

Глава 1

Эндокринные изменения при беременности

САРА Л. БЕРГА, ДЖОШУА Ф. НИТШЕ, ГЛЕН Д. БРАУНШТЕЙН

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Перестройка эндокринной системы матери начинается на очень ранней стадии беременности с синтеза хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) трофобластом при имплантации яйцеклетки.
- Важно помнить, что при беременности лишь небольшая часть должной прибавки в весе обусловлена увеличением жировых запасов в организме беременной.
- При назначении беременным медикаментозных средств, выводимых почками, важно учитывать характерное для беременности увеличение скорости клубочковой фильтрации и объема циркулирующей крови.
- Хотя большинство беременных легко справляются с возникающей дополнительной нагрузкой на сердце, у некоторых (особенно при наличии ишемической болезни или пороков сердца) такая нагрузка чревата риском для здоровья матери и плода.
- Беременность сопровождается многочисленными метаболическими изменениями, направленными на обеспечение плода энергетическими субстратами в период его внутриутробного развития. Эти сдвиги включают гиперинсулинемию, инсулинорезистентность, повышение содержания липидов в плазме крови и эффективности транспорта аминокислот.

ФОРМИРОВАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ

Формирование нормальной плаценты требует координированной последовательности событий, начиная с оплодотворения яйцеклетки. Частота оплодотворения при регулярных незащищенных половых контактах на протяжении одного менструального цикла составляет 25–30%. Однако около трети оплодотворенных яйцеклеток либо не имплантируется, либо теряется при аборте (в том числе субклиническом) [1].

В первые 5 дней до имплантации эмбрион развивается в фаллопиевой трубе. В этот период зигота подвергается редукционному делению и (по крайней мере до 8-клеточной стадии) бластомеры остаются полипотентными. На 16-клеточной стадии самые глубокие клетки разделяются на *внутреннюю клеточную массу* и окружающий ее *трофобласт (трофэктодерму)*. Из внутренней клеточной массы развивается плод, а из трофэктодермы — плацента и плодные оболочки. Приблизительно на 5–6-й день после оплодотворения бластоциста попадает в матку, но имплантируется лишь еще через 1–2 дня, когда исчезает внеклеточная прозрачная оболочка зародыша [2].

Имплантация — сложный процесс, предполагающий контакт микроворсинками клеток трофэктодермы с пиноцитарными пузырьками (слившимися микроворсинками) клеток эндометрия, которые поглощают межклеточную жидкость; пиноцитоз стиму-

лируется прогестероном [3]. В это время и на протяжении первых 6–7 нед беременности синтез прогестерона желтым телом контролируется ХГЧ, который секретируют клетки трофобласта. ХГЧ можно обнаружить в сыворотке крови беременной, начиная с 6–9-го дня после зачатия [4]. В прикреплении зародыша к эндометрию играют роль и многочисленные молекулы адгезии – муцины, интегрины и трофинин (специфический адгезивный белок мембраны клеток трофобласта), а также цитокины, факторы роста и разнообразные факторы транскрипции, кодируемые гомеобоксодержащими генами [3, 5].

После прикрепления трофобласта к эндометрию, в период так называемого окна имплантации (от 6-го до 10-го дня после овуляции), зародыш проникает в эндометриальный слой. В ходе этого сложного процесса, протекающего с участием матричных металлопротеиназ, клетки трофобласта (трофобластодермы) дифференцируются в *цитотрофобласты* и *синцитиотрофобласты*. Синцитиотрофобласты – многоядерные клетки, образующиеся путем слияния цитотрофобластов. Цитотрофобласты формируют проникающие в эндометрий клеточные колонки (якорные ворсины) и попадают в кровеносные сосуды беременной. В конечном счете эндотелий спиральных артерий эндометрия замещается слоем цитотрофобластов [6]. В результате сосуды матки с высоким сопротивлением и низкой емкостью превращаются в низкорезистивные и высокеемкостные, что необходимо для роста плаценты и плода [7]. Клетки эндометрия на участке имплантации подвергаются децидуализации и пролиферируют. Их метаболическая активность возрастает, усиливается синтез тканевых ингибиторов металлопротеиназ, белков внеклеточного матрикса, цитокинов и факторов роста, определяющих площадь инвазии трофобласта и его функционирование [3, 4, 8].

Клетки трофобласта секретируют ряд ангиогенных белков, в том числе фактор роста сосудистого эндотелия, тромбоцитарный фактор роста (PDGF – от англ. platelet-derived growth factor) и основной фактор роста фибробластов (FGF – от англ. fibroblast growth factor), которые стимулируют рост сосудов в ворсинах плаценты [9]. Синцитиотрофобласты формируют наружный клеточный слой этих ворсин, изнутри к нему прилегают клетки цитотрофобласта, а снаружи он контактирует с материнской кровью. Последнюю отделяют от крови плода только три ткани: (1) эндотелий сосудов плода в ворсинах, (2) соединительная ткань и (3) трофобласт. Этот вид плацентации называют *гемохориальным*. Таким образом, помимо синтеза ХГЧ (ответственного за сохранение беременности на ранних ее стадиях), секреции прогестерона (необходимого для продолжения беременности после перехода от лютеиновой фазы менструального цикла к образованию плаценты), а также синтеза и секреции других гормонов и факторов роста (табл. 1.1), синцитиотрофобласты формируют основной участок, через который осуществляются транспорт кислорода и питательных веществ и удаление продуктов жизнедеятельности плода.

Таблица 1.1. Синтезируемые плацентой гормоны, пептиды и факторы роста

Аналоги гипоталамических факторов
Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ). Кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ). Урокортин. Соматостатин. Рилизинг-гормон гормона роста (ГР). Грелин. Тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ). Дофамин. Нейропептид Y. Энкефалин
Аналоги гипофизарных гормонов
ХГЧ. Плацентарный лактоген человека (ПЛЧ).

Хорионический кортикотропин. β-Эндорфин. α-Меланоцитостимулирующий гормон. Плацентарный вариант ГР. Окситоцин
Стероидные гормоны
Эстрогены. Прогестерон
Факторы роста и другие гормоны
Активины. Ингибины. Фоллистатин. Релаксин. Кальцитонин. Лептин. Родственный паратгормону белок. Эритропоэтин (ЭПО). Ренин. Интерлейкины. Оксид азота. Трансформирующий фактор роста-β (TGF-β — от англ. transforming growth factor). Фактор некроза опухолей α. Эпидермальный фактор роста (EGF — от англ. epidermal growth factor). Инсулиноподобный фактор роста (ИФР) 1-го типа (ИФР-1). ИФР 2-го типа (ИФР-2). Белок 1, связывающий ИФР. Колонистимулирующий фактор 1. Основной FGF. Белок, связывающий КРГ. PDGF. Фактор роста сосудистого эндотелия. Эндотелин 1. Анандамид (эндоканнабиноид). Гепатоцитарный фактор роста. Онкомодулин

Вещества проходят через плаценту трансцеллюлярно, как с участием переносчиков (например, иммуноглобулин G через рецептор к Fcγ), так и путем простой диффузии. Степень трансплацентарной диффузии гормона от беременной к плоду зависит от (1) скорости плацентарного кровотока, (2) концентрации свободного или легко диссоциирующего гормона в крови беременной и (3) молекулярной массы, жирорастворимости, заряда и метаболической деградации гормона в плаценте. В плод от матери проникают гормоны массой менее 700 Да, для гормонов с массой более 1200 Да плацента непроницаема [10].

Трофобласт также играет роль в прикреплении плаценты и плода к матке и препятствует отторжению плода с отцовскими антигенами материнской иммунной системой. Иммунологическая защита плода может быть связана с высокой концентрацией прогестерона на границе мать/плод, а также экспрессией трофобластом лейкоцитарного антигена человека G (HLA-G — от англ. human leukocyte antigen G), который обладает меньшим количеством полиморфных аллелей, чем другие главные антигены системы HLA [11]. В течение I триместра беременности масса трофобласта возрастает логарифмически, но затем увеличивается более плавно, тесно коррелируя с концентрацией ПЛЧ и трофобластического β₁-гликопротеина в сыворотке крови женщины на протяжении всей беременности. Корреляция массы трофобласта с уровнем ХГЧ существует только в I триместре, но не в последующие сроки [12].

АДАПТАЦИЯ МАТЕРИНСКОГО ОРГАНИЗМА К БЕРЕМЕННОСТИ

Беременность в той или иной степени сказывается на состоянии всех органов и систем женского организма. Глубокие сдвиги в эндокринной системе начинаются на очень ранних стадиях беременности с синтеза ХГЧ имплантирующимся трофобластом. Изменения во многих других системах развиваются более плавно и могут проявляться лишь на поздних стадиях беременности. Хотя подавляющее большинство таких изменений обусловлено гормональными влияниями, некоторые органы меняют свою анатомию вследствие увеличения размеров матки или кровенаполнения. Клиницисту, наблюдающему за беременной, крайне важно понимать природу таких изменений, поскольку в данной ситуации многие клинические и лабораторные показатели выходят за пределы обычной нормы, что вне беременности должно вызывать тревогу.

Физиологическая адаптация

Некоторая прибавка массы тела во время беременности вполне ожидаема, причем женщины с избыточной массой тела или ожирением прибавляют в весе меньше, чем женщины с нормальной или сниженной массой тела. Чрезмерная прибавка в весе при беременности ассоциируется с рядом осложнений у плода [13, 14] и матери [15–19]. Учитывая эту ассоциацию, а также рост распространенности ожирения среди женщин детородного возраста, Институт медицины (Institute of Medicine) внес коррективы в рекомендации, касающиеся прибавки веса при беременности, исходя из индекса массы тела (ИМТ) до беременности (табл. 1.2) [20].

Таблица 1.2. Рекомендуемая прибавка массы тела при беременности

ИМТ до беременности	Общая прибавка массы тела		Прибавка массы тела во II и III триместрах	
	кг	фунты	Средняя (колебания) за неделю, кг	Средняя (колебания) за неделю, фунты
Недостаточная масса тела (<18,5 кг/м ²)	12,5–18	28–40	0,51 (0,44–0,58)	1 (1–1,3)
Нормальная масса тела (18,5–24,9 кг/м ²)	11,5–16	25–35	0,42 (0,35–0,50)	1 (0,8–1)
Избыточная масса тела (25,0–29,9 кг/м ²)	7–11,5	15–25	0,28 (0,23–0,33)	0,6 (0,5–0,7)
Ожирение (≥30 кг/м ²)	5–9	11–20	0,22 (0,17–0,27)	0,5 (0,4–0,6)

Примечание. Из рекомендаций Института медицины.

Эксперты и профессиональные медицинские организации, учитывая эпидемиологию ожирения, недавно предложили более детальную классификацию ожирения (ИМТ >30 кг/м²), разделив его на I (ИМТ=30–34 кг/м²), II (ИМТ=35–39 кг/м²) и III (ИМТ ≥40 кг/м²) степени [21]. Институт медицины, ссылаясь на недостаточность данных о безопасной прибавке массы тела при беременности у женщин с очень высоким ИМТ, в своих рекомендациях не использует градацию ожирения. Хотя детальная классификация позволяет формировать более однородные группы пациенток для эпидемиологических и клинических исследований, с практической точки зрения она не имеет большого значения, поскольку зависимость здоровья матери от степени ожирения гораздо более линейна, чем можно было бы полагать, исходя из существования четких границ между стадиями ожирения. Как в предложенной Институтом медицины классификации по ИМТ, так и при дальнейшей градации ожирения верхняя часть шкалы — ожирение III степени (ИМТ ≥40 кг/м²) — включает

большое количество женщин. В настоящее время такие пациентки часто встречаются в клинической практике, так как среди женщин детородного возраста около 7,5% имеют ИМТ >40 кг/м², а в некоторых этнических группах этот показатель достигает 15% [22].

