УДК 616.831:616-053.35

Терешков П.П., Хышиктуев Б.С.,
Хышиктуева Н.А.

СПЕКТР ФОСФОЛИПИДОВ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕСТОЗОМ БЕРЕМЕННОСТИ

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Росздрава (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В.Говорин)

Гестоз относится к числу наиболее распространённых осложнений беременности и родов, оставаясь одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Частота его колеблется от 2 до 20 % и не имеет тенденции к снижению, несмотря на существенные достижения в изучении этиологии, патогенеза и разработку новых методов профилактики и лечения этого осложнения беременности [9].

В настоящее время гестоз рассматривается с позиций синдрома полиорганной недостаточности, в основе формирования которого лежит системная воспалительная реакция (СВР) [8, 13]. СВР характеризуется активацией фагоцитов-макрофагов, гранулоцитов, эндотелиоцитов, тромбоцитов, что в свою очередь приводит к дисбалансу в системе "перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита" [4, 6]. Как известно основным субстратом ПОЛ служат ненасыщенные жирные кислоты - компоненты глицерофосфатидов биомембран. На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что при многих патологических состояниях изменения начинаются с ультраструктурного повреждения на уровне клеточных мембран, одна из ведущих ролей в формировании и организации которых принадлежит липидам [1, 2, 11]. Естественно, что дисбаланс в обмене липидов, если таковой выявляется, будет одним из звеньев патогенеза регистрируемых нарушений и требует своевременной и адекватной коррекции [15, 14]. Исследования данных параметров указывают на их существенную роль в развитии осложнений беременности. Однако объектом большинства этих изысканий являются только одна (кровь) или реже две (кровь и околоплодные воды; кровь и плацента) биологические среды, результаты которых часто носят противоречивый характер [5, 16, 18]. Несмотря на обилие работ, затрагивающих метаболизм липидов, установить зависимость развития характера гестационных осложнений и их тяжести по литературным источникам не представляется возможным.

Цель работы. Изучить сдвиги обмена фосфолипидов при осложненной гестозом беременности, в различных биологических объектах.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 70 матерей, беременность у которых осложнилась развитием гестоза различной степени тяжести. Возраст матерей варьировал от 16 до 36 лет, срок гестации - от 36 до 41 недель. У всех беременных диагностирована фетоплацентарная недостаточность различной степени тяжести и хроническая внутриутробная гипоксия плода. В зависимости от степени тяжести гестоза матери были разделены на 3 групы. В 1-ю группу вошли 25 беременных с гестозом лёгкой степени тяжести, во 2-ю - 25 матерей с гестозом средней степени и к 3-й группе отнесены 20 беременных, у которых течение гестоза было тяжёлым. Контрольная группа состояла из 35 здоровые беременные в III триместре, беременность и роды у которых протекали без осложнений. Возраст матерей варьировал от 18 до 36 лет, первородящими были 12 из них, рожали повторно - 23. Срок гестации колебался от 36 до 40 недель.

У всех пациенток нами проводилось исследование спектра фосфолипидов в трех биологических объектах: мембранах эритроцитов, сыворотке крови и околоплодных водах. Забор крови у матерей проводился перед родоразрешением, амниотическую жидкость получали путем трансцервикальной амниопункции в I периоде родов. Пробы, загрязненные кровью и меконием не исследовали. Спектр фосфолипидов оценивали с помощью двумерной микротонкослойной хроматографии. Для определения количества каждой фракции применяли метод V.E. Vaskovsky et al. (1975) [17].

Статистическую обработку данных осуществлена при помощи пакета программ "BIOSTAT" и Microsoft Excel 2003 (Microsoft Office 2003 for Windows XP Professional). Числовые данные приведены в виде средних значений со стандартным отклонением (M±SD). Различия между двумя средними значениями при нормальном распределении признака по критерию Стьюдента для независимых выборок.

Результаты и обсуждение. Сдвиги в фосфолипидном составе мембран эритроцитов характеризуются накоплением лизоформ и уменьшением количества ФХ у больных гестозом (табл. 1). Следует подчеркнуть, что повышение значений лизофосфолипидов в красных кровяных пластинках происходили в основном за счет ЛФЭА. Величины СМ, ФС, ФИ оставались на уровне

Created with novaPDF Printer (www.novaPDF.com). Please register to remove this message.

