

СЕКЦИЯ

«ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ»

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ СОДЕРЖАНИЕМ ОБЩЕГО
ЦИНКА И ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА
В КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ С РИСКОМ
НЕВЫНАШИВАНИЯ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ

Будко Елена Вячеславовна

*д-р фармацевт. наук, зав. кафедрой общей и биоорганической химии,
профессор Курского государственного медицинского университета,
РФ, г. Курск
E-mail: budko.e@list.ru*

Федоров Евгений Олегович

*ассистент кафедры общей и биоорганической химии
Курского государственного медицинского университета,
РФ, г. Курск
E-mail: bioing@mail.ru*

Ямпольский Леонид Михайлович

*канд. хим. наук, доц. кафедры общей и биоорганической химии
Курского государственного медицинского университета,
РФ, г. Курск
E-mail: yampolsky.leonid@yandex.ru*

Хабаров Анатолий Алексеевич

*д-р фармацевт. наук, проф.
Курского государственного медицинского университета,
РФ, г. Курск
E-mail: kaf.obsh_him@kurskmed.com*

**INTERRELATION BETWEEN THE LEVEL
OF THE GENERAL ZINC AND THE CHORIONIC
GONADOTROPIN IN BLOOD OF PREGNANT WOMEN
WITH RISK OF PREGNANCY LOSS
IN THE FIRST TRIMESTER**

Elena Budko

doctor of Pharmaceutical Sciences, head of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Ph.D., Professor of Kursk State Medical University, Russia, Kursk

Eugene Fedorov

assistant of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Kursk State Medical University, Russia, Kursk

Leonid Yampolsky

candidate in Chemistry, assistant professor of head of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Kursk State Medical University, Russia, Kursk

Anatoly Khabarov

doctor of Pharmaceutical Sciences, Ph.D., Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Kursk State Medical University, Russia, Kursk

АННОТАЦИЯ

Выявлена положительная корреляция между содержанием цинка и уровнем хорионического гонадотропина в крови беременных 1-го триместра с симптомами невынашивания. Форма полученной графической зависимости указывает на наличие как минимум двух взаимотрансформирующихся механизмов взаимодействия между данными компонентами. Показаны минимальные концентрации цинка, при которых возможен достаточный уровень ХГ для сохранения и развития беременности. Сохранение угрозы прерывания беременности при содержании цинка в диапазоне референтных значений подтверждает многообразие факторов, влияющих на эмбриогенез, одним из которых является цинк.

ABSTRACT

Positive correlation between the content of zinc and level of a chorionic gonadotropin in blood of pregnant women of the 1st trimester with not incubation symptoms is revealed. The form of the received graphic dependence indicates existence of at least two mutually transformed mechanisms of interaction between these components. The minimum concentration of zinc at which the HG sufficient level for preservation and development of pregnancy is possible are shown. Preservation of threat of interruption of pregnancy at the content of zinc in the range of reference values confirms variety of the factors influencing an embryogenesis, one of which is zinc.

Ключевые слова: цинк, хорионический гонадотропин, 1-й триместр беременности, невынашивание беременности, вольтамперометрическое определение цинка.

Keywords: zinc, chorionic gonadotropin, zinc, 1st trimester of gestation, pregnancy loss, anodic stripping voltammetry of zinc.

В настоящее время проблема охраны репродуктивного здоровья приобретает характер первоочередной важности в национальной политике государства. Отечественные и зарубежные исследования наглядно демонстрируют реальную угрозу для здоровья матери и ребенка дефицита микронутриентов [5]. Цинк играет исключительно важную роль как в период прекоцепции, так и во время беременности и особенно важен для нормального развития плода. При дефиците цинка наблюдают нарушения и даже отсутствие имплантации, смерть плода, дефекты формирования нервной трубки, аномалии скелета, микро- и анофтальмию, синдактилию, диафрагмальные и брюшные грыжи, хромосомные аномалии, нарушения иммунных и психических функций, синдром респираторного дистресса у новорожденных, отставание роста, анемию [10].

Считается, что потребность в цинке увеличивается от первого триместра к третьему [9] и интенсивность абсорбции этого микроэлемента из кишечника к концу гестации увеличивается на 80 % [5], при этом уровень цинка в плазме крови женщин к концу беременности постепенно снижается. У женщин, беременность которых осложнилась невынашиванием, обнаруживается достоверное снижение концентрации цинка относительно физиологической нормы: дефицит цинка в крови наблюдался при самопроизвольных выкидышах, преждевременных родах, при гипотрофии плода, что приводило к рождению детей с низкой массой тела. Аналогично

снижение уровня цинка в плазме крови установлено в 1-м и 2-м триместрах при угрозе прерывания беременности [7], а также на всех сроках беременности в группе женщин, гестационный период у которых завершился неблагоприятно [5].