Важно помнить, что лишь небольшая доля рекомендованной прибавки массы тела обусловлена увеличением жировых запасов в организме беременной. К примеру, у женщины с нормальным весом, прибавляющей при беременности 12,5 кг, в среднем 9,25 кг прибавляется за счет других факторов (около 3,4 кг — масса плода, 0,65 кг — масса плаценты, 0,8 кг — масса околоплодных вод, 1 кг — увеличение массы матки, 0,4 кг — увеличение массы молочных желез, 1,5 кг — увеличение массы крови, 1,5 кг — увеличение внесосудистой жидкости) [13]. Таким образом, на долю увеличения жировых запасов организма беременной приходится всего 3,5 кг. Если следовать рекомендациям Института медицины и исходить из целевой прибавки массы тела для женщин с избыточным весом и ожирением (5–9 кг), то, считая, что в большинстве случаев на долю «нежировой» прибавки при беременности приходится 9,25 кг, прибавка массы жировой ткани у женщины должна быть пренебрежимо мала; более того, жировые запасы могли бы даже уменьшаться.

Объем полости матки в среднем возрастает с 10 мл (у небеременных) до 5 л к моменту родов, а кровоток в маточно-плацентарной системе достигает 450–650 мл/мин, увеличиваясь приблизительно в 10 раз [23]. Обеспечение необходимого кровоснабжения тканей беременной и фетоплацентарной системы требует увеличения минутного объема крови, который к концу беременности на 40–45% превышает исходный. Вследствие стимулируемой альдостероном задержки натрия и воды объем плазмы увеличивается на 45–50%. В 2–3 раза возрастает секреция ЭПО, что приводит к увеличению массы эритроцитов приблизительно на 20%. В результате примерно на 15% снижается гематокрит [23].

Увеличение маточного кровотока, хотя и необходимо для сохранения плода и плаценты, чревато риском тяжелого кровотечения при родах. Из-за высокой скорости кровотока в матке, ее шейке и влагалище повреждение сосудов при вагинальных родах может сопровождаться тяжелой кровопотерей. Если большое количество крови скапливается в забрюшинном пространстве и долго не проявляется симптомами, требующими принятия неотложных мер, возникает опасность для жизни. Повреждение ветви маточной артерии при кесаревом сечении может стать показанием к быстрому интраоперационному переливанию крови для возмещения кровопотери. По этой причине плановые операции в III триместре беременности, как правило, не проводят. К счастью, существует адаптивный механизм, уменьшающий опасность кровопотери. Физиологическое снижение гематокрита при беременности означает, что при потере определенного объема крови будет теряться меньше эритроцитов. Это позволяет сохранить кислородно-транспортную способность крови при такой кровопотере, которая у небеременных привела бы к тяжелому геморрагическому шоку [24].

При беременности быстро увеличиваются почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, а 50% возрастание клиренса креатинина приводит к снижению его уровня в сыворотке крови. Увеличение почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации, суточного диуреза и натрийуреза при беременности может отчасти зависеть от возрастания уровня предсердного натрийуретического пептида (ПНП) [25]. Изменение осмотических порогов для секреции вазопрессина и активации гипоталамических центров жажды, обусловленное, вероятно, экстрагонадным действием ХГЧ, приводит к снижению осмоляльности плазмы приблизительно на 4% (около 10 мосм/кг) [26].

Увеличение скорости клубочковой фильтрации и объема циркулирующей крови необходимо учитывать при назначении беременным препаратов, выводимых почками. Таким путем выводятся многие рецептурные и безрецептурные средства, в том

числе аминокликозиды, β -лактамы, противовирусные и противогрибковые препараты, H_1 - и H_2 -блокаторы, поэтому при беременности необходимо изменять дозы некоторых средств. Это относится, в частности, к противозипилептическим препаратам, концентрация которых в плазме крови, если не следить за ней и не увеличивать постепенно дозу, может быть недостаточной для терапевтического эффекта. Хотя причины потребности в увеличении доз лекарственных средств при беременности не до конца ясны, определенную роль играет, по-видимому, возрастание объема их распределения в организме [27]. Это справедливо и для низкомолекулярного гепарина — антикоагулянта, преимущественно используемого при беременности. Хотя через почки выводится лишь небольшая часть этого вещества, считают, что в значительном уменьшении его эффективности при беременности играет роль возрастание скорости клубочковой фильтрации [28].

Низкорезистивные высокеемкостные маточно-плацентарные сосуды во многом функционируют подобно артериовенозному шунту, в силу чего при беременности возникает ряд гемодинамических сдвигов. Считают, что эти изменения опосредованы большими количествами эстрогенов, прогестерона, простагландинов (ПГ) и ангиотензина. Другие сдвиги включают увеличение частоты сердечных сокращений на 10–15 в минуту, минутного объема сердца на 30–50% (за счет увеличения ударного объема на ранних стадиях беременности и частоты сердечных сокращений в III триместре), снижение диастолического артериального давления на 10–15 мм рт.ст. (при практически неизменном систолическом артериальном давлении) и приблизительно на 20% снижение периферического сосудистого сопротивления [23].

Хотя большинство беременных легко справляются с таким повышением нагрузки на сердце, у некоторых [особенно при наличии ишемической болезни сердца (ИБС) или пороков сердца] это может создавать угрозу для здоровья матери и плода. Женщины, перенесшие инфаркт миокарда, но сохранившие функцию левого желудочка нормальной, хорошо переносят беременность, однако пациенток с нарушенной гемодинамикой при значительном повреждении левого желудочка следует предостерегать от желания забеременеть, так как в этих случаях материнская заболеваемость и смертность резко возрастают [29]. У женщин с пороками сердца, особенно синдромом Эйзенменгера, сердце может не справиться с необходимостью увеличения минутного объема и возрастанием объема циркулирующей крови, что приведет к аритмии, застойной сердечной недостаточности, потере плода и даже смерти беременной [30].

Легочное сосудистое сопротивление при беременности снижается приблизительно на треть, и где-то на 30% возрастает дыхательный объем, что приводит к дыхательному алкалозу, который компенсируется повышенной почечной экскрецией бикарбоната; минутный объем дыхания увеличивается на 30–40%. Частота дыхания, максимальная вентиляция легких и форсированный выдох, как и объем воздуха, выдыхаемого в единицу времени, не меняются. Однако из-за подъема диафрагмы вследствие давления увеличенной матки резервный объем выдоха уменьшается приблизительно на 40% [23].

Хотя риск респираторных инфекций, таких как грипп или бактериальная пневмония, при беременности не увеличивается, заболеваемость и смертность значительно возрастают. Самый последний пример — пандемия гриппа, вызванного штаммом H1N1, в 2009 г., когда среди умерших беременные составили 5%, а среди заболевших — только 1% [31]. При беременности возрастает также вероятность госпитализации по поводу пневмонии [32], хотя риск инфекции, по-видимому, не превышает таковой в общей популяции [33].

Беременность сказывается на функциях желудочно-кишечного тракта. Скорость опустошения желудка уменьшается лишь к сроку родов. Снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и смещение органов брюшной полости под давлением беременной матки значительно усиливают желудочно-пищеводный рефлюкс. Ослабевает

и моторика кишечника, что способствует появлению тошноты и рвоты на ранних стадиях беременности, запоров на поздних ее стадиях. Снижение подвижности стенок желчного пузыря приводит к его растяжению и замедлению оттока желчи после еды, желчь загустевает, риск холелитиаза возрастает [23].

Метаболическая адаптация

Беременность сопровождается множеством метаболических изменений, направленных на постоянное обеспечение плода энергетическими субстратами. К таким сдвигам относятся гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, а также повышение уровня липидов в плазме крови и эффективности транспорта аминокислот [34]. В результате всех этих сдвигов энергетические потребности материнского организма удовлетворяются преимущественно за счет липолиза, что позволяет сохранить глюкозу и другие углеводы для удовлетворения энергетических потребностей плода. Такое изменение источников энергии для материнского организма имитирует ситуацию ускоренного голодания. Хотя углеводы плазмы крови легкодоступны, инсулинорезистентность препятствует поступлению глюкозы в клетки организма беременной, ограничивая тем самым использование углеводов для получения энергии. Чтобы компенсировать дефицит углеводных субстратов, материнские клетки для производства энергии используют образующиеся в ходе липидного обмена кетоновые тела — подобно тому, что происходит при длительном голодании [35]. Считают, что липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности, уровень которых в крови при беременности повышен [36, 37], служат основными поставщиками холестерина для синтеза стероидных гормонов в плаценте, так как из-за очень низкой активности гидроксиметилглутарил-коэнзим-А-редуктазы возможность синтеза холестерина из ацетата *in situ* ограничена [38].

Механизмы, лежащие в основе перехода материнского организма на иные энергетические субстраты, во многом понятны, хотя в наших знаниях есть существенные пробелы. Известно, что под действием возрастающих уровней ПЛЧ и плацентарного ГР человека уменьшаются количество рецепторов инсулина и транспорт глюкозы [39], но роль в этом процессе глюкагона и кортизола, которые вне беременности обладают мощным диабетогенным эффектом, практически не исследована.

Эндокринные изменения в организме беременной

ГИПОФИЗ

Передняя доля гипофиза во время беременности увеличивается в среднем на 30%, в основном за счет 10-кратного возрастания размеров и количества лактотрофов. При магнитно-резонансном исследовании это проявляется увеличением высоты и выпуклости гипофиза. Количество соматотрофов и гонадотрофов уменьшается, а кортикотрофов и тиреотрофов — не меняется [40]. Размер задней доли гипофиза во время беременности уменьшается [41].

Значительное возрастание уровня эстрогенов при беременности приводит к повышению синтеза и секреции пролактина (ПРЛ), и его уровень в сыворотке женщины растет параллельно увеличению количества лактотрофов. К моменту родов средняя концентрация ПРЛ в сыворотке крови составляет 207 нг/мл (колебания происходят в пределах 35–600 нг/мл), тогда как у небеременных женщин до менопаузы его средняя концентрация равна 10 нг/мл [42]. ПРЛ присутствует и в амниотической жидкости, где его основным источником служит, очевидно, децидуальная оболочка, активно синтезирующая этот гормон. На ранних стадиях беременности уровень ПРЛ в амни-

отической жидкости в 10–100 раз выше, чем в материнской крови. Восстановление исходного (до беременности) уровня ПРЛ у некармливающих матерей происходит приблизительно через 7 дней после родов. У кормящих же базальный уровень этого гормона, постепенно снижаясь, остается повышенным на протяжении нескольких месяцев, однако когда ребенок сосет грудь, уровень ПРЛ в течение 30 мин резко возрастает [40].

У женщин детородного возраста, хотя и редко, развиваются опухоли гипофиза. В большинстве случаев их диагностируют до наступления беременности, но иногда впервые обнаруживают уже на фоне беременности. Наиболее частый вид опухоли — пролактинома, которая, как и следует из ее названия, обусловлена чрезмерным ростом лактотрофов. Пролактиномы, как и другие опухоли гипофиза, обычно классифицируют на основании их размеров: опухоли диаметром менее 10 мм относят к микроаденомам, а более 10 мм — к макроаденомам. Увеличение размера гипофиза при беременности может осложнять состояние женщин с пролактиномами. Из 352 женщин с нелечеными микроаденомами 2,3% испытывали проблемы со зрением, 4,8% — головные боли, у 0,6% был диагностирован несахарный диабет. Среди 144 женщин с макроаденомами частота осложнений была гораздо выше: нарушения зрения развились у 15,3%, головные боли — тоже у 15,3%, несахарный диабет — у 2,14% [43]. Если рост опухоли при беременности сопровождается симптомами, то безопасным средством терапии служит агонист дофамина бромокриптин, который в большинстве случаев уменьшает размеры опухоли и смягчает симптомы [44]. Каберголин — более селективный агонист дофаминовых рецепторов 2-го типа, преимущественно используемый в лечении небеременных женщин, также безопасен, но опыт его применения при беременности не столь велик. При быстром росте опухоли или неэффективности бромокриптина может возникнуть необходимость в транссфеноидальной резекции гипофиза.