Таблица 1

Состав фосфолипидов (в %) эритроцитарных мембран у женщин, с гестозом различной степени тяжести (M±SD)

Фракции фосфолипидов	Беременные III триместр (n=35)	Гестоз лёгкой степени (n=25)	Гестоз средней степени (n=25)	Гестоз тяжёлой степени (n=20)
Лизофосфатидилхолин	11,33±0,91	15,53±0,79*	18,46±0,81*	11,90±0,90
Сфингомиелин	17,57±1,16	17,86±1,23	16,52±0,77	18,53±1,07
Фосфатидилхолин	24,75±1,09	25,65±0,92	17,75±1,13*	20,23±1,20*
Фосфатидилэтаноламин	21,35±1,40	16,59±1,03*	17,70±0,81*	20,31±0,97
Фосфатидилсерин	14,29±1,18	14,21±0,89	13,58±0,66	13,07±1,19
Фосфатидилинозитол	6,96±0,73	7,71±0,65	6,83±0,44	8,81±1,14
Лизофосфатидилэтаноламин	3,75±0,94	2,45±0,39	9,16±0,50*	7,15±0,46*

Примечание: n - число обследованных;
* - достоверность различий по сравнению со здоровыми беременными;
достоверность различий между патологическими группами представлена в тексте.

контрольных при всех степенях тяжести патологического процесса. Существенные отклонения наблюдали только в профиле ФЭА, ФХ и, как уже упоминалось, их лизоформ. Увеличение содержания ЛФХ в 1-й и 2-й группах больных, сопровождается падением количества ФХ только во 2-й группе. Хотя снижение ЛФХ и увеличение ФХ в 3-й по сравнению с 1-й группой имеет место на фоне колебаний данных параметров относительно 2-й (ЛФХ) и контрольной (ФХ) групп. У женщин, с гестозом легкой степени, на 22,3% ($p<0,001$) падают величины ФЭА, которые также остаются достоверно сниженными по сравнению со 2-й и 3-й клиническими группами. Цифры ЛФЭА у пациентов, средней и тяжелой степени гестоза, отличаются от таковых в контроле и первой группе, вместе с тем, во второй группе данный параметр на 21,9% ($p<0,001$) выше, чем в третьей. Аналогичные результаты были получены Н.Ю.Кузнецовой и соавт. (1991) при изучении фосфолипидного состава мембран эритроцитов у женщин, родивших детей с синдромом дыхательных расстройств [7], Н.К.Буриходжаевой и соавт. (1991), исследовавших данные параметры при беременности, осложненной гестозом [3]. Наибольшее отличие в профиле ФЛ эритроцитарных мембран между степенями тяжести патологического процесса приходилось на фракции ЛФХ, ФХ, ЛФЭА и ФЭА, причем значения лизофосфатидов отличались между всеми формами патологического процесса. Кроме того, в плазмолеммах показатель ЛФХ+ЛФЭА/ФХ+ФЭА был максимальным у беременных с гестозом средней степени тяжести.

Уровень общих фосфолипидов в сыворотке не изменялся во всех группах обследованных, при этом колебания ФЛ состава (табл. 2) характеризуются падением количества ФХ у женщин с гес-

Таблица 2

Состав фосфолипидов (в %) сыворотки крови у женщин, с гестозом различной степени тяжести (M±SD)

Фракции фосфолипидов	Беременные III триместр (n=35)	Гестоз лёгкой степени (n=25)	Гестоз средней степени (n=25)	Гестоз тяжёлой степени (n=20)
Лизофосфатидилхолин	15,22±0,41	13,09±0,64*	18,23±1,10*	13,18±0,94
Сфингомиелин	15,71±0,34	16,83±0,77	18,01±1,12*	12,94±0,87*
Фосфатидилхолин	42,13±1,69	33,26±1,32*	31,58±2,04*	38,75±2,96
Фосфатидилэтаноламин	14,31±0,48	17,63±0,51*	18,08±0,79*	17,32±1,09*
Фосфатидилсерин	6,39±0,47	7,72±0,94	8,59±0,93	9,76±0,62*
Фосфатидилинозитол	4,55±0,82	6,51±0,68	2,90±0,39*	6,39±0,81
Лизофосфатидилэтаноламин	1,69±0,31	4,96±0,29*	2,61±0,40	1,66±0,28

Примечание: n - число обследованных;
* - достоверность различий по сравнению со здоровыми беременными;
достоверность различий между патологическими группами представлена в тексте.

Created with novaPDF Printer (www.novaPDF.com). Please register to remove this message.

