

УДК:618.3-008.6-008.9

## ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА КОЛЛАГЕНА I ТИПА В КРОВИ ЖЕНЩИН ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

<sup>1</sup>Шестопалов А.В., <sup>1</sup>Шульга А.С., <sup>2</sup>Александрова А.А., <sup>1</sup>Ставиский И.М.,  
<sup>1</sup>Рымашевский А.Н., <sup>2</sup>Шкурят Т.П.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: contrarius@yandex.ru;

<sup>2</sup>НИИ Биологии ЮФУ, Ростов-на-Дону

Целью данного исследования стало изучение метаболизма коллагена I типа соединительной ткани в динамике физиологической беременности с нормосомией и макросомией плода, а также при осложнениях – истинной угрозе прерывания беременности и гестозе. Биохимические маркеры метаболизма коллагена I типа измерялись в материнской крови во втором ( $n = 20$ , 16–26 недель гестации) и третьем ( $n = 19$ , 38–40 недель гестации) триместрах физиологически протекающей беременности, в группах с макросомией плода ( $n = 10$ ), гестозом ( $n = 14$ ) в третьем триместре и истинной угрозой прерывания беременности ( $n = 18$ ) во втором триместре. Группу сравнения составили здоровые небеременные женщины ( $n = 10$ ). В качестве биохимического маркера синтеза коллагена был использован С-терминальный пропептид проколлагена I типа (CICP), а сывороточный карбокситерминальный телопептид коллагена I типа (Crosslaps) – в качестве маркера деградации коллагена. Уровни Crosslaps значительно возросли в третьем триместре физиологической беременности. В противоположность этому, значение CICP снижалось во втором и увеличивалось лишь в третьем триместре физиологической беременности. При макросомии плода отмечалась активация процессов синтеза коллагена, что выражалось в увеличении уровня CICP, при этом концентрация Crosslaps статистически значимо не изменялась. В организме женщин с истинной угрозой прерывания беременности, при отсутствии достоверных изменений CICP, определялась более низкая концентрация Crosslaps, что может свидетельствовать о снижении процессов катаболизма коллагена. Гестоз беременных сопровождался усилением метаболизма коллагена I типа соединительной ткани в целом с нарастанием концентраций и CICP, и Crosslaps.

**Ключевые слова:** беременность, макросомия, гестоз, истинная угроза прерывания беременности, коллаген I типа, карбокситерминальный телопептид коллагена I типа (Crosslaps), С-терминальный пропептид проколлагена I типа (CICP)

## METABOLISM INDICATORS OF COLLAGEN TYPE I IN THE BLOOD OF WOMEN WITH DIFFERENT VARIANTS OF PREGNANCY

<sup>1</sup>Shestopalov A.V., <sup>1</sup>Shulga A.S., <sup>2</sup>Aleksandrova A.A., <sup>1</sup>Staviskiy I.M.,  
<sup>1</sup>Rymashevskiy A.N., <sup>2</sup>Shkurat T.P.

<sup>1</sup>The Rostov State Medical University, Rostov-on-the Don, e-mail: contrarius@yandex.ru;

<sup>2</sup>Research Institute for Biology of Southern Federal University, Rostov-on-the Don

The aim of this study was to investigate the effect of physiological pregnancy with normosomia and macrosomia of fetus and pregnancy complicated with gestosis and true threat of pregnancy termination on biochemical markers of collagen I type turnover. Biochemical markers of collagen I type turnover were measured in maternal blood at the second ( $n = 20$ ) and the third ( $n = 19$ ) trimesters of physiological pregnancy (the second trimester: 16–26, the third trimester: 38–40 weeks of gestation) and in group of healthy non pregnant women ( $n = 10$ ). Groups of complicated pregnancy were: with macrosomia ( $n = 10$ ), gestosis ( $n = 14$ ) and threatened abortion ( $n = 18$ ). Serum a crosslinked peptide of the carboxyterminal telopeptide of type I collagen (Crosslaps) was used as marker of collagen catabolism. The C-terminal propeptides of type I procollagen (CICP) was used as biochemical marker of collagen synthesis. Crosslaps was significantly increased to the third trimester of physiological pregnancy. In contrast, value of the CICP decreased in the second and increased only in the third trimester of physiological pregnancy. Macrosomia of fetus is associated with the activation of collagen synthesis, which was reflected in the increase of CICP level, with a concentration Crosslaps significantly did not change. In the blood of women with threatened abortion, in the absence of CICP changes, were registered lower concentration of Crosslaps, which may indicate the reducing of collagen catabolism. Gestosis pregnant has been accompanied by increasing collagen metabolism of connective tissue in general, with the elevate of concentrations and CICP and Crosslaps.

