

## БИОХИМИЯ

УДК 612.621.31+612.6

### **ДИНАМИКА ЭСТРОНА В КРОВИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ**

**К.Ю. Толстых, А.Н. Панкрушина**

Тверской государственной университет

В период беременности активизируется синтез эстрогенов. Это приводит к повышению содержания в крови ряда промежуточных метаболитов, обладающих андрогенной активностью. Эстрон является одним из маркеров, отражающих естественную активность стероидогенеза, сопровождающую беременность.

**Ключевые слова:** *стероидогенез, эстрон, беременность.*

**Введение.** Период беременности связан со значительными гормональными изменениями в организме женщины. Наблюдается усиленное образование эстрогенов, которые принимают непосредственное участие в регуляции созревания плода, провоцируя рост миометрия, способствуя улучшению кровоснабжения плода и обмена веществ между ним и организмом матери [8]. В синтез эстрогенов активно вовлечены и ферментные системы фетоплацентарного комплекса. Усиленный стероидогенез ведет к повышению содержания ряда предшественников эстрогенов в крови матери, обладающих андрогенной активностью. В результате данные процессы ведут к формированию гиперандрогенного состояния в период беременности, являющегося физиологически нормальным для женщины, вынашивающей плод.

Однако в ряде случаев повышение уровня андрогенов, имеющее место при беременности, диагностируется как патология. Возможно, это связано с многопричинностью гиперандрогении (ГАГ) в период беременности и трудностью их дифференциальной диагностики.

В ряде случаев причиной ГАГ является врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН). Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и вызвано ферментативным дефектом на одном из уровней биосинтеза стероидных гормонов, приводящим к снижению уровня кортизола и гиперпродукции, по принципу обратной связи, некоторых промежуточных метаболитов стероидогенеза. Собственно ВДКН не представляет трудностей в диагностике, тогда как ее неклассическая форма (НК-ВДКН), характеризующаяся менее выраженным проявлением, диагностируется гораздо сложнее. Частота НК-ВДКН в общей популяции достаточно высока и достигает 0,3% [16]. При НК-ВДКН один из ферментов теряет свою активность на 40-70% [10], что приводит к избыточному накоплению ряда промежуточных

соединений, среди которых дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и 17-гидроксипрогестерон (17-ОН-Про), обладающие слабой андрогенной активностью [6]. Диагностику НК-ВДКН также осложняет отсутствие признаков недостаточности кортизола, альдостерона или нарушений минерального обмена, что было подтверждено проведенными исследованиями [7].

Поскольку в настоящее время нет окончательно утвержденных нормативов содержания андрогенов в период гестации, наблюдается частая гипердиагностика ГАГ, что ведет к назначению супрессивной терапии глюкокортикоидными (ГК) препаратами, в частности, дексаметазоном и метипредом, подавляющими функцию коры надпочечников. Следует отметить, что необоснованное применение этих препаратов в период беременности несет угрозу здоровью матери [10; 17], плода *in utero* [1; 13], а также нормальному функционированию ряда органов по мере взросления ребенка [12]. Зарубежные авторы отмечают, что семь из восьми случаев применения дексаметазона в период гестации не обоснованы [18].

Следовательно, необходима дифференциальная диагностика гиперандрогенных состояний, вызванных гормональной активностью при беременности или патологическими изменениями синтеза гормонов. В настоящее время в качестве маркеров гиперандрогенного состояния активно используются 17-ОН-Про и сульфатированная форма ДГЭА (ДГЭА-С). Их базальные значения колеблются в широких пределах и не дают достаточной информации о природе гиперандрогенного состояния. Более того, некоторые исследования указывают, что определение 17-ОН-Про и ДГЭА-С для выявления НК-ВДКН в период гестации обладает низкой специфичностью: это связано с особенностями метаболизма андрогенов при формировании фетоплацентарного комплекса [9]. Наконец, имеющиеся в настоящее время литературные данные об уровнях 17-ОН-Про и ДГЭА-С у беременных и соответствующие им нормативы производителей коммерческих наборов носят разноречивый характер [2; 4].

«Золотым стандартом» в диагностике НК-ВДКН признан тест с 1-24-АКТГ (синактен, синактен-депо), оказывающий стимулирующее действие на активность стероидогенеза. Очевидно, что подобная супрафизиологическая стимуляция чрезмерна и нежелательна для клинического использования в период беременности.

В связи с вышесказанным актуальным является поиск альтернативных маркеров, позволяющих проводить дифференциальную диагностику физиологической гиперандрогении и НК-ВДКН, не прибегая к диагностическим гормональным тестам.

