

УДК 577.125:618.3:616.2

А.С.Соловьёва, А.А.Попов

**СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН НА РАЗНЫХ СРОКАХ
БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ****РЕЗЮМЕ**

В работе описывается состояние липидного обмена у беременных, страдающих острыми респираторными заболеваниями и хроническим бронхитом во время беременности. Проводилось определение содержания фосфолипидов и их жирнокислотного состава в периферической крови, общий холестерин и содержание липопротеидов в сыворотке.

У беременных женщин с заболеваниями органов дыхания в фосфолипидном спектре крови выявлены изменения, свидетельствующие о снижении структурной устойчивости клеточных мембран.

SUMMARY

A.S.Solovieva, A.A.Popov

**LIPID METABOLISM IN WOMEN
SUFFERING FROM RESPIRATORY
DISEASES DURING DIFFERENT
GESTATIONAL PERIODS**

Lipid metabolism in pregnant women suffering from acute respiratory diseases and chronic bronchitis during different gestational trimestres was described. 244 pregnant women were examined. Peripheral blood phospholipid levels and their fatty acid content were determined. Total cholesterol and lipoprotein content in serum was determined.

We found that phospholipid levels change in pregnant women with respiratory diseases suggesting cell membrane structure disturbances.

Адаптация организма женщины к беременности сопровождается изменением ряда метаболических процессов, среди которых важная роль принадлежит липидному обмену. Показано, что при беременности происходит переключение энергетического обмена с углеводного на липидный [1]. Содержание липидов в крови волнообразно нарастает по мере прогрессирования беременности. Липиды являются составной частью общего метаболизма и активным участником процессов адаптации и регуляции. Изменение обмена липидов может стать ведущим фактором патогенеза многих заболеваний. Особая роль отводится клеточным мембранам, основу которых формируют липиды. Именно на уровне мембран

проявляется большая часть регуляторных функций липидов, вследствие чего мембраны становятся одним из основных звеньев адаптации [7]. Липидный состав мембран в значительной степени определяет функционирование рецепторного аппарата клеток. В работах Ю.А.Владимирова, Р.М.Арчакова установлено, что от состава мембранных фосфолипидов и жирных кислот зависят структура и основные свойства биомембран: микровязкость, кооперативность во взаимосвязи со структурными белками, плотность пространственной упаковки молекул, лабильность фиксированных в мембране каталитических белков, барьерные и структурные свойства [3]. Однако в значительной степени адаптивные процессы зависят и от характера общего липидного метаболизма, в частности, от липидного спектра плазмы, а также от всего комплекса нормальных и патологических факторов, влияющих на липидный обмен.

Материалы и методы

В условиях специализированного отделения Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания обследовано 294 женщин на разных сроках беременности. По нозологическим формам распределение происходило следующим образом: с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) - 202 человека, с хроническим бронхитом (ХБ) - 92 человека.

Для биохимического исследования кровь из вены брали при явных клинических признаках заболевания. Общий холестерин сыворотки (оХС) определяли при помощи коммерческих наборов "Новохол" (Вектор-Бест, Россия). Триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) определялись с помощью коммерческих наборов фирмы ВРС BioSED (Италия). Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) находили расчетным методом, согласно рекомендациям фирмы ВРС BioSED. Липиды экстрагировали по общепринятому методу Фолча [8]. Готовые экстракты разделяли на индивидуальные фракции фосфолипидов (ФЛ) на пластинках с тонким слоем силикагеля (Woelm, Германия). Двумерную тонкослойную хроматографию и идентификацию индивидуальных фракций ФЛ осуществляли по описанной методике [5], количественное определение фракций проводилось спектрофотометрически. Жирнокислотный состав ФЛ оценивался методом газожидкостной хроматографии на хроматографе "Chrom - 5" (Чехия) с пламенно-ионизационным детектором. Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При исследовании липидного состава крови беременных с ОРЗ было обнаружено достоверное увеличение содержания оХС, ТГ, ЛПВП и ЛПНП в III триместре (табл. 1). Подобное изменение концентрации липидов является физиологичным и связано со снижением активности печеночной липазы под действием возрастающего во время беременности синтеза эстрагенов [4].

