretary@rniiap.ru).

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29), e-mail: [okt@rostgmu.ru](mailto:okt@rostgmu.ru).

В статье представлены результаты исследования адаптационных особенностей кардио-респираторной системы, вегетативного и гормонального статуса женщин при физиологической и осложненной беременности в зависимости от фактора «пол плода». Установлено, что вероятность развития плацентарной недостаточности в случае мужского и женского пола плода зависит от определенного сочетания параметров адаптивности, вегетативного и гормонального статуса беременных: развитие плацентарной недостаточности у матерей мальчиков реализуется уже при незначительных отклонениях в вегетативной регуляции и снижении адаптивности, тогда как для матерей девочек требуются более серьезные их изменения. Выявлено, что наиболее прогностически значимыми гормонами в отношении прогноза плацентарной недостаточности для матерей девочек является эстриол, а для матерей мальчиков – плацентарный лактоген и кортизол.

Ключевые слова: физиологическая беременность, плацентарная недостаточность, гормональный статус, вегетативная регуляция, адаптационные особенности кардио-респираторной системы женщин, пол плода.

## PECULIARITIES OF HORMONAL AND ENDOCRINE STATUS OF WOMEN IN PHYSIOLOGICAL AND COMPLICATED PREGNANCY IN DEPENDENCE ON FETAL GENDER

Sargsyan O.D.<sup>1</sup>, Botasheva T.L.<sup>1</sup>, Rimashevskiy A.N.<sup>2</sup>, Palieva N.V.<sup>1</sup>, Frolov A.A.<sup>1</sup>, Vasilyeva V.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budget Establishment "Rostov-on-Don research institute of obstetrics and pediatrics" of Ministry of Health of Russian Federation. (344012, Rostov-on-Don, Mechnikova str., 43), E-mail: [Secretary@rniiap.ru](mailto:Secretary@rniiap.ru).

<sup>2</sup>State Budget Educational Establishment Rostov-on-Don State Medical University of Ministry of Health of Russia (344022, Rostov-on-Don, Nahichevansky str., 29), e-mail: [okt@rostgmu.ru](mailto:okt@rostgmu.ru).

The article presents data on the studying of adaptational peculiarities of cardio-respiratory system, vegetative and hormonal status of women in physiological and complicated pregnancies in dependence on factor "fetus sex". We detected, that probability of placental insufficiency development in case of male and female fetus gender depends upon certain combination of parameters of adaptivity, of vegetative and hormonal status of pregnant women: the development of placental insufficiency in mothers of boys realizes already in case of minor deviations in vegetative regulation and decrease of adaptivity, whereas in mothers of girls these deviations must be more serious. We revealed, that the most prognostically important hormone in prognosis of placental insufficiency for mothers of girls is estriol, and for mothers of boys - placental lactogen and cortisol.

Keywords: physiological pregnancy, placental insufficiency, hormonal status, vegetative regulation, adaptational features of cardio-respiratory system of women, fetus sex.

Беременность – одно из немногих физиологических состояний, требующих долговременной и кардинальной перестройки функциональных систем в связи с необходимостью поддержания гомеостаза на новом энергетически более высоком уровне. В ответ на беременность в организме женщины происходят физиологические адаптационные перестройки в связи с повышенной нагрузкой на ряд органов и систем. Пределы увеличения или снижения адаптивных реакций обеспечивают необходимый гомеостаз в системе мать-

плацента-плод [9]. Гормональный уровень в системе мать-плацента-плод имеет первостепенное значение в общем адаптационном процессе. Стероидогенез при беременности не может рассматриваться как производное одного какого-то органа. Это целая система, в которой принимает участие мать, плацента и плод. С точки зрения биосинтеза стероидов, плацента и плод в отдельности представляют собой несовершенные системы, т.к. у них нет определенных ферментов, необходимых для синтеза стероидов. Три ферментативные системы «мать-плацента-плод» работают, дополняя друг друга, как единая функциональная гормональная система, которая основана на взаимодействии органов матери и плода: плацента, кора надпочечников плода, печень плода, кора надпочечников матери. Изучение особенностей гормонального профиля при беременности высокого риска является одним из обязательных этапов при постановке диагноза «Плацентарная недостаточность» [9]. Согласно рекомендациям И.П. Ларичевой (1983) [7], во II и III триместрах беременности для диагностики плацентарной недостаточности скрининговым методом является определение уровня плацентарного лактогена, прогестерона и эстриола. Снижение на 50% по сравнению с нормой даже одного из указанных гормонов требует проведения медикаментозной терапии плацентарной недостаточности. Вместе с тем, проведенные ранее исследования не учитывают влияние важного фактора – пола вынашиваемого плода, от которого, в значительной степени зависит характер течения беременности и исходы родов [4].

