

УДК: 618.33-008.922.1-008.64

©О.В. Мерцалова, В.В. Лазуренко, Е.В. Горбатовська

РОЛЬ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ФОРМУВАННЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ ПРИ ВАГІТНОСТІ ВИСОКОГО РИЗИКУ

Кафедра акушерства та гінекології №1, ХНМУ, м. Харків

РОЛЬ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ФОРМУВАННЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ ПРИ ВАГІТНОСТІ ВИСОКОГО РИЗИКУ. Методом гель-електрофорезу досліджували перерозподіл фракцій ліпопротеїнів (ЛП) сироватки крові у 50 жінок з фізіологічною вагітністю (1-ша група) та у 110 - з вагітністю високого ризику (2-га група) з діагностованими гіпоксичними ураженнями центральної нервової системи (ЦНС) плода. Контрольну групу склали 30 здорових невагітних. Гіперліпемію, що спостерігали у вагітних обох груп, можна розглядати як фізіологічне явище, що сприяє розвитку і росту плода та забезпечує високі енергетичні витрати вагітної. Порівняння перерозподілу фракцій ЛП у вагітних обох груп переважно характеризується кількісними відмінностями при збереженні спрямованості якісного перерозподілу фракцій ЛП. У жінок з вагітністю високого ризику зменшується надходження до плода фракцій високоенергетичних ліпідів (ліпопротеїни високої щільності — ЛПВЩ_{2b}) і збільшується використання енергетично менш містких субстратів (ліпопротеїни дуже низької щільності - ЛПДНЩ і ліпопротеїни низької щільності — ЛПНЩ), і також ефірів холестерину. Такі зміни є своєрідним механізмом активації вільнорадикального окислення, внаслідок чого пригнічуються окисно-відновлювальні процеси в організмі матері, що формує метаболічний шлях розвитку внутрішньоутробної гіпоксії і, як наслідок, перинатальні гіпоксичні ураження ЦНС плода.

РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФОРМИРОВАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ ВЫСОКОГО РИСКА. Методом гель-электрофореза исследовали перераспределение фракций липопротеинов (ЛП) сыворотки крови у 50 женщин с физиологической беременностью (1-я группа) и у 110 — с беременностью высокого риска (2-я группа) с диагностированными гипоксическими поражениями центральной нервной системы (ЦНС) плода. Контрольную группу составили 30 здоровых небеременных. Гиперлипидемию, отмеченную у беременных обеих групп, можно рассматривать как физиологическое явление, благоприятствующее развитию и росту плода и обеспечивающее высокие энергетические затраты беременной. Сравнение перераспределения фракций ЛП у беременных обеих групп в основном характеризуется количественными отличиями при сохранении направленности качественного перераспределения фракций ЛП. У женщин с беременностью высокого риска уменьшается поступление к плоду фракций высокоэнергетических липидов (липопротеины высокой плотности - ЛПВП_{2b}) и увеличивается использование энергетически менее емких субстратов (липопротеинов очень низкой плотности — ЛПОНП и липопротеинов низкой плотности — ЛПНП), а также эфиров холестерина. Такие изменения являются своеобразным механизмом активации свободнорадикального окисления, в результате чего угнетаются окислительно-восстановительные процессы в организме матери, что формирует метаболитический путь развития внутриутробной гипоксии и, как следствие, перинатальные гипоксические поражения ЦНС плода.

