

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР  
СМОЛЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

(на правах рукописи)

ВАСИЛЕВСКИЙ Игорь Вениаминович

ТРАНСФЕРРИН, ЦЕРУЛОПЛАЗМИН И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ  
БИОЭЛЕМЕНТЫ (ЖЕЛЕЗО И МЕДЬ) В КРОВИ НОВОРОЖ -  
ДЕННЫХ БЛИЗНЕЦОВ И РОЖЕНИЦ

14.00.09 -- педиатрия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Смоленск, 1974



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР  
СМОЛЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

( на правах рукописи )

ВАСИЛЕВСКИЙ Игорь Вениаминович

ТРАНСФЕРРИН, ЦЕРУЛОПЛАЗМИН И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ  
БИОЭЛЕМЕНТЫ (ЖЕЛЕЗО И МЕДЬ) В КРОВИ НОВОРОЖ-  
ДЕННЫХ БЛИЗНЕЦОВ И РОЖЕНИЦ

14.00.09 - педиатрия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Смоленск, 1974

Работа выполнена на кафедре детских болезней (зав.кафедрой – кандидат медицинских наук, доцент М.И.ЛЕТЕНЧЕНКО) Минского ордена Трудового Красного Знамени государственного медицинского института (ректор – доктор медицинских наук, профессор А.А.КЛЮЧАРЕВ).

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

Доктор медицинских наук, профессор И.Н.УСОВ.

Заслуженный деятель науки БССР, академик АН БССР, доктор медицинских наук, профессор В.А.ЛЕОНОВ

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОПОНЕНТЫ:

1. Заслуженный деятель науки БССР, доктор медицинских наук, профессор А.Т.ПЕТРЯЕВА.
2. Кандидат медицинских наук, доцент Н.М.СТУНЖАС.

Ведущее предприятие – Гродненский государственный медицинский институт.

Автореферат разослан " \_\_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 197 \_\_\_\_ г.

Защита диссертации состоится " \_\_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 197 \_\_\_\_ г. в 15-00 на заседании Ученого Совета Смоленского государственного медицинского института (г.Смоленск, ул.Глинки, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института (г.Смоленск, ул.Крупской, 28).

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ СОВЕТА

доцент – В.Д.ЛОМАЧЕНКОВ



Исследованиями последнего времени в области молекулярной генетики неопровержимо доказано, что синтез любого белка в клетках живого организма закодирован на нитях ДНК, составляющих основу ядерной субстанции клетки (Ф.Крик, 1962; Н.П. Дубинин, 1963; Н.Н.Жуков-Вережников, 1966 и др.). Открытие этого положения позволило с новых позиций подойти к качественному и количественному изучению структурных и специфических белков, включая трансферрин и церулоплазмин, имеющих непосредственное отношение к процессам кроветворения, как веществ, синтез которых генетически детерминирован. Метод изучения близнецов в большой степени позволяет судить о сравнительном влиянии генетических и внешнесредовых факторов на различные процессы жизнедеятельности организма (И.И.Канавев, 1959, 1968; Р.П.Мартынова с соавт., 1970; И.Н.Усов, 1970; Л.О.Бадалян с соавт., 1971; Н.П.Бочков, 1973 и др.). Этот метод все шире применяется при изучении процессов кроветворения и выявления различных нарушений гемопоэза (Л.Б.Ужкевич, 1960; И.А.Кассирский с соавт., 1967; Е.Ф.Давиденкова с соавт., 1973 и др.).

Одним из частых заболеваний в детском возрасте являются алиментарные анемии. У детей первого года жизни такие анемии считаются, прежде всего, железо- и медьдефицитными (Н.С. Кисляк с соавт., 1964; А.Ф.Смышляева, 1965; О.М.Лаго, 1967; М.В.Жилинская, 1967; Г.Ф.Султанова, 1969; Е.Н.Мосягина, 1969 и др.). Большая распространенность данного заболевания, значительно выраженное неблагоприятное воздействие на развивающийся детский организм, являются одним из поводов для всестороннего изучения этого патологического состояния, в частности, более детального выяснения особенностей обмена белков и минеральных веществ, участвующих в процессах кроветворения. М.И.Легенченко (1969), Л.Ю.Навасайтене (1969) параллельно с исследованием уровня железа и меди в сыворотке крови определяли содержание специфических белков, осуществляющих транспортную функцию этих биоэлементов — трансферрина и церулоплазмينا. Указанные авторы, как и ряд других (Ю.А.Ливановский, 1966; Е.И.Грязев, 1968; Л.А.Аполлонов с соавт., 1970;

Д.Х.Джурабекова с соавт., 1970, 1972), выявили определенные колебания в уровне трансферрина и церулоплазмине в крови при анемических состояниях, однако, причины этих колебаний остались нераскрытыми.

Многочисленные данные свидетельствуют о значительной роли трансферрина и церулоплазмине в гемопоэзе, далеко выходящей за рамки транспорта железа и меди в сыворотке крови (А.Ц.Анасахвили, 1968; Л.И.Идельсон, 1968; Г.А.Бабенко, 1970; В.Я.Шустов с соавт., 1973; У.НАТТА с соавт., 1962; Э.Фриден, 1969 и др.). В последних сообщениях гематологов (М.М.Шерба, 1972; Т.С.Истаманова с соавт., 1973; С.И.Рябов с соавт., 1973 и др.) указывается на выраженную взаимосвязь между содержанием трансферрина в крови и количеством гемоглобина, величиной цветного показателя, степенью анемизации. А.И.Чижва (1967, 1968), М.А.Баронина с соавт. (1971), Р.П.Волосянко (1972), П.П.Сигуа с соавт. (1972) установили, что нарушение синтеза церулоплазмине, активность которого изменяется в зависимости от повышения или понижения уровня гемоглобина и числа эритроцитов, существенным образом влияет на гемопоэз и может, наряду с другими факторами, приводить к развитию анемических состояний.

В литературе почти нет работ по генетическому подходу изучения белков и связанных с ними биоэлементов (железа и меди), участвующих в процессах кроветворения. Мы также не встретили данных об особенностях обмена трансферрина и церулоплазмине при многоплодной беременности, хотя, как указывают В.И.Бодякина с соавт. (1955), Н.Г.Синявская (1956), Я.С.Кленицкий (1964), А.И.Дубовик (1965, 1967), Н.Г.Липовецкая (1967) и др., многоплодная беременность значительно отличается от одноплодной как по течению, так и по исходу её.