В качестве альтернативного маркера был выбран эстрон – один из трех основных естественных эстрогенов вместе с эстрадиолом и эстриолом. Эстрон синтезируется прежде всего из андростендиона

надпочечникового или гонадного происхождения. С возрастом уровень эстрогена снижается [19], однако некоторые источники указывают на обратное [5].

В период беременности большие его количества образуются в плаценте из материнского ДГЭА-С и ДГЭА-С, синтезированного надпочечниками плода [19]. Логично предположить, что в гестационный период уровень эстрогена увеличивается. Однако работ, описывающих динамику уровня эстрогена в период беременности, нами не обнаружено. В клинической практике эстроген как диагностический показатель встречается редко, что связано с недостаточностью сведений о его биологической функции. Таким образом, актуальным является определение динамики концентрации гормона в период беременности и разработка на основании проведенного исследования референтных значений для последующей оценки уровня эстрогена в крови у женщин, страдающих гиперандрогенией.

Цель настоящего исследования – определить динамику концентрации эстрогена в крови у женщин Тверской обл. в период беременности при ее физиологическом течении. Для выполнения исследования были поставлены следующие задачи:

1. Определить концентрацию гормона в крови женщин, вынашивающих плод;
2. Выявить особенности содержания эстрогена в зависимости от возраста обследуемых;
3. Разработать показатели региональной динамической нормы содержания эстрогена в крови, характерные для гестационного периода, при отсутствии репродуктивных нарушений и прочих заболеваний;

**Материал и методика.** Исследование проводили на базе лаборатории иммуноферментного анализа коммерческого лечебно-диагностического центра «Вера» и женской консультации МУЗ «Родильный дом № 5», расположенных в г. Твери. В течение 15 месяцев было обследовано 93 женщины, вынашивающие плод. Возраст обследуемых варьирует в пределах от 20 до 39 лет. Женщины включались в исследование при условии информированного согласия

Для определения динамики и расчета референтных интервалов уровня эстрогена в крови при благоприятном течении беременности и отсутствии осложнений была отобрана группа из 79 женщин. Беременность у этих обследуемых протекала без осложнений, репродуктивные нарушения, анемии, токсикоз и прочие заболевания не выявлены. Данная группа была разделена на две возрастные подгруппы (табл. 1): 20–29 лет (43 человека) и 30–39 лет (36 человек).

Гормональные исследования проводили на высокоскоростном автоматическом анализаторе третьего поколения «Alisei Q.S.» (Radim, Италия) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

Уровень эстрогена определяли с использованием наборов реагентов производства «DRG Instruments GmbH», Германия (DRG Estrone ELISA Kit). Аналитические характеристики используемых реагентов: а) чувствительность метода не более 6,3 пг/мл; б) специфичность (перекрестная реактивность) к эстрогену составляет 100%. Перекрестная реактивность к эстриолу, эстрадиолу, тестостерону и прогестерону менее 0,1%; в) коэффициент вариации внутрисерийной и межсерийной воспроизводимости не превышает 10%; г) референтные значения для небеременных женщин располагаются в пределах от 18 пг/мл (5%-ный процентиль) до 183 пг/мл (95%-ный процентиль). Таким образом, набор реагентов для определения эстрогена в сыворотке крови отвечает требованиям аналитической точности и пригоден для определения референтного интервала.

Таблица 1  
Средний возраст и средний срок гестации обследуемых с благоприятным течением беременности

Группа	Средний возраст, лет	Триместр	Средний срок гестации, нед.
1-я возрастная подгруппа	25,8±3,4	I	6,1±2,1
		II	17,3±2,5
		III	25,7±3,8
2-я возрастная подгруппа	34,7±4,2	I	7,2±2,8
		II	15,3±2,4
		III	28,5±3,9

Материал – сыворотка крови; пробы забирали в вакуумные пробирки с активатором свертывания. Получение материала для исследования осуществлялось согласно общепринятым стандартам. Забор крови проводился натощак из локтевой вены с 8:00 до 10:00 ч. Сыворотку получали после ретракции сгустка и последующего центрифугирования при 1500 об/мин в течение 15 минут. До проведения исследования сыворотка замораживалась и хранилась при температуре -20°C не более четырех недель.

Концентрацию рассматриваемых показателей в крови определяли у всех обследуемых на протяжении трех триместров: 2–12 недель (I триместр), 13–24 недели (II триместр), 25–36 недель (III триместр).

Статистическую обработку материала проводили с применением программы статистического анализа Statistica 8.0. При расчете среднего значения разброс данных оценивали с помощью показателя стандартного отклонения.

