

УДК 618.21.36:616.523:577.114

Л.М.Колесникова

**ОБМЕН ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ У БЕРЕМЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ
ГЕРПЕС-ВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ***ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН***РЕЗЮМЕ**

В работе представлены результаты исследования обмена гликозаминогликанов в периферической крови и гомогенате плацент от женщин, перенесших во время беременности обострение герпесной инфекции. Выявлено повышение содержания кислых гликозаминогликанов (гиалуроновой кислоты) и сульфатированных производных (гепарансульфата и хондроитинсульфатов) как в крови, так и в плаценте. Степень выраженности проявлений находилась в прямой зависимости от тяжести заболевания во время беременности.

Ключевые слова: герпес-вирусная инфекция, беременность, гликозаминогликаны.

SUMMARY

L.M.Kolesnikova

**THE EXCHANGE OF GLYCOSAMINOGLYCANS
IN PREGNANT WOMEN WHO HAD
HERPES-VIRUS INFECTION**

The results of investigation about the exchange of glycosaminoglycans in the periphery blood and homogenate of placentas of women who had an exacerbation of herpes-virus infection during pregnancy are presented. The rise of acidic glycosaminoglycans (hyaluronic acid) and sulfates derivatives (heparansulfate and chondroitinesulfates) both in blood and in placenta was found out. The degree of manifestations was in direct dependence on gravity of the disease during pregnancy.

Key words: herpes-virus infection, pregnancy, glycosaminoglycans.

В настоящее время особое внимание привлекает проблема персистирующей герпес-вирусной инфекции, так как частота инфицирования населения земного шара, по данным ВОЗ, составляет, примерно, 100% [1, 3, 5]. Особенно опасными в этом отношении являются рецидивы заболевания в период беременности, так как вирусы герпеса поражают фетоплацентарный барьер, изменяя структурно-функциональные свойства мембранных компонентов, в частности, гликозаминогликанов. Нарушение их синтеза напрямую связано со степенью агрессивности герпесной инфекции. Можно предположить, что изучение обмена гликозаминогликанов позволит лучше представить архитектуру мембран структурных компонентов плаценты, что позволит прогнозировать проявления его структурно-функциональных перестроек при герпесной патологии у беременных.

Целью нашей работы явилось изучение обмена гликозаминогликанов в периферической крови, а также в плаценте женщин, с учетом сроков гестации и выраженности герпесной инфекции.

Материалы и методы исследования

Проводилось исследование периферической крови женщин в I, II и III триместрах, перенесших во время беременности обострение герпесной инфекции. В группу с тяжелым течением заболевания (титр антител к ВПГ-1 1:12800) вошли 45 беременных женщин (по 15 в каждом триместре). С легким течением (титр антител к ВПГ-1 1:3200) – 45 беременных (по 15 в каждом триместре). Контрольную группу составили 45 практически здоровых женщин на тех же сроках гестации. Одновременно обрабатывались плаценты, полученные от женщин с агрессивной герпесной инфекцией (15 случаев) и от женщин с физиологической беременностью, составивших контрольную группу (15 случаев).

Для получения гомогената плодовая часть плаценты (ворсинчатый хорион) срезалась скальпелем небольшими пластинками площадью до 2-3 см и толщиной 1 мм. Кусочки ткани помещали в химические стаканы, содержащие 200 мл физиологического раствора, отмывали от клеток крови, перемешивая на магнитной мешалке в течение 15 мин. и подсушивали на фильтровальной бумаге. Затем ткань растирали пестиком в фарфоровой ступке и гомогенизировали до однородной кремообразной массы, которую в последующем обрабатывали для выделения гликозаминогликанов по прописи Р.В.Меркурьевой [8]. Полученные экстракты сывороточных и плацентарных гликозаминогликанов разделяли методом диск-электрофореза в полиакриламидном геле. Оптическую плотность гелевых столбиков определяли с помощью денситометрии исследуемых образцов, а затем рассчитывали их процентное содержание на единицу площади.

Результаты исследования и их обсуждение

Известно, что гликозаминогликаны выполняют особенно важные, сложные функции – «узнавание» клетками других клеток, вирусов, молекул, избирательное пропускание через мембраны, возникновение иммунитета и другое. Приводятся данные о повышении уровня гиалуроновой и хондроитинсерных кислот, с которыми связана регуляция проницаемости плаценты, у женщин с нормально протекающей беременностью. Параллельно отмечено увеличение активности гиалуронидазы, за счет которой и происходит расщепление молекул гиалуроновой кислоты, входящей в состав соединительной ткани, при этом уменьшается вязкость фетоплацентарного барьера, что создает благоприятные условия для обмена веществ между тканями матери и плода [9].