В связи с этим, задачами проводимого нами исследования было изучение индивидуальных особенностей синтеза трансферрина и церулоплазмине, влияние влияния наследственности и факторов внешней среды на уровень этих специфических белков и связанных с ними биоэлементов в сыворотке крови, изучение особенностей плодоматеринского обмена и выявление па-

тогенетических звеньев отклонений в синтезе трансферрина и церулоплазмينا при различном течении многоплодной беременности.

Для осуществления поставленных задач исследования нами безвыборочно обследована однородная по возрасту группа, включавшая 104 пары новорожденных близнецов. При идентификации типа зиготности использовали морфологические особенности плаценты, серологические свойства крови (групповую и Rh-принадлежность), учитывали пол близнецов, проводили катанамнестическое наблюдение с применением у ряда пар полисимптоматического метода сходства, согласно принятой на кафедре факультетской педиатрии и пропедевтики детских болезней МГМИ методики обследования близнецов. Проведен общий осмотр близнецов акушер-гинекологом, микропедиатром, невропатологом, часть детей консультирована ортопедом и сотрудником лаборатории медицинской генетики МГМИ. Новорожденным близнецам сделан общий анализ крови, исследована кровь на билирубин.Monozygotные близнецы (МБ) составили 35 пар, дизиготные (ДБ) - 66. Из числа последних, 27 пар были однополые (ДБО) и 39 пар - дизиготные разнополые близнецы (ДБР). В трех случаях тип зиготности установить не удалось. Выяснение роли наследственности и факторов внешней среды проводилось путем установления внутрипарного сходства и различия по изучаемым признакам в группах монозиготных и дизиготных близнецов. С этой целью мы определяли среднюю внутрипарную разницу, среднее процентное отклонение, конкордантность и дискордантность, коэффициент внутрипарной корреляции, долю наследственности по формуле Хольцингера (И.И.Канаев, 1959).

При изучении особенностей плодоматеринского обмена используются результаты обследования новорожденных близнецов и их матерей в случаях 104 многоплодных родов. 71,2% рожениц с многоплодием были в возрасте от 20 до 30 лет. Первородящие составили 51,9%, повторнородящие - 48,1%. 42,3% женщин с многоплодными родами имели отягощенный акушерский анамнез. Срочные роды при многоплодной беременности в нашем исследовании составили 59,6%, преждевременные наблюдались у 40,4% женщин. Ранний токсикоз беременных отмечен у 22,2% рожениц,

поздний токсикоз — в 37,5% случаев. Течение родов у 60 матерей (57,7%) осложнилось ранним и преждевременным отхождением околоплодных вод. У рожениц с многоплодием родилось 208 детей. В 70,6% случаев наблюдалось головное предлежание плодов, в 24,5% — тазовое. У 4,8% плодов отмечено поперечное положение. Ручное пособие в родах по Цовьянову оказано 34 новорожденным, экстракция плода за тазовый конец проведена в 23 случаях. Вакуум-экстракция применена у 6 рожениц. Средняя продолжительность интервала между рождением первого и второго плода равнялась 21 минуте.

Из 208 новорожденных близнецов 96 имели признаки пренатальной дистрофии. К таким детям необходимо отнести всех недоношенных близнецов, а также 12 новорожденных от срочных родов. По полу близнецы распределялись так: мальчиков родилось 99 (47,6%), девочек — 109 (52,4%). Однополые двойни составили 65 пар, включая 30 двоен мужского пола (28,8%) и 35 — женского (33,6%). Разнополые двойни родились у 39 женщин (37,6%). При статистическом анализе полученных нами результатов изучения содержания трансферрина, церулоплазмине, железа и меди в сыворотке крови новорожденные и роженицы при многоплодной беременности представлены в виде 5-ти групп в зависимости от особенностей течения беременности и родов: 1) роды в срок, явлений позднего токсикоза не отмечалось — 23; 2) роды в срок, токсикоз 2-й половины беременности — 23; 3) роды в срок, гипотрофия одного из близнецов внутрипарно — 12; 4) роды преждевременные без явлений токсикоза — 30; 5) роды преждевременные, поздний токсикоз у рожениц — 12. Для сравнительной характеристики и анализа полученных данных проведено аналогичное изучение содержания определяемых веществ у 49 рожениц и их новорожденных при одноплодной беременности, где выделено две группы: 1) роды преждевременные без токсикоза — 14; 2) роды в срок, нормальное течение беременности — 35. В таблицах 1 и 2 вышеуказанные две группы обозначены соответственно как 6-я и 7-я (контроль). 79,7% рожениц с одноплодием были в возрасте от 20 до 30 лет. Первородящие составили 65,3%, повторородящие — 34,7%. У женщины с одноплодной беременностью родилось 25 мальчиков и

24 девочки.

Забор крови для исследования у рожениц осуществляли в конце второго периода родов, а у новорожденных использовали пуповинную кровь сразу же после рождения их. Содержание трансферрина и сывороточного (плазменного) железа определяли по методам W. RAMSDAY (1957), уровень церулоплазмينا в сыворотке крови — методом В. НОУСНИК (1958). Содержание сывороточной (плазменной) меди определяют по усовершенствованному методу Б.А.Машкова с соавт (1967). Кроме того, изучена концентрация сывороточного белка и протеинограмма сыворотки крови как у новорожденных, так и у рожениц. Все полученные данные обработаны вариационно-статистическим методом с вычислением корреляционных показателей (И.А.Ойвин, 1959; П.Ф.Рокицкий, 1967).

Нами обнаружено достоверное внутрипарное различие по концентрации трансферрина у дизиготных близнецов при отсутствии подобной статистической разницы у монозиготных. Так, у ДБ внутрипарная разность по содержанию трансферрина составила 34,03 мкг% ( $P < 0,05$ ), в то время как у МБ она равнялась 24,27 мкг% ( $P > 0,05$ ). У монозиготных близнецов выявлена тенденция к уменьшению величины среднего процентного отклонения содержания трансферрина в сравнении с дизиготными (соответственно — 5,85% и 7,83%).

