

УДК: 612.648: 614.75: 614.715: 618.29: 618.33

Казанцева Е.В.

## СОДЕРЖАНИЕ ПЛАЦЕНТАРНЫХ БЕЛКОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭКСПОЗИЦИИ К АНТРОПОГЕННЫМ ХИМИЧЕСКИМ ВЕЩЕСТВАМ

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита*

**Резюме:** *Задержка роста плода представляет важную проблему в современном акушерстве, обуславливая высокую перинатальную заболеваемость и смертность. В статье представлены данные о концентрациях плацентарных белков и антропогенных химических веществ у беременных с задержкой роста плода. Изучена взаимосвязь между содержанием плацентарных белков и антропогенных химических веществ в зависимости от наличия задержки роста плода.*

**Ключевые слова:** *беременность, задержка роста плода (ЗРП), плацентарный лактоген (ПЛ), трофобластический глобулин (ТГ), хорионический гонадотропин (ХГЧ), плацентарный альфамикроглобулин – I (ПАМГ-I), свинец (Pb), кадмий (Cd), бенз(а)пирен, стирол, формальдегид.*

*Kazantseva E. V.*

### THE CONTENTS OF THE PLACENTAL PROTEINS IN PREGNANT WOMEN WITH GROWTH RETARDATION DEPENDING ON THE EXPOSURE TO ANTHROPOGENIC CHEMICALS

**Summary:** *Fetal growth retardation is an important problem in modern obstetrics, accounting for the high perinatal morbidity and mortality. The article presents data on concentrations of placental proteins and human-made chemicals in pregnant women with growth retardation of the fetus. Examine the relationship between the content of placental protein and anthropogenic chemicals depending on the availability of the delayed growth of the fetus.*

**Key words:** *pregnancy, growth retardation (IUGR), placental lactogen (PL), trophoblastic globulin (TG), human chorionic gonadotropin (HCG), placental AlfaStrahovanie – I (PAMG-I), lead (Pb), cadmium (Cd), benzo(a)pyrene, styrene, formaldehyde.*

Современные негативные тенденции в изменении состояния среды обитания ставят научную проблему «окружающая среда – здоровье человека» в разряд наиболее значимых и требующих незамедлительного решения [6, 11]. Нарушения состояния репродуктивной системы считаются одним из интегральных показателей санитарно-эпидемиологического неблагополучия территории и отражают степень агрессивности окружающей среды [2, 6, 8, 11].

Задержка роста плода (ЗРП) занимает важное место в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности новорожденных детей и является актуальной проблемой современного акушерства, ее удельный вес по данным различных авторов достигает 30% [1, 9].

Для территории России характерно большое разнообразие климатических условий, определяющих потенциал загрязнения атмосферы. Город Чита, расположенный в условиях горно-котловинного рельефа местности, имеет высокий потенциал загрязнения, что связано с особыми топографическими условиями расположения города и розы ветров, что ведет к постоянному застою воздушных масс, создавая высокие концентрации антропогенных химических веществ (АХВ) в приземном слое атмосферы.

Некоторые АХВ, такие как тяжелые металлы кадмий (Cd) и свинец (Pb), полициклические ароматические вещества бенз(а)пирен и формальдегид, летучее органическое соединение стирол могут оказывать влияние на рост и развитие плода, что было продемонстрировано в ряде исследований [3, 4, 14, 17]. Данные химические соединения являются повсеместно распространенными токсикантами, которые занимают лидирующие места в списке токсичности CERCLA. Токсическое воздействие выше указанных АХВ на эмбрион/плод определяется их высокой кумулятивной способностью, длительным периодом полувыведения из организма (для Pb и Cd) и способностью проникать через плаценту.

Плацентарные белки представляют большую ценность в диагностике нарушений состояния плода [1, 10, 12, 13, 18]. Известно, что такие белки как плацентарный лактоген (ПЛ)

и трофобластический бета-1-гликопротеин (ТБГ) синтезируются в плаценте и являются прямыми показателями состояния плаценты. Снижение их уровней может свидетельствовать о дисфункции и дистрофическом изменении плаценты и быть предиктором задержки роста плода. Повышение уровня плацентарного альфа-1-микроглобулина (ПАМГ-1) может также быть маркером плацентарной дисфункции [1, 10, 12, 13, 18].

**Целью работы** являлось изучение взаимосвязи между содержанием АХВ и содержанием плацентарных белков в сыворотке крови у беременных в зависимости от наличия задержки роста плода.

