



**А.В. Шестопапов¹, А.С. Шульга¹, А.Н. Рымашевский², И.М. Ставиский¹,
А.А. Александрова³, Т.П. Шкурат³**

СОДЕРЖАНИЕ АДИПОКИНОВ В МАТЕРИНСКОЙ КРОВИ ПРИ ИСТИННОЙ УГРОЗЕ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Ростовский государственный медицинский университет

¹Кафедра общей и клинической биохимии № 2

²Кафедра акушерства и гинекологии № 1

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: contrarius@yandex.ru

³Южный федеральный университет, НИИ биологии

Россия, 344104, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/1.

Цель: определение уровней адипокинов и показателей углеводного обмена в крови женщин с истинной угрозой прерывания беременности (истмико-цервикальная недостаточность).

Материалы и методы: в исследовании участвовали женщины в сроке 16 – 26 нед. гестации – 18 женщин с истинной угрозой прерывания беременности и 52 женщины с физиологическим течением беременности. Оценивались уровни адипонектина, лептина, резистина, глюкозы, инсулина и значение индекса инсулинорезистентности НОМА-IR.

Результаты: в крови женщин с истинной угрозой прерывания беременности выявляются существенные изменения в углеводном обмене в виде нарастания уровней инсулина и глюкозы, а также увеличения значения индекса инсулинорезистентности ($p < 0,001$). Достоверных различий между исследуемыми группами по возрасту и индексу массы тела не определяется. В группе женщин с истинной угрозой прерывания беременности статистически значимо возрастает уровень лептина ($p = 0,04$), а также наблюдается уменьшение концентрации резистина ($p = 0,02$). Уровень адипонектина статистически значимо не изменяется.

Заключение: при истинной угрозе прерывания беременности увеличивается уровень лептина и снижается концентрация резистина, а также определяется развитие патологической инсулинорезистентности.

Ключевые слова: истинная угроза прерывания беременности, лептин, адипонектин, резистин, инсулин, глюкоза, НОМА-IR.

**A.V. Shestopalov¹, A.S. Shul'ga¹, A.N. Rymashevskij², I.M. Staviskij¹,
A.A. Aleksandrova³, T.P. Shkurat³**

LEVELS OF ADIPOKINES IN BLOOD OF WOMAN WITH THREATENED ABORTION

Rostov State Medical University,

¹Department of Biochemistry №2

²Department of Obstetrics and Gynecology №1

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: contrarius@yandex.ru

³Southern Federal University, Research institute for biology

194/1 Stachki str., Rostov-on-Don, 344104, Russia.u

Purpose: To investigate levels of adipokines and indicators of carbohydrate metabolism in the blood of women with a true threat of pregnancy termination (isthmico-cervical insufficiency).

Materials and Methods: The study involved women in the period of 16 – 26 weeks of gestation – 18 women with a true threat of termination of pregnancy and 52 women with physiological pregnancy. Both groups were compared with levels of leptin, resistin, adiponectin, fasting glucose, fasting insulin and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR).

Results: In the blood of women with a real threat of pregnancy termination are revealed significant changes in carbohydrate metabolism – the increase in levels of fasting insulin and glucose, and also increase the value of the index of insulin resistance HOMA-IR ($p < 0.001$). No significant differences in age and BMI index were found between the study and control subjects. In the group of women with the true threat of pregnancy termination significantly increases the level of leptin ($p = 0.04$), and there is also a decrease in the concentration of resistin ($p = 0.02$). The level of adiponectin significant does not change.



Summary: Compared with the control group, patients with RPL were more likely to have insulin resistance. In condition of the true threat of pregnancy termination increases the level of leptin and reduced the concentration of resistin, and is determined the development of pathological insulin resistance.

Keywords: threatened abortion, leptin, adiponectin, resistin, insulin, glucose, HOMA-IR.