Уровень ГР в сыворотке крови женщины во время беременности не меняется, хотя основным источником иммунореактивного ГР становится плацента. Релаксин, секретлируемый желтым телом, и эстрогены на ранних стадиях беременности стимулируют секрецию ГР [45].

Гипофизарный ГР кодируется геном *GH1*, или *hGH-N*. Уровень матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) ГР1, как и его секреция, после 25-й недели беременности снижаются, и на 4-м месяце в синцитиотрофобласте плаценты начинает экспрессироваться вариантный ген ГР (*GH2*, или *hGH-V*); секреция вариантного ГР не имеет импульсного характера. В соответствии с разными источниками ГР в первую и вторую половины беременности реакция ГР на провоцирующие стимулы в каждую из этих половин оказывается различной. В первой половине беременности реакция ГР на инсулиновую гипогликемию или инфузию аргинина выше, а во второй половине — ниже, чем у небеременных женщин [40].

Во второй половине беременности в сыворотке крови женщины увеличивается концентрация ИФР-1. Вероятно, это обусловлено сочетанным действием плацентарного вариантного ГР и ПЛЧ, эволюционно связанного с ГР и ПРЛ. ПЛЧ обладает соматотропной биологической активностью, и его концентрация в сыворотке крови на протяжении беременности возрастает параллельно уровню ИФР-1 [46]. По всей вероятности, угнетение синтеза и секреции ГР1 обусловлено высокой концентрацией ИФР-1, которая на поздних стадиях беременности в 5 раз превышает таковую у небеременных женщин [47].

Хотя плацента синтезирует и секретрует биологически активный ГнРГ, продукция гипофизарных гонадотропинов при беременности снижается, на что указывает значительное уменьшение их иммунореактивности, начиная с 10-й недели, а также снижение концентрации лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов в сыворотке крови [40]. Это снижение обусловлено, по-видимому, повышением содержания в крови яичниковых и плацентарных половых стероидов, а также

продукцией плацентой ингибина. Синтез гонадотропинов подавляется не полностью, так как введение экзогенного ГнРГ приводит к росту их концентрации, хотя и меньшему, чем у небеременных женщин; реакция гонадотропинов на ГнРГ восстанавливается лишь через месяц после родов [47].

Средняя концентрация тиреотропного гормона (ТТГ, или тиреотропина) в течение I триместра беременности значительно ниже, чем во II и III триместрах или у небеременных женщин [48]. Это снижение во многом обусловлено наличием собственной тиреотропной активности ХГЧ. С 10-й по 12-ю неделю после последней менструации максимальная тиреотропная активность сыворотки крови беременной совпадает с пиковой концентрацией ХГЧ (рис. 1.1) [48, 49]. В эти сроки беременности повышенная концентрация свободного тироксина (T_4) в сыворотке крови регистрируется на фоне наибольшего уровня ХГЧ и наименьшего содержания ТТГ, указывая на то обстоятельство, что снижение уровня ТТГ обусловлено супрессивным действием T_4 по механизму обратной связи. Несмотря на сниженный уровень ТТГ, его реакция на экзогенный ТРГ остается нормальной [40].

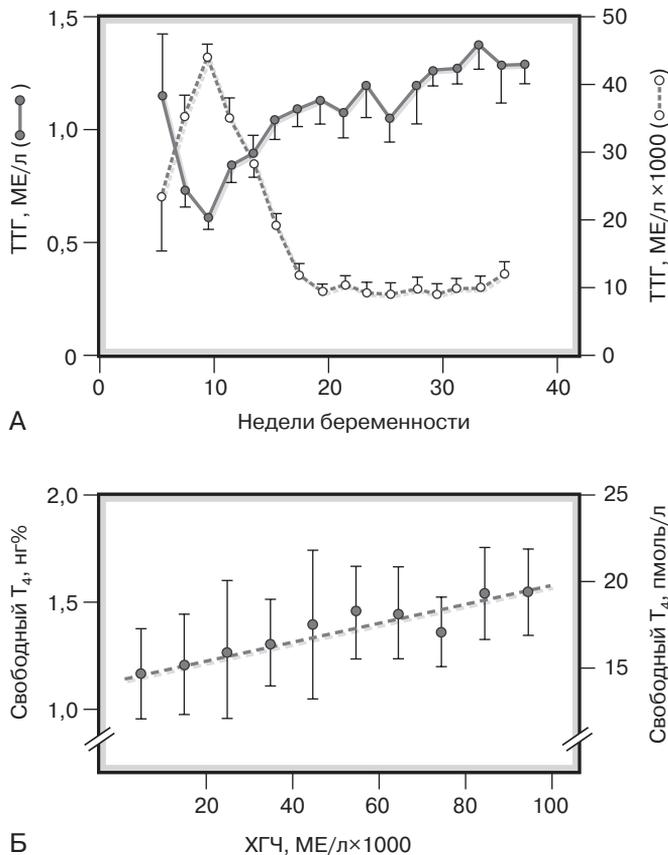


Рис. 1.1. А — концентрации тиреотропина (ТТГ, темные кружки) и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ, светлые кружки) в сыворотке крови на протяжении беременности. От 8-й до 14-й недели присутствует значимая отрицательная корреляция между уровнями ТТГ и ХГЧ ($p < 0,001$). Каждая точка отражает среднюю величину (\pm стандартную ошибку). Б — регрессионная модель зависимости уровней свободного тироксина (T_4) и концентраций ХГЧ в течение первой половины беременности ($p < 0,001$). [Glinoeer D., de Nayer P., Bourdoux P. et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. Vol. 71. P. 276]

Уровень материнского аденокортикотропного гормона (АКТГ, или кортикотропина) между 7-й и 10-й неделями в 4 раза превышает таковой у небеременных женщин. Затем он медленнее растет до 33–37-й недели (когда становится в 5 раз выше, чем до беременности), падает на 50% непосредственно перед родами и в 15 раз увеличивается при родовом стрессе [50]. В первые 24 ч после родов концентрация АКТГ возвращается к дородовому уровню. Источниками АКТГ крови при беременности служат и гипофиз, и плацента, причем экзогенный КРГ дозозависимо стимулирует секрецию АКТГ обеими тканями [23]. Биологически активный КРГ синтезируется и секретируется плацентой и (в меньшей степени) децидуальной и плодными оболочками, но в отличие от гипоталамуса, где глюкокортикоиды угнетают синтез КРГ, экспрессия плацентарного КРГ глюкокортикоидами стимулируется [51].

При беременности зависимость между уровнями КРГ и АКТГ нарушается. Хотя биологически активный КРГ должен был бы стимулировать синтез АКТГ, характер секреции этих гормонов качественно различен: на протяжении первых 6 мес беременности продукция КРГ возрастает экспоненциально, а секреция АКТГ увеличивается постепенно и гораздо медленнее. Отсутствие значимой корреляции между уровнями этих гормонов в плазме беременной свидетельствует о том, что такие факторы, как повышенный уровень кортизола в материнской сыворотке крови, могут модулировать реакцию АКТГ на КРГ. При беременности сохраняются циркадный ритм АКТГ и его способность реагировать на стресс. Однако в III триместре реакция АКТГ на экзогенный КРГ притупляется, тогда как реакция на вазопрессин остается нормальной. По-видимому, повышенный уровень КРГ в сыворотке беременной снижает чувствительность к этому гормону [50].

Концентрация аргинин-вазопрессина (АВП) в сыворотке крови при беременности не отличается от таковой у небеременных женщин. Синтез АВП повышен, но это компенсируется ускоренным метаболическим клиренсом гормона под действием цистеинаминопептидазы (вазопрессиназы) трофобласта, в котором активность фермента увеличивается параллельно росту массы ткани [52, 53]. Осмотический порог жажды снижен, и характерный для беременности выброс АВП при снижении осмоляльности плазмы на 10 мосм/кг отражает, вероятно, негонадный эффект ХГЧ [26]. На фоне снижения порога реакция АВП на обезвоживание и водную нагрузку остается нормальной.

Уровень окситоцина в крови беременной прогрессивно возрастает параллельно увеличению содержания эстрадиола и прогестерона. Расширение шейки матки и растяжение влагалища при родах сопровождаются дальнейшим повышением его уровня, что стимулирует сокращение гладкой мускулатуры матки и приближает стадию изгнания плода [54]. Количество окситоциновых рецепторов в матке также растет, и к сроку родов связывание окситоцина миометрием увеличивается в 100 раз [55].

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

При беременности щитовидная железа увеличивается в среднем на 18% [48]. Это связано с увеличением размеров фолликулов, содержащих больше коллоида, и повышенным кровенаполнением. Увеличение щитовидной железы может быть обусловлено тиреотропным эффектом ХГЧ и асиало-ХГЧ, что отчасти способно стать причиной повышения концентрации тиреоглобулина. Применение йода-131 у беременных противопоказано, но экспериментальные данные свидетельствуют о том, что повышенное поглощение радиоактивного йода щитовидной железой беременной обусловлено как стимулирующим действием ХГЧ, так и сниженным вследствие ускоренного клиренса содержанием йода в крови [48].

Под влиянием повышенного уровня эстрогенов увеличиваются печеночный синтез тироксинсвязывающего глобулина и его салирование, что тормозит метаболический клиренс этого белка [49]. В результате уровень тироксинсвязывающего глобулина

увеличивается вдвое, за счет чего растет и содержание общих T_4 и трийодтиронина (T_3) в сыворотке беременной [49]. В то же время концентрации свободных T_4 и T_3 по большей части остаются нормальными. Уровень тироксинсвязывающего преальбумина изменяется незначительно, но содержание альбумина из-за увеличения внутрисосудистого объема снижается.

Гипертиреоз у женщин детородного возраста развивается относительно редко, гипотиреоз — чаще. Наблюдая за беременной с гипотиреозом, важно помнить, что в течение I триместра женщина служит источником T_4 и T_3 для плода. По этой причине потребность матери в заместительной терапии тиреоидными гормонами увеличивается уже с 5-й недели беременности. Хотя во II триместре эта потребность часто выходит на плато, в III триместре она во многих случаях вновь возрастает. Беременные нуждаются в увеличении доз тиреоидных гормонов в 50–85% случаев, причем общая их доза может возрастать на 50% [56, 57]. У женщин с предсуществующим гипотиреозом уже при первом дородовом посещении врача следует проверять функцию щитовидной железы, чтобы выяснить, нуждается ли пациентка в увеличении заместительной дозы тиреоидных гормонов. При подтверждении беременности можно также эмпирически увеличивать дозу, не дожидаясь результатов лабораторной оценки тиреоидной функции [58]. В дальнейшем целесообразно оценивать функцию железы через каждые 4–8 нед, проверяя адекватность назначенной терапии. При отсутствии диагноза гипотиреоза у беременных рутинный скрининг тиреоидной функции не обязателен и не рекомендован ни Американской тиреоидной ассоциацией, ни Американским колледжем акушерства и гинекологии (ACOG — от англ. American College of Obstetricians and Gynecologists), ни Эндокринологическим обществом [59–61]. Вместо этого одобрен прицельный скрининг, проводимый при наличии таких факторов риска, как семейный или личный анамнез заболеваний щитовидной железы, предшествующее облучение головы и шеи, патологическое ожирение и возраст старше 30 лет.

ПАРАЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Во время беременности из организма женщины к плоду поступает около 30 г кальция, причем наибольшая его часть — в последнем триместре. Уровень общего кальция в материнской сыворотке крови снижается, наименьшую его концентрацию регистрируют с 28-й до 32-й недели. Это связано со снижением уровня альбумина вследствие увеличения внутрисосудистого объема. Содержание же общего кальция с поправкой на альбумин и концентрации ионизированного кальция оказываются даже несколько выше, чем до беременности [62]. Экскреция кальция с мочой увеличивается параллельно возрастанию скорости клубочковой фильтрации, а всасывание кальция в кишечнике повышается вдвое [62].