THE ROLE OF METABOLIC PROCESS IN PATHOGENESIS OF HIGH RISK PREGNANCY The redistribution of serum lipoprotein fractions was investigated by the method of gel-electrophoresis in 50 women with physiological pregnancy and in 110 high risk pregnant women with diagnosed fetal central nervous system (CNS) hypoxic injuries. In a control group 30 healthy non-pregnant women were investigated. Hyperlipemia pointed out in both pregnant women groups may be suggested as a physiological phenomenon that is conducive to the development and growth of the fetus and provides maternal energetic expenses. In general the comparison of the redistribution of lipoprotein fractions in examined pregnant women groups is characterized by quantitative differences without the modification of direction in the qualitative redistribution of lipoprotein fractions. In high risk pregnant women the receipt of high-energetic lipid fractions (lipoproteins of high density - LIPID_{2b}) by fetus is decreased and the consume of substrata of less energy (lipoproteins of very low density - LPVLD and lipoproteins of low density - LPLD) and cholesterol esters is increased. Such changes are an original mechanism of activation of free-radical oxidation resulting in suppression of oxidative and restorative processes in the maternal organism, so forming a metabolic pathway for the development of an intrauterine hypoxia and therefore perinatal fetal CNS hypoxic injuries.

Ключові слова: вагітність високого ризику, гіпоксичні ураження ЦНС плода, перерозподіл фракцій ліпопротеїнів, ЛПНЩ, хиломікрони.

Ключевые слова: беременность высокого риска, гипоксические поражения ЦНС плода, перераспределение фракций липопротеинов, ЛПНП, хиломикронны.

Key words: high risk pregnancy, fetal CNS hypoxic injuries, redistribution of lipoprotein fractions, lipoproteins of low density, chylomicrons.

ВСТУП. На сучасному етапі розвитку клінічної медицини досягнуто значних успіхів у дослідженні структури, функції і процесів перерозподілу ліпопротеїнів (ЛП) [1,2,3]. Перерозподіл ліпідів характеризує сумарний результат обміну холестерину (ХС) і тригліцеридів (ТГ) між ЛП сироватки крові і тканинами, з одного боку, і між двома класами ліпопротеїнів — ліпопротеїнами низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїнами високої щільності (ЛПВЩ) — з іншого. Про-

цеси транспорту ліпідів не обмежуються переносом ХС і ТГ із печінки до периферійних тканин та у зворотному напрямку. Його механізми передбачають ферментативне перетворення ЛП та обмін ліпідними компонентами у межах кожного з двох основних класів ЛП, які здійснюються за допомогою апоВ- та апоА-наєвних ЛП [4,5]. Дослідження цих транспортних часток сироватки крові вистовують переважно у рамках вирішення проблеми судинної патології

атерогенної природи. Разом з тим ця проблема має і загальномедичне значення.

Обов'язково треба брати до уваги те, що ТГ та ХС є важливими структурними і метаболічними компонентами тканин організму людини. Вони служать для побудови клітинних мембран, є основною формою для резерву енергозабезпечення, служать попередниками синтезу речовин гормональної природи, включаються до основних метаболічних процесів організму. Питання про наявність ліпідів у крові жінок з фізіологічною вагітністю достатньо добре вивчене [5,6,7]. Однак дані про рівень ліпідів і особливо про порушення їхньої транспортної функції у жінок з вагітністю високого ризику, коли у них розвиваються виражені метаболічні порушення, які негативно впливають на розвиток плода, нечисленні і нерідко мають суперечливий характер [8,9].

Викладене вище обумовлює актуальність вивчення перерозподілу фракцій ЛП сироватки крові у жінок з вагітністю високого ризику та їх ролі і значення в патогенезі формування перинатальних уражень ЦНС плода.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Для дослідження перерозподілу фракцій ЛП вивчали сироватку крові у 50 вагітних з фізіологічною вагітністю (1-ша група) і у 110 жінок з вагітністю високого ризику (2-га група). Вагітність високого ризику — це вагітність, перебіг якої відбувається на тлі негативних мультифакторіальних впливів (гестоз, соматична патологія у матері, звичне невиношування і т. ін.). У всіх обстежених вагітних 2-ї групи за допомогою методів магнітно-резонансної томографії і доплерометрії було діагностовано гіпоксичні ураження ЦНС плода. Вік вагітних коливався у межах від 18 до 33 років. У всіх вагітних дослідження проведено у III триместрі вагітності. У 30 здорових невагітних цієї ж вікової групи (контрольна група) вивчено перерозподіл фракцій ЛП.