### **Цель исследования**

Изучение особенностей вегетативного статуса, гормонального профиля и адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы женщин во II-III триместрах физиологической беременности и при плацентарной недостаточности в зависимости от пола плода.

### **Материалы и методы исследования**

Было обследовано 735 беременных, проходивших плановые обследования в отделении патологии беременности и поликлиническом отделении ФГБУ «РНИИАП» Министерства здравоохранения РФ, наблюдавшихся в рамках программы «Акушерский мониторинг» за период 01.2013 г. по 06.2014 г. На основании данных гормональных, биохимических, ультразвуковых и доплерометрических исследований были сформированы две основные клинические группы. В I клиническую группу вошли 390 женщин с физиологическим течением беременности, из них 203 женщины с плодами мужского пола и 187 беременных – с плодами женского пола. Во II клиническую группу были включены 345 женщин с плацентарной недостаточностью (176 женщин с плодами мужского пола, 169 с

плодами женского пола). Анализ полученных результатов исследования в каждой клинической группе оценивался с учетом пола плода.

Все исследования осуществлялись после получения информированного согласия пациентки на проведение дополнительных методов исследования, а также заключения «Этического комитета». В I клиническую группу «физиологическая беременность» были включены женщины с отсутствием жалоб и признаков акушерской патологии при клиническом, гормональном, ультразвуковом, доплерометрическом и биохимическом исследованиях. Во II клиническую группу «плацентарная недостаточность» вошли пациентки с нарушениями маточно-плацентарно и фето-плацентарного кровотока I-II степени по данным доплерометрии, с асимметричной и симметричной формой задержки роста плода, с неудовлетворительными показателями биофизического профиля плода [9,10]. Из выборки были исключены женщины в I триместре беременности, пациентки с многоплодной беременностью, эндокринной патологией, тяжелой экстрагенитальной патологией, а также аномалиями развития внутренних половых органов, доброкачественными опухолями женской репродуктивной системы.

Для изучения гормонального профиля в обследуемой выборке (уровень плацентарного лактогена, эстриола, прогестерона, АКТГ и кортизола) использованы методы: иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «Microlab Star ELISA» (Bioserv, Германия) для количественного определения концентрации плацентарного лактогена в негемолизированной сыворотке; иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «uE3 kit» (Дельфия, Финляндия) для количественного определения концентрации эстриола в сыворотке; иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «Стероид ИФА-17-ОН-прогестерон» (Алкор-Био, Россия) для количественного определения концентрации прогестерона в сыворотке; твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «АСТН ELISA» (Biomerica, США) для количественного определения АКТГ в плазме крови; твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «Стероид ИФА – кортизол-01» (Россия) для количественного определения концентрации кортизола в сыворотке крови.

Для количественной оценки вегетативного статуса использовался опросник А.М. Вейна [5], позволяющий оценить признаки вегетативных изменений по бальной шкале. Отклонением от нормы считалась сумма баллов более 15. Качественная оценка вегетативного статуса по характерным симптомам осуществлялась при помощи адаптированной схемы А. М. Вейна [5]. Для оценки уровня функционирования системы кровообращения и определения ее адаптационного потенциала использован индекс функциональных изменений Р.М. Баевского и А.П. Берсеновой [3].

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программ статистической обработки информации из пакетов Statistica (Statsoft, версия 6.0), сертификат № 76456-OEM-0012344-54060. Для анализа многомерных нелинейных зависимостей использовали пакет PolyAnalyst 3.5 Pro. Объемы выборок пациенток удовлетворяли требованию статистической мощности исследований на уровне 80-85%. Статистическое обоснование различий между группами пациенток проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни при максимально допустимом уровне вероятности ошибки первого рода  $p < 0,05$ . Для классификации изучаемых факторов на основе их вероятности попадания в отдельный класс по степени значимости в зависимости от характера течения беременности и пола плода использовали лог-линейный анализ [2].

