

УДК 618.3-008.6-06:517.115

© Лоскутова Т.О., 2013

## ХАРАКТЕРИСТИКА ОБМІНУ ТА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ ТА АКУШЕРСЬКИМИ І ПЕРИНАТАЛЬНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ

### Лоскутова Т.О.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

**Лоскутова Т.О.** Характеристика обміну та перекисного окислення ліпідів у вагітних з преєклампсією та акушерськими і перинатальними ускладненнями // Український морфологічний альманах. – 2013. – Том 11, №1. – С. 117-119.

Метою дослідження було визначення ролі порушень обміну ліпідів, процесів перекисного окислення ліпідів, поліморфізму параоксонази-1 192 Q→R в розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з преєклампсією. Для реалізації поставленої мети було обстежено: 46 вагітних з гіпертензивними розладами та акушерськими і перинатальними ускладненнями (основна група), 87 вагітних з гіпертензивними розладами без ускладнень (група порівняння) і 44 умовно здорових вагітних. Дослідження включало визначення: поліморфізму параоксонази-1 192 Q→R по гену параоксонази-1 методом полімеразної ланцюгової реакції, ліпідних фракцій, стану антиоксидантної системи – за активності каталази та супероксиддисмутаз, інтенсивності окислювальних процесів – за рівнем ТБК – активних продуктів. Було встановлено, що розвиток преєклампсії супроводжується змінами в ліпідних фракціях. Встановлено збільшення рівня ліпопротеїнів дуже низької щільності в 1,27 і 1,23 рази, коефіцієнта атерогенності в 1,26 і 1,2 рази в основній і групі порівняння проти групи контролю. Показано, що підвищена кількість атерогенних фракцій ліпідів посилює агрегацію тромбоцитів, що призводить до розвитку тромбофілічного стану у вагітних з преєклампсією. У вагітних з преєклампсією відзначається дисбаланс між процесами перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту. Про активацію процесів перекисного окислення ліпідів свідчить підвищення ТБК-активних продуктів при преєклампсії (в 1,5 і в 1,6 рази в основній і групі порівняння відповідно). Не встановлено відмінностей у розподілі генотипів PON1 (поліморфізм 192 Q→R) в групах дослідження, а також не підтверджено роль генного поліморфізму параоксонази-1 192 Q→R у розвитку ускладнень при преєклампсії. Таким чином, збільшення атерогенних фракцій, активація процесів перекисного окислення ліпідів лежать в основі розвитку преєклампсії, але не є причинами акушерських та перинатальних ускладнень при преєклампсії.

**Ключові слова:** преєклампсія, акушерські ускладнення, перинатальні ускладнення, ліпіди, перекисне окислення ліпідів, антиоксиданти, параоксоназа-1.

**Лоскутова Т. А.** Характеристика обміну та перекисного окислення ліпідів у вагітних з преєклампсією та акушерськими і перинатальними ускладненнями // Український морфологічний альманах. – 2013. – Том 11, №1. – С. 117-119.

Целью исследования явилось определение роли нарушений обмена липидов, процессов перекисного окисления липидов, полиморфизма параоксоназы-1 192 Q→R в развитии акушерских и перинатальных осложнений у беременных с преэклампсией. Для реализации поставленной цели было обследовано: 46 беременных с гипертензивными нарушениями и акушерскими и перинатальными осложнениями (основная группа), 87 беременных с гипертензивными нарушениями без осложнений (группа сравнения) и 44 условно здоровых беременных. Исследование включало определение: полиморфизма 192 Q→R по гену PON1 методом полимеразной цепной реакции, липидных фракций, состояния антиоксидантной системы – по активности каталазы и супероксиддисмутазы, интенсивности окислительных процессов – по уровню ТБК – активных продуктов. Было установлено, что развитие преэклампсии сопровождается изменениями в липидных фракциях. Установлено увеличение уровня липопротеинов очень низкой плотности в 1,27 и 1,23 раза, коэффициента атерогенности в 1,26 и 1,2 раза в основной и группе сравнения против группы контроля. Показано, что повышенное количество атерогенных фракций липидов усиливает агрегацию тромбоцитов, что приводит к развитию тромбофилического состояния у беременных с преэклампсией. У беременных с преэклампсией отмечается дисбаланс между процессами перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Об активации процессов перекисного окисления липидов свидетельствует повышение ТБК-активных продуктов при преэклампсии (в 1,5 и в 1,6 раза в основной и группе сравнения соответственно). Не установлено различий в распределении генотипов PON1 (поліморфізм 192 Q→R) в группах исследования, а также не подтверждена роль генного полиморфизма параоксоназы 1 192 Q→R в развитии осложнений при преэклампсии. Таким образом, увеличение атерогенных фракций, активация процессов перекисного окисления липидов лежат в основе развития преэклампсии, но не являются причинами акушерских и перинатальных осложнений при преэклампсии.