Введение

Шейка матки имеет преимущественно фиброзную структуру и в течение беременности в ней происходят изменения, которые определяют ее зрелость, иными словами, готовность к родам [1]. Созревание происходит под влиянием гормонального фона, в котором первым звеном являются эстрогены и прогестерон. Благодаря эндокринным и другим факторам коллагеновые волокна шейки матки укорачиваются и размягчаются. Если этот процесс протекает ускоренно, то высока вероятность преждевременных родов на фоне несостоятельности шейки матки. Согласно МКБ 10 данное состояние определяется как истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) (код 034.3). Частота встречаемости этого осложнения беременности в РФ относительно высока – 18,3% при сроке гестации до 22 недель, 9,3% - в 22-27 недель и 7,8% - в 28-37 недель [2].

Результаты последних исследовательских работ указывают на тот факт, что гормоны, продуцируемые адипоцитами – лептин, адипонектин и резистин, - играют одну из *ключевых* ролей в процессах развития фето-плацентарного комплекса [3]. Однако при этом в отечественной и зарубежной научной литературе имеется крайне мало информации о роли адипокинов в генезе истинной угрозы прерывания беременности. Исходя из этого, целью настоящего исследования явилось изучение содержания лептина, адипонектина и резистина в крови женщин при истинной угрозе прерывания беременности.

Материалы и методы

Основную клиническую группу составили 18 беременных, у которых был верифицирован диагноз истинной

угрозы прерывания беременности в сроке 16 – 26 недель гестации. В контрольную группу вошли 52 беременные с физиологическим течением второго триместра (16-26 недель гестации). Женщины обеих групп были сопоставимы по росту и возрасту.

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 HOMA-IR [Matthews D., 1985]: [инсулин, мкЕД/мл x глюкоза, ммоль/л / 22,5]. Значение больше чем 2,27 рассматривается как наличие инсулинорезистентности [4].

Статистическая обработка результатов осуществлялась с применением пакета программ Statistica 6,1 и Excel 2007. Для установления достоверности различий между средними значениями в выборках с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента (при $p \leq 0,05$). В случаях с ненормальным распределением достоверность различий устанавливалась с использованием непараметрического U-теста Манна-Уитни (при $p \leq 0,05$).

Результаты

В группе женщин с истинной угрозой прерывания беременности выявляются существенные изменения в углеводном обмене в виде нарастания уровней инсулина в 3,07 раз и глюкозы на 28,99% ($p < 0,001$) (таблица 1), а также увеличения значения индекса инсулинорезистентности в 5,03 раз ($p < 0,001$).

Таблица 1

Соматометрические данные и показатели углеводного обмена материнского организма во втором триместре при беременности физиологической и осложненной истинной угрозой прерывания беременности

Показатели	Физиологическая беременность M+m	Угроза прерывания беременности M+m	p
Масса, кг	64,75±1,44	63,34±1,88	0,61
Рост, м	1,65±0,02	1,65±0,01	0,98
ИМТ, кг/м ²	25,77±2,67	23,21±0,67	0,94
Инсулин, мкМЕ/мл	8,87±0,42	27,27±3,73	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,09±0,07	5,76±0,38	<0,001
НОМА-IR	1,59±0,09	8,00±1,28	<0,001



На этом фоне статистически значимо возрастает в крови женщин с истинной угрозой прерывания беременности уровень лептина на 21,82% ($p=0,04$), а также почти в 2 раза снижается отношение лептин/инсулин ($p=0,03$) (таблица 2). Наблюдается уменьшение концентрации ре-

зистина на 27,20% ($p=0,02$) и увеличение значения отношения адипонектин/резистин на 35,69% ($p=0,03$) в сравнении с контрольной группой. Уровень адипонектина статистически значимо не изменяется.

Таблица 2

Адипокины в материнской крови во втором триместре при беременности физиологической и осложненной истинной угрозой прерывания беременности

	Физиологическая беременность M+m	Угроза прерывания беременности M+m	p
Резистин, нг/мл	3,64±0,30	2,65±0,22	0,02
Адипонектин, мкг/мл	13,95±1,64	14,99±1,78	0,67
Адипонектин/резистин	4,27±0,60	6,64±0,87	0,03
Лептин, нг/мл	17,27±1,67	22,09±2,36	0,04
Лептин/инсулин	2,05±0,24	1,04±0,20	0,03

Уровень глюкозы при физиологической беременности отрицательно коррелирует с концентрациями адипонектина и резистина: - 0,46 и - 0,52 соответственно ($p<0,05$). При развитии истинной угрозы прерывания беременности эти закономерности исчезают, вместе с тем появляются положительные корреляционные связи между массой матери и уровнями адипонектина, резистина и лептина: - 0,59, 0,64 и 0,68 соответственно ($p<0,05$).