### **Результаты**

Независимо от пола плода и характера течения беременности во всех группах преобладал тонус симпатического отдела нервной системы. Однако, частота встречаемости парасимпатического тонуса была несколько выше у матерей девочек. Изменения со стороны нервной системы у женщин с плодами мужского пола были выявлены в 44,74% и представлены цефалгическим синдромом, который характеризовался жалобами на головные боли, снижение памяти и внимания, головокружения и метеочувствительностью.

В группе беременных с плодами женского пола цефалгический синдром наблюдался в 1,3 раза реже. Вторым по частоте встречаемости оказался астено-вегетативный синдром, который имел место в 32,24% случаев в группе беременных с плодами мужского пола и в 11,72% случаев – с плодами женского пола. При анализе степени выраженности вегетативных нарушений было установлено, что в группе женщин, вынашивающих мальчиков, выраженность вегетативных сдвигов была достоверно выше, чем у женщин, беременных плодами женского пола ( $28,85 \pm 2,2$  и  $23,02 \pm 1,9$  баллов, соответственно с  $p = 0,0048$ ).

В процессе исследования характера адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы беременных было установлено, что при физиологической беременности наибольший процент пациенток с удовлетворительной адаптацией регистрировался во втором триместре у матерей девочек (50,10%). У беременных с плодами мужского пола в III триместре гестации отмечалась обратная тенденция: регистрировался наибольший процент с напряжением механизмов адаптации (47,17%) и неудовлетворительной адаптацией (8,33%). Срыв адаптации регистрировался наиболее часто у беременных также с плодами мужского пола (4,00%).

При плацентарной недостаточности наибольший процент удовлетворительной адаптацией отмечался у матерей с плодами женского пола во II триместре беременности

(38,00%) и напряжение механизмов адаптации в III триместре (48,20%). Тогда как у матерей с плодами мужского пола чаще регистрируется неудовлетворительная адаптация (28,82%) и срыв адаптации (13,17%).

Гормональный уровень в системе мать-плацента-плод имеет первостепенное значение в общем адаптационном процессе. Исходный уровень прогестерона по мере прогрессирования физиологической беременности увеличился на 73% у матерей с плодами женского пола (с 90,4 нмоль/л до 340,8 нмоль/л соответственно) и на 74% у женщин с плодами мужского пола (с 82,4 нмоль/л до 320,8 нмоль/л соответственно) (табл. 1).

Таблица 1

Особенности гормонального статуса женщин во II и III триместрах физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода

Гормоны крови	Физиологическое течение				Плацентарная недостаточность			
	II триместр		III триместр		II триместр		III триместр	
	Беременные с плодами женского пола	Беременные с плодами мужского пола	Беременные с плодами женского пола	Беременные с плодами мужского пола	Беременные с плодами женского пола	Беременные с плодами мужского пола	Беременные с плодами женского пола	Беременные с плодами мужского пола
АКТГ пг/мл	30,4±2,4	36,6±2,8*	38,3±2,1	40,8±2,3	32,8±2,6	38,5±1,9*	41,3±2,7	42,6±1,8
Кортизол нмоль/л	423,4±16,9	426,5±21,4	601,8±18,4 ♦	674,2±22,4 ♦	481,2±23,1	634,2±28,4*	721,3±25,6♦	786,2±29,1♦
Прогестерон нмоль/л	90,4±3,8*	82,4±3,8	340,8±12,1♦	320,8±15,1♦	82,6±3,7	75,8±4,6	202,4±11,8* ♦	148,3±12,4♦
Эстриол нмоль/л	14,7±2,1	13,6±1,8	24,6±3,2♦	21,3±2,5	12,5±1,9	11,2±1,9	22,5±2,7 *♦	19,7±2,1♦
Плацентарный лактоген, мкг/л	2,4±0,2	2,1±0,1	5,6±0,8♦	5,2±0,7♦	1,9±0,3	1,8±0,2	4,8±0,6♦	1,4±0,7

Примечание: \* - достоверность отличий показателей между мужским и женским полом в рамках одного триместра ( $p < 0,05$ ); ♦ - достоверность отличий в рамках одного пола в динамике беременности ( $p < 0,05$ ).