**Материалы и методы.** В популяционное одномоментное исследование были отобраны 242 родильницы, отобранные случайным образом из популяции беременных женщин, поступивших для родоразрешения в родильный дом г. Читы, родившие на сроке более 35 недель гестации. Критериями включения были возраст от 20 до 40 лет и проживание в г. Чита не менее 5 лет. Женщины с пороками развития плода, многоплодием, беременностью, наступившей в результате ЭКО, резус-сенсibilизацией в настоящей беременности, а также пациентки с тяжелой экстрагенитальной патологией не включались в исследование. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. На основании массы тела новорожденных были сформированы 2 группы: группа 1 (n=108) – пары мать-новорожденный с малым весом новорожденного (МВН) для соответствующего гестационного возраста, группа 2 (n=134) – пары мать-новорожденный с нормальным весом новорожденного (НВН) для соответствующего гестационного возраста. Малый вес новорожденного для соответствующего гестационного возраста устанавливался, если масса тела при рождении была ниже 10-го перцентиля распределения массы для данного гестационного возраста (МКБ-10, P05.0). Гестационный возраст рассчитывался путем вычитания даты первого дня последней менструации из даты родов. Первый день последней менструации устанавливался путем опроса родильниц, а также рассчитывался путем сопоставления данных ультразвукового исследования (УЗИ), проведенного в первом триместре беременности. Масса новорожденных измерялась при помощи электронных весов с точностью 10 г.

Производилось анкетирование пациенток с уточнением демографических, клинико-анамнестических и наследственных факторов риска развития МВН. Информация о весе и росте пациенток в 1-ом триместре беременности извлекалась из обменных карт родильниц. В качестве возможных факторов риска МВН рассматривались следующие: возраст, социальный статус, образование, курение, прием алкоголя, профессиональные вредности, диета, гинекологические и соматические заболевания, осложнения и заболевания во время настоящей беременности.

Концентрация плацентарных белков (ПЛ, ХГЧ, ТБГ, ПАМГ-1) в сыворотке крови беременных и родильниц определялась с помощью диагностических тест-систем для ИФА NovaТес (Германия), ELISA Kit (КНР), Вектор-Бест (Россия), ЭкоЛаб (Россия) на автоматическом анализаторе Biograd - 680 (США). Исследование содержания Pb и Cd проводилось в моче беременных, родильниц и их детей, забор которой осуществлялся первые сутки после родов методом атомной абсорбционной спектроскопии; исследование содержания бенз(а)пирена, формальдегида и стирола в сыворотке крови беременных, родильниц и пуповинной крови методами газовой и высокоэффективной жидкостной хроматографии на аппаратах LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония) и Кристалл-2000м с пламенно-ионизационным детектором (Хроматек, Россия) [7,16,18].

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета статистических программ «Statistica V10», StatSoft Inc. (США) и «SPSS Statistics V17» (США). Проверку на нормальность распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка, статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического корреляционного критерия Спирмена. Различия между величинами считали статистически значимыми при уровне  $p < 0.05$ .

**Результаты исследования.** На первом этапе было проанализировано содержание плацентарных белков в группах женщин в зависимости от наличия ЗРП (Таблица 1).

Таблица 1

**Средняя концентрация плацентарных белков в сыворотке крови беременных женщин в зависимости от наличия ЗРП (M ± SD)**

	Группа 1 n=108	Группа 2 n=134	p
ПЛ, мг/л	0,17 ± 0,1	4,2 ± 3,5	<0,0001
ПАМГ-1, нг/мл	8,27 ± 5,3	3,5 ± 2,9	<0,0001
ТБГ, нг/мл	56 623,8 ± 10207,4	171 743,3 ± 16952,3	<0,0001
ХГЧ, мЕД/мл	93 720,1 ± 14627,1	121 095,9 ± 18532,6	0,3086

Было выявлено, что у пациенток группы 1 уровень ПАМГ-1 был в 2,4 раза выше ( $p < 0,0001$ ), а уровень ТБГ и ПЛ – значительно ниже (в 3 и 24 раза соответственно) ( $p < 0,0001$ ), чем в группе контроля. Уровень ХГЧ не различался значительно между группами пациенток.