Организм человека для поддержания физиологического гомеостаза должен поддерживать равновесие между макромолекулами-лигандами и биогенными металлами. Выявлены одинаково сниженные уровни содержания общего белка и цинка у новорожденных, однако основным показателем концентрации цинка в крови считается щелочная фосфатаза (ЩФ) [8], а металлотнионин можно рассматривать как чувствительный биомаркер гомеостаза цинка [6]. Уменьшение концентрации цинка у недоношенных и незрелых детей часто объясняют неполным формированием ферментных систем, однако в работе [5] пониженная активность ЩФ сопровождалась уровнем цинка в крови в границах нормы.

Наиболее информативным показателем характера протекания беременности в начальном периоде гестации является хорионический гормон (ХГ). Он непосредственно связан с активностью ЩФ и его низкое содержание в первом триместре беременности может прогнозировать самопроизвольный выкидыш или указывать на эктопическую (внематочную) беременность. Исследователи все чаще обращают внимание на многофакторность причин невынашивания и делают вывод о необходимости использовать комплексное наблюдение за женщиной во время беременности с целью предупреждения угрозы ее прерывания.

Целью данной работы является поиск взаимосвязи между клинически выявленным риском невынашивания беременности и содержанием в крови беременных общего цинка и ХГ.

Объектом исследования служили образцы крови 35 беременных женщин, госпитализированных с диагнозом угроза выкидыша на разных сроках беременности. Контрольными являлись пробы крови 7 небеременных женщин и 13 женщин после медицинского аборта.

Для консервации образцов крови использован гепарин. Полученные после центрифугирования эритроцитарная масса и плазма минерализовались методом «мокрого» озоления с использованием в качестве окислителей концентрированных азотной и хлорной кислот марки ЧДА. Пробу подвергали термической обработке в системе пробоподготовки «Темос-экспресс». Минерализат исследовали методом инверсионной вольтамперометрии с линейной разверткой потенциала на анализаторе ВА-03 с трехэлектродной аналитической ячейкой: рабочий – углеситалловый вращающийся дисковый электрод

с микропленочным ртутным покрытием; вспомогательный – углесталловый; электрод сравнения – хлорсеребряный. Оптимальные условия для определения цинка: потенциал накопления 1400 мВ, время накопления 60 с, скорость развертки потенциала 500 мВ/с. В качестве фонового электролита использовался хлоридно-аммонийный раствор с рН 3–4 [3]. Определение содержания металлов проводили методом многократных добавок. В качестве стандартных растворов использовали ГСО концентрацией ионов 1 г/л. Для формирования микропленки на поверхности рабочего электрода применяли ГСО ионов ртути 1 г/л.

Определение ХГ проводилось методом иммуноферментного анализа с определением свободной β -субъединицы в централизованной медико-генетической консультации при БМУ «Курской областной клинической больнице».

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ Statistica 8 (StatSoft Inc, США) Для построения кривых использовалось программное обеспечение OriginPro 8.5.1 2011 (OriginLab, США). Для выявления различий между группами был рассчитан параметр достоверности, который составил $p \geq 0.05$.

В основной группе пациентки разделены на подгруппы по срокам беременности: с угрозой выкидыша на сроках гестации 8–10 недель 23 (65,5 %), с угрожающим выкидышем на позднем сроке 8 (22,8 %) и с диагнозом угрожающие роды 4 (11,4 %). Возраст женщин колебался от 19 до 34 лет, количество беременностей от 1 до 5. В акушерско-гинекологическом анамнезе были самопроизвольный полный выкидыш на 3–4 неделе и замершая беременность на сроке 4–5 недель. В основном акушерско-гинекологический анамнез был не отягощен. Две беременности были с двойней, остальные с единственным плодом. У одной пациентки выкидыш полный совершенный, остальные беременности удалось сохранить. Сопутствующие заболевания были в стадии ремиссии и не требовали дополнительного лечения.