Таблица 3

Состав фосфолипидов (в %) околоплодных вод у женщин, с гестозом различной степени тяжести (M±SD)

Фракции фосфолипидов	Беременные III триместр (n=35)	Гестоз лёгкой степени (n=25)	Гестоз средней степени (n=25)	Гестоз тяжёлой степени (n=20)
Лизофосфатидилхолин	5,87±0,71	8,16±0,84*	9,96±1,70*	13,03±0,99*
Сфингомиелин	21,34±1,96	21,02±2,08	20,94±2,53	12,58±2,19*
Фосфатидилхолин	41,34±2,19	38,86±2,28	30,54±1,76*	22,99±1,45*
Фосфатидилэтаноламин	10,10±0,96	12,72±1,42	8,19±1,34	16,71±1,13*
Фосфатидилсерин	4,81±0,83	5,54±0,90	10,01±0,87*	11,62±0,97*
Фосфатидилинозитол	6,32±0,89	5,71±1,01	8,86±1,17	9,73±1,28*
Лизофосфатидилэтаноламин	2,63±0,54	1,15±0,27	6,38±0,49*	10,44±0,76*
Фосфатидилглицерол	7,59±0,98	6,84±1,13	5,12±0,87	3,20±0,59*
Соотношение ФХ/СМ	1,94±0,13	1,85±0,33	1,46±0,16*	1,83±0,18

Примечание: n - число обследованных;

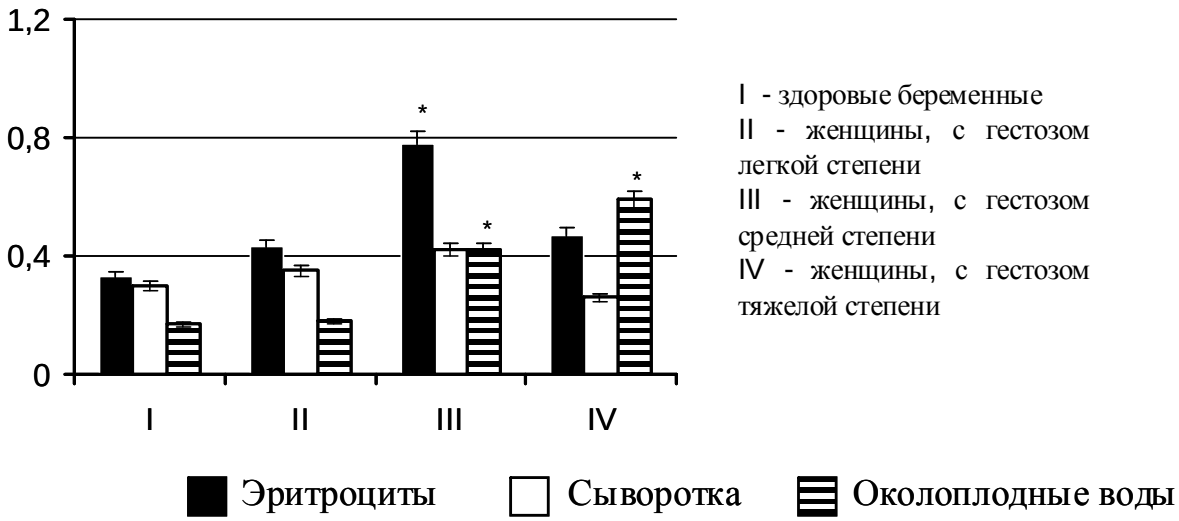
* - достоверность различий по сравнению со здоровыми беременными;

достоверность различий между патологическими группами представлена в тексте.

тозом легкой и средней степени - 78,9% (p<0,001) и 75,0% (p<0,001) от контроля соответственно. Направленность изменений ФС и ФЭА одинакова, хотя в первом случае при незначительном увеличении у лиц, 1-й и 2-ой клинических групп достоверная разница со здоровыми обнаруживается только в 3-ей группе, то рост ФЭА был выше во всех группах беременных с ФПН. Вклад последнего увеличивается на 18,8% (p=0,015), 20,9% (p<0,001), 17,4% (p=0,031) от уровня здоровых.

Профиль ФИ с углублением патологического процесса изменяется неоднозначно. Так, в первой и третьей группах регистрируется тенденция к росту по сравнению с контролем, а во второй группе содержание данного глицерофосфатида снижается более чем вдвое от показателей 1-ой и 3-ей групп. Значения СМ плавно возрастают в 1-й и 2-й клинических группах, но в 3-ей, наоборот, весомо снижаются до 82,4% (p<0,001) от контроля, а также от количества его в первых двух патологических группах.

