

Е. П. Тюрина, Е. В. Котлова, А. П. Власов,
Л. В. Ледяйкина, Ю. В. Гордеева

ИЗМЕНЕНИЕ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПЛАЦЕНТЫ У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕСТОЗОМ

Аннотация. Установлено, что у беременных с гестозом в тканевых структурах плаценты возникают выраженные расстройства липидного метаболизма, в патогенезе которых имеет значение не только интенсификация процессов липопероксидации, но и активизация фосфолипазы А₂. Изменение липидного обмена как проявление мембранодестабилизирующих явлений в плаценте является одним из важнейших патогенетических факторов маточно-плацентарной недостаточности и, как следствие, внутриутробного страдания плода.

Ключевые слова: гестоз, плацента, липиды, перекисное окисление липидов.

Abstract. The authors have ascertained that at pregnant with hestosis in tissue structures of placentas there appear evident disorders in lipid metabolism. In pathogenesis of such disorders intensification of lipoperoxidation processes as well as activation of phospholipase A₂ are of significant importance. Changes of the lipid metabolism as a display of membranodestabilization phenomenons in placenta are important pathogenetic factors of uterus-placenta insufficiency and, as a consequence, intrauterine suffering of foetus.

Key words: hestosis, placenta, lipids, peroxide oxidation of lipids.

Введение

До настоящего времени одной из значимых проблем в акушерстве является профилактика и терапия гестоза у беременных. С целью снижения показателей перинатальной заболеваемости и смертности при гестозе специалистам приходится прибегать к вынужденному досрочному прерыванию беременности [1, 2]. Примечательно, что, несмотря на длительное изучение проблемы, патогенез этого тяжелого осложнения беременности до настоящего времени остается до конца не изученным [3, 4]. Для установления основ срыва адаптационных механизмов в организме матери к развивающейся беременности необходимы углубленные сведения по происходящим патофизиологическим процессам на клеточном и мембранном уровнях [5]. Особый акцент исследований в последние годы делается на изучение изменений липидного метаболизма при гестозе. Основанием для этого является то, что этот вид обмена определяет многие метаболические процессы в организме, а также функциональное состояние биомембран клеточных структур, от которого во многом зависит развитие плацентарной недостаточности [6, 7]. Однако до настоящего времени липидный метаболизм в различных тканевых структурах при гестозе изучен недостаточно.

Цель исследования: при гестозе различной тяжести изучить липидный состав хориона и амниона, а также интенсивность процессов, регулирующих липидный метаболизм (перекисное окисление липидов, активность фосфолипазных систем); определить сопряженность мембранодестабилизирующих процессов в плаценте с нарушениями маточно-плацентарного кровотока.

1. Материалы и методы исследования

Проведено проспективное клинико-лабораторное исследование 87 беременных женщин с гестозом различной степени тяжести, проходивших лечение в отделениях патологии беременности Городского родильного дома № 2 г. Саранска. Беременные, включенные в исследование, были отобраны методом сплошной выборки. Получено информированное согласие пациенток на участие в исследовании. Выделена группа сравнения в количестве 25 здоровых беременных с физиологическим течением беременности. Величины изученных показателей, полученные в этой группе, были использованы в качестве отправной точки сравнения как физиологически нормальные значения. Беременные разделены на три группы: I группа ($n = 35$) – гестоз легкой степени тяжести; II группа ($n = 28$) – гестоз средней степени; III группа ($n = 24$) – гестоз тяжелой степени.

В работе использованы общеклинические, лабораторно-биохимические и инструментальные методы исследования. Доплерографическое исследование кровотока в сосудах пуповины проводили на аппарате «Aloka SSD-1400» с расчетом следующих показателей: индекс резистентности, пульсационный индекс, систоло-диастолическое отношение. Липиды из тканевых структур амниона, хориона экстрагировали хлороформметаноловой смесью, фракционировали методом тонкослойной хроматографии. Полярные фосфолипиды разделяли на пластинах фирмы «Merk» на стеклянной основе, нейтральные липиды – на силикагелевых пластинах для обращенно-фазной тонкослойной хроматографии. Молекулярный анализ проводили на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (Phosphor Analyst/PS Software). Содержание малонового диальдегида в исследованных тканевых структурах выявляли в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой; уровень диеновых конъюгатов определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 232–233 нм; активность супероксиддисмутазы – в реакции с нитросиним тетразолием; активность каталазы – спектрофотометрическим методом, основанным на способности перекисей образовывать с молибдатом аммония стойкий окрашенный комплекс. Активность фосфолипазы A_2 оценивали по каталитической деятельности фермента титрометрическим методом.