В ходе выполненных исследований установлено перераспределение основных фракций гликозаминогликанов, как в периферической крови, так и тканях плаценты от женщин с физиологической бере-

менностью и беременностью, осложненной герпесной инфекцией (табл.). Так, при физиологической беременности с увеличением сроков гестации снижался уровень гиалуроновой кислоты: $9,09 \pm 0,149\%$ – I триместр; $7,363 \pm 0,191\%$ – II триместр; $5,636 \pm 0,541\%$ – III триместр и гепарансульфата в крови: $19,288 \pm 0,463\%$ – I триместр; $16,326 \pm 0,133\%$ – II триместр; $13,365 \pm 0,903\%$ – III триместр. Содержание гепарина ($29,022 \pm 1,051\%$ – I триместр; $28,687 \pm 0,275\%$ – II триместр; $28,355 \pm 1,895\%$ – III триместр) и хондроитин-6-сульфата ($18,938 \pm 0,798\%$ – I триместр; $18,783 \pm 0,198\%$ – II триместр; $18,627 \pm 1,054\%$ – III триместр), наоборот, достоверно не изменялось на протяжении всей беременности. В то же время уровень хондроитин-4-сульфата (от $22,51 \pm 1,195\%$ – I триместр; $24,808 \pm 0,322\%$ – II триместр; до $27,11 \pm 1,048\%$ – III триместр) и кератансульфата ($5,34 \pm 0,777\%$ – I триместр; $5,586 \pm 0,25\%$ – II триместр; $5,835 \pm 0,657\%$ – III триместр) увеличивался.

У беременных, страдающих герпес-вирусной инфекцией, при титре антител к ВПГ-1 1:12800, показатели гиалуроновой кислоты снижались на протяжении всего срока беременности ($7,692 \pm 0,12\%$ – I триместр; $6,600 \pm 0,289\%$ – II триместр), по сравнению с показателями контрольных групп. В III триместре наблюдалось статистически достоверное увеличение гиалуроновой кислоты до $7,968 \pm 0,653\%$. Показатели гепарансульфата снижались ($12,008 \pm 0,061\%$ – I триместр; $12,953 \pm 1,227\%$ – II триместр), по сравнению с показателями контрольных групп. В III триместре наблюдалось увеличение фракции гепарансульфата, по сравнению с показателями контрольной группы ($19,733 \pm 1,592\%$). Нами было отмечено повышенное содержание гепарина ($33,817 \pm 0,528\%$ – I триместр; $32,088 \pm 5,655\%$ – II триместр), при этом в III триместре гепарин снижался ($22,964 \pm 1,771\%$). Хондроитин-4-сульфат увеличивался ($30,154 \pm 0,605\%$ – I триместр; $25,143 \pm 4,392\%$ – II триместр), по сравнению с показателями контрольных групп. В III триместре наблюдалось снижение этой фракции ($22,509 \pm 1,549\%$), по сравнению с показателями контрольной группы. Хондроитин-6-сульфат во всех трех триместрах достоверно снижался, по сравнению с показателями контрольных групп ($16,356 \pm 0,854\%$ – I триместр; $16,268 \pm 3,246\%$ – II триместр; $15,455 \pm 1,018\%$ – III триместр). В то же самое время нами было замечено значительное снижение кератансульфата в I триместре ($3,351 \pm 0,213\%$). Во II и III триместрах, наоборот, кератансульфат увеличивался ($5,888 \pm 0,498\%$ и $8,038 \pm 0,456\%$, соответственно).

Обнаруженное нами изменение содержания гликозаминогликанов, вероятно, явилось следствием значительных повреждений тканевых структур в результате формирующегося окислительного стресса, который снижал защитные свойства ткани и приводил к дальнейшему поражению ее вирусом.

У беременных с герпес-вирусной инфекцией, при титре антител к ВПГ-1 1:3200, обнаруживалось увеличение содержания гиалуроновой кислоты