Однако, содержание изучаемого гормона было достоверно выше у матерей с плодами женского пола во II триместре неосложненной беременности ( $p = 0,00012$ ). У беременных с плацентарной недостаточностью, в случае мужского и женского пола плода, выявлено повышение уровня прогестерона в динамике беременности (на 49% и 59% соответственно), однако, уровень прогестерона был достоверно выше у матерей девочек в III триместре беременности по сравнению с альтернативным полом (на 27 %). При анализе показателей эстриола в венозной крови было обнаружено, что его уровень на всех этапах как физиологической, так и осложненной беременности увеличивался как у матерей с плодами мужского пола, так и женского. Так, содержание данного гормона в I клинической группе по

мере прогрессирования беременности возрастает у матерей с плодами мужского пола на 36,1%, а у беременных с плодами женского пола на 40,2 %. Во II клинической группе уровень эстриола у женщин с плодами мужского пола в динамике беременности увеличивается на 43%, а у матерей с плодами женского пола на 44,4%. Однако, содержание изучаемого гормона было достоверно выше у матерей с плодами женского пола в III триместре осложненной беременности (на 12,4 %) ( $p=0,00023$ ). Что касается содержания плацентарного лактогена при физиологически протекающей беременности, то его уровень в III триместре по сравнению со II триместром был выше в 2,3 раза. Такой характер продукции плацентарного лактогена в процессе прогрессирования беременности связан с увеличением массы плаценты. В свою очередь, являясь основным метаболическим гормоном, обеспечивает плод питательным субстратом, потребность в котором возрастает с ростом беременности [9]. При оценке уровня плацентарного лактогена в динамике осложненной беременности установлено, что повышение его повышению преобладало у матерей девочек. Для матерей мальчиков, напротив, была характерна тенденция к снижению уровня исследуемого гормона по мере приближения срока родов.

Важное место при оценке адаптивности материнского организма имеет также группа так называемых «стресс-гормонов», к числу которых относится АКТГ и гормоны коры надпочечников [8]. При анализе показателей АКТГ в сыворотке крови женщин было обнаружено, что его уровень в I клинической группе по мере прогрессирования беременности увеличивался как у матерей с плодами мужского, так и женского пола плода. Абсолютный уровень данного гормона был достоверно выше у матерей мальчиков во II триместре (на 17%) ( $p=0,00428$ ). У беременных с плацентарной недостаточностью, в случае мужского и женского пола плода, выявлено увеличение уровня АКТГ по мере прогрессирования беременности (на 10 % и 20,5 % соответственно), однако уровень АКТГ был достоверно выше у матерей мальчиков во II триместре беременности по сравнению с альтернативным полом (на 15 %).

Кортизол синтезируется в пучковой зоне коры надпочечников, во время беременности в его образовании участвуют плацента, печень и надпочечники плода. Активизация биосинтеза кортизола является физиологической для гестации: высокий уровень гормона необходим для обеспечения метаболических потребностей организма беременной [6]. Было обнаружено, что уровень кортизола на всех этапах как физиологической, так и осложненной беременности увеличивался как у матерей с плодами мужского пола, так и женского. Так, содержание данного гормона в I клинической группе, по мере прогрессирования беременности, возрастало у матерей с плодами мужского пола на 37 %, в случае альтернативного пола плода - 30 %. Во II клинической группе уровень кортизола у женщин с

плодами мужского пола возрастал на 20 %, а у беременных с плодами женского пола - на 33,2 %. Однако, абсолютное содержание изучаемого гормона было достоверно выше у матерей мальчиков пола, особенно во II триместре осложненной беременности (на 24 %) ( $p=0,00034$ ).