**Ключевые слова:** преэклампсия, акушерские осложнения, перинатальные осложнения, липиды, перекисное окисление липидов, антиоксиданты, параоксоназа-1.

**Loskutova T. A.** Characteristics of lipid metabolism and lipid peroxidation at pregnant with pre-eclampsia and obstetric and perinatal complications // Український морфологічний альманах. – 2013. – Том 11, №1. – С. 117-119.

The study purpose is definition of role of lipid metabolism, lipid peroxidation, polymorphism PON 1 192 Q→R in development of obstetric and perinatal complications at pregnant with pre-eclampsia. To achieve the purpose in view there were examined: 46 pregnant with hypertensive abnormalities and obstetric and perinatal complications (treatment group), 87 pregnant with hypertensive abnormalities without complications (comparison group) and 44 healthy pregnant. Examination included definition of: polymorphism of paraoxonase-1 192 Q→R according to polymerase chain reaction method, lipid fractions, state of antioxidant system – according to catalase and superoxidismutase activity, oxidative process intensity – according to the level of TBA-active products. It has been ascertained that pre-eclampsia development is accompanied by changes in lipid fractions. There was noticed increase of level of very low density lipoproteins by 1,26 and 1,2 times in treatment and comparison group against control group. It is revealed that the increased number of atherogenic lipid fractions stimulates thrombocytes aggregation, leading to development of thrombophilia state at pregnant with pre-eclampsia. The pregnant with pre-eclampsia showed imbalance between lipid peroxidation and antioxidant protection processes. The evidence of lipid peroxidation processes activation is provided by increase of TBA-active products at pre-eclampsia (by 1,5 and by 1,6 times in treatment and comparison group respectively). There is not defined the difference PON1 genotypes distribution (polymorphism 192 Q→R) in study groups, as well as there is not confirmed the role of gene polymorphism of paraoxonase-1 192 Q→R in complications development at pre-eclampsia. Therefore, increase of atherogenic fractions, activation of lipid peroxidation processes form the basis of pre-eclampsia development, but are not the reasons of obstetric and perinatal complications at pre-eclampsia.

**Key words:** pre-eclampsia, obstetric complications, perinatal complications, lipids, lipid peroxidation, antioxidants, paraoxonase 1.

Гіпертензивні розлади при вагітності спостерігаються у 10-21% всіх вагітних і залишаються основною причиною материнської та перинатальної захворюваності та смертності [4]. Найбільш тяжкі ускладнення при преєклампсії зв'язані з розвитком еклампсії, HELLP – синдрому, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, поліорганної недостатності. Розвиток преєклампсії пов'язаний з високою перинатальною смертністю і захворюваністю новонароджених. За даними літератури найнесприятливішими за впливом на стан дітей відносять ситуації, в яких показанням для оперативного розродження являються відсутність ефекту від терапії преєклампсії, дистрес плода і затримка розвитку плода. [2,8]. Новонароджені з затримкою розвитку ма-

ють збільшений ризик смертності в ранньому неонатальному періоді, а також довготривалі захворювання та збільшений ризик розвитку серцево-судинних захворювань у майбутньому [11].

Слід зазначити, що не завжди існування преєклампсії призводить до розвитку таких ускладнень як відшарування плаценти, антенатальна загибель плода, затримка розвитку плода, дистрес плода, тобто має місце відносно сприятливий перебіг захворювання. Тому актуальним є пошук маркерів які дозволяють прогнозувати варіант течії преєклампсії, ймовірність розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, що дозволить провести адекватну профілактику, вирішити питання про можливість пролонгації вагітності або про дострокове розродження.