Сироватку отримували шляхом центрифугування крові протягом 10 хв (3000 об/хв, 4 °С). Зразки сироватки розділяли на 2 частини, одну з них ставили у холодильну камеру, іншу — той самий час (24 год) витримували у термостаті при температурі 37 °С. Сироватку інкубували у стерильних, герметично закритих поліетиленових пробірках, щоб запобігти зміні концентрації внаслідок випаровування і контакту з киснем повітря протягом годинної інкубації сироватки крові. Гель-електрофорез проводили у вертикальних пластинах (160x140x2 мм) з лінійним градієнтом концентрації акриламід у 2,5—10 %, рН 8,9 (Божко Г.Х. і соавт., 1993). Для стабілізації градієнта концентрації акриламід у застосовували 10 % розчин цукрози. Було використано реактиви фірми «Reanal». Електрофорез проводили постійним струмом 60 мА тривалістю 1,5 год. Електрофореграми сканували на денситометрі ERI-65M (Karl Zeiss). Отримані у графічному вигляді денситограми використовували для якісного аналізу результатів. Визначали максимальні величини оптичної щільності окремих фракцій ЛП і площі фракцій (мм²). Отримані дані порівнювали з даними контрольної групи. Подальше оброблення результатів проводили з використанням загальноприйнятих статистичних методів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Отримані дані щодо особливостей перерозподілу

фракцій ЛП у досліджених групах показали, що загальна сума ЛП збільшується у вагітних обох груп (на 21 % у 1-й групі і на 28 % — у 2-й групі порівняно з контрольною). Це може свідчити, що у період вагітності відбувається інтенсифікація процесів транспорту ліпідів. Гіперліпідемію, що спостерігають у вагітних обох груп, можна розглядати як фізіологічне явище, що сприяє розвитку і росту плода і забезпечує високі енергетичні затрати вагітної. Вона є, ймовірно, наслідком підвищення секреції деяких гормонів, що впливають на обмін ліпідів. Відсутність змін суми фракцій ЛП після температурної інкубації сироватки крові свідчить про те, що кількісні зміни окремих фракцій дійсно відбивають сутність їх перерозподілу у вагітних обстежених груп. Можна також відзначити, що у збільшенні суми фракцій ЛП у вагітних обох груп істотну роль відіграє зростання апоВ-ЛП (більше ніж на 26 % у порівнянні з контрольною групою). Загальна сума апоА-ЛП також зросла, проте статистично значущої різниці ці зміни досягали лише у жінок з вагітністю високого ризику з діагностованими гіпоксичними ураженнями ЦНС плода. Необхідно відзначити, що величина співвідношення апоВ/апоА, яка відбиває індекс патології зміненого транспорту ЛП при дослідженні *in vivo*, значно не відрізнялася від жінок контрольної групи. При дослідженні *in vitro* цей показник у жінок з вагітністю високого ризику більше ніж у 2 рази перевищував такий показник як у жінок контрольної групи, так і у вагітних 1-ї групи.

Наведені дані свідчать, що у період вагітності у сироватці крові матері відзначено підвищення рівня хіломікронів (ХМ), функцією яких є транспорт екзогенних ХС та ТГ, які надходять до організму з їжею.

Більш вираженим це збільшення було у вагітних 1-ї групи. Ці дані свідчать, що поповнення ресурсів ХС і ТГ у вагітних 1-ї групи відбувається переважно за рахунок екзогенних джерел. З цим положенням узгоджуються дані, що стосуються змін вмісту ЛПДНЩ, величина яких порівняно з контролем зростала в обох групах вагітних. Однак, якщо у вагітних 1-ї групи цей показник зростав лише на 24 %, то у вагітних 2-ї групи — більше ніж удвічі, порівняно з контрольною групою, і більше ніж на 50 % у порівнянні з вагітними 1-ї групи. Це дає підставу вважати, що поповнення крові ліпідами у вагітних 2-ї групи відбувається, крім екзогенного шляху, за рахунок збільшення синтезу ЛПДНЩ у тканині печінки. Джерелом цього процесу у жінок з вагітністю високого ризику стає переважно ендогенний пул ХС і ТГ (Chen Z. et al., 1991). Крім цього, за сучасними даними ЛПДНЩ є своєрідним активатором вільнорадикального окислення, що може призводити до пригнічення окислювально-відновлювальних процесів у жінок з вагітністю високого ризику.