Для оценки распределения данных и сравнения значений, полученных для обследуемых в разных триместрах, использовали

коробчатую диаграмму. Для определения среднего значения данных рассчитали медиану – значение признака, делящего выборку на две равные части. Для анализа разброса данных рассчитали процентиля: 25- и 75%-ные, ограничивающие значения у 50% обследуемых. Для определения границ референтного интервала согласно общепринятым рекомендациям [3] был отобран 95%-ный процентильный интервал.

**Результаты и обсуждение.** В соответствии с первой задачей провели измерение концентрации эстрогена в крови женщин, беременность которых протекала без осложнений и сопутствующих заболеваний. Результаты представлены на рис. 1.

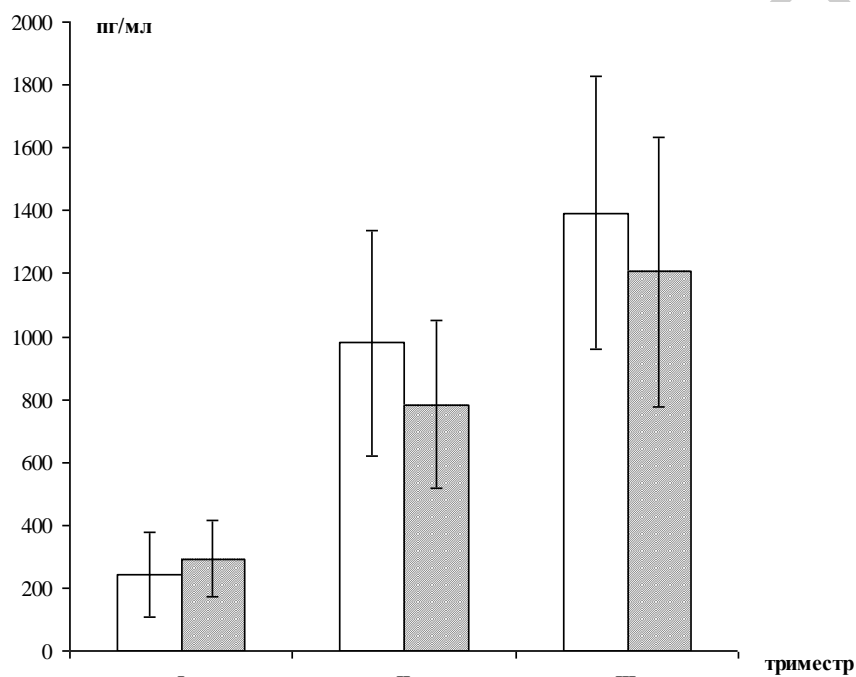


Рис. 1. Содержание эстрогена в крови обследуемых с физиологической беременностью: без штриховки – первая, со штриховкой – вторая возрастная группа

Анализируя содержание эстрогена в крови беременных женщин, выявили достоверное увеличение концентрации с течением беременности ( $p < 0,05$ ), что соответствует литературным данным [11].

Эстроген наряду с эстриолом является продуктом преобразования ряда андрогенов, основной из которых ДГЭА-С, синтезированный надпочечниками матери и плода. Последовательный рост концентрации эстрогенов с течением беременности сопровождается истощением пула ДГЭА-С в крови женщин, что было подтверждено ранее проведенными исследованиями [7]. Данные результаты характерны для нормально протекающей беременности, не обозначенной аномально высокими концентрациями андрогенов.

Таблица 3

Концентрация эстрогена при физиологической беременности

Триместр	Уровень эстрогена, пг/мл		
	медиана	2,5% процентиль	97,5% процентиль
I	177	83	656
II	772	450	1312
III	1043	705	1932

Анализируя возрастные особенности содержания эстрогена, обнаружили, что достоверные различия для периода беременности не характерны. Это является дополнением к литературным данным [11; 15], указывающим, что вне беременности уровень эстрогена меняется с возрастом. Полученные данные позволяют использовать для расчета референтных интервалов значения из всей выборки.

Проанализировав результаты, полученные при определении уровня эстрогена в группе женщин с благоприятным течением беременности, без учета возрастных изменений, были получены следующие данные (табл. 3). Распределение концентрации эстрогена по триместрам при физиологической беременности отражено на рис.2.