Различия, обнаруживаемые у партнеров дизиготных близнецов, но отсутствующие у монозиготных, мы, как и другие авторы (И.И.Канаев, 1959, 1968; Р.П.Мартынова с соавт., 1970; В.А.Станкевич, 1970; Т.М.Васюченко, 1972; Н.П.Бочков, 1973), склонны относить за счет неодинаковых наследственных факторов у дизиготных близнецов. Полученные нами данные по изучению внутрипарной разницы концентрации трансферрина и величины среднего процентного отклонения в содержании этого специфического белка свидетельствуют о значительном влиянии генотипа на уровень трансферрина в сыворотке крови новорожденных. Внутрипарная разница у моно- и дизиготных близнецов по концентрации церулоплазмينا оказалась почти одинаковой (0,84 мкг% и 0,87 мкг%), а при статистическом анализе — недостоверной в обоих случаях. Возможно, реализация наследственной информации при образовании в организме трансферрина на данном этапе

онтогенеза более значима, чем при синтезе церулоплазмينا.

Наличие достоверной внутрипарной разницы по содержанию железа и меди в сыворотке крови, белковых фракций и уровня сывороточного белка как у МБ, так и ДБ, является результатом высокой фенотипической вариабельности этих признаков в связи с большой зависимостью их от воздействия средовых факторов. По-видимому, относительно сходные условия антенатальной жизни близнецов, на что указывают Е.Ф.Давиденкова с соавт. (1965), Р.Н.Мартынова с соавт. (1970), И.Н.Усов с соавт. (1972) и др., оказывают определенное корректирующее влияние на формирование фенотипических проявлений генотипа, включая процессы обмена веществ (И.А.Рыжкин с соавт., 1963; Д.Н.Игнатова с соавт., 1966; И.А.Сеттаров, 1967;

С.Рясов, 1967; В.Килонен, 1967). Нами было обнаружено, что конкордантность по содержанию трансферрина, общего белка сыворотки крови,  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулиновых фракций выше у монозиготных в сравнении с дизиготными близнецами. Это свидетельствует о более выраженном проявлении генетической идентичности у МБ, хотя и не является абсолютным доказательством сказанного, ибо только полная конкордантность у монозиготных близнецов указывает на исключительно наследственную природу изучаемых признаков (И.И.Канаев, 1959; К.Штерн, 1965; В.Макьюик, 1967). Внутрипарное сходство МБ зависит не только от идентичности генотипа, но во многом - от общности среды (Е.Ф.Давиденкова с соавт., 1967; И.И.Канаев, 1968; В.П.Эфреимсон, 1968; Ш.Ауарбах, 1966).

У монозиготных близнецов показатель конкордантности по концентрации трансферрина оказался равным 62,4%, у дизиготных - 46,8%. Подобные данные показывают, как характеризует К.Штерн (1965), "пластическое" приспособление физиологического признака к влиянию внешних условий, т.е. несмотря на значительно выраженную генетическую идентичность, у 37,6% МБ не отмечалось конкордантности. Изучение дискордантности у монозиготных и дизиготных близнецов выявило явное преимущество определяемого показателя у дизиготных по содержанию  $\alpha_2$ -глобулинов и в большей степени - трансферрина. Дискордантность по трансферрину у ДБ составила 53,2%, у МБ -

37,6%. Очевидно, генетическое различие дизиготных близнецов сыграло свою роль и привело к тому, что процент дискордантных пар у них по содержанию трансферрина оказался выше, чем у монозиготных близнецов.

В проведенном исследовании выявлена высокая внутрипарная корреляционная зависимость как у монозиготных, так и у дизиготных близнецов по содержанию церулоплазмينا (соответственно -  $r = 0,87$ ,  $P < 0,01$  и  $r = 0,84$ ,  $P < 0,01$ ), трансферрина (соответственно -  $r = 0,84$ ,  $P < 0,01$  и  $r = 0,70$ ,  $P < 0,01$ ) в сыворотке крови. Значительная взаимосвязь обнаружена у партнеров МБ и ДБ по концентрации сывороточного железа, альбуминов и  $\gamma$ -глобулиновой фракции. Коэффициенты внутрипарной корреляции по всем изучаемым признакам имели положительное значение. К.Штерн (1965) объясняет подобные соотношения тем, что оба члена пары близнецов характеризуются отклонениями от средней величины в одном и том же направлении. Сравнительно высокая внутрипарная корреляция у МБ и ДБ по многим изучаемым признакам свидетельствует о важной функции определяемых веществ в процессах метаболизма. Более высокий показатель коэффициента внутрипарной корреляции по уровню трансферрина у монозиготных в сравнении с дизиготными близнецами можно расценить как доказательство преобладания генотипа над средовыми воздействиями при регуляции содержания изучаемого вещества. Результаты определения внутрипарной корреляции по другим признакам свидетельствуют о равном участии в формировании указанных признаков как генетических, так и средовых факторов.

Полученные нами данные по конкордантности и дискордантности содержания трансферрина у МБ и ДБ согласуются с результатами определения внутрипарной разницы и среднего процентного отклонения, а также с показателем внутрипарной корреляции по концентрации трансферрина у монозиготных и дизиготных близнецов и свидетельствуют о важной роли генетической конституции в синтезе трансферрина и регуляции содержания его в сыворотке крови у новорожденных, что дополняет сведения о генетически обусловленных качественных особенностях этого специфического белка (Л.В.Богданов с соавт., 1968; А.К.Тума-

нов с соевт., 1969; Е.Е.Мандрусова, 1970; В.А.Джумков с со-  
авт., 1970; В.П.Эфроимсон, 1971 и др.).