Серед апоВ-наєвних ЛП у жінок як контрольної, так і у вагітних 1-ї та 2-ї груп найбільш представлена фракція ЛПНЩ. Саме ця фракція переносить ефіри ХС і транспортує ліпіди до клітин периферійних тканин. За даними таблиці, концентрація ЛПНЩ у вагітних обох груп підвищується відповідно на 164 і 153 % порівняно з контрольною групою.

Проміжним продуктом на шляху утворення ЛПНЩ є ліпопротеїни проміжної щільності (ЛППЩ), вміст яких у вагітних обох груп значно знижений (відповідно на

47 і 34 % порівняно з контрольною). За звичайних умов синтез ЛПДНЩ починається з ліполізу ТГ у складі ЛПДНЩ, рівень яких внаслідок ліполізу, як правило, знижується (Henderson A.D. et al., 1993). Водночас у вагітних обох груп фракція ЛПДНЩ збільшується, особливо у вагітних 2-ї групи. Це можна пояснити, з одного боку, зниженням у вагітних активності ліпопротеїнази, а з іншого — тим, що у сироватці крові активація ліполізу ТГ у складі ЛПДНЩ може відбуватися шляхом переносу ефірів ХС за допомогою білків. Донором ефірів ХС за цих умов є фракція ЛПВЩ_{2л}. Отримані результати свідчать, що у вагітних обох груп ця фракція ЛП збільшується більше ніж у 2 рази.

У вагітних обох груп одночасно зі збільшенням суми апоА-наєвних Л П відзначено перерозподіл вмісту їх популяцій. Особливість цього перерозподілу полягає у суттєвому зниженні концентрації субфракції Л ПВІ_{Ц_{2в}}, причому особливо це зниження було виражене у вагітних 2-ї групи. Роль ЛПВЩ_{2і} полягає у переносі ХС до печінки, де відбуваються його перетворення на жовчні кислоти і подальша утилізація. Отримані дані дають можливість зробити висновок, що у період вагітності взагалі, і особливо за умов її патологічного перебігу, відзначається пригнічення утилізації ХС у печінці. Вміст субфракції ЛПВЩ₃, яка виконує функцію акцептування ХС з поверхні клітинної мембрани і його етерифікацію, у вагітних обстежених груп у порівнянні з жінками контрольної групи не змінюється. На відміну від цього, вміст ЛПВЩ_{2л}+ЛПВЩ_{2в} зростає порівняно з контрольною групою на 30 % у вагітних 1-ї групи і на 46 % — у вагітних 2-ї групи за рахунок збільшення субпопуляції Л ПВЩ_{2а}. Можна припустити, що у разі вагітності високого ризику більшою мірою, ніж у разі фізіологічної вагітності, відзначено перерозподіл субфракцій апоА-наєвних ЛП, що відповідає переходу ЛПВІДз в ЛПВЩ₂. Наявність такого переходу свідчить про конверсію субчастинок ЛПВЩ і переніс жирів ХС до апоА-наєвних ЛП. Таким чином, можна вважати, що у вагітних цієї групи зменшується надходження до плода фракцій високоенергетичних ліпідів — ЛПВЩ_{2в} і збільшується використання енергетично менш містких субстратів — ЛПДНЩ і ЛПНЩ, а також ефірів ХС.