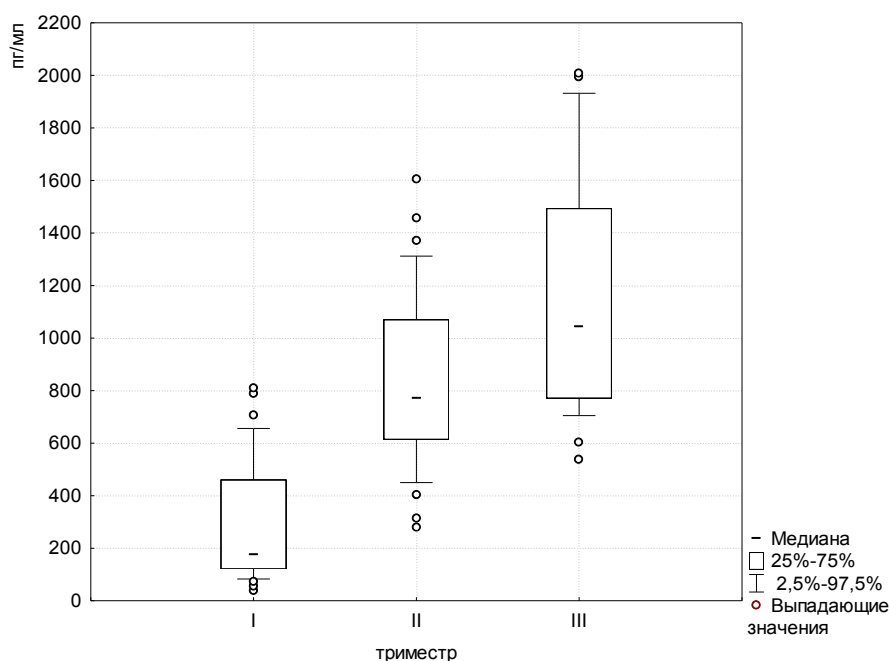


Рис. 2. Распределение уровня эстрогена по триместрам при физиологической беременности

Анализируя результаты определения концентрации эстрогена в крови обследуемых в первый триместр беременности, наблюдали рост

уровня гормона. У половины беременных получили значения в пределах от 121 пг/мл до 460 пг/мл. Можно отметить стремление медианы к 25%- и 5%-ному процентилю, что говорит о высокой концентрации значений в пределах от 83 пг/мл до 177 пг/мл. Таким образом, содержание гормона меняется незначительно по сравнению с догестационным периодом. Однако у ряда женщин получены высокие значения эстрогена, в т. ч. выпадающие за пределы 97,5%-ного перцентиля. Выше медианы разброс данных более выражен, что также демонстрирует высокое значение 97,5%-ного перцентиля, но плотность данных снижается. Высокие значения эстрогена получены у женщин, находящихся на 9–12 неделе беременности, и являются следствием постепенного роста уровня гормона к концу первого триместра. Можно сделать вывод, что в течение первого триместра 95% значений, характерных для женщин с физиологически протекающей беременностью, укладываются в пределы от 83 пг/мл до 656 пг/мл.

Во втором триместре 2,5%-ный перцентиль составляет 450 пг/мл, медиана – 772 пг/мл, что говорит о резком увеличении концентрации гормона по сравнению с первым триместром. Тенденция к смещению медианы в сторону низких значений менее выражена, таким образом, данные распределены более равномерно относительно самой медианы. У половины обследуемых значения располагались в интервале от 614 пг/мл до 1070 пг/мл. В целом для второго триместра при нормально протекающей беременности характерны значения гормона в пределах от 450 пг/мл до 1312 пг/мл.

Для второго и третьего триместров характерно близкое расположение медиан и 25%-ных перцентилей, что говорит о постепенном замедлении темпов роста концентрации эстрогена в крови беременных. Однако для третьего триместра характерен высокий разброс данных, находящихся выше медианы, в результате для половины обследуемых были получены значения эстрогена в интервале от 771 пг/мл до 1494 пг/мл. Рассчитанные референтные значения располагаются в широких пределах и составляют 705 – 1932 пг/мл.

На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что в период беременности концентрация эстрогена растет от первого к третьему триместру. Возраст не влияет на уровень гормона, что сужает набор референтных значений и облегчает трактовку результатов. При установлении референтных величин необходимо учитывать региональные особенности обследуемых, а также производителя используемых реагентов [14].

По результатам исследования были предложены следующие референтные интервалы концентрации эстрогена при беременности для женщин, проживающих в Тверской обл.: 83–656 пг/мл (первый триместр), 450 – 1312 пг/мл (второй триместр), 705 – 1932 пг/мл (третий триместр).

**Заключение.** Таким образом, в связи с выраженной динамикой концентрации эстрогена в период беременности можно предположить его диагностическую значимость как одного из маркеров гестационного периода.