**Keywords:** pregnancy, macrosomia, gestosis, threatened abortion, collagen I type, carboxyterminal telopeptide of type I collagen (Crosslaps), C-terminal propeptides of type I procollagen (CICP)

Дифференцировка адипоцитов, фибробластов и остеобластов проходит через стадию единой клетки-предшественницы – мезенхимальной стволовой клетки [2]. Установлено, что гормональная активность адипоцитов при беременности возрастает, что выражается в изменении концентраций адипокинов в материнской крови [1]. Наряду с тем, можно предположить, что при беременности определенным образом из-

меняется функция и двух других ростков мезенхимальной стволовой клетки – фибробластов и остеобластов, продуцирующих коллаген. Относительно мало исследователей данных опубликовано о метаболизме коллагена, основного белка межклеточного матрикса, как при физиологическом, так и при осложненных вариантах беременности. Коллаген I типа является фибриллярным белком, широко представленным во

всех соединительнотканых структурах, но наиболее богата им костная ткань, где коллаген I типа составляет более 90% органического матрикса. Большинство других образующих фибриллы коллагенов имеют более ограниченное распространение.

Известно, что минерализация скелета плода и продолжение процессов роста ребенка после рождения требуют соответствующих адаптационных механизмов в кальциевом обмене организма матери во время беременности. Так, за весь срок беременности к развивающемуся организму плода переносится через плацентарный барьер около 30 г кальция [12]. Кальциевый гомеостаз в материнском организме в этих условиях поддерживается путем увеличения поступления данного микроэлемента с пищей, нарастания его абсорбции в кишечнике и снижения экскреции с мочой, а также в результате усиливающейся костной резорбции и потери костной массы в материнском организме, что и сопровождается деградацией коллагена I типа. Отдельные исследования указывают на снижение минеральной плотности костной ткани (BMD) у женщин на 5% к моменту разрешения [9]. Это может свидетельствовать о том, что на протяжении беременности кальций мобилизуется из материнского скелета. Разработанные информативные биохимические маркеры делают возможной оценку метаболизма коллагена в организме беременной. Это карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа (CICP), отражающий процессы синтеза, и карбокситерминальный телопептид коллагена I типа (Crosslaps®), являющийся показателем катаболизма коллагена I типа.

**Целью исследования** послужило определение содержания в материнской крови показателей метаболизма коллагена I типа (CICP, Crosslaps) в динамике физиологиче-

ской беременности с нормосомией и макросомией плода, а также при гестозе и истинной угрозе прерывания беременности.

### Материалы и методы исследования

В группу с гестозом вошли 14 женщин со сроком 38–40 недель гестации. Диагностировали гестоз на основании протеинурии и повышения артериального давления после 20 нед. гестации более 140/90 мм рт. ст. Была сформирована группа беременных третьего триместра (38–40 нед. гестации) с макросомией плода ( $n = 10$ ). Критериями макросомии плода считалась масса плода при рождении более 4000 г. Также была отобрана группа из 18 женщин, у которых был верифицирован диагноз истинной угрозы прерывания беременности в сроке 16–26 недель гестации и проведена хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН). Контрольные группы включали: 10 здоровых небеременных женщин, забор крови от которых производился в лютеиновую фазу цикла, беременных с физиологическим течением второго ( $n = 20$ , 16–26 недель гестации) и третьего ( $n = 19$ , 38–40 недель гестации) триместров.