Можна припустити існування факторів або їх комбінацій у вагітних із прееклампсією, при яких виникають акушерські та перинатальні ускладнення. Такими маркерами можуть бути підвищена кількість атерогенних фракцій ліпідів, активація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), поліморфізм гена параоксонази-1 (PON1) 192 Q→R, що веде до пошкодження судинного ендотелію та розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з прееклампсією. Окислювальний стрес відіграє важливу роль у патофізіології прееклампсії. За даними літератури ризик прееклампсії помітно вище у жінок з підвищеною концентрацією окислених ліпопротеїнів низької щільності і тригліцеридів (OR=8,9, 95% ДІ 3,1-26,2) [9]. Біаком, що регулює ступінь перекисного окислення ліпопротеїнів, є фермент параоксонази-1 (PON1), а можливою причиною виникнення і розвитку оксидативного стресу є поліморфізм параоксонази-1 192 Q→R [7].

Враховуючи вищезазначене, метою дослідження було визначення ролі порушень обміну ліпідів, процесів перекисного окислення ліпідів, поліморфізму PON1 192 Q→R в розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з прееклампсією.

**Матеріали і методи дослідження.** Для реалізації поставленої мети було обстежено 177 жінок у третьому триместрі вагітності. 46 вагітних із гіпертензивними розладами і акушерськими ускладненнями склали основну групу дослідження (О). Групу порівняння (П) сформували 87 вагітних із гіпертензивними розладами без акушерських та перинатальних ускладнень. Контрольну групу сформували 44 умовно здорових вагітних.

Ускладнення з боку матері та плода були наступними: передчасне відшарування нормально розташованої плаценти - 4 (8,7±4,2%), еклампсія - 1 (2,17±2,15%), HELLP-синдром - 1 (2,17±2,15%), ЗРП - 23 (50,0±7,37%), антенатальна загибель плода - 6 (13,04±4,96%), рання неонатальна смерть плода - 4 (8,7±4, 12%), дистрес синдром плода - 21 (45,65±7,34%). Вагітні були включені в основну та в групу порівняння на підставі величини артеріального тиску, рівня протеїнурії, додаткових ускладнень і відповідно до клінічного протоколом МОЗ України № 676 [6]. Середній гестаційний вік на момент пологів в основній групі (33,50±0,57) був на 3,44 тижні менше, ніж у групі порівняння (36,94±0,27, p<0,0001), що пов'язано з тяжкістю прееклампсії, наявністю ускладнень, що в свою чергу призвело до дострокового розродження. У О групі прееклампсії легкого ступеня мали 7 (15,22%) жінок, що достовірно менше, ніж у групі порівняння (57 (65,52%) (p<0,0001), прееклампсії середнього або важкого ступеня - 39 (84,78%) жінок, що значно більше, ніж у групі П - 30 (34,48%) (p<0,0001).

У всіх групах методом алей специфічної полімеразної ланцюгової реакції, з наступною детекцією методом електрофорезу в 3% агарозному гелі, проводили визначення поліморфізму 192 Q→R по гену параоксонази-1. Використовувався комплект реагентів «SNP-експрес» виробництва НВФ «Літех» (Росія). Генотип ДНК виділялась з лейкоцитів цільної крові за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» ("Літех", Росія).

Визначення концентрації загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької

щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) у плазмі крові проводилося в автоматичному режимі на аналізаторі «Biochemistry Analyzer 88», з використанням реактивів «Біо-Ла-Тест» (Lachema-Pliva, Чеська Республіка). Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою:  $КА = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПНЩ$ .

Стан антиоксидантної системи (АОС) оцінювали за активністю каталази і супероксиддисмутази (СОД). Визначення СОД проводили за методикою Костюк В. О. із співавт. (1990) [3]. Дослідження активності каталази проводили за методикою Королюк М.О. із співавт. (1988) [5]. Інтенсивність ПОЛ оцінювали за вмістом вторинних продуктів - ТБК-активних продуктів в тесті з тіобарбитуровою кислотою за методом Андреевої Л.І. із співавт. (1988). [1].

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2010 і GrafPad Prism 5 для Windows. Для порівняння якісних показників використовували критерій  $\chi^2$ . Для порівняння кількісних - непарний критерій t. Для оцінки сили зв'язку між явищами розраховували коефіцієнт кореляції Пірсона (r). За значимий брали рівень достовірності p<0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз показників ліпідного обміну не виявив достовірних відмінностей між групами з наявністю і відсутністю акушерських або перинатальних ускладнень при прееклампсії (табл. 1). В порівнянні з контролем в основній та в групі порівняння встановлено збільшення кількості ХС ЛПНЩ та КА (p<0,05).

