

ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В КРОВИ У ЖЕНЩИН ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Н.А. Друккер

д.б.н., доцент, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет (г. Ростов-на-Дону)

В.В. Авруцкая

д.м.н., доцент, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет (г. Ростов-на-Дону)

О.А. Дурницына

мл. науч. сотрудник, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет (г. Ростов-на-Дону)

Е.О. Шкотова

мл. науч. сотрудник, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет (г. Ростов-на-Дону)

А.Ю. Пономарёва

мл. науч. сотрудник, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет (г. Ростов-на-Дону)
E-mail: biochem@niiar.ru

Установлены различные патогенетические механизмы развития осложнений беременности. Показано, что при задержке развития плода высокий системный уровень соединительнотканного компонента – α -1-микроглобулина, обуславливает нарушение инвазии трофобласта, приводя к развитию ранней преэклампсии, результатом чего является изменение плодово-маточного кровотока. Патогенез преждевременных родов – результат системной гиперандрогении, которая лежит в основе изменения белкового обмена, способствующего «стратегии» выживания плода.

Ключевые слова: задержка роста плода (ЗРП), преждевременные роды, α -1-микроглобулин, гиперандрогения.

Для цитирования: Друккер Н.А., Авруцкая В.В., Дурницына О.А., Шкотова Е.О., Пономарёва А.Ю. Значение изменений биологически активных соединений в крови у женщин при физиологически протекающей и осложненной беременности. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018;21(3):48–52. DOI: 10.29296/25877313-2018-03-09

В настоящее время констатируется значительный рост заболеваемости детей и подростков, истоки которой берут начало в раннем онтогенезе человека и связаны с неблагоприятными условиями внутриутробного развития [1]. В данной ситуации оптимальным вариантом реализации «стратегии выживания» плода является скорейшее завершение беременности (т.е. наступление преждевременных родов) или снижение массы тела (задержка роста плода) [2]. Известно, что преждевременные роды – результат не одной, а многих причин, приводящих к несвоевременному усилению маточной активности. Последняя реализуется суммарным действием многих биоактивных веществ: изменение продукции любого из ее компонентов может обусловить фетоплацентарную недостаточность (ФПН), которая приводит к развитию преждевременных родов или задержке роста плода [3].

Несомненный интерес представляет нарушение продукции биоактивных веществ, характерных для соединительной ткани, ввиду её значимости для организма человека, так как она составляет более 50% массы тела. Наиболее общая функция соединительной ткани – гомеостатическая, состоящая в поддержании постоянства внутренней среды организма. В то же время одной из частных функций является регуляторная – влияние на деятельность других тканей посредством биологически активных веществ и контактных взаимодействий.

Становится перспективным поиск в крови специфических маркеров преждевременных родов и гипотрофии плода с учетом изменений состава регуляторных биологически активных веществ, участвующих в процессе гестации.

Цель исследования – изучение в сыворотке крови метаболически взаимосвязанных

соединительнотканых компонентов и предикторов воспаления при преждевременных родах и задержке роста плода (ЗРП).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования служила сыворотка крови, в которой определяли содержание α -1-микроглобулина, люмикана, толл-подобного рецептора (TLR-4), рецептора инсулина, фактора некроза опухоли – альфа (ФНО- α).

В исследование включены 123 женщины в возрасте 20–39 лет в разные сроки беременности (34–40 недель). Данные женщины были разделены на три группы; I группу составили 42 пациентки с преждевременными родами в 34–37 недель: 42,8% – от 25 до 29 лет, 30,9% – от 30 до 34 лет, 26,3% – от 35 до 39 лет; II группу – женщины (ЗРП): 44,1% – от 25 до 29 лет, 29,4% – от 30 до 34 лет, 26,5% – от 35 до 39 лет. Контрольная группа представлена 47 женщинами с физиологическим течением беременности и родов. Из этого следует, что подавляющее большинство беременных I и II групп вошли в одинаковый возрастной интервал, как и пациентки контрольной группы (от 25 до 29 лет – 31,9%, от 30 до 34 лет – 31,9%). При этом первородящие женщины составили основную часть обследуемых беременных (I группа – 68,4%, II группа – 54,76%, контрольная группа – 53,19%).

Всем беременным проводили стандартное обследование, включающее общеклинический и биохимический анализы крови, микроскопию выделений из цервикального канала и влагалища. Также всем женщинам проводилось ультразвуковое исследование плода с фетоплацентарным комплексом и проведением доплерометрии кровотока в покое и при проведении функциональной пробы с задержкой дыхания.