Качественный состав ФЛ периферической крови у беременных с заболеваниями органов дыхания не отличался от такового у здоровых женщин. В плазме определялись следующие фракции ФЛ: фосфатидилэтаноламин (ФЭ), фосфатидилхолин (ФХ), сфингомиелин (СФМ), лизофосфатидилхолин (ЛФХ). В мембранах эритроцитов выявлялись, кроме выше указанных фракций, фосфатидилинозитол (ФИ) и фосфатидилсерин (ФС) (табл. 2, 3)

В количественном распределении ФЛ выявлены следующие особенности: в группе беременных с ОРЗ в мембранах эритроцитов обнаружено достоверное снижение количества ФХ с $30,94 \pm 2,38\%$ в I триместре до $24,17 \pm 1,35\%$, во II триместре и $26,29 \pm 1,92\%$ в III триместре. Кроме того, отмечалось снижение СФМ с $24,44 \pm 2,48\%$ до $20,75 \pm 1,69\%$. Содержание ЛФХ было высоким в этой группе больных на протяжении всей беременности и определялось на уровне примерно 14%, но в тоже время соотношение ФХ/ЛФХ на протяжении беременности имело тенденцию к снижению, за счет уменьшения содержания ФХ. При исследовании мембран лимфоцитов было также обнаружено нарушение соотношений отдельных фракций ФЛ, наиболее выраженное во II триместре. Нарушение нормального количественного соотношения отдельных фракций ФЛ приводит к дестабилизации липидных структур клеточных мембран. Одним из механизмов подобных изменений может быть активация эндогенной фосфолипазы А. Доказательством этого процесса является накопление специфического маркера мембранодеструкции ЛФХ [2]. Как известно, цитоплазматическим мембранам присуща асимметрия расположения ФЛ по сторонам бислоя. Так, ФХ и СФМ преобладают главным образом на наружном слое мембраны, а ФЭ и ФС - на внутреннем. Дестабилизация наружного липидного слоя мембраны отрицательно сказывается на работе рецепторного аппарата клеток, что может явиться причиной нарушения клеточного иммунитета у беременных с ОРЗ.

В плазме крови беременных с ОРЗ уровень ЛФХ достоверно повышался, что также свидетельствует о мембранодеструктивных процессах.

У беременных с ХБ изменения фосфолипидного обмена более выражены: так, в мембранах эритроцитов достоверно уменьшалось количество ФХ с $30,16 \pm 2,57\%$ в I триместре до $27,10 \pm 0,72\%$ и $25,98 \pm 1,10\%$ во II в III триместрах, соответственно ($p < 0,05$). Уровень ФЭ достоверно повышался в течение беременности с $12,44 \pm 1,83\%$ до $17,02 \pm 0,67\%$ ($p < 0,05$). Содержание ЛФХ было высоким и составило

Таблица 1

Липидный состав плазмы у беременных с острыми респираторными заболеваниями

Показатель	Триместры беременности		
	I	II	III
оХС, мг/дл	$147,7 \pm 8,9$	$173,2 \pm 10,2^*$	$228,3 \pm 12,6^*$
ТГ, мг/дл	$125,7 \pm 8,9$	$241,4 \pm 12,1$	$320,7 \pm 27,2^*$
ЛПВП, мг/дл	$41,6 \pm 2,2$	$54,3 \pm 4,7^*$	$62,2 \pm 3,8^*$
ЛПНП, мг/дл	$106,3 \pm 14,3$	$116,8 \pm 7,5$	$155,7 \pm 7,7^*$
оХС/ЛПВП	3,6	3,1	3,8
ЛПНП/ЛПВП	2,8	2,1	2,8

Примечание: здесь и далее * - статистически достоверные различия по сравнению с I триместром, $p < 0,05$.

около 16%. Во II триместре беременности отмечалось повышение уровня СФМ, что, по-видимому, носит компенсаторный характер, так как в условиях усиленной перекисидации липидов СФМ стабилизирует клеточную мембрану.

В распределении ФЛ фракций в плазме периферической крови беременных женщин с ХБ обращает на себя внимание достаточно высокий уровень ЛФХ $15,90 \pm 1,87\%$ в I триместре. Во II и III триместрах количество ЛФХ имело тенденцию к увеличению и составило $18,67 \pm 0,88\%$ и $17,22 \pm 0,86\%$, соответственно. Отмечено некоторое повышение количества ФЭ во втором триместре беременности до 19%. В то же время уровень СФМ снижался. Количество ФХ к концу беременности увеличивалось, возможно компенсаторно ($p < 0,05$).

Для функционирования клеточных мембран особое значение принадлежит жирным кислотам (ЖК), которые определяют структурно-функциональные свойства билипидного слоя. Наличие тех или иных ЖК в мембране может менять функцию клеток, но до настоящего времени остается открытым вопрос о роли каждой из кислот, которую они играют в функционировании мембран.