**Таблиця 1.** Аналіз ліпідних показників у вагітних з гіпертензивними розладами та акушерськими і перинатальними ускладненнями

Ліпідні показники	Групи дослідження		
	О, n=46	П, n=87	К, n=44
ТГ, ммоль/л	3,51±0,16	3,42±0,11	3,2±0,12
ЗХС, ммоль/л	7,03±0,28	6,87±0,17	6,39±0,18
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,45±0,06	1,48±0,05	1,61±0,06
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,09±0,21	3,94±0,12	3,64±0,13
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,46±0,09*	1,42±0,07*	1,15±0,08
Коефіцієнт атерогенності	3,97±0,17*	3,79±0,1*	3,16±0,15

**Примітка:** \* - різниця показників статистично вірогідна з контролем (p<0,05).

Так як ліпопротеїни є основними переносниками ТАГ і ЗХС, тому між ними і ліпопротеїнами, що їх транспортують був виявлений прямий кореляційний зв'язок в обох групах. Між вмістом ЗХС і ЛПНЩ 0,892 і 0,877, ЗХС і ЛПДНЩ 0,624 і 0,539, ТГ і ЛПДНЩ 0,873 і 0,884 в групах О та П відповідно (p <0,05).

Інтегральним показником обміну ліпідів і ризику пошкодження судинної стінки є коефіцієнт атерогенності (КА). Між КА і антиатерогенними ЛПВЩ встановлено зворотний кореляційний зв'язок в О групі -0,348 (p=0,018), в групі П -0,537 (p<0,00001). Між КА і атерогенним ЗХС прямий кореляційний зв'язок в групі О - 0,588, у групі П - 0,296 (p<0,05).

Порушення співвідношення ліпідів різної щільності і холестерину може викликати пошкодження ендотелію і тим самим впливати на активацію тромбоцитів і зовнішнього шляху згортання крові, що в сукупності веде до тромбофілічного стану. Нами було встановлено прямий кореляційний зв'язок між КА і швидкістю агрегації тромбоцитів 0,519 (p<0,05)

в О групі, зворотний між КА і кількістю тромбоцитів:  $-0,205$  та  $-0,292$  ( $p < 0,05$ ) в групах О та П відповідно, між КА і часом агрегації тромбоцитів  $0,347$  ( $p < 0,05$ ) в групі П. Наявність зв'язку свідчить про те, що гіперліпідемія, викликаючи пошкодження судинної стінки, прискорює агрегацію тромбоцитів, кількість яких знижується, витрачаючись у процесі агрегації. Таким чином, багаті ТГ і ЗХС частки, такі як ЛПДНЩ можуть відігравати провідну роль у генерації тромбіну та агрегації тромбоцитів. Підвищений рівень ЛПДНЩ є хорошою мішенню для перекисного окислення ліпідів.

Про активацію процесів ПОЛ свідчить підвищення ТБК-активних продуктів в групах з прееклампсією незалежно від наявності ускладнень ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Підвищений вміст атерогенних ліпідів сприяє активації ПОЛ, про що свідчить наявність кореляційного зв'язку середньої сили між КА і ТБК активними продуктами  $0,692$ , між ЗХС і ТБК-активними продуктами  $0,437$  в групі порівняння. Збільшення ТБК-активних продуктів призводить до

компенсаторного збільшення ЛПВЩ, про що свідчить існування прямої кореляції між ними:  $0,581$  та  $0,773$  в групах О та П відповідно ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 2.** Аналіз показників ПОЛ-АОС у вагітних з гіпертензивними розладами та акушерськими і перинатальними ускладненнями

Показники ПОЛ-	Групи дослідження		
	О, n=46	П, n=87	К, n=44
ТБК-активні продукти, мкмоль/л	37,14±4,95*	39,8±5,27*	24,53±4,69
Активність каталази кат/л	6,29±1,4	8,79±1,0	6,91 ±1,07
Активність СОД МО/1 мг білка	6,59±2,0	5,49±1,0	4,36±0,75

**Примітка.** \* - різниця показників статистично вірогідна з контролем ( $p < 0,05$ ).

Одночасно з активацією окисних процесів в групах з ПЕ і акушерськими і перинатальними ускладненнями не відбувається підвищення активності каталази та СОД, результатом чого є те, що процеси ПОЛ не інактивуються в повному обсязі (табл. 2).