Статистическую обработку полученных данных производили общепринятыми методами статистики с определением достоверности различий между данными групп на основе расчета критерия Стьюдента. Выявленные закономерности и связи изучаемых параметров между группами и признаками считались значимыми при вероятности безошибочного прогноза $p = 95\%$ и более.

2. Результаты исследований и их обсуждение

Анализ клинического материала показал, что гестоз чаще развивался у женщин активного репродуктивного возраста. Основную часть беременных (более 50 %) составляли лица моложе 25 лет. В возрастную группу 25–35 лет входило 38 % беременных. Среди беременных были преимущественно первородящие, страдающие заболеваниями почек и нейроциркуляторной дистонией.

Средний срок пребывания беременных с гестозом в стационаре составил $14,8 \pm 1,8$ койко-дня, при этом до родов обследованные находились в ста-

ционаре $6,8 \pm 1,9$ койко-дня. Выявлено, что срок нахождения беременных женщин в стационаре увеличивался в зависимости от выраженности патологического процесса, а сроки нахождения пациенток до родоразрешения, напротив, укорачивались. По группам эти сроки составили: у беременных с гестозом легкой степени – $12,5 \pm 2,4$ и $7,7 \pm 2,3$ койко-дня, с гестозом средней степени – $16,3 \pm 3,9$ и $6,2 \pm 3,8$ койко-дня, с гестозом тяжелой степени – $17,6 \pm 4,8$ и $6,4 \pm 4,1$ койко-дня соответственно. Уменьшение сроков пребывания в стационаре беременных с тяжелыми формами гестоза до родов произошло за счет необходимости перевода части беременных этой подгруппы на досрочные программированные роды.

У 24,2 % беременных было проведено родовозбуждение при доношенном сроке беременности вследствие неэффективности терапии. 25,3 % были родоразрешены досрочно. Процент кесарева сечения составил 36,8 %. Таким образом, роды в срок через естественные родовые пути произошли только у 41,4 % беременных с гестозом. Средняя продолжительность родов составила $9,3 \pm 0,6$ ч.

Нами изучен липидный спектр тканевых структур хориона плаценты. Оказалось, что у беременных с гестозом легкой степени отмечены изменения состава липидов, однако они не были существенными.

У больных с гестозом средней степени липидный спектр ткани хориона был подвержен более выраженным перестройкам. Выявлялось снижение уровня суммарных фосфолипидов на 19,1 % ($p < 0,05$) и холестерина – на 12,7 % ($p < 0,05$), регистрировалось повышение удельного веса свободных жирных кислот на 27,9 % ($p < 0,05$). Содержание моноацилглицеролов и диацилглицеролов снижалось незначительно.

Наиболее выраженные изменения количественного состава липидов ткани хориона были выявлены в III группе. Относительно группы здоровых беременных в ткани хориона беременных с гестозом тяжелой степени уровень холестерина был понижен на 15,9 % ($p < 0,05$), моноацилглицеролов – на 24,7 % ($p < 0,05$), диацилглицеролов – на 38,3 % ($p < 0,05$) и суммарных фосфолипидов – на 24,1 % ($p < 0,05$). Выявлялось увеличение содержания свободных жирных кислот на 45,1 % ($p < 0,05$), триацилглицеролов – на 39,6 % ($p < 0,05$) и эфиров холестерина – на 25,1 % ($p < 0,05$) (рис. 1).

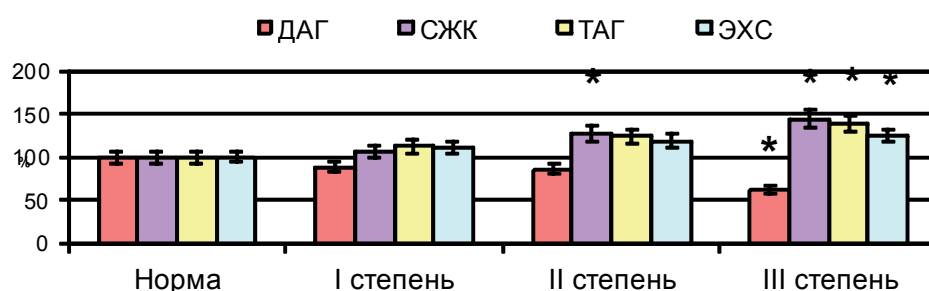


Рис. 1. Количественный состав липидов в ткани хориона при гестозе (ДАГ – диацилглицеролы, СЖК – свободные жирные кислоты, ТАГ – триацилглицеролы, ЭХС – эфиры холестерина; исходные значения приняты за 100 %); * – достоверность отличия по отношению к группе сравнения при $p < 0,05$

Существенным перестройкам, происходящим на фоне гестоза, был подвержен и фосфолипидный спектр ткани хориона (табл. 1).