С целью оценки интегральных связей между вегетативным и гормональным статусом, адаптационными особенностями кардио-респираторной системы беременных в случаях альтернативного пола плода был проведен лог-линейный анализ [1]. Градации вегетативного статуса определялись согласно пробе А.М. Вейна (1998) [5], предусматривающего «нормальное вегетативное обеспечение», «вегетативную лабильность» и «вегето-сосудистую дистонию». Выделение значимых взаимодействий осуществлялось с помощью процедур отсеивания. На первом этапе, несмотря на последовательный перебор всех возможных комбинаций факторов в зависимости от пола плода, значимых воздействий отклика найдено не было. В связи с этим возникла необходимость отдельного сопоставления признаков при физиологическом и осложненном течении беременности. Было обнаружено, что у беременных с плодами женского пола доля случаев с плацентарной недостаточностью увеличивалась при сочетании признаков «эстриол», «вегето-сосудистая дистония» и «срыв адаптации кардио-респираторной системы беременных» ( $p=0,04793$ ). Наибольшее число случаев с плацентарной недостаточностью у матерей мальчиков было выявлено при сочетании градаций гормонального статуса «плацентарный лактоген» и «кортизол», вегетативной регуляции «вегетативная лабильность» и адаптационного ресурса «напряжение механизмов адаптации» ( $p=0,04653$ ). У матерей девочек вероятность обнаружения осложненного течения беременности возрастала при сочетании признаков «эстриол» гормонального профиля, «вегето-сосудистая дистония» вегетативного статуса и «срыв адаптации» по индексу функциональных изменений, характеризующих адаптационный ресурс сердечно-сосудистой системы материнского организма ( $p=0,03972$ ).

### **Заключение**

Проведенные исследования свидетельствуют о необходимости построения индивидуального прогноза плацентарной недостаточности у беременных с альтернативным полом плода. Вероятность развития плацентарной недостаточности, в случае мужского и женского пола плода, зависит от определенного сочетания параметров адаптивности, вегетативного и гормонального статуса беременных: развитие плацентарной недостаточности у матерей мальчиков реализуется уже при незначительных отклонениях в вегетативной регуляции и снижении адаптивности, тогда как для матерей девочек требуются более серьезные их изменения. Выявлено, что наиболее прогностически значимыми гормонами в отношении прогноза плацентарной недостаточности для матерей девочек является эстриол, а для матерей мальчиков – плацентарный лактоген и кортизол.

## Список литературы

1. Аптон Г. Анализ таблиц сопряженности. – М.: Финансы и статистика, 1982. - 143 с.
2. Афифи А. Статистический анализ: Подход с использованием ЭВМ / А. Афифи, С. Эйзен. / Пер: с англ. – М.: Мир, 1982. – 486 с.
3. Баевский Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. – М.: Медицина, 1997. – 236 с.
4. Боташева Т.Л. Особенности системы сосудисто-эндотелиальных факторов роста при физиологической беременности в зависимости от пола плода / Т.Л. Боташева, В.А. Линде, Н.В. Ермолова, О.Д. Саргсян, Н.А. Рогова // Медицинский вестник юга России. – 2013. – №4. – С. 38-42.
5. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / под ред. А.М. Вейна. – М.: МИА, 1998. – 752 с.
6. Довжикова И.В. Ферменты стероидогенеза (обзор литературы) / И.В. Довжикова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания СО РАМН. – 2010. – Вып. 37. – С. 60-64.
7. Ларичева И.П. Гормональная адаптация новорожденных при нормальной и нарушенной функции фетоплацентарной системы : дисс... д-ра мед. наук: 14.00.01 / И. П. Ларичева. – М.,1984.– 210с.
8. Погорелова Т.Н. Особенности внутриклеточной регуляции метаболизма плаценты при плацентарной недостаточности / Т.Н. Погорелова, Н.А. Друккер, И.И. Крукиер, Т.С. Длужевская // Вестник Российской ассоциации акушеров- гинекологов. - 1998. - № 3.- С. 18-21.
9. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М. – 2010. – 534с.
10. Sherer D.M. Increased incidence of fetal growth restriction in association with breech presentation in preterm deliveries < 32 weeks. / D.M. Sherer., C.Y. Spong, V.K. Minior, C.M. Salafia // Am. J. Perinatol. –1997. – Vol.14, № 1. – P. 35-37.

### Рецензенты:

Авруцкая В.В., д.м.н., главный научный сотрудник, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения РФ, г.Ростов-на-Дону.

Каушанская Л.В., д.м.н., главный научный сотрудник, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения РФ, г.Ростов-на-Дону.