На втором этапе была оценена взаимосвязь между уровнем плацентарных белков и АХВ у женщин. Отмечалась сильная положительная корреляционная связь между уровнем Рв и ПАМГ-1, формальдегида и ПАМГ-1, и слабая, но значимая, корреляционная связь между уровнем бенз(а)пирена и ПАМГ-1. Также отмечалась средняя отрицательная корреляционная связь между уровнем Рв и ПЛ, бенз(а)пирена и ПЛ, формальдегида и ПЛ, стирола и ПЛ, Рв и ТБГ, формальдегида и ТБГ (Таблица 2).

Таблица 2

**Корреляционная связь между уровнем плацентарных белков и АХВ у пациенток, включенных в исследование**

Показатели	Рв	Cd	Бенз(а)-пирен	Стирол	Формальдегид
ПЛ	r=-0,4627 p<0,0001	r=-0,0745 p=0,3540	r=-0,2355 p=0,0030	r=-0,3733 p<0,0001	r=-0,4667 p<0,0001
ПАМГ-1	r=0,8905 p<0,001	r=0,1491 p=0,0620	r=0,2174 p=0,0060	r=-0,0257 p=0,7490	r=0,7089 p<0,001
ТБГ	r=-0,4553 p<0,0001	r=-0,0747 p=0,3520	r=-0,1123 p=0,1610	r=-0,0642 p=0,4240	r=-0,3950 p<0,0001
ХГЧ	r=0,0118 p=0,8830	r=-0,0329 p=0,6830	r=0,1128 p=0,1600	r=-0,0914 p=0,2550	r=-0,0510 p=0,5260

**Обсуждение.** Известно, что ТБГ является иммуносупрессорным агентом, воздействующим на зрелые лимфоциты и макрофаги, и, таким образом, защищает плодово-плацентарный комплекс от неблагоприятного влияния клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы матери. ТБГ не имеет гормональной и ферментативной активности. Предполагается, что ТБГ участвует в утилизации глюкозы и, следовательно, в регуляции роста плода. В литературе имеются данные о связи между низкой концентрацией ТБГ в сыворотке крови и развитием ЗРП [1, 10, 12, 13, 18]. В нашем исследовании уровень ТБГ был в 3 раза ниже у пациенток с ЗРП. Было также выявлено, что при повышении концентраций формальдегида и стирола, концентрации ТБГ значительно снижались.

Плацентарный альфа-1-микроглобулин является одним из основных секреторных белков децидуальной части плаценты, идентичным по физико-химическим, иммунохимическим и биологическим свойствам семейству белков, специфически связывающих инсулиноподобные факторы роста - ИФР. Установлено, что основная функция ПАМГ-1 - регуляция митогенной и метаболической активности ИФР [10, 13, 18]. ЗРП при повышенном уровне ПАМГ-1 может быть обусловлена нарушениями развития и созревания плаценты. Ряд исследователей рассматривают ПАМГ-1 как естественный «материнский» регулятор инвазивности трофобласта. Высокие концентрации ПАМГ-1 и, как следствие, увеличение активности инсулиноподобного фактора роста препятствуют нормальному внедрению цитотрофобласта в

спонгиозный слой эндометрия, росту трофобласта ворсинчатого хориона приводя к ЗРП и преждевременным родам [1, 9, 10, 12, 13]. Нами было выявлено, что у пациенток с ЗРП уровень ПАМГ-1 был в 2,4 раза выше, а при оценке взаимосвязи между уровнем ПАМГ-1 и АХВ у женщин в этой группе отмечалась сильная положительная корреляционная связь между уровнем Рb и ПАМГ-1, формальдегида и ПАМГ-1, и слабая, но значимая, корреляционная связь между уровнем бенз(а)пирена и ПАМГ-1.

Плацентарный лактоген (ПЛ) – гликопротеид, синтезирующийся синцитиотрофобластом с ранних сроков беременности. Обладая высокой степенью сходства молекулярной структуры с гормоном роста человека, ПЛ напрямую влияет на рост плода, также оказывает общее действие на метаболизм клеток, их митотическую активность. ПЛ стимулирует мобилизацию жирных кислот, ингибирует клеточный иммунитет, активно влияет на обмен веществ матери [10, 12, 13, 15, 18]. Известно, что снижение уровня ПЛ может свидетельствовать о дисфункции и дистрофическом изменении плаценты и быть предиктором задержки роста плода. В литературе имеются данные о том, что снижение концентрации ПЛ более чем на 50 % приводит к антенатальной гибели плода [5, 8, 10, 12, 13, 187]. В нашем исследовании уровень ПЛ был ниже в 24 раза у пациенток с ЗРП, чем в группе контроля, при этом отмечалась средняя отрицательная корреляционная связь между уровнем Рb и ПЛ, бенз(а)пирена и ПЛ, формальдегида и ПЛ, стирала и ПЛ.