Женщины всех исследуемых групп были сопоставимы по росту и возрасту.

Пациентки информированы о деталях проводимого исследования и подписали согласие на участие в научной работе.

Уровни всех исследуемых продуктов метаболизма коллагена I типа определяли в крови беременных с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с применением пакета программ Statistica 6,1 и Excel 2007. Значимость различий с учетом нормальности распределения в выборках определялась с помощью t-критерия Стьюдента ( $p < 0,05$ ).

### Результаты исследования и их обсуждение

Уровень телопептида коллагена I типа, показателя деградации коллагена, во втором триместре не отличался от значений для небеременных (табл. 1). К концу третьего триместра определялось нарастание Crosslaps на 33,93% ( $p = 0,006$ ) по сравнению с показателями второго триместра.

Таблица 1

Динамика показателей метаболизма коллагена I типа в динамике физиологической беременности

	Небеременные ( $M \pm m$ )	Беременность 16–26 нед. ( $M \pm m$ )	$p^*$	Беременность 38–40 нед. ( $M \pm m$ )	$p^{**}$	$p^{***}$
Рост матери, см	166,34 ± 1,05	167,32 ± 0,87	0,495	164,03 ± 1,02	0,151	0,623
CrossLaps, нг/мл	0,36 ± 0,05	0,37 ± 0,02	0,965	0,56 ± 0,06	0,049	0,004
CICP, нг/мл	93,04 ± 10,1	59,97 ± 3,91	< 0,001	117,45 ± 5,36	0,027	< 0,001

#### Примечания:

$p^*$  – статистическая значимость различий исследуемых показателей в крови небеременных и женщин во втором триместре;

$p^{**}$  – статистическая значимость различий исследуемых показателей в крови небеременных и женщин в третьем триместре;

$p^{***}$  – статистическая значимость различий исследуемых показателей в крови женщин второго и третьего триместров.

На этом фоне отмечалось снижение во втором триместре маркера синтеза коллагена, карбокситерминального пропептида проколлагена I типа, на 35,54% ( $p < 0,001$ ) по сравнению со значениями, характерными для небеременных. В третьем триместре уровень СІСР оказался повышенным в 2 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с показателями второго триместра.

При беременности крупным плодом уровень пропептида проколлагена I типа

(СІСР) в материнской крови возрастал на 29,75% ( $p < 0,001$ ) (табл. 2). На этом фоне концентрация Crosslaps статистически значимо не изменялась. Масса новорожденных при макросомии плода на 21,08% ( $p < 0,001$ ) превышала массу детей из группы сравнения, не имея при этом корреляции ни с одним из маркеров метаболизма коллагена ни в группе с макросомией, ни в контрольной группе.

**Таблица 2**

Показатели метаболизма коллагена I типа в материнской крови в третьем триместре физиологической беременности с нормосомией и макросомией плода

	Нормосомия ( $M \pm m$ )	Макросомия ( $M \pm m$ )	$p$
Рост матери, см	164,41 ± 0,77	165,89 ± 2,65	0,51
CrossLaps, нг/мл	0,56 ± 0,06	0,66 ± 0,13	0,31
СІСР, нг/мл	117,45 ± 5,36	167,19 ± 8,55	< 0,001
Масса новорожденного, г	3330,61 ± 52,55	4220 ± 46,07	< 0,001

В крови женщин, страдающих гестозом, достоверно повышался СІСР на 28,69% ( $p = 0,005$ ) (табл. 3). Уровень Crosslaps также статистически значимо увеличивался на 13,15% ( $p = 0,046$ ) в группе с гестозом.

Масса детей, рожденных от матерей с гестозом, была достоверно ниже на 10,93% ( $p = 0,01$ ), чем от здоровых беременных. При этом мы не нашли никакой корреляционной

связи между массой новорожденных и маркерами метаболизма коллагена матери ни при физиологической беременности, ни при гестозе.