Наблюдение и лечение пациенток осуществлялось согласно стандартам оказания медицинской помощи во время беременности (приказ Минздрава РФ от 1.11.2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»).

У пациенток с преждевременными родами в анамнезе отмечено значительное количество неразвивающейся беременности и наличие эндокринных заболеваний (гиперандрогения и заболевания щитовидной железы). Для рожениц с ЗРП

характерны хронические заболевания органов малого таза и инфекционные заболевания.

Материалом для исследования служила сыворотка крови, полученная в первом периоде родов. Для определения данных биохимических соединений (α -1-микроглобулин, люмикан, рецептор инсулина, TLR-4, ФНО- α) использовали иммуноферментные методы, основанные на чувствительном «сэндвич» анализе. Для определения люмикана и TLR-4 применяли наборы фирмы «Uscnk Life Science Inc.»; для определения α -1-микроглобулина – наборы фирмы «Imundiagnostik»; рецепторов инсулина – наборы фирмы «BCM Diagnostics». Уровень ФНО- α определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Количественную оценку всех изученных соединений проводили наборами указанных фирм на многофункциональном программируемом счётчике для иммунологических исследований с компьютером и программным обеспечением «Multilabel Counter Victor-2 1420» (Финляндия), а также иммуноферментном анализаторе «TECAN Sunrise» (Австрия) и автоматическом анализаторе «Immulite 2000xp» (Германия).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ «Statistica» (версия 5.1) фирмы «Stat Soft». Достоверность различий между сравниваемыми величинами в группах определяли с использованием критерия Стьюдента (t -критерий). Отклонения между данными в норме и патологии считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Любые патологические процессы, происходящие на системном уровне, находят свое отражение в модификации состава биологически активных веществ. Так у женщин I группы (табл. 1) обнаружено усиление продукции одного из компонентов соединительной ткани – люмикана в 1,12 раза ($p = 0,0009$). В данном случае можно полагать, что высокий уровень кератансульфатного протеогликана оказывал существенное влияние на структуру соединительной ткани, повышая её плотность, в том числе и соединительной ткани матки [4]. В этих условиях имело место сохранение на физиологическом уровне продукции α -1-микроглобулина ($p = 0,2481$). Другие биоактивные соединения, изученные в крови, свидетельствовали о повышении концентрации ФНО- α в 1,35 раза ($p = 0,0000$), TLR-4 – в 7,5 раза ($p = 0,0000$). Содержа-

ние рецептора инсулина соответствовало физиологическим показателям ($p = 0,3604$).

Особого внимания заслуживает в этих условиях высокий уровень TГr-4 в крови рожениц. Известно, что TГr-4 индуцирует синтез ФНО- α – предиктора воспалительного процесса [5]. Содержание данного белка в крови при преждевременных родах было в 1,36 раза ($p = 0,0000$) выше контрольных данных. Выявленные изменения биоактивных соединений в крови рожениц свидетельствуют о значимости нарушений продукции соединительнотканых веществ на системном уровне.

У 87,4% рожениц экстрагенитальные заболевания преобладали над воспалительными и представлены в основном заболеваниями эндокринной системы. Среди последних чаще всего имела место гиперандрогения, характеризующаяся повышенным синтезом в организме женщин мужских половых гормонов (гирсутизм, низкий голос и т.д.). Данный диагноз ставят акушеры-гинекологи. Известно, что независимо от вида гиперандрогении у женщин наблюдается тяжелый характер гормональных нарушений, являющихся

причиной неразвивающейся беременности или её самопроизвольного прерывания [6]. У рожениц этой группы в анамнезе отмечена неразвивающаяся беременность в 2 раза чаще, чем у пациенток контрольной группы.

Данные анамнеза, на фоне которого наступила беременность, характеризуются прерыванием предыдущих беременностей в 41% случаев.

Изучение биологически активных веществ в крови у женщин с ЗРП (табл. 2) показало, что особого внимания заслуживает величина рецептора инсулина у данных женщин, которая в 1,6 раза выше таковой относительно её у пациенток с физиологическими родами и здоровым ребёнком ($p = 0,0000$). Другие биоактивные вещества – составные элементы соединительной ткани, при ЗРП имели различную тенденцию к изменениям. Уровень α -1-микроглобулина в крови был выше в 1,9 раза по сравнению с контрольными данными ($p = 0,0006$), а содержание люмикана превышало контрольные величины в 1,3 раза ($p = 0,0000$). В этих условиях содержание TГr-4 в крови не обнаружено, а уровень ФНО- α соответствовал контролю ($p = 0,7775$).