**Выводы.** Таким образом, уровень плацентарных белков связан с содержанием в организме беременных АХВ. Снижение уровней ПЛ и ТБГ, а также повышение уровня ПАМГ-1 может свидетельствовать о дисфункции и дистрофическом изменении плаценты и быть ранним маркером плацентарной дисфункции и предиктором задержки роста плода у беременных женщин, проживающих в зоне высокой антропогенной химической нагрузки.

#### Литература:

1. Афанасьева Н.В. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести / Н.В. Афанасьева, А.Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т.3, №2. – С. 7-13.
2. Верзилина И.Н. Эколого-гигиеническая оценка репродуктивного здоровья женского населения Беогородской области : автореф. дис... д-ра. мед. наук : 14.02.01 / И.Н. Верзилина. – Белгород, 2013. – 58 с.
3. Казанцева Е.В. Влияние антропогенных химических веществ на течение беременности / Е.В. Казанцева, Н.В. Долгушина, И.Н. Ильченко // Акушерство и гинекология. – 2013. - №2. – С. 18-23.
4. Киреева Ю.В. Содержание свинца в системе мать-плацента-плод /Ю.В. Киреева, О.С. Шубина // Успехи современного естествознания. Академия естествознания. – 2008. – 6:155-6.
5. Николаева Л.Б. Первая беременность и первые роды / Л.Б. Николаева, Г.А. Ушакова : Руководство для врачей – М. : ГОЭТАР 2013. – 261 с.
6. Онищенко Г.Г. Городская среда и здоровье человека / Г.Г. Онищенко // Гигиена и санитария. – 2007. - № 5. – С. 3-4.
7. Определение химических соединений в биологических средах: Методические указания. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России. – 2004. – 64с.
8. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации [Электронный ресурс]. – М.: 2011. – Режим доступа: [http://medlan.samara.ru/sites/default/files/upload\\_files/upload\\_files/rodovspomozhenie\\_2013\\_0.pdf](http://medlan.samara.ru/sites/default/files/upload_files/upload_files/rodovspomozhenie_2013_0.pdf) Серов В.Н. Синдром задержки развития плода / В.Н. Серов // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т 13, №1. – С. 31-33.
9. Сотникова Н.Ю. Модуляция экспрессии активационных маркёров лимфоцитами децидуальной оболочки плаценты при СЗРП препаратами ТБГ, АМФГ, АФП в эксперименте / Н.Ю. Сотникова, А.В. Кудряшова, Л.В. Посисеева // Актуальные проблемы здоровья семьи: Сб. научных трудов. Иваново. – 2000. – С.47- 49.

10. Стратегия национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года [Электронный ресурс]. – М.: 2009. – Режим доступа: <http://www.scrf.gov.ru/documents/99.html>
11. Чикин В.Г. Специфические белки беременности при синдроме задержки развития плода и угрожающих преждевременных родах / В.Г. Чикин, В.В. Пчелинцев, Ю.К. Гусак // Новые технологии охраны здоровья семьи: Сб. научных трудов. М.: – 1999. – С.226-227.
12. Alembik Y. Prevalence of neural tube defects in northeastern France. 1979-1992 impact of prenatal diagnosis / Y. Alembik, B. Don, M.P. Roth, C. Stall // Ann Genet. – 1995. – № 38(1). – P. 49-53.
13. Couloures K. Prenatal lead poisoning due to maternal exposure results in developmental delay. / K. Couloures, K. Vasan // Pediatrics International. – 2011. – № 53(2). – P. 242–244.
14. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons (pah) and their metabolites in blood, feces, and urine of rats orally exposed to PAH contaminated soils. / F.J. Van Schooten [et al.] // Arch Environ Contam Toxicol. – 1997. – № 33. – P. 317–322.
15. Determination of styrene and styrene-7,8-oxide in human blood by gas chromatography-mass spectrometry / R. Tornero-Velez [et al.] // J Chromatography. – 2001. – № 757. – P. 59-68.
16. Prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of intrauterine growth restriction. / H. Choi [et al.] // Environ. Health Perspect. –2008. – Т. 116, № 5. – С. 658–661.
17. Valcamonico A. Mid- and long-term outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants: An analysis of prognostic factors / A. Valcamonico, P. Accorsi, C. J. Sanzeni // Matern Fetal Neonatal Med. – 2007. – Jun.20(6). – P. 465-471.