Обсуждение

Считается, что начиная со второго триместра - 28-й недели беременности - под влиянием плацентарных гормонов и адипокинов формируется физиологическая инсулинорезистентность [5]. Вместе с тем в ходе проведенного исследования нами выявлено развитие патологического инсулинорезистентного состояния в организме женщин с истинной угрозой прерывания беременности во втором триместре. Схожие результаты получены и рядом других авторов, занимавшихся изучением проблемы угрозы прерывания беременности [6, 7].

При изучении различных дисметаболических состояний в последнее время значительное внимание уделяется генам семейства ядерных рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR) [8]. Эти гены кодируют белки, имеющие свойство специфически связываться с PPAR-чувствительными элементами промоторов генов жирового и углеводного метаболизма и регулировать их транскрипцию. В результате их воздействия на определенные группы генов отмечаются следующие эффекты - повышение секреции инсулина и поддержание чувствительности тканей к инсулину, регуляция глюконеогенеза и транспорта глюкозы, регуляция липогенеза. Доказано, что экспрессия мРНК PPAR- γ выражено снижается при диабете [9]. Учитывая эти данные, одним из возможных механизмов патогенеза инсулинорезистентности при истинной угрозе прерывания беременности, объясняющих полученные нами результаты, возможно является снижение активности PPAR-G гена, кодирующего PPAR- γ

белок. Вероятно наличие определенного полиморфизма PPAR-G, связанного с более низкой экспрессией PPAR- γ .

Установлено, что PPAR- γ интенсивно экспрессируется в жировой ткани, при этом доказана ключевая роль данного транскрипционного фактора в дифференцировке адипоцитов, и регуляции энергетического метаболизма [10]. Данный эффект связывают с ремоделированием жировой ткани, а именно с тем фактом, что PPAR- γ через стимуляцию дифференцировки преадипоцитов приводит к увеличению количества, т. н. «малых» адипоцитов, и перераспределению липидов от «больших» адипоцитов к «малым» формам, обладающих большей чувствительностью к инсулину [11]. При этом установлено, что у мышей нокаутных по гену PPAR отмечается двукратное увеличение в крови концентрации гормона жировой ткани - лептина [12]. Вероятно, наблюдаемое в нашем исследовании нарастание уровня лептина может также объясняться сниженной экспрессией PPAR- γ .

Объяснением наблюдаемой нами инсулинорезистентности может, отчасти, являться действие лептина, увеличение уровня которого определяется в группе с истинной угрозой прерывания беременности. Лептин может действовать через некоторые компоненты сигнального пути инсулина, включая ИРС-1 и ИРС-2, фосфоинозитол-3-киназу и митоген-активированную протеинкиназу (MAP-киназу), и модифицирует индуцированную инсулином экспрессию генов *in vitro* и *in vivo* [13].

Что касается влияния лептина на процессы ремоделирования шейки матки, то нет достоверных данных о модуляции лептином активности именно цервикальных матриксных металлопротеиназ, участвующих в процессе деградации коллагена. Однако в отдельных исследованиях показано, что лептин напрямую или через IL-1 стимулирует деградацию коллагена в тканях хряща. Происходит это путем индукции лептином в хондроцитах экспрессии MMP-1 и MMP-13 через активацию STAT1, STAT3, STAT5, MAPK (JNK, Erk, p38), Akt и NF- κ B сигнальных путей [14]. К тому же, экспрессия MMP-9 положительно коррелирует с индексом массы тела и отрицательно с инсулинорезистентностью [15].



С другой стороны, гиперинсулинемия, отмечаемая нами в материнской крови при истинной угрозе прерывания беременности, может стимулировать экспрессию гена лептина [16].