При истинной угрозе прерывания беременности во втором триместре статистически значимо снижался уровень Crosslaps на 27,03% ( $p = 0,01$ ) (табл. 4). Показатель синтеза коллагена, СІСР, на этом фоне достоверно не различался.

**Таблица 3**

Показатели метаболизма коллагена I типа в материнской сыворотке в третьем триместре при физиологической и осложненной гестозом беременности

	Физиологическая беременность ( $M \pm m$ )	Гестоз ( $M \pm m$ )	$p$
Рост матери, см	164,41 ± 0,77	164,11 ± 1,52	0,86
CrossLaps, нг/мл	0,56 ± 0,06	0,66 ± 0,08	0,046
СІСР, нг/мл	117,45 ± 5,36	156,51 ± 16,26	0,006
Масса новорожденного, г	3330,61 ± 52,55	2966,67 ± 158,99	0,01

**Таблица 4**

Показатели метаболизма коллагена I типа в материнской сыворотке во втором триместре при беременности физиологической и осложненной истинной угрозой прерывания беременности

	Беременность физиологическая ( $M \pm m$ )	Истинная угроза прерывания беременности 16–26 нед. ( $M \pm m$ )	$p$
Рост матери, см	167,32 ± 0,87	165,25 ± 1,19	0,65
CrossLaps, нг/мл	0,37 ± 0,02	0,27 ± 0,03	0,01
СІСР, нг/мл	59,97 ± 3,91	58,19 ± 2,65	0,72

Результаты нашего исследования показывают, что во втором триместре физиологической беременности существует диссоциация процессов синтеза и деградации коллагена с доминированием последних. Вероятно, что в этот период в костной ткани матери, которая более других тканей богата коллагеном I типа, имеет место превалирующая активация остеокластов, в отсутствие

при этом на соответствующем уровне стимуляции остеобластов. Это значительное разобщение процессов резорбции и формирования костной ткани, по всей видимости, требуется для адекватного снабжения кальцием плода, а также поддержания материнского кальциевого гомеостаза. Очевидно, что абсорбция кальция, поступающего в организм беременной с пищей, не может

в полной мере компенсировать потребности плода в данном микроэлементе [9]. В этой ситуации более доступным путем поддержания необходимого уровня кальция в крови является деминерализация материнского скелета.

Возможно предположить, что наблюдаемые нами изменения метаболизма коллагена являются следствием гормональных перестроек, имеющих место в организме женщины при физиологической беременности. Так, установлено, что пролактин оказывает прямой ингибирующий эффект на функционирование остеобластов [4], продуцирующих коллаген I типа. В противоположность этому, хорионический гонадотропин стимулирует синтез коллагена остеобластами, пропорционально возрастающим концентрациям эстрадиола, но не изменяет в крови уровни маркеров катаболизма коллагена [8].

Активное влияние на фибриллогенез и процессы формации костной ткани оказывают и женские половые гормоны. Эстрадиол регулирует метаболизм костной ткани посредством двух механизмов – усиления абсорбции кальция в кишечнике и путем ингибирования остеокластогенеза [10]. Следуя клиническим наблюдениям, женщины в период менопаузы и аменореи, в сравнении с фертильным возрастом, имеют более низкие концентрации эстрадиола и костной минеральной плотности [15]. Наряду с этим, снижение продукции эстрогенов яичниками приводит к увеличению уровней цитокинов, активизирующих костную резорбцию и катаболизм коллагена I типа – интерлейкина-1, фактора некроза опухоли- $\alpha$  и простагландин-Е класса [3]. В свою очередь, действие прогестерона приводит к увеличению числа остеобластов, способствуя их дифференцировке и созреванию [14].

Следуя вышеприведенным данным, можно считать, что гормональные изменения в организме женщины при беременности оказывают значительное влияние на метаболизм коллагена. Из рассмотренных «гормонов беременности» только пролактин приводит к супрессии остеобластов, остальные – ХГЧ, прогестерон и эстрогены – различными путями способствуют синтезу коллагена и остеогенезу. Остается тогда неясным вопрос о механизмах снижения продукции коллагена и образования костной ткани во втором триместре, наблюдаемом в нашем исследовании, на фоне преобладающего действия гормонов-стимуляторов синтеза коллагена.