Величины лизофосфатидов имеют довольно мозаичную картину. Низкие по сравнению с контролем цифры ЛФХ в 1-й и 3-й группах, у беременных с гестозом средней степени были выше остальных - контрольной, первой и третьей на 16,5% (p=0,021), 28,2% (p<0,001), 27,7% (p<0,001) соответственно. Уровень ЛФЭА увеличивается почти в 3 раза от исходных цифр у женщин с гестозом легкой степени. Вместе с тем, наиболь-



* - достоверные отличия по сравнению со здоровыми беременными

Рис. 1. Соотношение ЛФХ+ЛФЭА/ФХ+ФЭА в эритроцитах, сыворотке и околоплодных водах при патологической беременности.

Created with novaPDF Printer (www.novaPDF.com). Please register to remove this message.

ший коэффициент соотношения лизоформ к соответствующим ФЛ обнаруживается у лиц 2-й группы (рис. 1). Максимальное различие в спектре фосфолипидов сыворотки между степенями тяжести патологического процесса приходится на фракции ЛФХ, СМ, ФИ, ЛФЭА, причем уровень сфингомиелина может выступать в качестве показателя тяжести патологического процесса, так как значимые отличия этого параметра у лиц с тяжелой степенью имеют место как с первой группой, так и со второй.

Сдвиги фосфолипидного состава околоплодных вод носят более выраженный характер (табл. 3). Так, в данном биологическом материале различий в спектре ФЛ между здоровыми беременными и женщинами, с гестозом легкой степени не обнаруживается. Наблюдается лишь тенденция к росту ЛФХ и ФЭА при недостоверном падении ФХ и ЛФЭА.

С углублением тяжести ФПН, у лиц 2-й группы уменьшается количество основного ФЛ - фосфатидилхолина на 26,1% (p=0,015) и 21,4% (p=0,017) относительно контрольной и первой групп соответственно. Падает также уровень ФЭА в 1,5 раза (p<0,001) по сравнению с предыдущей группой. В тоже время вклад легкоокисляемого ФС увеличивается практически вдвое. Фиксируется тенденция к росту ЛФХ, а концентрация ЛФЭА повышается в данной группе женщин в 2,5 раза (p=0,007) и 5,4 раза (p<0,001) от таковой у здоровых и лиц с гестозом легкой степени. Отношение ФХ/СМ имеет субнормальные значения, а ЛФХ+ЛФЭА/ФХ+ФЭА увеличивается относительно предыдущих групп, как и в эритроцитах, более чем вдвое (рис. 1). Профиль ФЛ амниотической жидкости у женщин с гестозом тяжелой степени значительно, почти по всем параметрам отличается от предыдущих групп. Суммарное содержание лизоформ у данных лиц составило 23,5%. Вместе с тем, почти вдвое уменьшается по сравнению с предыдущими количество СМ. Уровень ФХ в этой группе составляет 55,6% (p<0,001), 59,2% (p<0,001), 75,3% (p<0,001) от соответствующего у женщин контрольной, 1-й и 2-й групп. Увеличивается содержание ФС, ФИ и ФЭА при снижении концентрации ФГ, который является специфичным для поверхностно-активных соединений легкого [10, 12].

При анализе показателей достоверности отличий между патологическими группами зафиксировано, что наиболее информативными в плане дифференциальной диагностики являются значения ФХ, ФЭА и ЛФЭА. Эти параметры разнятся между всеми группами женщин с гестозами.

Таким образом, при легкой степени гестоза наиболее выраженные сдвиги наблюдаются в сыворотке крови, тем не менее, все они направлены на поддержание фосфолипидного гомеостаза плода. Во 2-й и 3-й группах регистрируются более существенные отклонения в составе фосфолипидов всех биологических объектов, причем, если во 2-й они распределены равномерно между всеми средами изучения, то в 3-й эти изменения происходят в основном в среде, окружающей плод.

Не очень благоприятным в прогностическом плане, на наш взгляд, выглядит увеличение уровня ФИ в сыворотке крови и околоплодных водах у данных пациентов, так как этот глицерофосфатид является предшественником инозитолтрифосфата, который, наряду с другими посредниками, приводит к росту концентрации цитозольного кальция за счет его высвобождения из внутриклеточных запасов. Ионы Ca2+, образуя комплекс с кальмодулином, активируют киназу миозинкиназы. Последняя, в свою очередь, фосфорилирует специфический белок, связанный с миозином, что способствует сокращению миометрия.