Хотя есть данные о повышении уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) при беременности, определение содержания интактного ПТГ иммунометрическим методом с использованием двойных антител свидетельствует о том, что на всем протяжении беременности оно не выходит за пределы нормальных колебаний у небеременных женщин. С другой стороны, концентрация в крови белка, родственного ПТГ (ПТГрБ), при беременности возрастает [63]. Этот белок продуцируется многими тканями, и неизвестно, какая из них при беременности увеличивает его синтез. Вероятнее всего, это молочные железы и плацента [63], в которых ПТГрБ, по-видимому, участвует в регуляции транспорта кальция.

Уровень 25-гидроксивитамина D в материнской сыворотке крови при беременности не меняется, но под действием эстрогенов повышается содержание витамин D-связывающего глобулина, что обуславливает двукратное возрастание концентрации 1,25-дигидроксивитамина D [62]. Биологически активная свободная фракция 1,25-дигидроксивитамина D тоже увеличивается. Это может быть связано как с повышением активности почечной 1α -гидроксилазы у беременной, так и с синтезом

и секрецией 1,25-дигидроксивитамина D плацентой [62]. Возрастание уровня активного метаболита витамина D отчасти объясняет повышенное всасывание кальция в кишечнике.

Хотя как гипер-, так и гипопаратиреоз встречаются редко, оба эти состояния могут серьезно осложнять беременность. Последняя в какой-то степени благоприятно влияет на течение гиперпаратиреоза, так как поглощение кальция плодом способствует снижению уровня кальция в сыворотке крови матери. Хотя симптомы гиперкальциемии при беременности часто ограничиваются тошнотой, рвотой, болью в животе и почечной коликой [64], в некоторых случаях осложнения бывают более серьезными — нефролитиаз, панкреатит, артериальная гипертензия, переломы и гиперкальциемический криз [65]. Такой криз нелегко купировать, поскольку многие средства, применяемые вне беременности (бисфосфонаты, пликсамидин[®]), не используют из-за опасения причинить вред плоду. Теоретически, можно было бы применить кальцитонин, который не проникает через плаценту, но его эффективность и безопасность при беременности исследованы недостаточно [66].

Гипопаратиреоз, как правило, представляет гораздо меньшую опасность, хотя в тяжелых случаях может быть причиной переломов у беременной и плода [67, 68]. Эти осложнения обычно удается предотвратить приемом внутрь соответствующих количеств кальция и витамина D. Как было отмечено выше, плод извлекает из организма матери значительное количество кальция, поэтому для поддержания нормального его уровня в сыворотке крови беременной часто приходится постепенно увеличивать дозы кальция (1,0–1,5 мг элементарного кальция в сутки) и витамина D (50 000–100 000 МЕ в сутки и более) [69].

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Гиперплазия и гипертрофия β -клеток островков Лангерганса обусловлены, вероятно, стимулирующим действием эстрогенов и прогестерона [70]. На ранних стадиях беременности из-за потребности плода в глюкозе ее облегченная диффузия через плаценту увеличивается, что может сопровождаться тощаковой гипогликемией у беременной. Хотя базальный уровень инсулина меняется не всегда, его реакция на прием пищи повышена. Поскольку период полужизни ($t_{1/2}$) инсулина при беременности не меняется [71], усиление его реакции отражает усиление синтеза и секреции гормона. В результате запасы гликогена возрастают, а печеночное образование глюкозы снижается.

По мере прогрессирования беременности возрастают уровни ПЛЧ и глюкокортикоидов, и во второй ее половине развивается инсулинорезистентность [72]. По этой причине на поздних стадиях беременности прием сахара сопровождается более высоким и длительным повышением уровня глюкозы и инсулина и более выраженным подавлением секреции глюкагона, чем до беременности.

НАДПОЧЕЧНИКИ

Вследствие гиперэстрогемии при беременности возрастает синтез печенью кортизолсвязывающего глобулина. Его уровень в сыворотке крови беременной удваивается, что снижает метаболический клиренс кортизола, и к 26-й неделе его содержание в сыворотке увеличивается втрое. Затем оно выходит на плато и в начале родовой деятельности вновь повышается [50, 73]. Синтез кортизола, как и концентрация свободного кортизола в плазме крови, возрастает [74]. Увеличение продукции обусловлено повышением уровня АКТГ, а также чувствительности коры надпочечников к стимулирующему действию последнего [50]. Выбросы кортизола следуют за таковыми АКТГ, и суточный ритм секреции при беременности сохраняется [73]. Несмотря на повышенный уровень свободного кортизола, признаки избытка глюкокортикоидов у беременных отсутствуют; возможно, это связано с антиглюкокортикоидными эффектами высоких концентраций прогестерона.

Под действием эстрогенов в печени возрастает синтез глобулина, связывающего половые гормоны, что приводит к повышению уровней андростендиона и тестостерона независимо от их происхождения — надпочечникового или яичникового. Однако уровень свободных андрогенов не меняется или даже снижается. Скорость синтеза дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭАС) надпочечниками удваивается, но концентрация ДГЭАС в сыворотке беременной составляет всего от половины до трети его уровня до беременности, поскольку ускоряются его 16-гидроксилирование и расходование 16-гидрокси-ДГЭАС на синтез эстрогенов в плаценте. Функция мозгового слоя надпочечников при беременности не меняется; содержание катехоламинов в суточной моче, как и уровни адреналина и норадреналина (НА) в плазме крови, остаются такими же, как до беременности [75].

К счастью, гиперкортизолизм при беременности встречается редко, так как это состояние характеризуется нарушениями менструального цикла и бесплодием. Если вне беременности гиперкортизолизм чаще всего обусловлен АКТГ-синтезирующей аденомой гипофиза [76] (болезнь Кушинга), то на фоне беременности более вероятной его причиной становится первичная гиперплазия надпочечников (синдром Кушинга). Такое расхождение может быть обусловлено меньшей степенью менструальных нарушений при первичной гиперплазии надпочечников [77]. Высокий уровень кортизола при обоих состояниях способен приводить к артериальной гипертензии, сахарному диабету, преэклампсии и даже смерти женщины. Синдром Кушинга при беременности ассоциирован с 43% риском преждевременных родов и 60% риском мертворождения [50].

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА

Вследствие влияния эстрогенов на печень уровень субстрата ренина в плазме крови повышается. Содержание ренина также возрастает, и повышенная его активность приводит к увеличению уровня ангиотензина II, что обуславливает 8–10-кратное возрастание синтеза альдостерона и его концентрации в сыворотке крови [50]. Максимальный уровень альдостерона, регистрируемый в середине беременности, сохраняется до родов.

Несмотря на повышенный базальный уровень компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, их реакции на изменение позы, ограничение натрия или натриевую нагрузку остаются нормальными. Повышение содержания альдостерона не сопровождается увеличением концентрации натрия в сыворотке крови, снижением концентрации калия или повышением артериального давления, что опять-таки можно объяснить повышенным содержанием прогестерона, способного вытеснять альдостерон из связи с его почечными рецепторами. Концентрация другого минералокортикоида, 11-дезоксикортикостерона, к концу беременности возрастает в 6–10 раз [21]. Это обусловлено индукцией эстрогенами экстрагландулярного 21-гидроксилирования прогестерона, синтезируемого плацентой [78].

Распространенность артериальной гипертензии среди женщин детородного возраста все время увеличивается, и сегодня это частая проблема в акушерской практике. Вне беременности для лечения при артериальной гипертензии широко используют ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина. Эти препараты применяют, в частности, у больных сахарным диабетом, так как они замедляют прогрессирование диабетической нефропатии [79]. Назначение же ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при беременности чревато маловодием, дисплазией почек и гипоплазией костей свода черепа у плода [80], поэтому препараты данной группы беременным противопоказаны. Для блокаторов рецепторов ангиотензина подобное неблагоприятное влияние на плод не описано, но их также при беременности обычно не применяют [81]. Женщин, принимающих эти средства, до беременности или в ее I триместре следует переводить на другие препараты. Наиболее изученным гипотензивным средством, которое без опасений можно

использовать при любом сроке беременности, служит метилдопа [82]. Несколько менее изучены эффекты антагониста кальция нифедипина, хотя его часто применяют при беременности; препарат, по-видимому, безопасен для плода [83]. Нередко используют и β -адреноблокаторы, но они увеличивают риск задержки роста плода [84].

ПЛАЦЕНТАРНЫЕ ГОРМОНЫ

Синтез половых стероидов системой «мать-плацента-плод»

Согласно классической двухклеточной модели зрелого яичника, клетки теки, превращающие холестерин в прогестерон, тестостерон и другие андрогены, лишены способности синтезировать эстрогены, так как не содержат ключевого для этого процесса фермента — ароматазы. «На помощь приходят» соседние клетки гранулезы, которые в избытке содержат ароматазу и, захватывая андрогены, быстро превращают их в эстрогены [85]. Аналогичный механизм с участием разных клеток, расположенных в различных местах, используется и при беременности, когда продукция половых стероидов резко возрастает. В образующейся системе для производства огромных количеств прогестерона и эстрогенов необходимо взаимодействие надпочечников беременной и плода между собой и с плацентой. Взаимозависимость этих органов легло в основу представления о системе «мать-плацента-плод» [86]. Эти представления отражены на рис. 1.2 [87, 88].

Плацента, подобно клеткам теки в яичнике, содержит ферменты, необходимые для синтеза прогестерона. Однако в ней очень низка активность гидроксиметилглутарил-

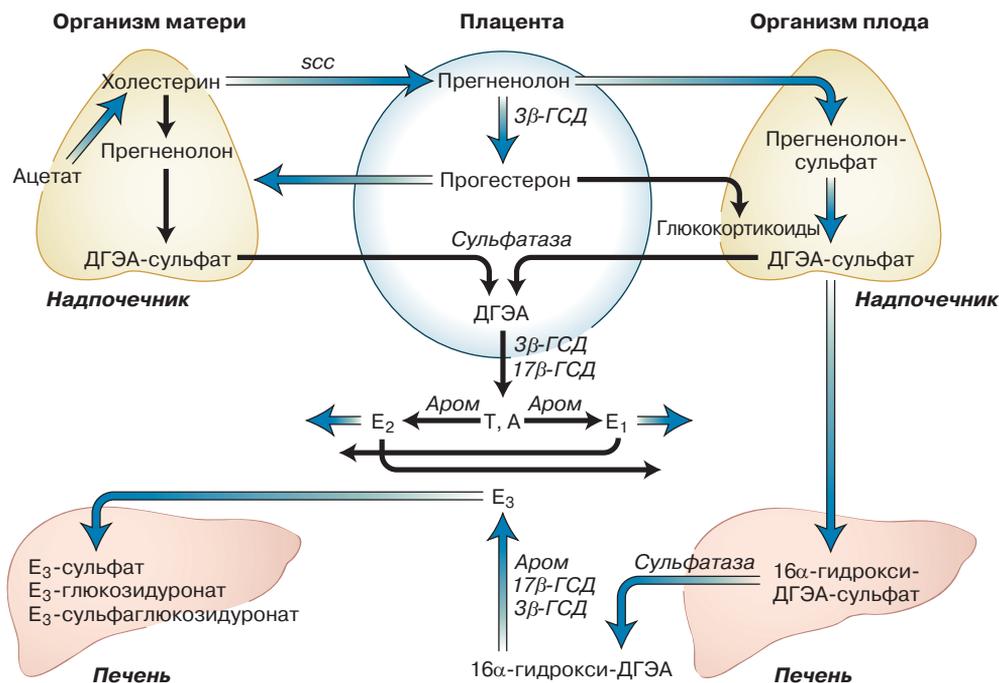


Рис. 1.2. Стероидогенез в системе «мать-плацента-плод». А — андростендион; Аром — ароматазный ферментный комплекс; ДГЭА — дегидроэпиандростерон; E₁ — эстрон; E₂ — эстрадиол; E₃ — эстриол; ГСД — гидроксистероиддегидрогеназа; SCC — фермент, отщепляющий боковую цепь холестерина; Т — тестостерон

коэнзим-А-редуктазы, поэтому в ней в качестве субстрата для синтеза прогестерона используется холестерин из материнской крови [89]. Холестерин доставляется в плаценту липопротеинами очень низкой плотности, ЛПНП и липопротеинами высокой плотности, так как в трофобласте присутствуют рецепторы всех этих липопротеинов. Под действием фермента СYP11A1 холестерин превращается в прегненолон [86, 90], который в свою очередь под действием 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы (3 β -ГСД) превращается в прогестерон. В плаценте отсутствует также 17 α -гидроксилаза, поэтому превращение прогестерона в андрогены в ней невозможно, хотя активность ароматазы достаточна для этого [91]. Таким образом, прогестерон в плаценте не претерпевает дальнейших превращений и приблизительно на 90% высвобождается в кровь беременной. Плацентарный прогестерон служит также важным субстратом для синтеза глюко- и минералокортикоидов в надпочечниках плода [86, 90].