### Список литературы

1. *Башмакова Н.В., Дерябина Е.Г.* Неклассическая врожденная дисфункция коры надпочечников в практике акушера-гинеколога // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2005. № 3. С. 115–119.
2. *Клиническая оценка лабораторных тестов / под ред. Н.У. Тица.* М., 1986. 432 с.
3. *Методические рекомендации по разработке референтных величин лабораторных показателей / под ред. В.В. Меньшикова.* М., 1983.
4. *Репродуктивная эндокринология / под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе.* В 2 т. Т. 1. М., 1998.
5. *Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В.* Гинекологическая эндокринология. М., 2004. 528 с.
6. *Толстых К.Ю., Панкрушина А.Н.* Значение гормональных показателей для выбора адекватной тактики ведения беременности // *Вестн. ТвГУ. Сер. Биология и экология.* 2009. Вып. 15. С. 104–111.
7. *Толстых К.Ю., Панкрушина А.Н.* Особенности стероидогенеза в коре надпочечников при физиологическом течении беременности и диагностируемой гиперандрогении // *Вестн. Твер. гос. ун-та. Сер. Биология и экология.* 2011. Вып. 22, № 12. С. 77–86.
8. *Тришкин А.Г., Артымук Н.В., Николаева Л.Б., Тимощук Г.И.* Концентрация эстриола у первобеременных первородящих женщин, осложненных аномалиями родовой деятельности // *Успехи современного естествознания.* 2004. № 12. С. 78–79.
9. *Чагай Н.Б., Фадеев В.В.* Сложности дифференциальной диагностики и терапии неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников у пациенток репродуктивного возраста // *Проблемы репродукции.* 2009. № 3. С. 93–98.
10. *Эндокринология / под ред. Н. Лавина: Пер. с англ.* М., 1999. 1128 с.
11. *Baird D.T., Fraser I.S.* Blood production and ovarian secretion rates of estradiol-17 $\beta$  and estrone in women throughout the menstrual cycle // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1974. Vol. 38. P. 1009–1017.
12. *Celsi G., Kistner A., Aizman R., Ekluf A., Ceccatelli S., Santiago A.* Prenatal dexamethasone causes oligonephronia, sodium retention, and higher blood pressure in the offspring // *Pediatric Research.* 1998. Vol. 44. P. 317–322.
13. *Dawes G.S., Serra V., Moulden M., Redman C.W.G.* Dexamethasone and fetal heart rate variation // *An. Intern. J. Obstetr. Gynaecol.* 1994. Vol.



101. P. 675–679.
14. *Folan J. et al.* Solid-phase Enzymoimmunoassay of estrone in serum // *Clin Chem.* 1988. Vol. 34. P. 1843–1846.
  15. *Haddad V., Ketchel M.M.* Termination of pregnancy and occurrence of abnormalities following estrone administration during early pregnancy // *Int. J. Fertil.* 1969. Vol. 14. P. 56–63.
  16. *New Maria I.* Nonclassical 21-Hydroxylase Deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. P. 4205–4214.
  17. *Pang S., Clark A.T., Freeman L.C., Dolan L.M., Immken L., Mueller O.T., Stiff D., Shulman D.I.* Maternal side effects of prenatal dexamethasone therapy for fetal congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. Vol. 75. P. 249–253.
  18. *Ritzen E.M.* Prenatal dexamethasone treatment of fetuses at risk for congenital adrenal hyperplasia: benefits and concerns // *Seminars in Neonatology.* 2001. Vol. 6. P. 357–362.
  19. *Tulchinsky D., Hobel C.J., Yeager E., Marshall J.R.* Plasma estrone, estradiol, estriol, progesterone, and 17-hydroxyprogesterone in human pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1972. Vol. 112. P. 1095–1100.

## **ESTRONE DYNAMICS IN BLOOD DURING PREGNANCY**

**C.Yu. Tolstykh, A.N. Pankrushina**

Tver State University

Estrogen synthesis activates during pregnancy. It leads to increase of some androgenic intermediates in blood. Estrone is one of clinical markers, correlating with steroidogenesis activity.

**Keywords:** *steroidogenesis, estrone, pregnancy.*

*Об авторах:*

ТОЛСТЫХ Константин Юрьевич–аспирант кафедры биомедицины, ФГБОУ ВПО «Тверской государственный университет», 170100, Тверь, ул. Желябова, 33, e-mail: corvus\_ct86@mail.ru

ПАНКРУШИНА Алла Николаевна–доктор биологических наук, профессор кафедры биомедицины, ФГБОУ ВПО «Тверской государственный университет», 170100, Тверь, ул. Желябова, 33, e-mail: alla.pankrushina@mail.ru