Из ранее проведенных нами исследований и по данным литературы известно, что при неспецифических заболеваниях легких вне беременности происходит изменение содержания ЖК в липидах периферической крови. При этом регистрируется относительное увеличение содержания ненасыщенных ЖК, преимущественно олеиновой и линолевой. Увеличение содержания легкоокисляемых ЖК приводит к активации процессов перекисного окисления липидов и, как следствие этого, нарушению устойчивости клеточных мембран.

При анализе обмена жирных кислот ФЛ плазмы женщин второй половины беременности было отмечено, что наиболее нестабильные, ненасыщенные фракции ФЛ определялись при ХБ, причем, преобладающее значение занимали полиеновые ЖК: линоленовая (18:2), линолевая (18:3)

Таблица 2

Содержание фосфолипидов плазмы у беременных с заболеваниями органов дыхания (в % от суммы)

Показатель	Триместры беременности					
	I		II		III	
	ОРЗ	ХБ	ОРЗ	ХБ	ОРЗ	ХБ
ФЭ	17,36 ±1,06	16,39±1,83	18,92±0,54	19,37±1,09	16,70±0,83	17,09±1,04
ФХ	34,30±1,74	32,46±1,32	35,49±1,03	34,68±1,28	34,29±0,98	36,21±1,91*
СФМ	31,46±2,22	33,77±2,88	28,83±1,10	28,81±1,19	30,65±1,48	29,48±1,43
ЛФХ	13,71±1,36	15,90±1,87	19,23±0,88*	18,67±0,88	17,96±0,76*	17,22±0,86
ФХ/СФМ	1,09	0,96	1,23	1,20	1,12	1,23
ФХ/ЛФХ	2,50	2,04	1,86	1,86	1,91	2,10
ФХ/ФЭ	1,98	1,98	1,87	1,79	2,05	2,12

Таблица 3

Содержание фосфолипидов мембран эритроцитов у беременных с заболеваниями органов дыхания (в % от суммы)

Показатель	Триместры беременности					
	I		II		III	
	ОРЗ	ХБ	ОРЗ	ХБ	ОРЗ	ХБ
ФЭ	16,47±0,95	12,44±1,83	15,02±0,72	16,68±0,91	16,59±0,70	17,02±0,67*
ФХ	30,94±2,38	30,16±2,57	24,17±1,35	27,10±0,72	26,29±1,92	25,98±1,10*
СФМ	24,44±2,48	24,46±1,83	22,49±1,68	27,10±1,25	20,75±1,69	25,85±1,57
ЛФХ	14,00±0,55	16,59±1,36	14,69±0,63	16,39±0,66	13,88±1,16	14,03±0,72
ФИ	13,78±1,21	11,69±1,21	14,02±0,67	13,61±0,36	14,29±0,20	11,71±0,74
ФС	8,76±0,96	7,81±1,34	13,40±0,62*	12,76±0,64*	13,42±0,65*	11,86±0,85*
ФХ/СФМ	1,26	1,23	1,07	1,00	1,27	1,01
ФХ/ЛФХ	2,21	1,82	1,65	1,65	1,89	1,85
ФХ/ФЭ	1,89	2,43	1,61	1,63	1,58	1,53

Таблица 4

Жирнокислотный состав фосфолипидов плазмы у беременных с хроническим бронхитом (в % от суммы)

Жирные кислоты	Фосфолипиды			
	ФХ	ЛФХ	СФМ	ФЭ
насыщенные	48,88	44,87	35,75	42,87
14:0	1,00±0,25	2,50±0,65	2,46±1,13	2,84±0,64
15:0	0,83±0,03	1,48±0,84	1,49±0,68	1,68±0,57
16:0	29,82±2,09	20,41±4,92	16,13±6,47	22,47±4,13
17:0	3,24±2,07	7,61±2,07	7,40±2,82	4,63±1,12
18:0	13,99±3,99	12,87±1,56	8,27±2,13	11,25±2,51
моноеновые	15,70	23,50	21,76	23,10
16:1	2,59±0,12	6,70±1,12	5,92±0,93	6,37±0,18
18:1	13,11±1,30	16,80±0,22	15,84±0,67	16,73±0,93
полиеновые	26,90	34,21	37,31	27,19
18:2	13,04±3,81	5,61±0,95	3,04±0,72	6,07±1,19
18:3	5,38±3,35	10,73±4,92	12,31±5,70	6,78±2,75
20:4	4,07±2,40	9,24±4,79	10,27±3,22	7,31±3,64
20:5	4,41±1,28	8,63±4,47	11,69±1,67	7,03±0,51