В противоположность лептину уровень резистина снижается в крови женщин с истинной угрозой прерывания беременности. Известно, что резистин способствует развитию инсулинорезистентности, ингибируя экспрессию ИРС-2 и молекулы-транспортера глюкозы ГЛЮТ-2, а также через индукцию экспрессии SOCS-3 и ферментов глюконеогенеза – глюкозы-6-фосфатазы и фосфоенолпи-

руват карбоксикиназы [17]. Вероятно при истинной угрозе прерывания беременности на фоне выраженной инсулинорезистентности снижается по принципу обратной связи активность резистина, предотвращая тем самым дальнейшее усугубление нарушений углеводного обмена в материнском организме.

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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cervical ripening and insufficiency: from biochemical and molecular studies to in vivo clinical examination / D. Schlembach [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2009. – Vol. 144, № 1. – P. 70 – 76.
2. Суханова, Л.П. Родовспоможение в России – состояние, тенденции развития, пути совершенствования / Л.П. Суханова, С.А. Леонов // Социальные аспекты здоровья населения. – 2010. – № 2. – С. 15 – 17.
3. Adipokines: New Emerging Roles in Fertility and Reproduction / C. Tersigni [et al.] // Obstetrical & Gynecological Survey. – 2011. – Vol. 66. – № 1 – P. 47-63.
4. Unger, R. H. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders / R. H. Unger, L. Orci // FASEB J. – 2001. – 15. – P. 312–321.
5. Patrick, M. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome / M. Patrick, B. Catalano // Reproduction. – 2010. – № 140. – P. 365-371.
6. Craig, L. B. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss / L. B. Craig, R. W. Ke, W. H. Kutteh // Fertil. Steril. – 2002. – № 78. – P. 487–490.
7. Evaluation of the relationship between insulin resistance and recurrent pregnancy loss / N. Celik [et al.] // Ginekol. Pol. – 2011. – Vol. 82, № 4 – P. 272-275.
8. Anti-diabetic drugs inhibit obesity-linked phosphorylation of PPARgamma by Cdk5 / J. H. Choi [et al.] // Nature. – 2010. – Vol. 22, № 6. – P. 451-456.
9. Angiotensin-(1-7) prevents diabetes-induced attenuation in PPAR-gamma and catalase activities / G. S. Dhaunsu [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2010. – Vol. 63, №3. – P. 108 – 114.
10. Rosen, E.D. PPAR γ : a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth / E. D. Rosen, B. M. Spiegelman // J. Biol. Chem. – 2001. – № 276. – P. 37731 – 37734.
11. The effect of pioglitazone on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma target genes related to lipid storage in vivo / I. Bogacka [et al.] // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27, №7. – P. 1660-1667.
12. PPAR-alpha-null mice are protected from high-fat diet-induced insulin resistance / M. Guerre-Millo [et al.] // Diabetes. – 2001. – Vol. 50, № 12. – P. 2809-2814.
13. Waist circumference, ghrelin and selected adipose tissue-derived adipokines as predictors of insulin resistance in obese patients: preliminary results / M. Stepien [et al.] // Med. Sci. Monit. – 2011. – Vol. 17, № 11. – P. 13-18.
14. Leptin produced by joint white adipose tissue induces cartilage degradation via upregulation and activation of matrix metalloproteinases / Hui W. [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – Vol. 27, № 12. – P. 13-18.
15. Matrix metalloproteinase-9 is increased in obese subjects and decreases in response to pioglitazone / R. Unal [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95, №6. – P. 2993 – 3001.
16. Insulin regulates leptin secretion from 3T3-L1 adipocytes by a PI 3 kinase independent mechanism / A. Zeigerer [et al.] // Experimental Cell Research – 2008. – Vol. 314. – № 11 – P. 2249-2256.
17. Resistin induces insulin resistance by both AMPK-dependent and AMPK-independent mechanisms in HepG2 cells / Z. Luo [et al.] // Endocrine. – 2009. – Vol. 36, № 1. – P. 60-69.c.

ПОСТУПИЛА: 08.02.2012