Полученные данные еще раз подтверждают факт серьезных нарушений фосфолипидного состава среды, окружающей плод, которые, безусловно, оказывают влияние на развитие и степень тяжести гипоксии плода и новорожденного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимова Е.К. Липиды и жирные кислоты в норме и при ряде патологических состояний/ Е.К. Алимова, А.Т. Аствацатурьян, Л.В. Жаров. - М.: Медицина, 1975. - 280 с.
2. Антонов В.Ф. Липидные поры и стабильность клеточных мембран/ В.Ф. Антонов, Е.В. Шевченко// Вест. РАМН. - 1995. - N. 10. - С. 48-55.
3. Буриходжаева Н.К., Каримова Д.Х., Баширова Н.С. Фосфолипидный состав эритроцитов матери и плода при беременности, осложненной гестозом/ Н.К. Буриходжаева, Д.Х. Каримова, Н.С. Баширова// Мед. журн. Узбекистана. - 1991. - N. 5. - С. 56-59
4. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах/ Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. - М., Наука. - 1972. - С. 176-231.
5. Донских Н.В. Определение липидов околоплодных вод методом хемилюминометрии/ Н.В. Донских, Л.А. Куликова// Лаб. дело. - 1991. - N. 9. - С. 29-31.
6. Коган А.Х. Аутофагоцитарные свободнорадикально-зависимые болезни (описание нового вида патологии)/ А.Х. Коган, С.В. Грачев// Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процес-

Created with novaPDF Printer (www.novaPDF.com). Please register to remove this message.

сы (Экспериментальные и клинические аспекты): Тез. докл. I Российского конгресса по патофизиологии, 17-19 октября 1996. - Москва. М.: РГМУ, 1996. - С. 197.
7. Особенности фосфолипидного обмена у женщин, родивших детей с синдромом дыхательных расстройств/ Н.Ю. Кузнецова, Е.Б. Тузанкина, Г.А. Чарушникова, и др.// Вопр. охр. матер. и детства. - 1991. - N. 2. - С. 51-54
8. Медвинский И.Д. Синдром системного воспалительного ответа при гестозе/ И.Д. Медвинский// Вестник интенсивной терапии. - 2000. - №1. - С. 21-24.
9. Мурашко Л.Е. Актуальные вопросы патологии родов, плода и новорожденного: Пособие для врачей/ Л.Е. Мурашко. - Москва, 2003. - 141 С.
10. Пузырева Н.И. Сурфактант легких при гипоксии новорожденных/ Н.И. Пузырева, Н.К. Рыжкова, А.А. Миронов// 2 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, Челябинск, 16-19 сентября. - 1991. - Сборник тезисов. - 291 с.
11. Титов В.Н. Липопротеины как функциональные ассоциаты белок-липидных комплексов/ В.Н. Титов/ / Клин. лаб. диаг. - 1997. - N. 7. - С. 13-19.
12. Alvarez J.G. Semiautomatic multisample analysis of amniotic fluid lipids by high-performance thin-layer chromatography-reflectance spectrodensitometry/ J.G. Alvarez, J. Ludmir // J. Chromatogr. - 1993. - V. 615, N1. - P. 142-147
13. Broughton Pipkin F. Defining preeclampsia - the problems and the pitfalls // New approaches in terminology, prevention and therapy of hestosis: Book of abstracts, first international symposium. - Moscow, 1997. P. 13-16.
14. Lipid peroxidation in pathologic pregnancy: pregnancy-induced hypertension/ G. Peiker, M. Kretzschmar, H. Dawezynski, B. Muller et al.// Zentralbl. Gynakol. - 1991. - V. 113, N. 4. - P. 183-188.
15. Lipid peroxidation in pregnancy: new perspectives on pre-eclampsia/ C.A. Hubel, J.M. Roberts, R.N. Taylor et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1989. - V. 161, N. 4. - P. 1025-1034.
16. Structural organization of red blood cell membranes in pregnant women with gestosis/ N.P. Mikaelian, I.A. Kniazev, A.G. Maksina, A.V. Mikaelian et al.// Vestn Ross Akad Med Nauk. - 1997. - 7. - P. 54-56.
17. Vaskovsky V.E. A universal reagent for phospholipid analysis/ V.E. Vaskovsky, E.Y. Kostetsky, I.M. Vasendin// J. Chromatogr. - 1875. - V. 114. - P. 121-141
18. Ye X. Lysophospholipid signaling in the function and pathology of the reproductive system/ X. Ye// Hum Reprod Update. - 2008. - Sep-Oct. 14(5) - P. 519-36.

Created with novaPDF Printer (www.novaPDF.com). Please register to remove this message.