

ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПОКСИИ ПЛОДА

Шишканова Т.И.¹, Власова Т.И.¹, Давыдова Е.А.², Худайберенова О.Д.²,
Рыжов А.В.¹, Мельникова Н.А.

Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева,

¹кафедра нормальной и патологической физиологии,

²кафедра факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии, г. Саранск

Ключевые слова: преэклампсия, гипоксия плода, липидный метаболизм

Резюме: оценка липидного состава тканей пуповины и эритроцитов плодов беременных с преэклампсией показало, что тяжелое течение преэклампсии ассоциированы с интенсификацией процессов перекисного окисления липидов в тканях пупочного канатика и в эритроцитах новорожденных, повышением активности фосфолипазы А2, а также увеличением экспрессии продуктов гидролиза фосфолипидов.

Resume: we have done the research of the lipid composition of the tissues of the umbilical cord and erythrocytes of fetuses from pregnant women with preeclampsia. The severe course of preeclampsia is associated with the intensification of lipid peroxidation processes in the tissues of the umbilical cord and in the erythrocytes of newborns, an increase in the activity of phospholipase A2, and the development of the overexpression of phospholipid hydrolysis products.

Актуальность. Нормально протекающая беременность характеризуется рядом физиологических изменений, обеспечивающих поддержание гомеостаза и нормальное развитие плода. Известно, что инвазия цитотрофобласта, а также изменение иммунного ответа на ранних сроках беременности характеризуются повышенным уровнем окислительных процессов и высвобождением активных форм кислорода. Однако существующие механизмы антиоксидантной защиты позволяют стабилизировать данный процесс [1–3]. Возникающий под влиянием эндогенных и экзогенных факторов срыв адаптационных механизмов может приводить к нарушению метаболических процессов и развитию оксидативного стресса, что повышает риск развития гипертонических расстройств во время беременности, в том числе преэклампсии [4].

Нарушение процессов ремоделирования спиральных артерий в ранние сроки беременности в виде их патологического сужения приводит к шунтированию крови и уменьшению кровотока в системе мать-плацента-плод. Данный механизм плацентарной ишемии, в свою очередь, является причиной возникновения ишемически-реперфузионного повреждения. Возникающая эндотелиальная дисфункция и тромботическая микроангиопатия приводят к возникновению оксидативного стресса [1,2,7]. В свою очередь, высвобождение активных форм кислорода на фоне низкой активности антиоксидантов приводит к повреждению ДНК, липидных мембран и белков клеток трофобласта, что может служить причиной их апоптоза. Таким образом, оксидативный стресс индуцирует возникновение патоморфологических изменений в плаценте в виде виллuzита и интервиллuzита, преждевременное созревание плаценты, возникновение петрификатов, тромботических отложений, инфарк-

тов плаценты и других патологических изменений[2]. Возникающие в результате метаболических изменений нарушения плодово-плацентарного кровотока приводят к гипоксии плода и другим неблагоприятным перинатальным исходам, таким как задержка внутриутробного развития, преждевременные роды, малый вес плода к сроку гестации[1].

Плацентарная ишемия вызывает активацию перекисного окисления липидов. Исследования показывают повышение маркёров перекисного окисления липидов, в частности малонового диальдегида, гидроперекисей липидов, фосфолипидов и холестерина в децидуальной ткани у беременных с преэклампсией[2,3,8]. Кроме того, в результате активации перекисного окисления липидов происходит повреждение мембран клеток, в том числе эритроцитов, вызывая гемолиз и изменение реологических свойств крови[8].

Таким образом, можно предположить, что повреждение липидных мембран тканей пуповины и мембран эритроцитов в результате перекисного окисления липидов может ухудшать трофику плода, усугублять течение преэклампсии и приводить к неблагоприятным перинатальным исходам.

Цель: оценить липидный состав тканей пуповины и эритроцитов плодов беременных с преэклампсией различной степени тяжести в сопряженности с выраженностью процессов свободнорадикального окисления.

Материалы и методы. В период с 2018 по 2020 годы было проведено проспективное исследование на базе перинатального центра ГБУЗ Республики Мордовия «Мордовская республиканская центральная клиническая больница». Обследовано 73 беременных в возрасте от 18 до 45 лет в сроке гестации 22 – 41 неделя беременности. Все беременные были поделены на 3 группы. В первую группу (n=28) были включены пациентки с умеренным течением преэклампсии. Вторая группа (n=23) – с тяжелым течением преэклампсии. Третья группа (контроль) (n=22) – женщины с физиологически протекающей беременностью.

Методы исследования, использованные в работе: общеклинические, лабораторные, инструментальные, специальные методы исследования, статистическая обработка данных.

Результаты и обсуждение. Нами было отмечено, что тяжелая преэклампсия характеризуется выраженными изменениями липидного состава тканей сосудов пупочного канатика и клеток пуповинной крови. В то же время при умеренном течении преэклампсии не зафиксировано статистически значимых изменений липидного состава (Рис 1).

Анализ результатов лабораторных данных показал достоверно значимое снижение содержания мембранных липидов, таких как фосфатидилхолин, фосфатидилсерин и фосфатидилинозит на 25,59%, 21,46% и 26,91% (p<0,05) соответственно.

Наряду с этим нами было отмечено значительное увеличение удельного веса лизофосфолипидов в тканях относительно группы контроля на 485,71% (p<0,05), что может свидетельствовать об усиленной липолитической активности в тканях за счет фермента фосфолипазы А2. Достоверно известно, что продукты гидролиза фосфолипидов обладают значительными поверхностно-активными свойствами и,

являясь хемоаттрактантами для моноцитов, способны оказывать провоспалительное действие, вызывая лизис клеток по типу апоптоза[8].