Содержание трансферрина у новорожденных контрольной группы составило  $255,60 \pm 8,77$  мкг%. У недоношенных при одно-  
плодной беременности уровень трансферрина оказался ниже в  
сравнении с детьми контрольной группы ( $P < 0,001$ ). Еще боль-  
шее снижение содержания трансферрина обнаружено нами у недо-  
ношенных близнецов ( $175,17 \pm 6,73$  мкг%,  $P < 0,001$  и  $174,79 \pm$   
 $5,22$  мкг%,  $P < 0,001$ ). Концентрация трансферрина у недоношен-  
ных новорожденных от одноплодной беременности гораздо выше,  
чем у недоношенных близнецов ( $P < 0,001$ ). Можно предположить,  
что значительное уменьшение содержания трансферрина у недоно-  
шенных близнецов связано с более выраженной функциональной  
незрелостью печени у них, на что указывает В.А.Табалик (1967),  
Е.Ч.Новикова (1969, 1971). У доношенных взрослых близнецов  
уровень трансферрина оказался выше, чем у доношенных близне-  
цов с пренатальной дистрофией - соответственно  $266,50 \pm 11,98$   
мкг% и  $220,05 \pm 12,11$  мкг%,  $P < 0,02$ . Между содержанием транс-  
феррина и весом новорожденных определенных группы при много-  
плодии и у детей от недоношенной одноплодной беременности  
обнаружена прямая корреляция. Кроме того, выявлена прямая  
корреляционная связь между уровнем сывороточного железа и  
трансферрина у новорожденных контрольной группы ( $r = 0,40$ ,  
 $P < 0,05$ ) и у недоношенных близнецов, матери которых не име-  
ли позднего токсикоза беременных ( $r = 0,61$ ,  $P < 0,01$ ).

Содержание сывороточного железа у детей контрольной  
группы составило  $141,10 \pm 4,68$  мкг%. Нами не выявлено различий  
в уровне сывороточного железа у доношенных и недоношенных  
новорожденных при одноплодной беременности, что согласуется  
с результатами I. MINOM (1964) и не подтверждает дан-  
ных Е.А.Богданова (1969), в. владткн о соевт. (1966).  
У недоношенных близнецов содержание железа в сыворотке кро-  
ви обнаружено наиболее низким -  $104,25 \pm 3,56$  мкг%,  $P < 0,001$   
и  $99,80 \pm 5,40$  мкг%,  $P < 0,001$ . Полученные нами результаты  
дополняют данные Г.Ф.Султановой (1969), выявившей значитель-  
ное уменьшение уровня этого биологического элемента в печени и селезен-  
ке у недоношенных не двойни. По-видимому, при многоплодной



беременности имеет место меньшая интенсивность трансплацентарного переноса железа, что приводит к различию как депонированного, так и активно функционирующего — сывороточного железа у недоношенных близнецов не только в сравнении с новорожденными контрольной группы, но и с недоношенными от одноплодной беременности ( $P < 0,001$ ). У близнецов при срочных родах с наличием у матерей позднего токсикоза также обнаружено снижение уровня железа в сыворотке крови ( $P < 0,001$ ) в сравнении с детьми контрольной группы. У новорожденных девочек при преждевременных многоплодных родах без токсикоза уровень железа в сыворотке крови выше, чем у мальчиков ( $P < 0,02$ ). Во всех других группах — и при одноплодии, и при многоплодии зависимости между концентрацией сывороточного железа и полом ребенка не обнаружено, что соответствует данным I. KESSEL с соавт. (1968).

Следует отметить отсутствие корреляции между содержанием железа в сыворотке крови новорожденных от одноплодной беременности и весом их, что согласуется с данными I. KESSEL с соавт. (1968) и не подтверждает результатов I. ROSZKOWSKI с соавт. (1965). При многоплодной беременности мы также не обнаружили такой взаимосвязи, за исключением недоношенных близнецов от матерей, страдавших поздним токсикозом. Коэффициент насыщения трансферрина железом у новорожденных контрольной группы составил  $57,29 \pm 2,14\%$ . Необходимо подчеркнуть снижение коэффициента насыщения трансферрина железом у близнецов при срочных родах в сравнении с детьми контрольной группы ( $P < 0,01$ ). И при многоплодии, и при одноплодной беременности определяемый показатель оказался выше у недоношенных новорожденных, чем у доношенных.

Полученные нами данные свидетельствуют о выраженном различии процессов обмена железа в сравнении с детьми контрольной группы у близнецов недоношенных и родившихся в срок от осложненной поздним токсикозом беременности. Согласно данным Е.Н. Мосягиной (1969), недоношенность в I-2 месяца может привести к сокращению запасов железа в  $I^{1/2}$ -2 раза и более по сравнению с нормой. Результаты нашего исследования говорят о том, что у недоношенных от одноплодной беременности величина

Таблица I

Содержание трансферрина, перулоплазмينا, железа, меди, общего белка в сыворотке крови у новорожденных олазнецов и детей от одноплодной беременности.

Определяемый тест	Статистические показатели	Исследуемые группы новорожденных X						
		I	2	3	4	5	6	7 (контроль)
Трансферрин (мкг%)	M	267	250	243	175	175	207	255
	M	7,17	6,61	9,61	5,22	6,73	8,54	8,77
	σ	42	42	24	54	24	14	32
	P<	-	-	-	0,001	0,001	0,001	0,001
Сывороточное железо (мкг%)	M	134	115	128	104	100	136	141
	M	4,71	3,66	4,60	3,56	5,40	6,68	4,68
	σ	34	38	22	48	20	11	30
	P<	-	0,001	-	0,001	0,001	-	-
Коэффициент насыщенности трансферрина железом (%)	M	48,64	45,99	55,58	58,19	55,57	65,10	57,29
	M	2,06	1,65	2,65	1,76	3,03	3,25	2,14
	σ	34	38	22	46	20	11	29
	P<	0,01	0,001	-	-	-	0,05	-
Церулоплазмин (мг%)	M	7,33	5,44	6,32	3,13	2,92	4,93	11,42
	M	0,25	0,20	0,37	0,19	0,40	0,26	0,22
	σ	44	42	24	58	22	14	35
	P<	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Сывороточная медь (мкг%)	M	66,94	62,47	66,24	54,30	52,44	65,28	78,27
	M	2,47	2,51	2,28	1,73	2,74	2,83	3,61
	σ	38	38	24	52	18	14	30
	P<	0,01	0,001	0,01	0,001	0,001	0,01	0,01
Общий белок сыворотки крови (г%)	M	5,22	5,02	4,94	4,64	4,58	5,27	5,92
	M	0,051	0,071	0,098	0,071	0,095	0,132	0,074
	σ	42	42	24	52	24	14	36
	P<	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

X - новорожденные в тексте

XX - в мкг% связанного железа, т.к. содержание трансферрина определили как ОМС сыворотки крови

сывороточного железа существенно не отличается от определяемого показателя у детей контрольной группы. Следовательно, дефицит железа у них выражен не так значительно, как у недоношенных близнецов, которые имеют более низкие показатели уровня железа и трансферрина в сыворотке крови. У недоношенных близнецов отсутствует компенсаторная реакция организма отвечать повышением содержания трансферрина при дефиците железа, направленным на ускорение кругооборота его. У доношенных близнецов от матерей, страдавших поздним токсикозом, обнаружены признаки железодефицитного состояния - снижение сывороточного железа, увеличение латентной железосвязывающей способности сыворотки крови, уменьшение коэффициента насыщения трансферрина железом.