Таблица 5

Жирнокислотный состав фосфолипидов плазмы у беременных больных ОРЗ (в % от суммы)

Жирные кислоты	Фосфолипиды			
	ФХ	ЛФХ	СФМ	ФЭ
насыщенные	56,10	44,11	46,66	44,73
14:0	1,24±0,06	2,21±0,08	2,86 ±0,59	2,74±0,36
15:0	0,96±0,03	1,67±0,35	2,11±0,46	1,60±0,33
16:0	35,88±3,24	23,17±1,23	26,12±2,13	23,85±0,94
17:0	1,31±0,53	2,35±0,26	2,32±0,42	2,94±0,44
18:0	16,71±2,07	14,71±1,23	13,25±0,41	13,60±0,91
моноеновые	15,90	26,68	22,70	21,35
16:1	2,29±0,36	6,74±0,82	5,36±1,28	4,94±0,82
18:1	13,61±1,38	19,94±2,67	17,34±1,99	16,41±0,92
полиеновые	20,45	15,74	15,14	20,01
18:2	12,36±1,50	10,45±0,52	7,77±1,31	6,53±0,59
18:3	0,93±0,43	2,64±1,11	2,50±0,15	4,87±1,10
20:4	3,90±0,95	2,65±0,76	2,11±0,32	3,94±1,31
20:5	3,26±0,37	-	2,76±0,23	4,67±0,79

и арахидоновая (20:4), являющихся мощным субстратом окисления и обладающих выраженным провоспалительным свойством (табл. 4, 5). При ОРЗ наблюдалась та же тенденция в распределении жирных кислот ФЛ. Хотя, уровень ненасыщенных ЖК был несколько ниже, а в их структуре преобладающее значение занимали моноеновые ЖК, преимущественно олеиновая (18:1), окислительная способность которой намного ниже. Ранее установлено, что у беременных с заболеваниями органов дыхания происходило нарушение в системе перекисное окисление - антиоксиданты в сторону усиления процессов перекисного окисления липидов [6]. В периферической крови определялось высокое содержание малонового диальдегида, а содержание антиоксиданта токоферола снижалось. Наши данные коррелируют с данными других авторов, указывающих на то, что высокое содержание в крови перекисей липидов приводит к нарушению структурной организации клеточных мембран.

Выводы

Таким образом, исходя из наших данных, можно сделать предположение, что развивающиеся воспалительные процессы в слизистой бронхиального дерева, приводят к высвобождению в кровь биологически активных веществ, которые активируют липолитические ферменты. Вследствие этого процесса в липидах эритроцитов и плазме крови появляются повышенные концентрации лизосоединений, меняется соотношение содержания фосфолипидов, особенно фосфатидилхолина, изменяется соотношение жирных кислот в фосфолипидах, в сторону увеличения их ненасыщенности, активация перекисного

окисления липидов. Это нарушает стабильность как эритроцитарной, так и других липопротеидных мембран. Морфофункциональные изменения клеточных мембран в организме беременных женщин с заболеваниями органов дыхания являются, по видимому, одним из факторов риска возникновения бронхолегочной патологии у плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бердичевская Л.Г. Иммунологические аспекты патологии детского возраста. - Ростов-на-Дону, 1984.- С.9-13.
2. Биологические мембраны. Двенадцать очерков о структуре, свойствах и функциях мембран: Пер с англ. /Под ред. Д.С. Парсон.- М.:Мир,1978.- 230 с.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков Р.М. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.- М.:Наука,1972.- 252 с.
4. Заев В.Г., Кабалоева Дж. М., Гудиев Г.Й. Патология женщин и здоровье детей: Сб. науч. трудов.- Нальчик,1993. - С.88-92.
5. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: Пер. с англ. - М.:Мир,1981. - С.52-115.
6. Лалаян В.А., Попов А.А., Кленин А.А. Состояние липидного обмена у беременных с заболеваниями органов дыхания // Актуальные проблемы охраны материнства и детства: Тез.докл.- Хабаровск,1994.- С.57.
7. Минеев В.Н. Роль эритроцитов в патогенезе бронхиальной астмы - нетрадиционные аспекты //Тер. архив.- 1990.-Т.62, №12. - С.119-121.
8. Folch J., Lees M., Sloane Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animals tissuses //J.Biol.Chem.- 1957.- Vol. 226.- P.497-509.