Таблица 1
Фракционный состав фосфолипидов (%) тканевых структур хориона плаценты у беременных при гестозе ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые беременные	Гестоз		
		I группа	II группа	III группа
Лизофосфолипиды	$0,69 \pm 0,045$	$0,78 \pm 0,057$	$1,48 \pm 0,12$	$2,36 \pm 0,19$
Сфингомиелин	$10,14 \pm 0,89$	$12,68 \pm 0,96$	$12,13 \pm 0,87$	$11,45 \pm 1,21$
Фосфатидилхолин	$29,42 \pm 1,68$	$26,79 \pm 1,64$	$23,12 \pm 1,43$	$20,15 \pm 1,83$
Фосфатидилсерин	$14,55 \pm 0,88$	$14,03 \pm 0,74$	$13,42 \pm 0,84$	$10,66 \pm 0,73$
Фосфатидилинозит	$11,57 \pm 0,64$	$10,24 \pm 0,72$	$9,53 \pm 0,61$	$8,98 \pm 0,56$
Фосфатидилэтаноламин	$34,23 \pm 2,05$	$36,17 \pm 2,45$	$40,63 \pm 3,18$	$46,28 \pm 3,55$

Примечание. Жирный шрифт – достоверность различия по отношению к контрольной группе при $p < 0,05$.

При гестозе легкой степени в ткани хориона существенных отклонений в составе фосфолипидов не отмечено.

У беременных с гестозом средней степени фосфолипидный спектр ткани хориона заметно изменялся. По сравнению с нормой выявлено снижение уровня фосфатидилхолина на 21,4 % ($p < 0,05$) и фосфатидилинозита на 17,6 % ($p < 0,05$). Концентрация фосфатидилсерина, сфингомиелина и фосфатидилэтаноламина менялась незначительно. Отметим существенное (на 114,5 %) повышение удельного веса лизофосфолипидов.

У беременных с гестозом тяжелой степени фосфолипидный спектр тканевых структур хориона подвергался большим модификациям. Выявлено снижение уровня фосфатидилхолина, по сравнению с нормой, на 31,5 % ($p < 0,05$), фосфатидилинозита – на 22,4 % ($p < 0,05$) и фосфатидилсерина – на 26,7 % ($p < 0,05$). Регистрировалось повышение удельного веса сфингомиелина на 12,9 % ($p < 0,05$), фосфатидилэтаноламина – на 35,2 % ($p < 0,05$) и лизофосфолипидов – на 242,0 % ($p < 0,05$) (рис. 2).

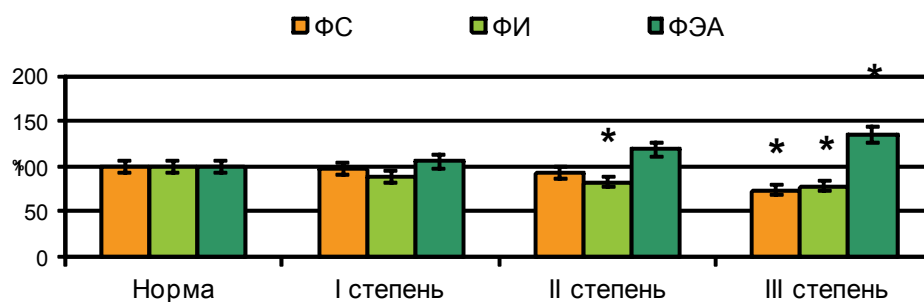


Рис. 2. Качественный состав фосфолипидов в ткани хориона при гестозе (ФС – фосфатидилсерин, ФИ – фосфатидилинозит, ФЭА – фосфатидилэтаноламин; исходные значения приняты за 100 %); * – достоверность отличия по отношению к контрольной группе при $p < 0,05$

Во многом аналогичные изменения липидного состава нами выявлены при исследовании тканевых структур амниона (табл. 2).