У рожениц контрольной группы уровень трансферрина был равен  $476,00 \pm 11,13$  мкг%. У матерей с доношенной многоплодной беременностью, протекавшей без позднего токсикоза, мы выявили наиболее высокое содержание трансферрина в сравнении с женщинами контрольной группы -  $525,14 \pm 13,90$  мкг%,  $P < 0,01$ . Содержание сывороточного железа у рожениц контрольной группы составило  $91,10 \pm 4,80$  мкг%. Уровень железа в сыворотке крови у матерей при недоношенной одноплодной и многоплодной беременности достоверных различий не обнаруживает, хотя некоторые авторы (Е.А.Богданов, 1969) находят снижение концентрации сывороточного железа у рожениц с недоношенной беременностью. Нами выявлено значительное уменьшение содержания железа в сыворотке крови по сравнению с контролем у женщин с доношенной многоплодной беременностью, осложненной поздним токсикозом ( $P < 0,02$ ). Подобное явление отмечают также Х.А.Хашимов (1968), Е.П.Федорова (1969), Г.А.Калашникова (1969), У.О.Смигд с соавт. (1966) при одноплодной беременности.

На наш взгляд, сидеремия и гипотрансферринемия при токсикозах свидетельствует о значительных нарушениях процессов метаболизма, в частности, обмена железа. Коэффициент насыщения трансферрина железом у матерей контрольной группы составил  $18,84 \pm 0,93\%$ . У рожениц с доношенной многоплодной беременностью, осложненной поздним токсикозом, коэффициент насыщения трансферрина железом оказался ниже, чем у женщин контрольной группы

( $P < 0,02$ ).

У матерей с доношенной многоплодной беременностью и поздним токсикозом, имеет место значительная напряженность процессов обмена железа, т.к. выявленные у них изменения основных показателей метаболизма железа являются классическими признаками железодефицитного состояния и не могут трактоваться как проявление гидремии. У рожениц с многоплодными срочными родами без токсикоза достоверного снижения сывороточного железа мы не выявили, тем не менее, значительное увеличение уровня трансферрина нами, как и И.С.Мачавериани с соавт. (1970), расценивается как повышение потребности организма беременной женщины в железе, ускорение кругооборота его. При многоплодной беременности, по-видимому, процессы перераспределения железа в материнском организме идут более интенсивно и нередко задолго до родов наступает выраженное железодефицитное состояние.

У детей контрольной группы выявлено наиболее высокое содержание церулоплазмينا среди новорожденных —  $11,42 \pm 0,22$  мкг%. У недоношенных близнецов, особенно от матерей, страдавших поздним токсикозом, показатели уровня церулоплазмина оказались самыми низкими — соответственно  $3,13 \pm 0,19$  мкг%,  $P < 0,001$  и  $2,92 \pm 0,40$  мкг%,  $P < 0,001$ . У недоношенных новорожденных от одноплодной беременности содержание церулоплазмина существенно ниже, чем у доношенных ( $P < 0,001$ ). На подобную зависимость указывают В.И.Бубнова с соавт. (1964), Т.Я.Молчанова (1970). Уровень церулоплазмина у недоношенных близнецов оказался меньшим в сравнении с недоношенными от одноплодной беременности ( $P < 0,001$ ). Мы не выявили достоверного различия между содержанием определяемого вещества у детей зрелых и с проявлениями врожденной гипотрофии при срочных многоплодных родах. У новорожденных близнецов при преждевременных родах как при наличии позднего токсикоза у рожениц, так и без него, обнаружена прямая корреляция между весом и уровнем церулоплазмина (соответственно —  $r = 0,66$ ,  $P < 0,01$  и  $r = 0,48$ ,  $P < 0,01$ ).

Низкое содержание церулоплазмина в сыворотке крови может рассматриваться как результат уменьшения эритроцитарных функ-

ций организма (Б.М.Гехт с соавт., 1960; И.Роттман, 1950). Применительно к новорожденным близнецам и недоношенным от одноплодной беременности, на наш взгляд, низкий уровень церулоплазмينا связан с незрелостью ферментных систем. Характерно, что даже у доношенных близнецов при нормальном течении беременности, содержание церулоплазмينا значительно ниже, чем у новорожденных при нормальной одноплодной беременности ( $P < 0,001$ ). Содержание меди в сыворотке крови новорожденных контрольной группы составило  $18,27 \pm 3,61$  мкг%, что существенно превышало уровень этого биосамента у близнецов и у недоношенных от одноплодной беременности ( $P < 0,01$ ). У доношенных близнецов, как и у новорожденных от одноплодной беременности, концентрация сывороточной меди оказалась выше, чем у недоношенных ( $P < 0,01$ ). У недоношенных близнецов мы обнаружили самое низкое содержание сывороточной меди в сравнении с новорожденными контрольной группы ( $P < 0,001$ ). Уровень меди в сыворотке крови у недоношенных от одноплодной беременности гораздо выше, чем у недоношенных от многоплодной беременности ( $P < 0,002$ ).