Рис. 1 – Некоторые фосфолипиды (в %) тканей пуповины и эритроцитов пуповинной крови у новорожденных детей (M±m)

Примечание: здесь и далее: * – статистическая значимость различий по отношению к новорожденным от матерей 3 группы, $p < 0,05$

Нами также было обнаружено повышение уровня сфингомиелина и фосфатидилэтаноламина в тканях пуповины относительно контрольной группы на 19,59% и 24,17% ($p < 0,05$) соответственно. Поскольку данные фосфолипиды в норме присутствуют на цитозольной стороне липидного бислоя, увеличение их содержания может служить индикатором апоптоза.

Аналогичные изменения характерны для эритроцитов пуповинной крови новорожденных: зарегистрировано уменьшение содержания фосфатидилэтаноламина на 20,36% ($p < 0,05$), уровня фосфатидилихолина – на 18,16% ($p < 0,05$). Отмечается значительное увеличение содержания лизофосфолипидов - на 647,83% ($p < 0,05$), увеличение удельного веса сфингомиелина и фосфатидилинозита на 57,27% и 18,79% ($p < 0,05$) соответственно относительно новорожденных, родившихся от матерей 3 группы.

Нами были изучены основные маркеры перекисного окисления липидов в тканях пупочного канатика и в эритроцитах пуповинной крови новорожденных (Рис. 2).

Полученные нами данные указывают на интенсификацию процессов перекисного окисления липидов, а также на повышение активности фермента фосфолипазы А2 в группе женщин с тяжелым течением преэклампсии, в то время как при умеренном течении преэклампсии существенных отклонений не выявлено.

В проведенном исследовании отмечается увеличение содержания диеновых конъюгатов в эритроцитах пуповинной крови - на 56,52% ($p < 0,05$), а также в тканях пуповины на 60,61% ($p < 0,05$) относительно 3 группы. Также наблюдается увеличе-

ние малонового диальдегида на 47,46% и 125,71% ($p < 0,05$) относительно результата третьей группы в эритроцитах и тканях пуповины соответственно.

Активность фосфолипазы А2 была также повышена в тканях пупочного канатика и в эритроцитах новорожденных на 547,15% и 362,67% ($p < 0,05$) соответственно.



Рис. 2 – Активность фосфолипазы А₂ в ткани пуповины и эритроцитах пуповинной крови у новорожденных (M±m)

Нами была проведена оценка активности антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы. Анализ данных показал снижение содержания данного фермента как в эритроцитах, так и в тканях пуповины относительно новорожденных от матерей 3 группы на 41,07% и 29,02% ($p < 0,05$) соответственно, что свидетельствует о низкой антиоксидантной активности при тяжелой преэклампсии.

Выводы: тяжелое течение преэклампсии и сопутствующая плацентарная ишемия ассоциированы с интенсификацией процессов перекисного окисления липидов в тканях пупочного канатика и в эритроцитах новорожденных, повышением активности фермента фосфолипазы А₂, а также увеличением экспрессии продуктов гидролиза фосфолипидов. Выявленные изменения могут свидетельствовать о повреждении биомембран эритроцитов и, как следствие, снижении их функциональной активности, приводя к гипоксии и нарушению трофики плода.

Литература

1. Ахтамьянов Р. Р. Дисбаланс систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у беременных с преэклампсией / Р. Р. Ахтамьянов, С. А. Леваков, Н. А. Габитова / Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. - №15(2). – С. 43-48.
2. Ишутина Н.А. Активность фосфолипазы А₂ и состояние процессов перекисного окисления липидов в периферической крови у беременных с герпес-вирусной инфекцией / Н.А. Ишутина / Успехи современного естествознания. – 2013. – № 2 – С. 12-14.
3. Мирошниченко, Т. И. Метаболизм эритроцитов при различной степени тяжести гестоза / Т. И. Мирошниченко, А. А. Конопля, Н. С. Воронцова, И. Н. Медведева / Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. №1.
4. Burton, G.J. Hypoxia and reproductive health: Oxygen and development of the human placenta / G.J. Burton, T. Cindrova-Davies, H.W. Yung, E. Jauniaux. - Cambridge.: Reproduction. Bioscientifica,

2021. - P. 53–F65.

5. Draganovic, D. Correlation of Oxidative Stress Markers with Ultrasound and Cardiotocography Parameters with Hypertension Induced Pregnancy / D. Draganovic, N. Lucic, D. Jojic, S. Milicevic. - Acta Informatica Medica: The Academy of Medical Sciences of Bosnia and Herzegovina, 2017. - P. 19-20.

6. Ferreira, R.C. Biomarkers of placental redox imbalance in pregnancies with preeclampsia and consequent perinatal outcomes / R.C. Ferreira, M. Fragoso, M. Tenório, A. Martins, A. U. Borbely, F. A. Moura, M. Goulart, A. Oliveira. - Archives of biochemistry and biophysics, 2020. - P. 108-111.

7. Phoswa, W.N. The Role of Oxidative Stress in Hypertensive Disorders of Pregnancy (Preeclampsia, Gestational Hypertension) and Metabolic Disorder of Pregnancy (Gestational Diabetes Mellitus) / W.N. Phoswa, O.P. Khali. - Oxidative medicine and cellular longevity, 2021 - P. 20-23.

8. Schoots, M.H. Oxidative stress in placental pathology / M.H. Schoots, S.J. Gordijn, S.A. Scherjon, H. van Goor, J.L. Hillebrands. - Placenta, 2018. - P. 153–161.