Непосредственное превращение прогестерона в эстрогены невозможно, так как в трофобласте отсутствуют 17 α -гидроксилаза и 17,20-лиаза (СYP17). Продуктируемый плацентой прегненолон проникает в плод и поглощается зародышевой зоной коры надпочечников, которая и сама синтезирует прегненолон из холестерина ЛПНП. В печени и надпочечниках плода прегненолон под действием стероидсульфотрансферазы конъюгирует с сульфатом, образуя прегненолон-сульфат, который в надпочечниках плода превращается в 17 α -гидроксиpregненолон-сульфат, а затем под действием 17 α -гидроксилазы и 17,20-лиазы (СYP17) — в ДГЭАС [74].

ДГЭАС выделяется в кровь плода и гидроксилируется в его печени, образуя 16 α -гидрокси-ДГЭАС, который в плаценте под действием сульфатазы превращается в 16 α -гидрокси-ДГЭА. Далее в трофобласте под действием 3 β -ГСД-1, 17 β -ГСД и ароматазы (СYP19) из 16 α -гидрокси-ДГЭА образуется эстриол, который количественно является основным эстрогеном в материнской крови. В печени беременной эстриол активно образует выводимые с мочой конъюгаты с глюкозидуронитом и сульфатом. Приблизительно 90% эстриола, присутствующего в материнской сыворотке крови и моче, образовано из предшественников, поступающих из организма плода, поэтому по уровню эстриола в сыворотке крови и моче беременной можно судить о состоянии плода [74].

ДГЭАС, образующийся в организме как матери, так и плода, также поглощается плацентой, где под действием сульфатазы, 3 β -ГСД-1, 17 β -ГСД и ароматазы превращается в эстрадиол или под действием сульфатазы, 3 β -ГСД-1 и ароматазы — в эстрон. Специфический для беременности эстроген эстетрол образуется путем 15 α -гидроксирования 16 α -ОН-ДГЭАС в надпочечниках плода с самым быстрым метаболизмом в плаценте под действием сульфатазы, 3 β -ГСД-1, 17 β -ГСД и ароматазы [74].

Белковые гормоны

ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН ЧЕЛОВЕКА

Химия. ХГЧ — гликопротеин, состоящий из двух разных субъединиц, α и β , объединенных нековалентной гидрофобной связью. ХГЧ структурно гомологичен другим гликопротеиновым гормонам человека — ЛГ, ФСГ и ТТГ, α -субъединицы которых состоят из 92 аминокислот, расположенных в одинаковой последовательности, и различаются только углеводными компонентами. Биологическая и иммунологическая специфичность всех этих гетеродимерных гормонов определяется их β -субъединицами, которые различаются не только углеводными компонентами, но и аминокислотными последовательностями. β -Субъединица ХГЧ массой 22 200 Да состоит из 145 аминокислот. Первые 115 аминокислот приблизительно на 80% гомологичны таковым в β -субъединице ЛГ. Дополнительные 24 аминокислоты на карбоксил-конце увеличивают биологическую активность ХГЧ.

Обе субъединицы ХГЧ содержат олигосахаридные цепи, прикрепленные к аспарагиновым остаткам *N*-гликозидными связями, а β -субъединица, кроме этого, содержит в карбокси-концевом пептиде четыре олигосахаридные единицы, связанные с *O*-сериновыми остатками. Микрогетерогенный углеводный компонент ХГЧ влияет на клиренс и биологическую активность гормона. Третичная структура ХГЧ определяется его углеводными компонентами и множественными дисульфидными связями в каждой субъединице. В α -субъединице пять таких связей, в β -субъединице — шесть. По три дисульфидные связи каждой субъединицы образуют цистиновый узел, сходный с таковыми в PDGF- β и TGF- β [92].

Биосинтез. Единственный ген α -субъединицы, локализованный в хромосоме 6, активно экспрессируется в цитотрофобласте и синцитиотрофобласте. В отличие от этого, β -субъединица кодируется кластером из шести генов, расположенным на хромосоме 19 по соседству с геном ЛГ- β . Три гена ХГЧ- β активно транскрибируются при беременности, преимущественно в синцитиотрофобласте, который тем самым способен синтезировать и секретировать как свободные субъединицы, так и интактный ХГЧ. После синтеза белкового ядра обе субъединицы гликолизуются, подвергаются дальнейшей посттрансляционной модификации за счет укорочения углеводных компонентов и, наконец, объединяются, образуя интактный ХГЧ [92].

ХГЧ секретируется иначе, чем многие другие белки плаценты, секреция которых растет параллельно росту массы трофобласта. ХГЧ можно определить в сыворотке крови женщины, начиная с 6–9-го дня после зачатия [4]. Его уровень нарастает логарифмически, достигая максимума на 8–10-й неделе после последней менструации, затем снижается до минимума к 18-й неделе и остается стабильным вплоть до родов [93] (рис. 1.3). Плацента секретирует и свободные субъединицы. В течение первых 13 нед беременности синтез β -субъединицы превышает образование α -субъединицы, но в дальнейшем соотношение меняется на обратное [94]. Кроме того, в сыворотку крови беременной попадает и гипергликозилированная форма α -субъединицы, потерявшая способность объединяться с β -субъединицей.

Физиологические факторы, регулирующие секрецию ХГЧ *in vivo*, неизвестны. Большинство данных о факторах, стимулирующих или угнетающих его синтез и секрецию, получены в опытах *in vitro*, и их трудно экстраполировать на ситуацию *in vivo*. Есть убедительные, хотя и косвенные доказательства важной роли ГнРГ, синтези-

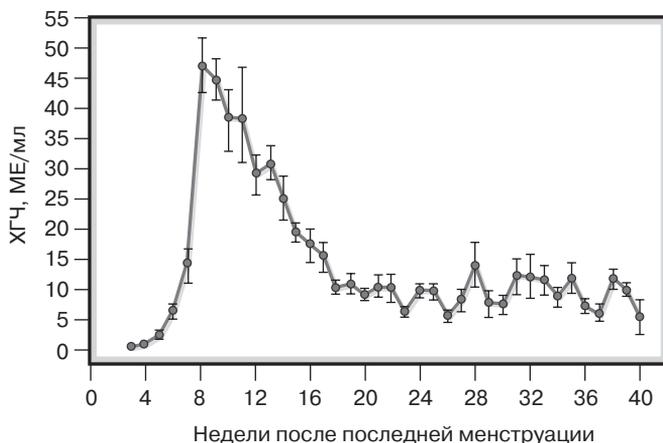


Рис. 1.3. Уровень хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в сыворотке крови женщины на протяжении нормальной беременности. Приведены значения средних величин (\pm стандартные ошибки). [Braunstein G.D., Rasor J., Danzer H. et al. Serum human chorionic gonadotropin levels throughout normal pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. 1976. Vol. 126/ P. 678]

руемого как в цитотрофобласте, так и в синцитиотрофобласте. Этот пептид идентичен гипоталамическому ГнРГ и стимулирует плацентарный синтез ХГЧ *in vitro* и *in vivo*, тогда как антагонисты ГнРГ тормозят базальную секрецию ХГЧ [92, 95, 96].

Иммуногистохимическое окрашивание плаценты на ГнРГ максимально на 8-й неделе беременности, а затем снижается [97] (как и уровень ГнРГ в материнской сыворотке крови [96]) прямо пропорционально содержанию ХГЧ. Кроме того, в плаценте присутствуют и рецепторы ГнРГ [98]. Секреция плацентарного ГнРГ стимулируется циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ), ПГЕ₂, ПГФ₂, адреналином, EGF, инсулином и вазоактивным интестинальным пептидом; все эти факторы увеличивают и секрецию ХГЧ *in vitro* [92, 95, 99].

Два других пептида, синтезируемых цитотрофобластом, активин и ингибин, тоже влияют на секрецию ГнРГ и ХГЧ: активин усиливает секрецию обоих гормонов, а ингибин блокирует действие ГнРГ на синцитиотрофобласт [95]. Увеличение синтеза ХГЧ отмечено также при инкубации трофобласта с FGF, кальцием, глюкокортикоидами и форболовыми эфирами [95], а снижение — при инкубации с TGF- β , фоллистатином и прогестероном [95]. Возможен и паракринный механизм влияния факторов децидуальной оболочки на образование ХГЧ [8]. Вырабатываемый ею интерлейкин-1 стимулирует секрецию ХГЧ культурой трофобластов [100], а децидуальный ПРЛ и децидуальный белок массой 8–10 кДа ингибируют продукцию ХГЧ [101].

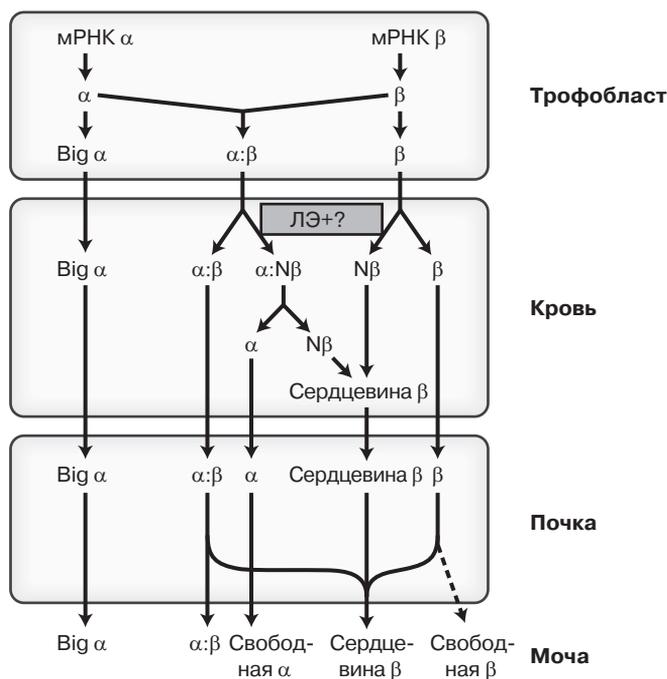
Наконец, и сам ХГЧ может в какой-то степени регулировать свою секрецию. На клетках трофобласта присутствуют рецепторы ХГЧ, и добавление ХГЧ к культуре клеток плаценты стимулирует образование цАМФ, пролиферацию и дифференцировку клеток цитотрофобласта в синцитиотрофобласты [92]. Аналоги цАМФ и вещества, активирующие аденилатциклазу, стимулируют продукцию мРНК ХГЧ и самого ХГЧ, вероятно, через активацию протеинкиназы [92, 95]. Тем самым усиление секреции ХГЧ должно было бы быть результатом увеличения массы синцитиотрофобласта и уровня цАМФ.