Таблица 2

Содержание липидов (%) в тканевых структурах амниона плаценты у беременных при гестозе ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые беременные	Гестоз		
		I группа	II группа	III группа
Суммарные фосфолипиды	30,16 ± 1,64	28,34 ± 1,97	26,63 ± 1,72	24,32 ± 1,55
Моноацилглицеролы	4,69 ± 0,28	4,21 ± 0,26	3,95 ± 0,27	3,22 ± 0,23
Холестерол	29,86 ± 1,58	29,78 ± 1,62	25,69 ± 1,87	24,43 ± 1,52
Диацилглицеролы	1,53 ± 0,082	1,36 ± 0,074	1,13 ± 0,09	0,94 ± 0,07
Свободные жирные кислоты	6,13 ± 0,36	6,45 ± 0,42	8,77 ± 0,49	9,61 ± 0,56
Триацилглицеролы	9,54 ± 0,58	10,17 ± 0,66	10,97 ± 0,64	11,29 ± 0,62
Эфиры холестерина	18,81 ± 1,42	21,04 ± 1,56	23,11 ± 1,87	26,72 ± 1,94

Примечание. Жирный шрифт – достоверность различия по отношению к контрольной группе при $p < 0,05$.

Известно, что дисбаланс липидного спектра в качественном и количественном отношении главным образом зависит от двух факторов: интенсификации процессов перекисного окисления липидов и активизации фосфолипазных систем.

В результате исследования установлено, что у беременных с гестозом в тканевых структурах амниона и хориона плаценты указанные процессы излишне активизированы (табл. 3).

Таблица 3

Содержание продуктов ПОЛ и активность супероксиддисмутазы и фосфолипазы A_2 в тканевых структурах хориона плаценты у беременных при гестозе ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые беременные	Гестоз		
		I группа	II группа	III группа
Диеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов	0,25 ± 0,015	0,37 ± 0,028	0,42 ± 0,033	0,57 ± 0,045
Малоновый диальдегид, нмоль/г белка	3,34 ± 0,25	3,86 ± 0,47	4,03 ± 0,32	4,96 ± 0,34
Активность фосфолипазы A_2 , мкмоль/с/г белка	0,72 ± 0,05	1,25 ± 0,08	1,96 ± 0,13	2,13 ± 0,11
Супероксиддисмутазы, усл. ед/мг белка	12,15 ± 0,61	13,21 ± 0,74	9,12 ± 0,55	6,27 ± 0,51

Примечание. Жирный шрифт – достоверность различия по отношению к норме при $p < 0,05$.

Так, в ткани хориона при гестозе легкой степени, по сравнению со здоровыми беременными, было зарегистрировано увеличение концентрации диеновых конъюгатов (ДК) на 48,0 % ($p < 0,05$), повышение активности фосфолипазы A_2 на 73,6 % ($p < 0,05$). У беременных с гестозом средней и тяжелой степени

в ткани хориона интенсивность липоперекисления была большей. Выявлено увеличение концентрации ДК на 68,0 и 128,0 % ($p < 0,05$) соответственно, малонового диальдегида (МДА) – на 20,7 и 48,5 % ($p < 0,05$) соответственно. При этом активность супероксиддисмутазы (СОД) в ткани хориона у беременных II и III групп при поступлении была достоверно снижена на 24,9 и 48,4 % ($p < 0,05$) соответственно. Нами установлена резкая активизация фосфолипидных систем: активность фосфолипазы A_2 у беременных с гестозом средней и тяжелой степени была повышена в 2,7 и 2,9 раза ($p < 0,05$) соответственно.

При гестозе нарушалась маточно-плацентарная гемодинамика. Изменение кровотока в артерии пуповины, сосудах плода, как правило, носит вторичный характер и зависит от функционально-метаболического состояния плаценты, в том числе липидного метаболизма. Известно, что при нарушении этого вида обмена страдает микроциркуляция, трофика тканей. Одним из проявлений указанного явилось увеличение сосудистого сопротивления кровотоку в системе плодово-плацентарного кровообращения, что находит свое отражение в ухудшении маточно-плацентарного кровотока, определяемого по данным доплерометрии кровотока в артериях пуповины. Данные кардиотокографии свидетельствовали о наличии внутриутробного страдания плода при гестозе (даже при отсутствии явных признаков гипотрофии и структурных изменений плаценты, выявляемых при ультразвуковой плацентографии).

В свете указанного выше становится очевидным, что нарушение маточно-плацентарного кровотока во многом обусловлено изменениями липидного метаболизма в тканевых структурах плаценты (молекулярный и клеточный уровень).

Таким образом, полученный материал показывает, что одной из причин нарушения маточно-плацентарного кровотока и, как следствие, внутриутробного страдания плода у беременных с гестозом является разбалансировка липидного метаболизма (мембранодестабилизирующие явления) в тканевых структурах хориона и амниона плаценты. Развитие мембранодеструктивных процессов обусловлено бесконтрольным течением свободно-радикальных реакций, что приводит к инициации перекисного окисления липидов клеточных мембран и активизации липолитических ферментов, среди которых наибольшее значение имеет фосфолипаза A_2 . При этом все данные патологические изменения протекают на фоне депрессии антиоксидантных ферментных систем.