Концентрация церулоплазмينا в сыворотке крови у рожениц контрольной группы составила  $52,59 \pm 0,66$  мкг%. Полученные нами данные свидетельствуют об увеличении содержания церулоплазмينا у рожениц с многоплодием в сравнении с женщинами контрольной группы ( $P < 0,001$ , в 4-й группе -  $P < 0,01$ ). Наиболее высокий уровень церулоплазмينا выявлен у матерей с доношенной многоплодной беременностью, осложнившейся поздним токсикозом -  $67,73 \pm 1,34$  мкг%,  $P < 0,001$ . У рожениц с недоношенной многоплодной беременностью и поздним токсикозом также отмечено значительное увеличение содержания церулоплазмينا в сравнении с контролем ( $P < 0,001$ ). В.А.Мошарев (1968), М.В. Чичко (1969) обнаружили повышение концентрации церулоплазмينا у женщин с токсикозом при одноплодной беременности. Наши данные свидетельствуют о существовании подобной зависимости и при многоплодной беременности. Величина содержания церулоплазмينا у рожениц при одноплодных преждевременных родах не отличается от соответствующего показателя у женщин контрольной группы, но в сравнении с уровнем этого вещества у матерей

Таблица 2

Содержание трансферрина, церулоплазмينا, железа, меди, общего белка в сыворотке крови у рожениц при многоплодной и одноплодной беременности.

Определяемый тест	Статистические показатели	Исследуемые группы рожениц <sup>х</sup>						
		I	2	3	4	5	6	7 (КОНТРОЛЬ)
Трансферрин (мкг%)	M	525	481	523	504	473	464	476
	m	13,90	15,48	17,96	12,93	18,48	14,61	11,13
	σ	21	20	10	25	12	14	31
	P<	0,01	-	0,05	-	-	-	-
Сывороточное железо (мкг%)	M	87	75	86	89	80	93	91
	m	5,81	4,67	5,47	4,51	6,56	7,17	4,80
	σ	17	20	10	24	11	10	27
	P<	-	0,02	-	-	-	-	-
Коэффициент насыщения трансферрина железом (%)	M	17,52	15,55	16,88	17,79	17,56	19,84	18,84
	m	1,62	1,06	1,49	0,95	1,70	1,44	0,93
	σ	17	19	10	23	11	10	27
	P<	-	0,02	-	-	-	-	-
Церулоплазмин (мг%)	M	60,93	67,73	61,07	56,87	62,44	51,72	52,59
	m	1,40	1,34	2,31	1,37	1,49	0,98	0,66
	σ	21	20	11	24	11	14	35
	P<	0,001	0,001	0,001	0,01	0,001	-	-
Сывороточная медь (мкг%)	M	322	382	315	289	343	253	263
	m	10,68	15,28	10,10	10,35	19,72	13,22	8,96
	σ	20	18	11	22	10	12	29
	P<	0,001	0,001	0,001	-	0,001	-	-
Общий белок сыворотки крови (г%)	M	6,67	6,29	6,45	6,80	6,26	7,35	7,43
	m	0,183	0,149	0,201	0,165	0,191	0,120	0,118
	σ	19	20	10	25	10	13	35
	P<	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	-	-

х - полонение в тексте

XX - в мкг% связанного железа, т.к. содержание трансферрина определены как ОМС сыворотки крови

при многоплодных преждевременных родах, она оказалась более низкой ( $P < 0,01$ ).

Содержание сывороточной меди у рожениц контрольной группы равнялось  $262,83 \pm 8,96$  мкг%. У матерей при многоплодной беременности, за исключением женщины с преждевременными родами без позднего токсикоза, в сравнении с роженицами контрольной группы, обнаружено значительное повышение уровня сывороточной меди ( $P < 0,001$ ). Наиболее высокая концентрация меди в сыворотке крови выявлена у матерей с доношенной многоплодной беременностью, осложненной поздним токсикозом —  $382,11 \pm 15,28$  мкг%,  $P < 0,001$ . При недоношенной многоплодной беременности с поздним токсикозом уровень сывороточной меди у рожениц составил  $343,40 \pm 19,72$  мкг%,  $P < 0,001$ . Мы считаем, что при многоплодии имеется та же особенность увеличения уровня меди в сыворотке крови у рожениц при наличии у них позднего токсикоза, как и при одноплодной беременности (О.М.Фейгина с соавт., 1967; М.В.Чичко, 1969 и др.). Можно согласиться с А.А.Вонькиной с соавт. (1969), что уменьшение плацентарной функции, связанное с токсикозом у беременных, и повышение концентрации сывороточной меди отражает существенные изменения метаболизма на клеточном или субклеточном уровне. У рожениц с многоплодием без позднего токсикоза содержание меди в сыворотке крови выше в случаях срочных родов, нежели преждевременных ( $P < 0,05$ ). У женщины с многоплодной беременностью, осложнившейся поздним токсикозом, не выявлено различия величины определяемого показателя при срочных и преждевременных родах. Роженицы с недоношенной многоплодной беременностью без токсикоза имеют уровень сывороточной меди выше, чем женщины при одноплодных преждевременных родах без токсикоза ( $P < 0,05$ ).

На наш взгляд, при многоплодной беременности увеличение содержания церулоплазмине и сывороточной меди у рожениц происходит, прежде всего, за счет повышенного образования и выделения эстрогенов, обнаруженное рядом авторов (М.Мабуама с соавт., 1968; Я.Рожиков, 1968). Кроме того, Б.М.Гехт с соавт. (1960), и Коттева (1950), и Кзылбаум (1963) указывают, что повышение концентрации церулоплазмине

свидетельствует об усилении антитоксических процессов. Гиперцерулоплазминемия, обнаруженная нами у рожениц с многоплодием в сравнении с женщинами при одноплодных родах, возможно, является показателем значительно выраженных процессов дезинтоксикации, имеющих место в организме женщины с многоплодной беременностью. Принимая во внимание эритропоэтическую функцию эритроцитарного белка (А.И. Чижова, 1967, 1968;

У. НАТТА с соавт., 1962 и др.), увеличение содержания церулоплазмينا у рожениц с многоплодием мы рассматриваем также как проявление компенсаторной реакции организма в условиях напряженного обмена железа при многоплодной беременности, особенно в случаях с наличием позднего токсикоза, о чем свидетельствуют результаты проведенного нами исследования.