Плацента — не единственное место синтеза ХГЧ. Иммуноцитохимические и иммунологические методы выявляют присутствие ХГЧ в экстрактах множества нормальных клеток и тканей — сперматозоидов, яичек, эндометрия, почек, печени, толстой кишки, желудка, легких, селезенки, сердца, фибробластов, мозга и гипофиза [102]; этот гормон синтезируется и в некоторых тканях плода [92]. Основным источником ХГЧ или ХГЧ-подобного вещества вне беременности служит, очевидно, гипофиз. Из гипофиза выделен и частично очищен иммунореактивный и биологически активный ХГЧ; клетки гипофиза плода *in vitro* секретируют подобное соединение, и иммуноцитохимически показано его присутствие в гонадотрофах, не содержащих ЛГ или ФСГ [102, 103].

Иммунореактивный ХГЧ обнаруживают в сыворотке крови здоровых небеременных людей. Наибольшей концентрации он достигает у женщин в постменопаузе [103, 104], когда он секретируется импульсами, параллельными импульсам ЛГ. При нормальном менструальном цикле максимальный уровень иммунореактивного ХГЧ регистрируют в середине цикла, одновременно с пиком ЛГ [105]. ГнРГ стимулирует секрецию этого гормона как у мужчин, так и у женщин в постменопаузе, тогда как его секреция у женщин тормозится пероральными контрацептивами, а у мужчин с агонизмом — агонистами ГнРГ [104, 106].

Опухоли трофобласта, как гестационные, так и негестационные, секретируют ХГЧ и его свободные субъединицы. Источником ХГЧ при негестационных новообразованиях трофобласта становятся клетки синцитиотрофобласта, а при семиномах — гигантские клетки трофобласта [106]. Во многих случаях опухоли секретируют неполные формы ХГЧ или его субъединиц; особенно отчетливо они отличаются от ХГЧ углеводным составом. ХГЧ секретируется и множеством нетрофобластных опухолей, хотя в этих случаях преобладает свободная β -субъединица [106, 107].

Метаболизм. Клиренс попавшего в кровь ХГЧ имеет биэкспоненциальный характер: с коротким (6 ч) и длинным (около 36 ч) периодом полужизни ($t_{1/2}$).



Также содержат $\alpha:N\beta$, $N\beta$, КК-фрагмент, α -фрагмент

Рис. 1.4. Предполагаемые пути метаболизма хорионического гонадотропина человека (ХГЧ); $\alpha:\beta$ — интактный ХГЧ; $\alpha:N\beta$ — ХГЧ с расщепленной β -субъединицей; Big α — гипергликозилированная форма α -субъединицы; ЛЭ — лейкоцитарная эластаза; $N\beta$ — свободная расщепленная β -субъединица; КК-фрагмент — карбокси-концевой фрагмент; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота. [Braunstein G.D. Physiologic functions of human chorionic gonadotropin during pregnancy // Moshizuki M., Hussa R. (eds). Placental Protein Hormones. Amsterdam: Elsevier Science, 1988. P. 33]

Соответствующие величины для свободной β -субъединицы составляют 41 мин и 4 ч, а для свободной α -субъединицы — 13 и 76 мин [108]. Около 22% интактного гормона выводится с мочой в неизменном виде, а остальная часть разрушается (рис. 1.4). На одном из ранних этапов метаболизма β -субъединица подвергается протеолизу на участках Вал44-Лей45 и Гли47-Вал48. Отвечает за частичное расщепление β -субъединицы, по-видимому, лейкоцитарная эластаза, присутствующая в макрофагах и лейкоцитах [108].

ХГЧ с неполной β -субъединицей нестабилен и распадается на свободную α -субъединицу и расщепленную β -субъединицу. Последняя распадается дальше, в основном в почках, превращаясь в ядерный фрагмент, состоящий из аминокислот с 6-й по 40-ю, соединенных дисульфидным мостиком с аминокислотной последовательностью 55–92, и укороченной углеводной части. Молекулярная масса этого фрагмента 10 479 Да [109]. Именно он является основной формой иммунореактивного ХГЧ, определяемого в моче беременных. При нормальной беременности моча содержит также непостоянные количества гипергликозилированной α -субъединицы, свободной α -субъединицы, свободной β -субъединицы, расщепленного ХГЧ, расщепленной свободной β -субъединицы, карбокси-концевых фрагментов β -субъединицы и фрагментов α -субъединицы [108].

Физиологические функции. Большинство, если не все физиологические функции ХГЧ опосредуются его взаимодействием с рецептором ЛГ/ХГЧ. Ген этого рецептора локализован в хромосоме 2 и кодирует сопряженный с G-белком рецептор с семью

гидрофобными трансмембранными доменами и крупным внеклеточным N-концом, который связывает ХГЧ (и ЛГ). Этот рецептор относится к суперсемейству рецепторов, включающему рецепторы ФСГ, ТТГ, АВП, вазоактивного интестинального пептида, ПТГ, а также рецепторы различных биогенных аминов и нейротрансмиттеров [92]. Взаимодействие ХГЧ с рецептором приводит к увеличению синтеза цАМФ и (в некоторых тканях) ускорению кругооборота фосфоинозитидов [108].

В силу высокой структурной гомологии рецептора ЛГ/ХГЧ с рецепторами других гликопротеиновых гормонов ХГЧ способен взаимодействовать с рецепторами ТТГ и ФСГ, поэтому он обладает собственной, хотя и слабой биологической активностью этих гормонов. Как уже было отмечено, ТТГ-подобная активность ХГЧ проявляется при нормальной беременности реципрокным снижением уровня материнского ТТГ на пике содержания ХГЧ (между 8-й и 12-й неделями после последней менструации). Это особенно важно при пузырном заносе и других формах трофобластической болезни, при которых уровень ХГЧ может превышать 100 000 МЕ/л, приводя к явному тиреотоксикозу [48, 49] (см. рис. 1.1).

Одна из основных функций ХГЧ при беременности — «спасение» желтого тела в цикле, в котором произошло зачатие [110]. Если зачатия не произошло, концентрация прогестерона в сыворотке крови увеличивается в первые 6–7 дней лютеиновой фазы цикла, в течение 3–4 дней держится на постоянном уровне, а затем снижается, приводя к отторжению эндометриального слоя. При зачатии и имплантации оплодотворенной яйцеклетки желтое тело продолжает секретировать прогестерон и 17-гидроксипрогестерон в течение следующих 4–6 нед. Затем концентрации прогестерона и 17-гидроксипрогестерона в сыворотке крови беременной снижаются, отражая значительное угнетение функции желтого тела [111]. Уровень 17-гидроксипрогестерона продолжает падать, но снижение концентрации прогестерона оказывается лишь транзиторным, знаменуя собой переход от прогестерона яичникового происхождения к плацентарному прогестерону (лютеиново-плацентарный шунт). Выше упомянуто, что удаление желтого тела в первые 50 дней после последней менструации сопровождается снижением уровня прогестерона и изгнанием продуктов зачатия. Терапевтический аборт также быстро приводит к падению уровня прогестерона.

Таким образом, сигнал к сохранению желтого тела исходит из фетоплацентарного комплекса. Следующие данные подтверждают мнение о том, что таким физиологическим сигналом служит ХГЧ.

- Присутствие рецепторов ЛГ/ХГЧ в желтом теле.
- Ранний синтез ХГЧ имплантирующимся трофобластом.
- Дозозависимое повышение секреции цАМФ, прогестерона и эстрадиола культурой лютеиновых клеток *in vitro* при инкубации с ХГЧ.
- Параллельный подъем уровней прогестерона и ХГЧ на ранней стадии беременности.
- Повышение секреции прогестерона и удлинение менструального цикла у небеременных женщин при введении ХГЧ в лютеиновую фазу.

Неспособность ХГЧ продлевать жизнь желтого тела беременности более чем на 6–8 нед связана, по-видимому, с гомологичной десенситизацией аденилатциклазной системы и ингибирующим влиянием высоких уровней эстрогенов на синтез прогестерона за счет инактивации 3β -ГСД и Δ^{5-4} -изомеразы в желтом теле.

Еще одна физиологическая функция ХГЧ заключается в стимуляции рецепторов ЛГ/ХГЧ на клетках Лейдига яичек плода во время дифференцировки структур вольфовых протоков и развития наружных гениталий. Тем самым этот гормон принимает участие в дифференцировке гениталий плода по мужскому типу. Максимальное образование тестостерона на единицу массы яичек совпадает с максимальным связыванием ^{125}I -ХГЧ с рецепторами яичек плода на 10–12-й неделе развития. Кроме того, клетки Лейдига плода при инкубации с ХГЧ секретируют цАМФ и тестостерон. В то время, когда количества гипофизарного ЛГ у плода недостаточно для стимуляции

синтеза тестостерона, уровень последнего в яичках коррелирует с концентрацией ХГЧ в сыворотке крови плода [112].

Возможны и другие эффекты ХГЧ при нормальной беременности. *In vitro* ХГЧ стимулирует дифференцировку цитотрофобласта в синцитиотрофобласт, а следовательно, может играть важную роль в паракринном механизме регуляции массы синцитиотрофобласта и синтезе трофобластных гормонов [101, 113]. Существуют и другие подтверждения ауторегуляторного влияния ХГЧ: *in vitro* он стимулирует плацентарный синтез цАМФ, активирует гликогенфосфорилазу и включение радиоактивно меченных галактозы и лейцина в белки плаценты [112]. ХГЧ стимулирует цитотрофобластную секрецию фактора роста сосудистого эндотелия, что может быть важно для плацентарного ангиогенеза [92]. Дилатация сосудов миометрия, опосредованная взаимодействием ХГЧ с его сосудистыми рецепторами, может быть ответственной за усиление кровотока в матке на ранних стадиях беременности [92]. *In vitro* зародышевая зона коры надпочечников при инкубации с ХГЧ выделяет ДГЭАС, поэтому не исключено, что ХГЧ совместно с гипофизарным АКТГ плода и плацентарным АКТГ обладает адренокортикотропным эффектом [112].

Предполагают также, что ХГЧ играет роль в развитии характерной для беременности иммуносупрессии. Недостаток многих ранних исследований, посвященных этой проблеме, заключался в применении неочищенных препаратов ХГЧ или использовании в тест-системах фенола, что могло влиять на результаты оценки иммуносупрессии. Кроме того, при использовании моделей *in vivo* иммуносупрессивные эффекты могли быть обусловлены половыми стероидами, секретлируемыми в ответ на введение ХГЧ [114]. Секреция релаксина желтым телом стимулируется ХГЧ как *in vivo*, так и *in vitro* [92].

Наконец, с ХГЧ явно связано снижение осмотического порога жажды и секреции АВП при беременности [53]. Неясно, действует при этом ХГЧ прямо или опосредованно — через стимуляцию секреции половых стероидов либо взаимодействие с рецепторами ЛГ/ХГЧ в гладкомышечной оболочке сосудов.

Гестационная трофобластическая болезнь. К гестационной трофобластической болезни относят полный и частичный пузырный занос, хориокарциному и опухоль плацентарного ложа [115]. Чаще всего (1–2 случая на 1000 беременностей) встречается полный пузырный занос. При этом, как правило, присутствуют влагалищное кровотечение, превышение ожидаемых для данного срока беременности размеров матки, анемия и чрезмерная рвота. При патологоанатомическом исследовании находят гиперплазию трофобласта, резкий отек ворсин хориона и отсутствие тканей плода. Для частичного пузырного заноса характерны очаговая гиперплазия трофобласта, набухание ворсинок, часто присутствуют ткани плода с дефектами развития. Персистирующую трофобластическую болезнь регистрируют приблизительно у 20% пациенток с полным пузырным заносом и только у 2–4% — с частичным. Эта форма заболевания возникает иногда и после нормального окончания беременности, а также после беременностей, заканчивающихся самопроизвольным или индуцированным абортom.