В крови небеременных женщин выявлено 11,3–16,0 мкмоль/л цинка, в крови абортированных женщин – 11,3 – 16,8 мкмоль/л. Уровень цинка в крови женщин с риском невынашивания статистически не отличался от контрольных групп и сопоставление всего массива полученных данных не позволяет сделать вывод о влиянии дефицита цинка на угрозу выкидыша. Однако минимальный уровень цинка обнаружен в крови пациентки с совершенным выкидышем: концентрация в цельной крови находилась на уровне 4–9 мкмоль/л при рекомендуемой для нормального течения

беременности норме 10,7–22,9 мкмоль/л. Минимальные концентрации цинка выявлены у пациенток с патологией мочевыводящей системы. Возникновение микроэлементозов описано при пиелонефрите беременных, причем даже в большей степени, чем при его хронической форме [1] выявлен выраженный дисбаланс цинка, наиболее остро проявляющийся. Снижается уровень цинка при герпес-вирусной инфекции [9], при железодефицитной анемии, при беременности на фоне хронического бронхита и острой респираторной вирусной инфекции [4].

Принимая во внимание особую роль цинка на начальной стадии гестоза и возможность диагностики угрозы невынашивания по уровню ХГ, нами проведено дополнительное исследование группы женщин с диагнозом угрожающий выкидыш на ранних сроках. При поступлении в стационар выявленные концентрации цинка в цельной крови находились в пределах 7,1–22,4 мкмоль/л. Биохимические исследования показали заниженный уровень хорионического гонадотропина (менее 26000 МЕ/л). Полученные данные объединены в корреляционную зависимость, отражающую концентрационные соотношения цинк-ХГ (рисунок 1) в крови женщин в условиях угрожающего развития беременности первого триместра.

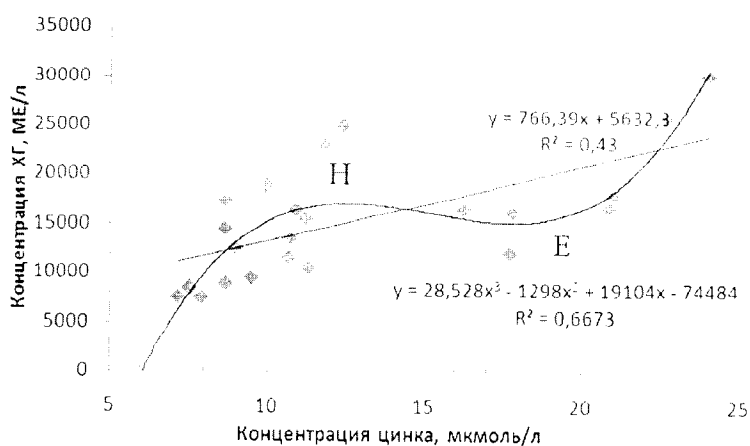


Рисунок 1. Зависимость уровня хорионического гонадотропина от концентрации цинка в цельной крови

Зависимость $C_{ХГ}$ (C_{Zn}) имеет нелинейный характер, что подтверждает сложность взаимной регуляции уровня хорионического

гонадотропина и цинка в организме. Однако сам факт формирования единой корреляционной зависимости выявляет трансформационную логику отраженных в ней механизмов взаимодействия. Функциональные точки экстремумов показывают оптимальные концентрационные соотношения для осуществления данных механизмов. Отметим, что первый экстремум (Н) попадает в зону минимально допустимых значений ХГ для физиологической беременности ($C_{ХГ} = 20000-26000$ МЕ/л) и нижней границы референтного диапазона концентрации цинка при беременности ($C_{Zn} = 13$ мкмоль/л) [9]. Экстремум Е отражает условия, при которых физиологические значения концентраций цинка соответствуют норме, а значения уровня ХГ ниже принятых границ для нормального вынашивания плода. Таким образом, динамика характера взаимодействия металла и ХГ подтверждает лабильность и трансформируемость механизмов их взаимодействия.

Точка пересечения функциональной зависимости с осью ОХ (рисунок 1) показывает ту минимальную концентрацию цинка, при которой ХГ в крови практически не выявлен, то есть наступление беременности при уровне цинка менее 6–7 мкмоль/л невозможно.

Зависимость $C_{ХГ}$ (C_{Zn}) получена методом аппроксимации и отображается полиномом третьей степени:

$$C_{ХГ} = 28,5 C_{Zn}^3 - 1298 C_{Zn}^2 + 19104 C_{Zn} - 74484 \quad (1),$$

где: C_{Zn} – концентрация цинка в крови, мкмоль/л;

$C_{ХГ}$ – концентрация ХГ в крови, МЕ/л.