У близнецов нескольких групп выявлена прямая взаимосвязь между содержанием сывороточной меди и церулоплазмينا. У рожениц получены аналогичные результаты. Это соответствует данным ряда авторов по одноплодной беременности (В.А. Мошарев, 1968; М.В. Чичко, 1969; Л.Я. Молчанова, 1970). Взаимосвязи между содержанием сывороточной меди и сывороточного железа у новорожденных мы не обнаружили. У рожениц трех групп с многоплодием выявлена значительно выраженная обратная корреляция между уровнем меди и железа в сыворотке крови. У новорожденных нескольких групп нами обнаружена прямая взаимосвязь между содержанием церулоплазмينا и трансферрина. У рожениц контрольной группы также имеется прямая корреляционная зависимость между концентрацией определяемых веществ ( $r = 0,77$ ,  $P < 0,01$ ). Эти данные подтверждают наличие взаимосвязи церулоплазмينا и трансферрина в процессах метаболизма, на что указывают в . OSAKI с соавт. (1966), Э. Фриден (1969).

Уровень общего белка сыворотки крови у новорожденных контрольной группы составил  $5,92 \pm 0,074$  г%. Необходимо отметить снижение сывороточного белка у недоношенных от одноплодной беременности и у близнецов в сравнении с детьми контрольной группы ( $P < 0,001$ ). Уменьшение содержания общего белка сыворотки крови у доношенных близнецов было более выраженным при наличии у их матерей позднего токсикоза ( $P < 0,05$ ). Недоношенные близнецы имели самый низкий уровень сывороточного



белка в сравнении с новорожденными контрольной группы ( $P < 0,001$ ). Кроме того, они значительно отличались по определяемому показателю от недоношенных при одноплодной беременности ( $P < 0,001$ ). Полученные нами результаты свидетельствуют о функциональной незрелости протеиногенных тканей печени недоношенных новорожденных, что наиболее выражено у недоношенных от многоплодной беременности.

Содержание сывороточного белка у рожениц контрольной группы составило  $7,43 \pm 0,118$  г%. У матерей с многоплодием в сравнении с контролем уровень общего белка сыворотки крови оказался сниженным ( $P < 0,001$ , в 4-й группе -  $P < 0,01$ ). Возможно, что снижение сывороточного белка у беременных может быть вызвано торможением "гестационной доминанты" в виде возникновения ацидотического состояния и альтерирующего действия кислых продуктов метаболизма, на что указывает С.П. Ногина (1963). Не случайно, по-видимому, наиболее низкий уровень общего белка сыворотки крови у рожениц при многоплодной как доношенной, так и недоношенной беременности, обнаружен нами при наличии позднего токсикоза у матерей. На подобную зависимость при одноплодной беременности указывает К.Л.Согрина (1955), Б.Л.Гуртовой с соавт. (1958), А.М.Королева (1961), С.И.Кошкина (1961). У рожениц при недоношенной одноплодной беременности концентрация сывороточного белка выше, чем при недоношенной многоплодной беременности ( $P < 0,01$ ).

В заключение мы считаем необходимым констатировать, что сравнительное изучение содержания трансферрина, церулоплазмине и связанных с ними биоэлементов в сыворотке крови выявило значительные различия в уровне определяемых веществ у новорожденных и рожениц при многоплодной беременности в сравнении с одноплодной. У недоношенных близнецов и доношенных от рожениц с поздним токсикозом обнаружено выраженное железодефицитное состояние. Эти дети представляют наиболее угрожаемую по анемии группу среди детского населения, ибо с первых дней жизни у них имеется "готовность" к анемизации. На фоне сидеропении и гипотрансферринемии может иметь место снижение иммунологической резистентности организма.

Выявленная нами гипогаммаглобулинемия и гипопротейнемия также свидетельствуют о неблагоприятном иммунологическом фоне у близнецов указанных групп. В связи с чем, вытекает необходимость тщательного диспансерного наблюдения за детьми от многоплодной беременности, особенно за недоношенными близнецами, которые нуждаются в активной профилактике железодефицитных состояний в постнатальном периоде. На первом году жизни следует стремиться к созданию оптимальных условий вскармливания близнецов, организовав сбор донорского молока для детей этой группы, тщательно проводя коррекцию питания.

Литературные данные и результаты проведенного исследования позволяют предложить использование определения трансферрина в сыворотке крови в качестве дополнительного диагностического критерия при оценке степени зрелости плода. Внутритробное питание плода, его развитие в известной степени зависят от характера питания роженицы, от содержания сывороточного белка у матери. Выявленные нарушения белкового обмена у женщины с многоплодной беременностью в случае наличия позднего токсикоза беременных представляют реальную угрозу развития у плодов внутриутробной гипотрофии. Наличие гипопротейнемии у беременных с многоплодием, на наш взгляд, является показанием для проведения корректирующей терапии, направленной на восстановление нарушенного белкового равновесия в организме.

При многоплодной беременности отмечена напряженность процессов, связанных с обменом железа, что проявляется возникновением у рожениц состояния, протекающего по типу железодефицитного, хотя явных признаков анемии может и не быть. Это диктует необходимость проведения женщинам с многоплодием, особенно при наличии позднего токсикоза, активной профилактики железодефицитных состояний, уменьшая тем самым, неблагоприятные исходы как для материнского организма, так и для новорожденных близнецов. Увеличение содержания сывороточной меди у беременных, особенно с многоплодием, свидетельствует о перераспределении этого биоэлемента в организме, о повышенной потребности в нем со стороны развивающихся плодов. Учитывая, что Белоруссия является эндемическим районом по дефициту меди, можно рекомендовать в условиях женских консультаций шире при-

менять медьсодержащие препараты, использовать обогащенные этим биоэлементом пищевые рационы. Проведенное исследование обнаружило значительное увеличение содержания у рожениц с многоплодной беременностью не только сывороточной меди, но и церулоплазмينا. Основываясь на литературные данные и результаты собственных исследований, можно рекомендовать использование определения уровня церулоплазмينا и сывороточной меди в качестве вспомогательного критерия для диагностики многоплодной беременности, что будет способствовать улучшению акушерской помощи женщинам и более успешной профилактике перинатальной патологии.