Нельзя исключить влияние на концентрацию маркеров метаболизма коллагена в материнской крови при беременности эффектов гемодилюции, роста скорости

гломерулярной фильтрации и почечного клиренса, вклада продуктов метаболизма соединительной ткани плода и обмена коллагена в плаценте при беременности [11].

Данные, полученные в нашей работе, согласуются с результатами других исследователей, показавшими двухфазный характер процессов остеогенеза, сопровождающийся снижением уровней маркеров остеосинтеза во втором триместре и увеличением этих показателей в третьем триместре физиологической беременности [16].

В третьем триместре физиологической беременности нами регистрируется значительное усиление процессов деградации коллагена. Известно, что примерно 80% от общего количества кальция за весь срок беременности поступает в фетальные ткани именно в третьем триместре, когда скелет плода активно минерализуется [12]. Такое возрастание потребности костной системы плода в минеральных компонентах и приводит к активации процессов резорбции костной системы матери в этот срок беременности.

Плод крупных размеров вероятно имеет более выраженные потребности в кальции для минерализации скелета, что логично предположить, должно сопровождаться увеличением резорбции костной ткани беременной с высвобождением при этом необходимых количеств кальция. Однако, согласно нашим результатам, в крови женщин при макросомии плода не отмечается статистически значимых изменений показателя резорбции, Crosslaps. При этом интересно отметить увеличение СІСР, что может свидетельствовать об усилении процессов остеогенеза в материнском организме. Возможно, это объясняется тем соображением, что забор крови беременных и анализ исследуемых показателей производился в конце третьего триместра, к моменту, когда активная фаза минерализации костной системы плода уже завершена. Поэтому выявленное нарастание СІСР свидетельствует о репаративном ресинтезе костной ткани матери. Причем, как видно, в случае с беременностью крупным плодом восстановительные процессы более выражены, чем при нормосомии, в связи с большей интенсивностью снабжения скелета плода кальцием в течение беременности. С другой стороны, нельзя исключить и фетальное происхождение метаболитов проколлагена в материнской крови, что может свидетельствовать об интенсивном формировании соединительной ткани в организме плода в процессе внутриутробного роста и созревания.

При исследовании беременных с гестозом мы отталкивались от следующих по-

зий. Учитывая результаты исследований, показавших, что при гестозе определяются низкий сывороточный уровень ионизованного кальция [19], гипокальциурия [7] и сниженные концентрации паратгормона [6], нами была выдвинута гипотеза о том, что при гестозе наблюдается снижение интенсивности метаболизма коллагена в костной ткани матери. К тому же вероятно, что потребности организма плода в кальции при данном осложнении менее выражены, чем при физиологическом течении. Объясняется это часто выявляемой внутриутробной задержкой роста плода при гестозе [18]. Однако мы установили при гестозе активацию метаболизма коллагена I типа по сравнению с физиологической беременностью, о чем свидетельствует нарастание концентрации и Crosslaps, и СІСР. Вполне возможно, что усиление деградации коллагена в соединительных тканях женщины на фоне рассматриваемого осложнения беременности возникает вследствие вторичной активации остеокластов циркулирующими факторами, образующимися при развитии гестоза. Действительно, преэклампсия связана с генерализованной эндотелиальной дисфункцией [5], увеличением показателей оксидативного стресса, повышенным уровнем провоспалительных цитокинов и связывающего инсулиноподобный фактор роста – 1 белка (ИФРСР-1) [17].

Активные формы кислорода, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  стимулируют активность остеокластов, приводя к резорбции костной ткани и деградации коллагена [13].

Рассмотренные факторы, действуя в отдельности или вместе, могут быть ответственны за наблюдаемые изменения. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы изучить роль этих факторов в изменении метаболизма костной ткани при гестозе.