($10,118 \pm 0,09\%$ – I триместр; $7,819 \pm 0,098\%$ – II триместр; $13,499 \pm 0,513\%$ – III триместр), по сравнению с показателями контрольных групп. Гепарансульфат повышался ($27,59 \pm 0,363\%$ – I триместр; $18,737 \pm 0,763\%$ – III триместр). Напротив, во II триместре содержание гепарансульфата снижалось до $13,145 \pm 0,505\%$, по сравнению с показателями контрольной группы. Гепарин достоверно понижался на протяжении всего срока гестации ($22,469 \pm 0,517\%$ – I триместр; $25,98 \pm 3,4\%$ – II триместр; $21,342 \pm 1,65\%$ – III триместр), по сравнению с показателями контрольных групп. Хондроитин-4-сульфат увеличивался ($25,583 \pm 0,473\%$ – I триместр), по сравнению с показателями контрольной группы. В то же время происходило снижение данной фракции ($20,973 \pm 3,994\%$ – II триместр; $20,704 \pm 1,553\%$ – III триместр). Хондроитин-6-сульфат снижался ($9,955 \pm 0,399\%$ – I триместр; $18,518 \pm 0,76\%$ – III триместр), по сравнению с показателями контрольных групп. В то же самое время показатели этой фракции значительно увеличивались во II триместре ($25,42 \pm 2,39\%$). В I триместре отмечено существенное снижение кератансульфата ($3,258 \pm 0,16\%$), по сравнению с показателями контрольной группы. В то время как с увеличением срока гестации происходило увеличение данной фракции ($10,39 \pm 1,12\%$ – II триместр; $7,573 \pm 0,373\%$ – III триместр).

Многokратное увеличение гиалуроновой кислоты, с одной стороны, позволяет говорить о попытке организма беременной сопротивляться проникновению и распространению в нем инфекции, а с другой стороны, о повреждении структуры соединительной ткани, что препятствует проникновению к очагам поражения вирусом герпеса антител, что, в свою очередь, изменяет иммунную защиту.

Одновременно исследовалась плацентарная ткань тех же беременных. В группе женщин с физиологической беременностью были установлены следующие показатели: гиалуроновая кислота – $13,569 \pm 1,165\%$; гепарансульфат – $18,757 \pm 1,545\%$; гепарин – $19,705 \pm 0,718\%$; хондроитин-4-сульфат – $29,114 \pm 1,386\%$; хондроитин-6-сульфат – $18,68 \pm 1,252\%$.

При титре антител к ВПГ-1 1:12800, наблюдалось снижение гиалуроновой кислоты ($12,599 \pm 0,92\%$), гепарансульфата ($18,727 \pm 0,692\%$), хондроитин-4-сульфата ($22,572 \pm 1,063\%$), а так же было отмечено повышение гепарина ($23,867 \pm 0,624\%$), хондроитин-6-сульфата ($24,032 \pm 1,187\%$), по сравнению с показателями контрольной группы.

При титре антител к ВПГ-1 1:3200, наблюдалось значительное увеличение гиалуроновой кислоты ($16,537 \pm 0,431\%$), гепарина ($25,825 \pm 0,803\%$), хондроитин-6-сульфата ($22,611 \pm 0,583\%$), незначительно, гепарансульфата ($19,452 \pm 0,352\%$), с одновременным снижением хондроитин-4-сульфата

Таблица

Процентное содержание гликозаминогликанов в периферической крови и плаценте у беременных с герпес-вирусной инфекцией (в %)

Группы беременных	Титр антиген КВП	Периферическая кровь							Хондроитин-6-сульфат	Керагансульфат
		Гиалуроновая кислота	Гепарансульфат	Гепарин	Хондроитин-4-сульфат	Хондроитин-6-сульфат	Керагансульфат			
Контроль		9,09±0,149	19,288±0,463	29,022±1,051	22,51±1,195	18,938±0,798	5,34±0,777			
ХГВИ, I триместр (8 – 12 недели)	1:3200	10,118±0,09 p<0,01	27,59±0,363 p<0,001	22,469±0,517 p<0,001	25,583±0,473 p<0,05	9,955±0,399 p<0,001	3,258±0,16 p<0,05			
	1:12800	7,692±0,12 p<0,001	12,008±0,061 p<0,001	33,817±0,528 p<0,001	30,154±0,605 p<0,001	16,356±0,854 p<0,05	3,351±0,213 p<0,05			
Контроль		7,363±0,191	16,326±0,133	28,687±0,275	24,808±0,322	18,783±0,198	5,586±0,25			
ХГВИ, II триместр (13 – 24 недели)	1:3200	7,819±0,098 p<0,05	13,145±0,505 p<0,001	25,98±3,4	20,973±3,994	25,42±2,39 p<0,05	10,39±1,12 p<0,01			
	1:12800	6,600±0,289 p<0,05	12,953±1,227 p<0,05	32,088±5,655	25,143±4,392	16,268±3,246	5,888±0,498			
Контроль		5,636±0,541	13,365±0,903	28,355±1,895	27,11±1,048	18,627±1,054	5,835±0,657			
ХГВИ, III триместр (25 – 34 недели)	1:3200	13,499±0,513 p<0,001	18,737±0,763 p<0,001	21,342±1,65 p<0,05	20,704±1,553 p<0,001	18,518±0,76	7,573±0,373 p<0,05			
	1:12800	7,968±0,653 p<0,05	19,733±1,592 p<0,01	22,964±1,771 p<0,05	22,509±1,549 p<0,05	15,455±1,018 p<0,05	8,038±0,456 p<0,05			
<i>Плацента</i>										
Контроль		13,569±1,165	18,757±1,545	19,705±0,718	29,114±1,386	18,68±1,252	-			
ХГВИ, III триместр (25 – 34 недели)	1:3200	16,537±0,431 p<0,05	19,452±0,352	25,825±0,803 p<0,001	22,714±1,126 p<0,01	22,611±0,583 p<0,05	-			
	1:12800	12,599±0,92	18,727±0,692	23,867±0,624 p<0,001	22,572±1,063 p<0,01	24,032±1,187 p<0,01	-			