## ВЫВОДЫ

1. Содержание трансферрина в сыворотке крови доношенных новорожденных близнецов почти такое же, как и у детей от одноплодной беременности, у которых оно составляет  $255,60 \pm 8,77$  мкг%. У недоношенных новорожденных от многоплодной и одноплодной беременности уровень трансферрина в сыворотке крови достоверно ниже. При этом, у недоношенных близнецов показатели содержания трансферрина, как правило, более низкие.

2. Содержание железа в сыворотке крови доношенных близнецов от матерей, страдавших поздним токсикозом, ниже, чем у новорожденных контрольной группы — соответственно  $115,26 \pm 3,66$  мкг% и  $141,10 \pm 4,68$  мкг%,  $P < 0,001$ . У недоношенных близнецов, родившихся от матерей с поздним токсикозом и без него, содержание сывороточного железа существенно ниже (соответственно —  $99,80 \pm 5,40$  мкг%,  $P < 0,001$  и  $104,25 \pm 3,56$  мкг%,  $P < 0,001$ ).

3. В сыворотке крови у близнецов установлено значительное снижение уровня церулоплазмينا. Наибольшее снижение выявлено у недоношенных детей как от многоплодной, так и от одноплодной беременности. В контрольной группе содержание церулоплазмينا было  $11,42 \pm 0,22$  мг%, у недоношенных близнецов —  $3,13 \pm 0,19$  мг%,  $P < 0,001$ .

4. Для новорожденных близнецов характерно уменьшение концентрации сывороточной меди в сравнении с детьми контрольной группы, которое особенно выражено у недоношенных близнецов ( $54,30 \pm 1,73$  мкг%, в контрольной группе -  $78,27 \pm 3,61$  мкг%,  $P < 0,001$ ).

5. У монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными выявлена более высокая конкордантность по содержанию специфического белка - трансферрина, что может свидетельствовать о выраженном генетическом контроле за его продукцией. Сниженный уровень трансферрина и церулоплазмينا, а также параллельное снижение концентрации железа и меди у недоношенных детей-близнецов говорит о наличии у них предрасположенности к алиментарным (железо- и медьдефицитным) анемиям в раннем возрасте.

6. У женщин с доношенной многоплодной беременностью без позднего токсикоза содержание трансферрина значительно выше, чем у рожениц контрольной группы - соответственно  $525,14 \pm 13,90$  мкг% и  $476,00 \pm 11,13$  мкг%,  $P < 0,01$ . У матерей со срочными многоплодными родами, осложненными токсикозом, установлена наиболее низкая концентрация сывороточного железа ( $74,80 \pm 4,67$  мкг%,  $P < 0,02$ ) и достоверное уменьшение коэффициента насыщения трансферрина железом ( $15,55 \pm 1,06\%$ ,  $P < 0,02$ ).

7. Содержание церулоплазмينا и сывороточной меди у рожениц с многоплодной беременностью значительно повышено в сравнении с женщинами контрольной группы. Наиболее высокий уровень церулоплазмينا и меди в сыворотке крови выявлен у матерей с доношенной многоплодной беременностью, осложненной поздним токсикозом.

8. Концентрация общего белка сыворотки крови у новорожденных близнецов и недоношенных от одноплодной беременности ниже, чем у детей контрольной группы ( $P < 0,001$ ). Содержание сывороточного белка у недоношенных близнецов достоверно ниже, чем у недоношенных при одноплодной беременности.

9. У рожениц при многоплодной беременности выявлено более низкое содержание общего белка сыворотки крови, чем у матерей контрольной группы. Особенно низкий уровень сывороточного белка оказался у женщины с многоплодной беременностью, осложненной поздним токсикозом.

Список работ, опубликованных по теме  
диссертации

1. Содержание церулоплазмينا в сыворотке пуповинной крови у новорожденных близнецов. Материалы 4-й биохимической конференции Прибалтийских республик и Белорусской ССР, Вильнюс, 1970, 197-198.
2. Дистрофия пренатального происхождения у новорожденных при многоплодной беременности. Материалы по передовому опыту, Минск, 1971, 14-16.
3. Особенности минерального обмена у рожениц при многоплодной беременности и вопросы профилактики железодефицитных состояний у них. Материалы по передовому опыту, Минск, 1971, 17-19.
4. Изучение состояния некоторых обменных процессов у новорожденных близнецов и использование полученных данных в работе педиатров. Материалы по передовому опыту, Минск, 1971, 20-23.
5. Сравнительное изучение содержания общего белка сыворотки крови у рожениц и новорожденных при многоплодной беременности. Доклады Академии наук БССР, 1972, т. XVI, № 4, 378-379.
6. Сравнительные данные по изучению обмена меди у новорожденных близнецов и детей от одноплодной беременности. В об.: Патология периода новорожденности. (Материалы республиканской конференции). Минск, 1972, 207-210.
7. Обмен железа у новорожденных близнецов. В об.: Патология периода новорожденности. (Материалы республиканской конференции). Минск, 1972, 211-215.

4

8. Изучение клинико-лабораторных параллелей у новорожденных близнецов с дистрофией пренатального происхождения. В сб.: Патология периода новорожденности. (Материалы республиканской конференции). Минск, 1972, 216-218.

9. Изучение содержания гликопротеидов - церулоплазмина и трансферрина - у рожениц при многоплодной и одноплодной беременности. В кн.: Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. Минск, 1973, 359-361.

10. Особенности протеинограммы крови у новорожденных близнецов. В сб.: Возрастные особенности детского организма в норме и патологии. Минск, 1973, 15-17.

11. Сравнительное изучение показателей минерального и белкового обмена у рожениц при недоношенной многоплодной и одноплодной беременности. В кн.: Профилактика и лечение невынашивания беременности. (Материалы II съезда акушеров-гинекологов Белоруссии). Минск, 1973, 158-161.

Материалы диссертации доложены  
и обсуждены

1. На республиканской научно-практической конференции педиатров Белоруссии по проблеме "Патология периода новорожденности". Апрель 1972 г.

2. На научной конференции Минского медицинского института, посвященной 50-летию образования СССР. Декабрь 1972 г.

3. На научной конференции Минского медицинского института. Январь 1974 г.

Отпечатано на ротапринтере РИЦ ЦСУ БССР

Заказ № 5169. Тираж 200 экз. Подписано к печати 2.12.1974г.  
г. Минск, проспект Партизанский, 14



h