Самая агрессивная злокачественная форма персистирующей трофобластической болезни — хориокарцинома. Ее осложнения могут быть обусловлены местным поражением матки (кровотечением и разрывом ткани) или метастазами, особенно в печени, легких и головном мозге. Наиболее редкая форма гестационной трофобластической болезни — опухоль плацентарного ложа, которая развивается из промежуточного трофобласта и часто сопровождается влагалищным кровотечением и аменореей [115].

Все эти новообразования секретруют ХГЧ, свободную β -субъединицу и нередко другие формы этих молекул. За исключением опухоли плацентарного ложа, которая секретрует относительно небольшое количество ХГЧ, при всех других формах трофобластической болезни концентрации ХГЧ в сыворотке и моче строго коррелируют с размером опухоли, а соответственно, служат прогностическими показателями. Определение уровня ХГЧ в сочетании с клиническими данными и результатами лучевых методов исследования, особенно влагалищного ультразвукового исследования,

способствует диагностике гестационной трофобластической болезни. В редких случаях у женщин, в сыворотке крови которых присутствуют гетерофильные антитела или другие вещества, мешающие определению ХГЧ, анализ дает ложноотрицательные результаты, выявляя низкий уровень этого гормона, что препятствует установлению правильного диагноза. Поскольку эти вещества (так называемый фантомный ХГЧ) не выводятся с мочой, мочевого тест на беременность в ее отсутствие должен быть отрицательным [115].

Лечение при пузырьном заносе начинают с расширения шейки матки и удаления маточного содержимого, иногда используют химиотерапию метотрексатом или дактиномицином. Персистирующая трофобластическая болезнь поддается химиотерапии одним лекарственным средством приблизительно у 90% пациенток с низким риском, а у 75% больных с высоким риском — многокомпонентной химиотерапии, включающей этопозид, метотрексат, дактиномицин, циклофосфамид и винкристин. Неоценимое значение имеют серийные определения уровня ХГЧ, так как он точно отражает влияние терапии на опухоль [115].

ПЛАЦЕНТАРНЫЙ ЛАКТОГЕН ЧЕЛОВЕКА

ПЛЧ, называемый также хорионическим соматомаммотропином, представляет собой одноцепочечный негликозилированный полипептид, состоящий из 191 аминокислотного остатка и двух дисульфидных мостиков (молекулярная масса 21 600 кДа) [46]. Химически и биологически он очень близок ГР (85% гомология аминокислотной последовательности) и ПРЛ (13% гомология). Кластер генов ГР/ПЛЧ расположен на длинном плече хромосомы 17 и включает пять генов: один кодирует нормальный ГР, один — вариантную форму ГР, три — ПЛЧ (ПЛЧ-L, ПЛЧ-A и ПЛЧ-V, из которых транскрибируются только гены ПЛЧ-A и ПЛЧ-V) [116].

ПЛЧ синтезируется и секретируется синцитиотрофобластом и обнаруживается в сыворотке женщины с 20-й по 40-ю недели беременности. Его уровень быстро возрастает, достигая максимума к 34-й неделе, после чего выходит на плато [46] (рис. 1.5). Как концентрация ПЛЧ в материнской сыворотке крови, так и уровень мРНК ПЛЧ в плаценте тесно коррелируют с массой плаценты и синцитиотрофобласта [117]. Содержание ПЛЧ в материнской сыворотке к концу беременности в среднем колеблется между 6 и 7 мкг/мл. Исходя из того, что в это время период полужизни ($t_{1/2}$),

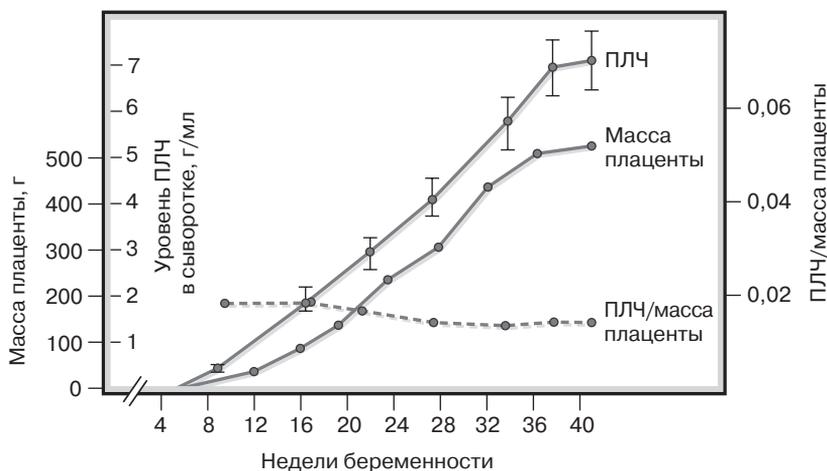


Рис. 1.5. Масса плаценты (М.пл.), концентрация плацентарного лактогена человека (ПЛЧ) в сыворотке матери и отношение ПЛЧ/М.пл. на протяжении беременности. [Selenkow H.A., Saxena B.N., Dana C.L. Measurement and pathophysiological significance of human placental lactogen // Pecile A., Finzi C. (eds). The Feto-Placental Unit. Amsterdam: Excerpta Medica, 1969. 340 p.]

то есть его «полуисчезновения» из сыворотки крови, составляет 9–15 мин, скорость плацентарной секреции этого гормона должна превышать 1 г/сут. Уровень ПЛЧ в сыворотке крови плода в 50–100 раз ниже, чем у матери [116].

Физиологическая регуляция синтеза и секреции ПЛЧ *in vivo*, если не считать конститутивной продукции, связанной с массой плаценты, неизвестна. В ряде работ изучали роль питательных веществ в регуляции секреции ПЛЧ при беременности. Острые гипергликемия и гипогликемия не изменяли концентрацию ПЛЧ, хотя длительная инфузия декстрозы (Глюкозы*) надолго снижала его уровень, повышенный при голодании [46, 95]. Инфузии аргинина, введение дексаметазона и сдвиги в содержании свободных жирных кислот в плазме не влияли на концентрацию ПЛЧ в сыворотке крови беременных [118, 119]. *In vitro* исследования эффектов глюкозы, эстрогенов, глюкокортикоидов, ПГ, эпинефрина (Адреналина*), окситоцина, ТРГ, ГнРГ и леводопы дали отрицательные результаты [120–123].

Ангиотензин II, ИФР-1, фосфолипаза A₂, арахидоновая кислота и EGF стимулируют секрецию ПЛЧ *in vitro* [95, 124]. Эффект EGF, вероятно, опосредован стимуляцией дифференцировки цитотрофобласта в синцитиотрофобласт [124]. Аполипопротеин А1 также активирует синтез и секрецию ПЛЧ, действуя через зависимость от цАМФ и арахидоновой кислоты пути [46, 125, 126]. Поскольку динамика концентраций аполипопротеина А1 и ПЛЧ в материнской сыворотке совпадает, не исключено, что этот аполипопротеин, сам по себе или в составе ЛПНП плазмы крови, играет важную роль в регуляции секреции ПЛЧ [126].

ПЛЧ обладает многими биологическими эффектами, качественно сходными с эффектами ГР и ПРЛ, и способен связываться с рецепторами этих гормонов [127]. Он проявляет слабую соматотропную и лактогенную активность в различных биологических системах [127, 128]. При беременности, по-видимому, именно он становится основным регулятором синтеза ИФР-1, концентрация которого коррелирует с уровнем ПЛЧ [46, 128]. Последний влияет также на обмен веществ у беременной. Он стимулирует секрецию инсулина островками поджелудочной железы как до, так и после введения углеводов [127], и, способствуя формированию инсулинорезистентности, является диабетогенным фактором. ПЛЧ активирует липолиз, приводя к повышению уровня свободных жирных кислот в плазме крови, что отчасти и может быть причиной инсулинорезистентности [127].

Разнообразная биологическая активность ПЛЧ послужила основой гипотезы, согласно которой роль ПЛЧ при беременности заключается в постоянном обеспечении плода глюкозой и аминокислотами [127]. Активация липолиза под влиянием ПЛЧ позволяет организму беременной использовать при голодании свободные жирные кислоты для получения энергии, и в результате глюкоза, аминокислоты и кетонные тела поступают через плаценту в плод, обеспечивая его потребности. Кроме того, в организме плода ПЛЧ способствует захвату аминокислот мышечной тканью и стимулирует образование белка, синтез ИФР-1 и гликогена [128].

Вопреки предполагаемой роли ПЛЧ в регуляции обмена веществ у матери и плода, похоже, что его отсутствие не сказывается на течении беременности. Описаны случаи недостатка или полного отсутствия ПЛЧ вследствие генетических дефектов, но беременность при этом протекала нормально и заканчивалась рождением здорового ребенка [129].

ПЛАЦЕНТАРНЫЙ ГОРМОН РОСТА

Вариантную форму ГР синтезирует и секретирует синцитиотрофобласт [46]. В результате альтернативного сплайсинга образуются две негликозилированные изоформы с молекулярной массой 22 и 26 кДа [46, 116]. Вариант с массой 22 кДа может подвергаться гликозилированию и попадать в кровь в виде белка с молекулярной массой 26 кДа [116]. Вариантную форму ГР определяют в материнской сыворотке крови, начиная с 10-й недели беременности, и его уровень достигает пика в III триместре [46, 130, 131] (рис. 1.6).

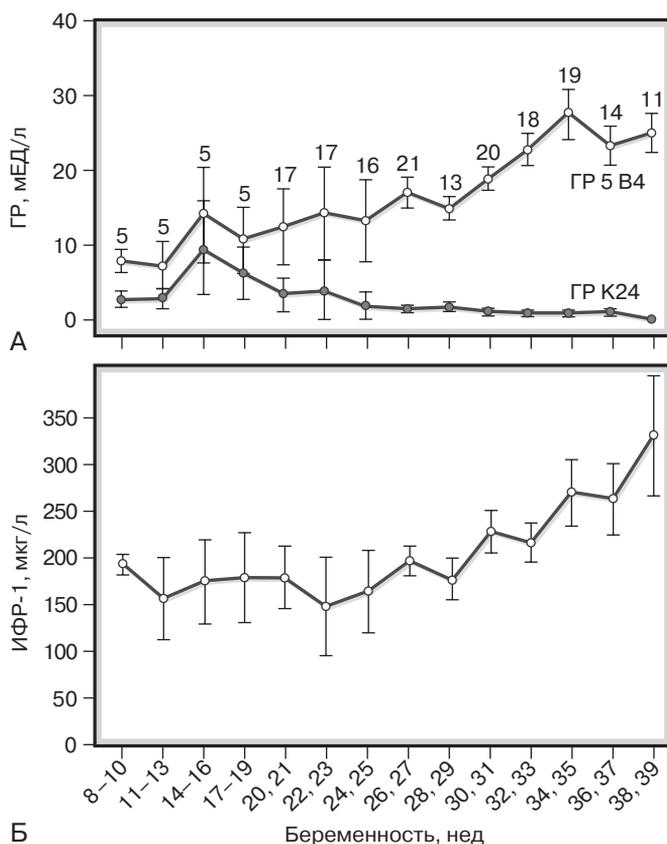


Рис. 1.6. Уровни (средняя величина \pm стандартная ошибка) гормона роста (ГР) (А) и инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (ИФР-1) (Б) в плазме крови на протяжении беременности. На рис. А над вертикальными линиями указано количество женщин, у которых на каждом сроке беременности определяли данные показатели. ГР 5 В4 — плацентарный ГР (ГР2); ГР К24 — гипофизарный ГР (ГР1). [Miriesse V., Frankenne F., Alsat E. et al. Placental growth hormone levels in normal pregnancy and in pregnancies with intrauterine growth retardation // *Pediatr. Res.* 1993. Vol. 34. P. 39]

Вариантная форма ГР обладает соматотропной активностью и стимулирует синтез ИФР-1, что в свою очередь может подавлять секрецию ГР гипофизом беременной [128] (см. рис. 1.6). В отличие от гипофизарного ГР вариантная форма не секретируется импульсами, и ее секреция трофобластом не стимулируется рилизинг-гормоном ГР, хотя и тормозится глюкозой. Установлено, что к концу беременности 85% биологической активности ГР в материнской сыворотке крови приходится на долю вариантной формы ГР, 12% — на долю ПЛЧ, и лишь 3% — на долю гипофизарного ГР [132]. Секреция гипофизарного ГР нормализуется в первые 48 ч после родов.