**Таблиця 3.** Частоти генотипів та алелів гену параоксоназа-1 (поліморфізм 192 Q→R) у вагітних груп дослідження n ( $P \pm p\%$ )

Групи дослідження	Генотипи			Алелі	
	QQ	QR	RR	192Q	192R
О (n=46)	28 (60,87±7,2)	13 (28,26±6,47)	5 (10,87±4,59)	69 (75±4,51)	23 (25±4,51)
П (n=87)	41 (47,13±5,35)	31 (35,63±5,13)	15 (17,24±4,05)	113 (64,94±3,62)	61 (35,06±3,62)
К (n=44)	29 (65,91±7,14)	8 (18,18±5,81)	7 (15,9±5,51)	66 (75,0±4,02)	22 (25,0±4,02)

Розподіл генотипів гену PON1 (поліморфізм 192 Q→R) не виявив вірогідних відмінностей між групами, що свідчить про відсутність впливу поліморфізму цього гену в розвитку ускладнень при прееклампсії. Наші дані співпадають з дослідженням Kim Y.J et al. (2007) в якому також не було встановлено достовірних відмінностей в генотипі PON1 у жінок з та без прееклампсії. Рівень ЛПВЩ в крові був значно нижчим в групі з прееклампсією ( $p=0,05$  and  $p < 0,01$ , respectively), а рівень окислених ЛПНЩ значно вищим ( $p=0,001$ ), ніж в групі контролю [10].

#### Висновки:

1. Розвиток прееклампсії супроводжується змінами в ліпідних фракціях, де відбувається збільшення рівня ХС ЛПДНЩ та коефіцієнту атерогенності.
2. Збільшена кількість атерогенних фракцій ліпідів посилює агрегацію тромбоцитів, що призводить до розвитку тромбофілічного стану у вагітних з прееклампсією.
3. Для розвитку прееклампсії характерно порушення рівноваги між процесами ПОЛ та антиоксидантного захисту, в бік накопичення продуктів ПОЛ.
4. Не встановлено відмінностей в розподілі генотипів PON1 (поліморфізм 192 Q→R) між групами з прееклампсією та зі здоровими вагітними, а також не підтверджена роль генного поліморфізму параоксонази-1 192 Q→R в розвитку ускладнень при прееклампсії.
5. Збільшення атерогенних фракцій, дисбаланс процесів ПОЛ-АОЗ грають важливу роль в розвитку прееклампсії, але не являються причинами ускладненого перебігу прееклампсії.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у пошуку факторів, для можливості спрогнозувати розвиток ускладнень з боку матері або плода у вагітних з прееклампсією та розробка оптимальної тактики ведення.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, А.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 2. – С. 41–43.
2. Головки Г.В. Деякі сучасні аспекти патогенеза прееклампсії / Г.В. Головки, Г.І. Резниченко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 4. – С. 66–68.
3. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева // Вопросы химии. – 1990. – Т. 36, № 2. – С. 88 – 91
4. Медведь В.И. Артериальная гипертензия при беременности в Европейских рекомендациях – 2007. Комментарий специалиста / В.И. Медведь // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 6 (15). – С. 23–28.
5. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
6. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги : Наказ від 31.12.2004 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2004. – № 676.
7. Родыгина Т.И. Влияние вариантов генов ABCA1 транспортера и параоксоназы 1 на риск развития и тяжесть течения атеросклероза / Т.И. Родыгина, Е.П. Демина, А.М. Шейдина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2007. – Т. 6. – № 4. – С. 21–28.
8. Шалина Р.И. Гестоз. Современное состояние вопроса / Р.И. Шалина // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 27–32.
9. Oxidized Low-Density Lipoprotein (Oxidized LDL) and the Risk of Preeclampsia / C. Qiu, T. T. T. Phung, S. Vadachkoria [et al.] // Physiol. Res. – 2006 – Vol. 55. – P. 491–500.
10. Paraoxonase gene polymorphism, serum lipid, and oxidized low-density lipoprotein in preeclampsia. / Y.J. Kim, H. Park, H.Y. Lee [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2007. – Vol. 133, № 1. – P. 47–52.
11. Summary of the NHLBI working group on research on hypertension during pregnancy / J.M. Roberts, G. Pearson, G. Cutler [et al.] // Hypertension. – 2003. – V. 41. – P. 437–445.

Надійшла 15.12.2012 р.  
Рецензент: доц. В.М.Волошин