Порівняння перерозподілу фракцій ЛП у сироватці крові *in vivo* та *in vitro* виявило, що розбіжності між

жінками з фізіологічною вагітністю та з вагітністю високого ризику переважно характеризуються кількісними відмінностями наявності окремих фракцій ЛП у порівнянні з контрольною групою при збереженні спрямованості якісного перерозподілу фракцій ЛП.

Отримані результати ілюструють характер змін певних стадій прямого і зворотного транспорту ліпідів у разі фізіологічної вагітності і вагітності високого ризику.

ВИСНОВКИ. Гіперліпідемію, що відзначають у вагітних обох груп, можна розглядати як фізіологічне явище, що сприяє розвитку і росту плода та забезпечує високі енергетичні витрати матері.

Виявлено, що у жінок з вагітністю високого ризику зменшується надходження до плода фракцій високоенергетичних ліпідів — ЛПВЩ_{2в} і збільшується використання енергетично менш містких субстратів — ЛПДНЩ і ЛПНЩ, а також ефірів ХС.

Збільшення вмісту фракцій ЛПДНЩ і ЛПНЩ є своєрідним механізмом активації вільнорадикального окислення, яке, пригнічуючи окислювально-відновлювальні процеси в організмі матері, формує метаболічний шлях розвитку внутрішньоутробної гіпоксії і, як наслідок, перинатальних гіпоксичних уражень ЦНС плода.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Проблема перинатальних гіпоксичних уражень центральної нервової системи плода у вагітних високого ризику є далекою від розв'язання та вимагає подальшого вивчення, тому проведення подальших комплексних досліджень з використанням сучасних методологічних підходів, яке дозволить вирішити цілу низку питань, пов'язаних з патогенезом, діагностикою, прогнозуванням і профілактикою перинатальних гіпоксичних уражень ЦНС плода, а також намітити шляхи зниження їх частоти і подальших ускладнень. Виходячи з того, що з усіх захворювань нервової системи у дітей 2/3 своїми витокami входять до перинатального періоду, такі перспективні багатопланові дослідження можна вважати актуальною задачею сучасного акушерства і перинатології, яка має не лише науково-практичну, але й, безумовно, медично-соціальну значущість.

ЛІТЕРАТУРА

1. Божко Г.Х., Кулабухов В.Н. (1996) Новий підхід до оцінки змін транспорту ліпідів стосовно проблем неврології. Укр. вісн. психоневрології, 4: 399—401.
2. Божко Г.Х., Кулабухов В.Н. Перераспределение липопротеинов сыворотки крови кроликов, вызванное однократным введением холестерина. Биохимия, 58: 1594—1603.
3. Климов АН., Никульчева Н.Г. (1999) Обмен липидов и липопротеинов и его нарушения. Питер, Санкт-Петербург, 512 с.
4. Кошелева ФТ.Г., Савченко О.Н., Свергун В.Т. (1981) Содержание липидов и плацентарных гормонов в крови при нормальном течении беременности и при беременности, осложненной поздним токсикозом и гипотрофией плода. Вопр. охраны материнства и детства, 8: 49—51.
5. Marzetta C.A., Meyers T.J., Albers J.J. (1993) Lipid-transfer

protein-mediated distribution of HDL-derived cholesteryl esters among plasma apoB-containing lipoprotein

6. Bhatnagar D., Durrington P.N., Channon F.H. et al. (2003) Increased transfer cholesteryl esters from high density lipoproteins to low density and very low density lipoproteins in patients with angiographic evidence of coronary artery disease. Atherosclerosis, 98: 25-32.

7. Chen Z., Pelo R., Collins R. et al. (1991) Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in populations with low cholesterol concentration. Brit. Med. J., 303: 276-280.

8. Groencr J.E., Kostner G.M.K. Lipid-transfer protein-catalyzed exchange of cholesteryl ester between high density lipoproteins and apoB-containing lipoproteins. J. Lipid. Res., 28: 1053-1056.

9. Myant N.B. (2001) The Biology of Cholesterol and Related Steroids. L.: William Heinemann Medical Books. 910 p

Отримано 29.01.13