ХОРИОНИЧЕСКИЙ КОРТИКОТРОПИН ЧЕЛОВЕКА

В синцитиотрофобласте синтезируются АКТГ-подобный пептид, хорионический кортикотропин человека и несколько пептидов — производных проопиомеланокортина: β -липотропин, β -эндорфин и α -меланоцитостимулирующий гормон [50]. Концентрация АКТГ в материнской сыворотке крови по мере прогрессирования беременности увеличивается, и повышение уровня свободного кортизола может быть связано с синтезом как плацентарного хорионического кортикотропина человека, так и гипофизарного АКТГ [50].

Секреция хорионического кортикотропина человека стимулируется КРГ, который, вероятно, действует в основном паракринным и/или аутокринным путем, поскольку и сам синтезируется цито- и синцитиотрофобластом. В отличие от гипофизарного АКТГ секреция хорионического кортикотропина человека плацентой в культуре стимулируется также глюкокортикоидами и окситоцином [51]. По-видимому, тот факт, что введение глюкокортикоидов не снижает концентрацию АКТГ в материнской плазме крови, отражает вклад плацентарного хорионического кортикотропина человека в общее количество иммунореактивного АКТГ в крови беременной [50].

ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ

ГнРГ. Как цитотрофобласт, так и синцитиотрофобласт синтезируют и секретируют ГнРГ, обладающий той же химической структурой и биологической активностью, что и гипоталамический ГнРГ [95, 97]. Хотя уровень мРНК ГнРГ в плаценте остается стабильным в течение всей беременности, концентрация самого пептида в плаценте и сыворотке крови максимальна в III триместре, что совпадает с наибольшей массой цитотрофобласта и пиком содержания ХГЧ [97, 133].

Секреция ГнРГ тканью плаценты или клетками трофобласта *in vitro* стимулируется ПГ, адреналином, активином, инсулином, EGF, вазоактивным интестинальным пептидом, эстрадиолом и эстриолом, тогда как ингибин, прогестерон и агонисты κ - и μ -опиоидных рецепторов снижают секрецию ГнРГ [132, 134]. В синцитиотрофобласте присутствуют рецепторы с низким сродством к ГнРГ, и их концентрация меняется параллельно секреции ХГЧ [98].

Поскольку ГнРГ стимулирует секрецию ХГЧ тканью плаценты или клетками трофобласта *in vitro*, причем реакция плаценты в I или II триместре выше, чем в конце беременности, логично заключить, что ГнРГ служит главным ауто- или паракринным регулятором секреции ХГЧ [132]. Стимулирующее влияние ГнРГ на секрецию ХГЧ блокируется антагонистами рилизинг-гормона [135]. Поскольку ГнРГ повышает активность металлопротеиназ в цитотрофобласте, этот пептид может играть важную роль в процессе имплантации [136].

КРГ. Цитотрофобласт и синцитиотрофобласт синтезируют и секретируют состоящий из 41 аминокислоты пептид, идентичный гипоталамическому КРГ [95, 137]. На 7-й неделе беременности в трофобласте впервые обнаруживают мРНК КРГ. Ее уровень в течение первых 30 нед остается низким, но в последние 5 нед увеличивается в 20 раз — параллельно подъему содержания КРГ в плаценте и плазме крови беременной [101]. В материнской плазме КРГ связан с белком массой 37 кДа, который синтезируется в плаценте, печени и головном мозге; связь с этим белком снижает биологическую активность КРГ [51, 137].

Секрецию плацентарного КРГ *in vitro* стимулируют ПГЕ₂ и ПГФ_{2 α} , НА, ацетилхолин, окситоцин, нейропептид Y, АВП, ангиотензин II и интерлейкин-1. Глюкокортикоиды увеличивают уровень мРНК и самого пептида, тогда как в гипоталамусе глюкокортикоиды действуют противоположным образом. Секрецию КРГ тормозят прогестерон и донаторы оксида азота. В плаценте присутствуют места связывания КРГ, и его добавление к культуре клеток плаценты дозозависимо увеличивает секрецию хорионического кортикотропина человека, β -эндорфина и α -меланоцитостимулирующего гормона [50, 95, 137]. Таким образом, КРГ, по всей вероятности, обладает в плаценте ауто- или паракринным эффектом.

Неясно, влияет ли КРГ на гипофизарную секрецию АКТГ у беременной. КРГ, присутствующий в крови, может быть лишен биологической активности, так как связан с белком. Однако непосредственно перед родами концентрация связывающего белка падает вдвое, а уровень КРГ увеличивается [50, 137]. В это время КРГ стимулирует синтез и секрецию ПГ децидуальной оболочкой, амнионом и хорионом, что способствует созреванию шейки матки [138]. Рецепторы КРГ присутствуют

в миометрии, поэтому пептид может увеличивать его сократимость [101]. Таким образом, не исключена роль КРГ в инициации и развитии родовой деятельности. Он может также стимулировать секрецию АКТГ гипофизом плода, что в свою очередь должно повышать синтез ДГЭА надпочечниками плода и в итоге приводить к увеличению синтеза эстриола фетоплацентарной системой [137]. Кроме КРГ, синцитиотрофобласт и плодные оболочки секретируют урокортин 1, который *in vitro*, взаимодействуя с рецепторами КРГ, стимулирует секрецию плацентарного АКТГ, ПГЕ₂ и активина [139].

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

Роль эстрогенов и прогестерона

Пусть и очень упрощенно, но как некую схему очень сложного процесса переход от продолжения беременности к началу родов можно представить себе как нарушение баланса между эффектами прогестерона и эстрогенов. Необходимость прогестерона для поддержания беременности известна давно, даже само его название представляет собой сокращение термина *прогестационный стероидный гормон*. Он необходим уже на самых ранних стадиях беременности, так как прекращение его синтеза до 7-й недели беременности приводит к ее прерыванию [140]. Полагают, что позднее именно он обеспечивает покой матки, ограничивая секрецию ПГ и экспрессию генов ионных каналов, а также рецепторов окситоцина и ПГ, инициирующих сокращения матки [141, 142]. Роль прогестерона в обеспечении спокойного состояния матки иллюстрируется также его терапевтическим эффектом при угрозе преждевременных родов; в настоящее время применение прогестерона в таких случаях служит стандартной процедурой [143].

Значение эстрогенов при беременности очевидно, но их роль, по-видимому, уступает роли прогестерона. Во время беременности эстрогены стимулируют захват ЛПНП синцитиотрофобластом, способствуя продукции стероидов, увеличивают маточный кровоток, что обеспечивает адекватный газообмен и транспорт питательных веществ через плаценту, и индуцируют гипертрофию ткани молочных желез, подготавливая их к лактации [85].

Многие эксперименты на животных отчетливо показали, что снижения концентрации прогестерона (спонтанного или индуцированного) достаточно для инициации родовой деятельности [144]. Однако у женщин в сроки, близкие к родам, явного снижения уровня прогестерона не происходит. На первый взгляд, это противоречит вышесказанному, но все больше данных свидетельствует о том, что и у человека, несмотря на стабильность уровня прогестерона, его функциональная активность на поздних стадиях беременности падает. Рецептор прогестерона существует в двух разных изоформах: А и В. Считают, что эффекты прогестерона, обеспечивающие покой матки, опосредуются в основном рецептором изоформы В, который активирует прогестерон-чувствительные гены и тормозит продукцию эстрогеновых рецепторов. С другой стороны, рецептор прогестерона изоформы А действует преимущественно как репрессор изоформы В. Начало родов ассоциируется с преобладанием изоформы А над В в миометрии, то есть у человека, как и у других млекопитающих, биологическая активность прогестерона в конце беременности снижается [145–149].

Такое функциональное снижение регистрируется на фоне повышения экспрессии эстрогеновых рецепторов, что в свою очередь формирует сократительный фенотип матки, подготавливая ее к родам путем увеличения щелевидных межклеточных контактов в миометрии и синтеза ПГ. Эстрогены играют хотя и важную, но не ключевую роль при беременности и родах. Так, недостаточность плацентарной

сульфатазы, как правило, не препятствует сохранению беременности, несмотря на очень низкий синтез эстрогенов в течение всего ее срока. Хотя начало родов в таких случаях запаздывает, а чувствительность матки к ПГ и окситоцину снижается, спонтанные роды возможны, а их индукция (пусть и нелегкая процедура) оказывается успешной [150].

Роль простагландинов

Существуют убедительные доказательства роли ПГ в опосредовании начала родовой деятельности [141, 142]. Их образование в матке строго распределено по тканям: синтез ПГЕ₂ ограничен плодными оболочками, синтез ПГF_{2α} — децидуальной оболочкой, а синтез ПГI₂ — миометрием. Сложность простагландиновой регуляции маточной активности усугубляется еще и тем, что, несмотря на очень близкое структурное сходство, разные ПГ могут обладать противоположными эффектами. Если ПГЕ₂, вырабатываемый плодными оболочками, и ПГI₂, синтезируемый миометрием, угнетают маточную активность, то ПГF_{2α}, синтезируемый децидуальной оболочкой, служит мощным утеротоником [151], поэтому его и применяют при послеродовом кровотечении. Продукция ПГF_{2α} при беременности снижена, его уровень в беременной матке ниже, чем в небеременной в любой точке менструального цикла [152, 153]. На поздних стадиях беременности, а особенно в начале родов содержание ПГF_{2α} в материнской сыворотке и амниотической жидкости возрастает [151].

В современном акушерстве широко используют эффекты ПГ. ПГ, стимулирующие маточные сокращения, такие как ПГЕ₁, обычно применяют для ускорения созревания шейки матки и индукции родов [109]. Послеродовое кровотечение вследствие атонии матки очень успешно купируется введением ПГЕ₁ или ПГF_{2α} [154]. Кроме того, ингибиторы синтеза ПГ, такие как индометацин, принадлежат к числу самых мощных токолитических средств, применяемых при угрозе преждевременных родов [155].

Роль окситоцина

Окситоцин — полипептидный гормон, вырабатываемый в гипоталамусе и запасующийся в задней доле гипофиза. Это одно из первых эндогенных соединений, чью роль в родовой деятельности человека удалось установить, а также одно из очень немногих медикаментозных средств, одобренных Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA — от англ. Food and Drug Administration) для конкретного применения при беременности. Давно известно, что окситоцин индуцирует маточные сокращения, и его часто используют при послеродовом кровотечении, развившемся вследствие атонии матки [154]. Эффекты окситоцина опосредованы его связыванием с рецепторами, сопряженными с G-белком и широко представленными в матке. Они концентрируются преимущественно в дне матки, в наименьшем количестве присутствуют в нижнем ее сегменте и шейке, что согласуется с большей сократимостью маточного дна по сравнению с ее нижним сегментом [156]. Хотя уровень окситоцина в сыворотке до второй стадии родов практически не увеличивается [156], концентрация его рецепторов в I триместре беременности возрастает в 100 раз, а в III триместре — в 300 раз [156]. Увеличение количества рецепторов, опосредованное в основном действием эстрогенов, обуславливает ко II триместру повышение чувствительности миометрия к окситоцину [156].