Заключение

У беременных с гестозом в тканевых структурах плаценты возникают выраженные расстройства липидного метаболизма, в патогенезе которых имеет значение не только интенсификация процессов липоперекиссации, но и активизация фосфолипазы A_2 . Наиболее значимыми, с точки зрения патогенеза исследованной патологии беременных, изменениями со стороны липидного обмена в исследованных тканевых структурах явились рост уровня лизоформ фосфолипидов и свободных жирных кислот, обладающих детергентным действием. Изменение липидного метаболизма в исследованных тканевых структурах как проявление мембранодестабилизирующих явлений – одна из важнейших патогенетических факторов маточно-плацентарной недостаточности и, как следствие, внутриутробного страдания плода.

Полученные результаты позволяют установить важную роль нарушений липидного метаболизма плаценты в патогенезе гестоза, что может быть основой для расширения диагностической и лечебной базы этой тяжелейшей патологии беременных.

Список литературы

1. **Бабаев, В. А.** Эпидуральная анестезия как компонент интенсивной терапии беременных с гестозом при подготовке к родам / В. А. Бабаев, Н. М. Мазурская, Л. С. Логутова // Мать и дитя : материалы IV Российского форума. – М. : МИК, 2002. – С. 157–158.
2. **Кильдюшов, А. Н.** Оптимизация комплексной терапии гестоза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Кильдюшов А. Н. – М., 2004. – 32 с.
3. **Качалина, Т. С.** Метаболический антигипоксикант цитофлавин в комплексном лечении плацентарной недостаточности при гестозе / Т. С. Качалина, Н. В. Лебедева, Л. Н. Ильина // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – № 8. – С. 184–186.
4. **Котов, Ю. Б.** Гестоз беременных – проявление ошибки системы регулирования кровообращения / Ю. Б. Котов, В. М. Гурьева // Проблемы управления безопасностью сложных систем : материалы 12-й Международной конференции. – М., 2005. – С. 482–484.
5. **Власов, А. П.** Липидомодифицирующий компонент в патогенетической терапии / А. П. Власов, В. Г. Крылов, Т. В. Тарасова и др. – М. : Наука, 2008. – 374 с.
6. **Медвинский, И. Д.** Синдром системного воспалительного ответа при гестозе / И. Д. Медвинский // Вестник интенсивной терапии. – 2000. – № 1. – С. 21–26.
7. **Сидорова, И. С.** Нарушение маточно-плацентарного кровотока как фактор риска развития осложнений беременности / И. С. Сидорова, Е. И. Боровкова, И. В. Мартынова // Материалы 1-го Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 8–12 июня 2006 г.). – М., 2006. – С. 244.

Тюрина Елена Павловна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра акушерства и гинекологии,
Мордовский государственный
университет им. Н. П. Огарева
(г. Саранск)

E-mail: vap.61@yandex.ru

Tyurina Elena Pavlovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of obstetrics
and gynecology, Mordovia State University
named after N. P. Ogaryov (Saransk)

Котлова Елена Владимировна

врач акушер-гинеколог, Городской
родильный дом № 2 (г. Саранск)

E-mail: vap.61@yandex.ru

Kotlova Elena Viktorovna

obstetrician, Municipal Maternity
Hospital № 2 (Saransk)

Власов Алексей Петрович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой факультетской
хирургии, Мордовский государственный
университет им. Н. П. Огарева
(г. Саранск)

E-mail: vap.61@yandex.ru

Vlasov Aleksey Petrovich

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of faculty surgery,
Mordovia State University
named after N. P. Ogaryov (Saransk)

Ледяйкина Людмила Викторовна

кандидат медицинских наук доцент,
кафедра педиатрии, Мордовский
государственный университет
им. Н. П. Огарева (г. Саранск)

E-mail: vap.61@yandex.ru

Ledyaykina Lyudmila Viktorovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of pediatry,
Mordovia State University
named after N. P. Ogaryov (Saransk)

Гордеева Юлия Владимировна

студентка, Мордовский государственный
университет им. Н. П. Огарева
(г. Саранск)

E-mail: vap.61@yandex.ru

Gordeeva Yulia Vladimirovna

Student, Mordovia State University
named after N. P. Ogaryov (Saransk)

УДК 618.3-008.6:612.118.24

Тюрина, Е. П.

Изменение липидного метаболизма плаценты у беременных с гестозом / Е. П. Тюрина, Е. В. Котлова, А. П. Власов, Л. В. Ледяйкина, Ю. В. Гордеева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 4 (20). – С. 89–96.