При истинной угрозе прерывания беременности, согласно данным исследования, в материнской крови определяется снижение показателя катаболизма коллагена, Crosslaps. Это может указывать на наличие определенных мутаций в системе деградации коллагена, что, вероятно, способствует патологической реорганизации фибрилл в волокнах и нарушению функционирования преимущественно фиброзных, по своему составу, органов, в частности шейки матки, с развитием ее несостоятельности при беременности.

Исследования выполнены в рамках госконтракта № 02.740.11.05.01. ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг»

и тематического плана НИИ биологии ЮФУ на 2010–2011 годы.

### Заключение

Таким образом, физиологическая беременность сопровождается усилением метаболизма коллагена с предшествованием резорбции костной ткани процессам остеогенеза. Изменения, происходящие в организме женщины во втором триместре свидетельствуют о разобщении синтеза и деградации коллагена в материнском скелете. При этом третий триместр характеризуется, по всей видимости, достижением баланса в метаболизме костной ткани, а при гестозе в этот срок отмечается усиление как процессов резорбции, так и синтеза костной ткани в сравнении с физиологической беременностью.

### Список литературы

1. Уровень гормонов метаболического баланса в сыворотке крови беременных женщин / А.В. Шестопалов, Е.В. Бутенко, А.А. Александрова, Л.В. Гутникова, А.Е. Самсонов, О.В. Келлер, О.В. Трофименко, А.С. Шульга, А.Н. Рымашевский, Т.П. Шкураг // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX. – № 2. – С. 68–72.
2. Bianco P., Robey P.G., Simmons P.J. Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts, and assays // Cell Stem Cell. – 2008. – Vol. 10, №4. – P. 313–319.
3. Charatcharoenwithaya N. Effect of blockade of TNF- $\alpha$  and interleukin-1 action on bone resorption in early postmenopausal women / S. Khosla, E.J. Atkinson, L.K. McCready, B.L. Riggs // J Bone Miner Res. – 2007. – Vol. 22, №5. – P. 724–729.
4. Coss D. Effects of prolactin on osteoblast alkaline phosphatase and bone formation in the developing rat / L. Yang, C.B. Kuo, X. Xu, R.A. Luben, A.M. Walker // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2000. – Vol. 279, № 6. – P. 1216–1225.
5. Cudihy D., Lee R.V. The pathophysiology of pre-eclampsia: Current clinical concepts. // Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2009. – Vol. 29, № 7. – P. 576–582.
6. Hypocalciuria of pre-eclampsia is independent of parathyroid hormone level / Y. Frenkel, G. Barkai, S. Mashiach, E. Dolev, R. Zimlichman, M. Weiss // Obstet Gynecol. – 1991. – Vol. 77. – P. 689–691.
7. Decreased fractional urinary calcium excretion and serum 1,25-dihydroxyvitamin D and IGF-I levels in preeclampsia / A. Halhali, L. Diaz, E. Avila, A.C. Ariza, M. Garabédian, F. Larrea // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2007. – Vol. 103. – P. 803–806.
8. Recombinant human chorionic gonadotropin but not dihydrotestosterone alone stimulates osteoblastic collagen synthesis in older men with partial age-related androgen deficiency / C. Meier, P.Y. Liu, L.P. Ly, J. de Winter-Modzelewski, M. Jimenez, D.J. Handelsman, M.J. Seibel // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2004. – Vol. 89, №. 6. – P. 3033–3041.
9. Changes in bone mineral density and body composition during pregnancy and postpartum. A controlled cohort study / U.K. Møller, S. Streyrn við, L. Mosekilde, L. Rejnmark // Osteoporosis International. – 2011 DOI: 10.1007/s00198-011-1654-6.
10. Estrogens Modulate RANKL-RANK/Osteoprotegerin mediated interleukin-6 effect on thyrotoxicosis-related bone turnover in mice / J. Mysliwiec, R. Zbuck, A. Nikolajuk, P. Mysliwiec, K. Kaminski, Z. Bondyra, J. Dadan, M. Gorska, M.M. Winnicka // Horm Metab Res. – 2011. – Vol. 43. – P. 236–240.

11. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover / K.E. Naylor, P. Iqbal, C. Fledelius, R.B. Fraser, R. Eastell // *J Bone Miner Res.* – 2000. – Vol. 15. – P. 129–137.
12. Olausson H., Laskey M.A., Goldberg G.R. Changes in bone mineral status and bone size during pregnancy and the influences of body weight and calcium intake // *Am J Clin Nutr.* – 2008. – Vol. 88. – P. 1032–1039.
13. Schett G. Effects of inflammatory and anti-inflammatory cytokines on the bone // *European Journal of Clinical Investigation.* – 2011. – Vol. 41, № 12. – P. 1361–1366.
14. Progesterone enhances differentiation of primary human osteoblasts in long-term cultures. The influence of concentration and cyclicity of progesterone on proliferation and differentiation of human osteoblasts in vitro / M. Schmidmayr, U. Magdolen, J. Tübel, M. Kiechle, R. Burgkart, Seifert-Klauss. // *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* – 2008. – Vol. 68, № 7. – P. 722–728.
15. Stevensone J.C. A woman's journey through the reproductive, transitional and postmenopausal periods of life: Impact on cardiovascular and musculo-skeletal risk and the role of estrogen replacement // *Maturitas.* – 2011. – Vol. 70, №2. – P. 197–205.
16. Bone turnover during pregnancy / H. Styczyńska, G. Odrowąż-Sypniewska, K. Lis, I. Sobańska, A. Pater, J. Pollak, A. Mańkowska // *Medical and Biological Sciences.* – 2008. – Vol. 22, №4. – P. 43–47.
17. Changes in circulating level of IGF-I and IGF-binding protein-1 from the first to second trimester as predictors of preeclampsia / L.J. Vatten, T.I. Nilsen, A. Juul, S. Jeansson, P.A. Jenum, A. Eskild // *Eur J Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158. – P. 101–105.
18. Weiler J., Tong S., Palmer K.R. Is fetal growth restriction associated with a more severe maternal phenotype in the setting of early onset pre-eclampsia? A retrospective study // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 10:e26937.
19. Ionized calcium levels in umbilical cord blood of women with preeclampsia and normotensive pregnancies / K. Yusuf, M. Kamaluddeen, S.U. Hasan, E. Al-Awad, R.A. Finch, A.R. Akierman // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25, № 2. – P. 203–205.
8. Meier C. *Recombinant human chorionic gonadotropin but not dihydrotestosterone alone stimulates osteoblastic collagen synthesis in older men with partial age-related androgen deficiency* / Liu P.Y., Ly L.P., de Winter-Modzelewski J., Jimenez M., Handelsman D.J., Seibel M.J. – *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004. V. 89, № 6. P. 3033–3041.
9. Møller U.K. *Changes in bone mineral density and body composition during pregnancy and postpartum. A controlled cohort study.* / Streym S. við, Mosekilde L., Rejnmark L. – *Osteoporosis International*, 2011 DOI: 10.1007/s00198-011-1654-6.
10. Mysliwiec J. *Estrogens Modulate RANKL-RANK/Osteoprotegerin mediated interleukin-6 effect on thyrotoxicosis-related bone turnover in mice* / Mysliwiec J. Zbucki R., Nikolajuk A., Mysliwiec P., Kaminski K., Bondyra Z., Dadan J., Gorska M., Winnicka M.M. *Horm Metab Res.* 2011. V.43. P. 236–240.
11. Naylor KE, *The effect of pregnancy on bone density and bone turnover* / Iqbal P., Fledelius C., Fraser R.B., Eastell R. – *J Bone Miner Res.* 2000. V. 15. P. 129–137.
12. Olausson H., Laskey M.A., Goldberg G.R. *Changes in bone mineral status and bone size during pregnancy and the influences of body weight and calcium intake* – *Am J Clin Nutr* – 2008. V. 88. P. 1032–1039.
13. Schett G. *Effects of inflammatory and anti-inflammatory cytokines on the bone.* // *European Journal of Clinical Investigation.* 2011. V. 41, № 12. P. 1361–1366.
14. Schmidmayr M. *Progesterone enhances differentiation of primary human osteoblasts in long-term cultures. The influence of concentration and cyclicity of progesterone on proliferation and differentiation of human osteoblasts in vitro* / Magdolen U., Tübel J., Kiechle M., Burgkart R., Seifert-Klauss – *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* 2008. V. 68, № 7. P. 722–728.
15. Stevensone J.C. *A woman's journey through the reproductive, transitional and postmenopausal periods of life: Impact on cardiovascular and musculo-skeletal risk and the role of estrogen replacement* – *Maturitas.* 2011. V. 70, №2. P. 197–205.
16. Styczyńska H. *Bone turnover during pregnancy* / Odrowąż-Sypniewska G., Lis K., Sobańska I., Pater A., Pollak J., Mańkowska A. – *Medical and Biological Sciences.* 2008. V. 22, №4. P. 43–47.
17. Vatten L.J. *Changes in circulating level of IGF-I and IGF-binding protein-1 from the first to second trimester as predictors of preeclampsia* / Nilsen T.I., Juul A., Jeansson S., Jenum P.A., Eskild A. – *Eur J Endocrinol.* 2008. V. 158. P. 101–105.
18. Weiler J., Tong S., Palmer K.R. *Is fetal growth restriction associated with a more severe maternal phenotype in the setting of early onset pre-eclampsia? A retrospective study* – *PLoS One.* 2011. V.10:e26937.
19. Yusuf K. *Ionized calcium levels in umbilical cord blood of women with preeclampsia and normotensive pregnancies* / Kamaluddeen M., Hasan S.U., Al-Awad E., Finch R.A., Akierman A.R. – *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012. V.25, № 2. P. 203–205.