Первый коэффициент (28,5) показывает степень кривизны вблизи первого максимума (Н) (рисунок 1), то есть характеризует динамику взаимосвязи содержания цинка с уровнем ХГ в диапазоне концентраций цинка менее 13 мкмоль/л. Второй множитель (-1298) описывает отрицательную корреляцию изучаемых веществ в диапазоне содержания металла 13–19 мкмоль/л с точкой минимума Е. Исходя из построенной нами функциональной зависимости $C_{ХГ}$ (C_{Zn}) в окружении точки Е прогнозируется снижение накопления хорионического гонадотропина в крови и/или быстрый распад образованного ранее гормона. Третий коэффициент (19104) отображает угол наклона линейного тренда экспериментальной кривой и соответствует общей константе равновесия взаимодействия Zn с ХГ, что указывает на равновесный характер процесса и вероятность участия цинка в синтезе хорионического гормона и стабилизации его активной формы. Постоянная (-74484) определяет смещение кривой

от нулевой точки по оси абсцисс, то есть ту минимальную концентрацию Zn, при которой концентрация ХГ становится отличной от нуля.

Для дальнейшего анализа массив экспериментальных точек делим на две группы по критерию содержания микроэлемента в образцах: подгруппа 2а – дефицит цинка, 2б – физиологический уровень цинка (рисунок 2). Функция, соответствующая дефицитному состоянию цинка (рисунок 2а), отражает линейность характера концентрационной зависимости $S_{ХГ}(C_{Zn})$. Увеличение содержания цинка соответствует росту содержания ХГ, что проходит достаточно равномерно на участке до первого экстремума (Н) и отражает стабильность механизма их взаимодействия.

На рисунке 2а показаны концентрационные границы содержания цинка (ниже уровня 11–13 мкмоль/л), при которых протекание беременности сопровождается патологическими процессами. По кривой $S_{ХГ}(C_{Zn})$ можно судить, что недостаток цинка негативно влияет на общий уровень хорионического гонадотропина. Возможность резкого роста уровня хорионического гонадотропина при повышении содержания цинка в сравнительно небольшом концентрационном диапазоне показано на кривой 2а (рисунок 2). С другой стороны, определимы значения содержания ХГ и цинка требующие коррекции для предотвращения угрозы выкидыша.

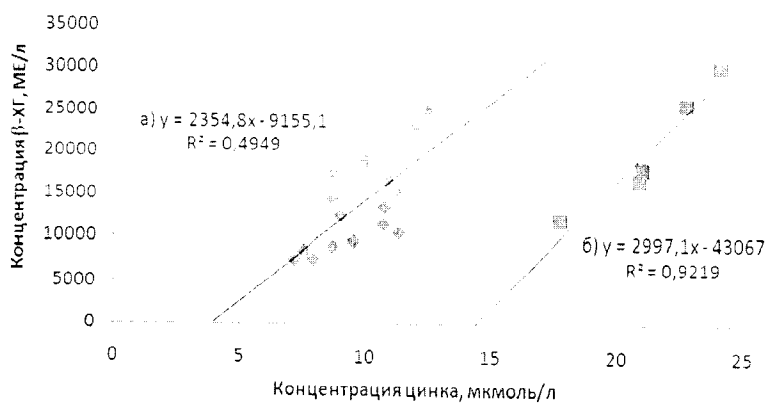


Рисунок 2. Зависимость уровня ХГ от концентрации цинка:
а) при дефиците, б) в норме

Уравнение зависимости 2а имеет линейный характер (2):

$$C_{ХГ} = 2354,8C_{Zn} - 9155,1 \quad (2)$$

где: C_{Zn} – концентрация цинка в крови, мкмоль/л;

$C_{ХГ}$ – концентрация ХГ в крови, МЕ/л.

Коэффициент (2354,8) отображает угол наклона линейного участка, является постоянной величиной, представляет собой константу равновесия, характеризующую данный процесс взаимодействия Zn с ХГ в диапазоне его дефицитного состояния (рисунок 2а), позволяющую количественно описать участие микроэлемента в регуляции гормона в организме беременной женщины с угрозой невынашивания в первом триместре.

Уравнение (2) позволяет рассчитать рекомендуемые значения цинка, необходимые для достаточно быстрой нормализации уровня ХГ с ростом концентрации элемента. Постоянная в уравнении показывает минимально необходимое для образования ХГ количество цинка при их взаимодействии по данному механизму.