(22,714±1,126%), по сравнению с показателями контрольной группы.

При снижении проявлений герпес-вирусной инфекции (титр антител к ВПГ-1 1:3200) картина синтеза гликозаминогликанов выглядит вполне привлекательно, чего не скажешь о высоких титрах – снижение гиалуроновой кислоты, гепарансульфата и хондроитин-4-сульфата приводит к снижению защитных и регенеративных функций фетоплацентарного барьера. Что, вероятно, отражается на функциональном состоянии организма плода.

Таким образом, результаты выполненных исследований позволяют охарактеризовать особенности взаимоотношений на уровне действия герпес-вирусной инфекции и синтеза гликозаминогликанов, что служит основным критерием выраженности заболевания и, наоборот. Обострение герпесной инфекции во время беременности сопровождается нарушением обмена гликозаминогликанов, как в периферической крови, так и в тканях плаценты (повышение уровней гиалуроновой кислоты и сульфатированных производных), что способствует изменению структурно-функциональных свойств фетоплацентарного барьера, осложняет течение беременности и развитие плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Характер дыхательной активности крови у беременных с герпес-вирусной инфекцией [Текст]/И.А.Андриевская//Фундаментальные аспекты оценки фетоплацентарной недостаточности при вирусных заболеваниях во время беременности/под ред. акад. РАМН М.Т.Луценко.-Благовещенск, 2008.-С.54.

2. Значение внутриутробного инфицирования центральной нервной системы вирусами простого герпеса в развитии инцефалопатий у детей раннего возраста/Антонов П.В. [и др.]//Арх. патологии.-2003.-Т.65, №4.-С.43-46.

3. Герпес-вирусные инфекции – иммунодефицитные заболевания XXI века [Текст]/И.Ф.Баринский//Аллергология и иммунология.-2004.-Т.5, №1.-С.202-203.

4. Факторы и условия, влияющие на процесс инфицирования плода на разных сроках беременности [Текст]/Е.И.Боровкина, И.С.Сидорова, А.А.Воробьев//Вестник РАМН.-2004.-№1.-С.48-50.

5. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика [Текст]/В.А.Исаков, В.В.Борисова, Д.В.Исаков.-СПб.: Лань, 1999.-190 с.

6. Фетоплацентарная система при герпесной инфекции [Текст]/Луценко М.Т. [и др].-Благовещенск: Амурский гос. ун-т, 2003.-200 с.

7. Механизмы изменений иммунной системы у беременных с герпес-вирусной инфекцией [Текст]/М.Т.Луценко, А.С.Соловьева, И.А.Андриевская.-Благовещенск: Амурский гос. ун-т, 2007.-173 с.

8. Электрофоретическое разделение сывороточных мукопротеидов на фракции [Текст]/Р.В.Меркурьева//Лабораторное дело.-1966.-№12.-С.712.

9. Гликозаминогликаны [[Электронный ресурс]/В.К.Городецкий.-URL: <http://www.qolkom.ru/kme/>

Поступила 22.10.2008

УДК 612.235:616.053.31:616.523

И.А.Андриевская

ГАЗОТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ РОЖЕНИЦ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН

РЕЗЮМЕ

В работе представлены данные исследования газотранспортной функции периферической крови рожениц при герпесной инфекции. Установлено нарушение процессов эритропоза, обусловленных развивающимся оксидативным стрессом и недостаточностью функционирования механизмов компенсации кислородной недостаточности (снижение уровня эритропэтина, нивелирование ответа 2,3-ДФГ, подавление активности глутати-

онредуктазной системы). Следствием выявленных закономерностей нарушения кислородного гомеостаза в организме матери явилось формирование признаков хронической внутриутробной гипоксии у плода, которые снижали адаптивные возможности новорожденных.

Ключевые слова: герпес-вирусная инфекция, беременность, газотранспортная функция крови.