## References

1. Shestopalov A.V. *Uroven' gormonov metabolicheskogo balansa v syvorotke krvi beremennyh zhenwin* / A.V. Shestopalov, E.V. Butenko, A.A. Aleksandrova, L.V. Gutnikova, A.E. Samsonov, O.V. Keller, O.V. Trofimenko, A.S. Shulga, A.N. Rymashevskij, T.P. Shkurat – *Zhurnal akusherstva i zhen'skih boleznej.* 2011. T. LX. № 2. S. 68–72.
2. Bianco P., Robey P.G., Simmons P.J. *Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts, and assays* – *Cell Stem Cell.* 2008. V.10, N 4. P. 313–319.
3. Charatcharoenwithaya N. *Effect of blockade of TNF- $\alpha$  and interleukin-1 action on bone resorption in early postmenopausal women* / Khosla S., Atkinson E.J., McCready L.K., Riggs B.L. – *J Bone Miner Res.* 2007. V.22, №5. P. 724–729.
4. Coss D. *Effects of prolactin on osteoblast alkaline phosphatase and bone formation in the developing rat* / Yang L., Kuo C.B., Xu X., Luben R.A., Walker A.M. – *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000. V. 279, № 6. P. 1216–1225.
5. Cudihy D., Lee R.V. *The pathophysiology of pre-eclampsia: Current clinical concepts* – *Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2009. V. 29, № 7. P. 576–582.
6. Frenkel Y. *Hypocalciuria of pre-eclampsia is independent of parathyroid hormone level* / Barkai G., Mashiah S., Dolev E., Zimlichman R., Weiss M. – *Obstet Gynecol.* 1991. V. 77. P. 689–691.
7. Halhali A. *Decreased fractional urinary calcium excretion and serum 1,25-dihydroxyvitamin D and IGF-I levels in preeclampsia* / Diaz L., Avila E., Ariza A.C., Garabédian M., Larrea F. – *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2007. V. 103. P. 803–806.

## Рецензенты:

Корниенко И.В., д.б.н., зав. отд. 16 Государственного центра судебно-медицинских и криминалистических экспертиз СКВО, г. Ростов-на-Дону,

Друкер Н.А., д.б.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздравсоцразвития, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 20.01.2012.