Подгруппа 2б (рисунок 2б), так же аппроксимируется как линейная функция, определяющая второй концентрационный барьер цинка (17–19 мкмоль/л), преодоление которого приводит к формированию оптимальных уровней цинк-ХГ. Ход кривой говорит об измененном механизме их взаимодействия. Динамика трансформационных изменений механизма взаимодействия цинка и ХГ показывает, что в регуляции равновесия процесса концентрации цинка не является единственным лимитирующим фактором.

Функция 2б описывается линейным уравнением

$$C_{ХГ} = 2997,1C_{Zn} - 43067,0 \quad (3)$$

где: C_{Zn} – концентрация цинка в крови, мкмоль/л;

$C_{ХГ}$ – концентрация ХГ в крови, МЕ/л.

Коэффициент (2997,1) численно характеризует стабильность механизма взаимодействия Zn с ХГ, что позволяет при сопоставлении с кривой их дефицитных состояний (рисунок 2а) делать вывод о сравнительной активности этих процессов.

Величина (43067) выявляет минимальную концентрацию цинка необходимую для активации второго механизма. Его возникновение определяется особенностями пространственной структуры, типичной для белковых молекул и, в частности, ХГ. Уровень цинка при этом

соответствует физиологическим значениям для здоровых небеременных женщин.

Результаты исследования уровня цинка в крови женщин с угрозой выкидыша на разных сроках беременности не позволяют сделать однозначный вывод о характере влияния этого фактора на протекание беременности. При этом существует положительная корреляция между содержанием цинка и уровнем ХГ в крови беременных 1-го триместра. Форма полученной графической зависимости указывает на участие цинка в формировании и стабилизации активной формы хорионического гормона. Корреляционная зависимость Zn-ХГ носит нелинейный характер (полином 3-й степени), что подтверждает наличие как минимум двух взаимотрансформирующихся механизмов взаимодействия между данными компонентами.

Показаны минимальные концентрации цинка, при которых возможен достаточный уровень ХГ для сохранения и развития беременности. Содержание цинка в крови в диапазоне ниже 6–7 мкмоль/л ставит под сомнение возможность накопления хорионического гонадотропина в организме.

Относительно низкие значения ХГ при содержании цинка в диапазоне референтных значений и соответственно сохранение угрозы прерывания беременности подтверждает множественность факторов влияющих на эмбриогенез.

Авторы выражают благодарность сотрудникам кафедры акушерства и гинекологии КГМУ за предоставленные лабораторные образцы.

Список литературы:

1. Ганчева Е.В. Показатели минерального обмена в системе мать-плод при пиелонефрите беременных // Здоровье женщины. – 2015. – № 5 (101). С. 88–92.
2. Гжегоцкий М.Р., Суходольская И.В. Влияние меди, цинка, кадмия и свинца на вероятность развития угрозы прерывания беременности у женщин // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2014. – № 1 (31). С. 43–49.
3. ГОСТ Р 51301-99. Продукты пищевые и продовольственное сырье. Инверсионно-вольтамперометрические методы определения содержания токсичных элементов (кадмия, свинца, меди и цинка) – М.: ИПК Издательство стандартов, 1999. – 21 с.
4. Ишутина Н.А. Особенности обмена меди и цинка в периферической крови у беременных при заболеваниях органов дыхания. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2000. – № 7. – С. 97–99.

5. Князева Т.П. Прогностическое значение определения содержания меди и цинка в плазме крови и волосах беременных женщин группы риска по невынашиванию беременности // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 64–66.
6. Пыхтеева Е.Г. Оценка возможности использования интегрального содержания металлотионеинов в эритроцитарной массе при анализе обеспеченности цинком во время беременности // Микроэлементы в медицине – 2013. – Т. 14. № 1. – С. 32–36.
7. Содержание некоторых микроэлементов в сыворотке крови беременных женщин бурятской и русской популяции // Колесникова Л.И., Даренская М.А., Лабыгина А.В., Власов Б.Я., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А., Черкашина А.Г., Долгих М.И. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 1-1. – С. 77.
8. Сухарев А.Е., Булах Н.А., Ахушкова Л.М. Плацентарная щелочная фосфатаза – маркер эмбриональных и малигнизированных тканей // Успехи современного естествознания – 2011. – № 4. – С. 41–46.
9. Щендягина Л.А., Легонькова Т.И., Лаврова А.Е. Антропометрические показатели у детей в зависимости от обеспеченности цинком // Российский педиатрический журнал – 2005. – № 6. – С. 40–44.
10. Pathak P., Kapil U. Role of trace elements zinc, copper, magnesium during pregnancy and its outcome. *Indian J Pediatr* 2009; 13: 71: 1003–1005.