Таблица 1. Изменение содержания биологически активных веществ в сыворотке крови у женщин с преждевременными родами

Показатель, нг/мл	Преждевременные роды	Физиологическая беременность	p
α -1-микроглобулин	82063,8 \pm 6651,8	72209,8 \pm 6545,3	0,2481
TГr-4	7,5 \pm 0,464	0,0 \pm 0,000	0,0000
Рецептор инсулина	0,5 \pm 0,032	0,5 \pm 0,025	0,3604
Люмикан	0,8 \pm 0,020	0,7 \pm 0,017	0,0009
ФНО- α	3,8 \pm 0,197	2,8 \pm 0,064	0,0000

Таблица 2. Изменение содержания биологически активных веществ в сыворотке крови у женщин с задержкой роста плода

Показатель, нг/мл	Задержка роста плода	Физиологическая беременность	p
α -1-микроглобулин	142581,3 \pm 4242,2	72209,8 \pm 6545,3	0,0006
TГr-4	0,0 \pm 0,000	0,0 \pm 0,000	1,0000
Рецептор инсулина	0,8 \pm 0,029	0,5 \pm 0,025	0,0000
Люмикан	0,9 \pm 0,049	0,7 \pm 0,017	0,0000
ФНО- α	2,9 \pm 0,094	2,8 \pm 0,064	0,7775

Известно, что основные компоненты соединительной ткани – это коллагеновые волокна и ремодулирующие ферменты. С коллагеновыми волокнами взаимодействует люмикан, который ограничивает диаметр волокон. Его высокий уровень повышает плотность соединительной ткани [4].

Другой изученный компонент соединительной ткани – α -1-микроглобулин, протеолиз пред-

шественника которого происходит в амниотической жидкости, обеспечивая локальное образование α -1-микроглобулина для выполнения своей функции по мере необходимости. Наряду с этим данный процесс может отражать нарушения в механизмах посттрансляционного протеолиза, в результате чего не образуются функциональные продукты. Поэтому повышение уровня белка α -1-

микроглобулина при ЗРП, по-видимому, может играть как компенсаторную, так и патогенетическую роль [7]. Важнейшей особенностью повышения уровня α -1-микроглобулина является препятствие к внедрению цитотрофобласта в спонгиозный слой эндометрия и ограничение роста трофобласта, что позволяет предполагать наличие определенной роли модификации продукции α -1-микроглобулина в развитии преэклампсии [8].

Н.Л. Стародубцева и соавт. [9] подчеркивают, что ранняя преэклампсия – наиболее тяжелый клинический вариант заболевания, ассоциируется с задержкой роста плода, патологическим плодово-маточным кровотоком, малым размером плаценты к моменту родов. Развитие ранней преэклампсии связано с нарушением инвазии трофобласта, которое обуславливается в том числе высоким уровнем α -1-микроглобулина и люмикана. Важнейшим наблюдением можно считать выявленные клинические особенности заболеваний матери в процессе гестации. У 88% пациенток с гипотрофией плода в процессе беременности имела место преэклампсия (ограничение поступления кислорода и питательных веществ к плоду) [10].

Обращает на себя внимание факт наличия физиологического уровня ФНО- α , а также отсутствие в крови Tlr-4. Представленные метаболические особенности изученных биологически активных соединений в крови женщин с гипотрофией плода дают основание сделать следующее заключение: отсутствие Tlr-4, по-видимому, обуславливает нормальное содержание ФНО- α . При этом повышение α -1-микроглобулина в сыворотке крови, очевидно, играет патогенетическую роль в развитии гипотрофии плода. Обусловлено это тем (как указывалось ранее), что повышение продукции α -1-микроглобулина является препятствием к внедрению цитотрофобласта в спонгиозный слой эндометрия и ограничением роста трофобласта. Вследствие последнего, по-видимому, развивается плацентарная недостаточность, которая ассоциируется с патологическим плодово-маточным кровотоком. Повышение на системном уровне продукции α -1-микроглобулина, которое лежит в основе ранней преэклампсии, может иметь негативные последствия, в частности способствовать развитию гипотрофии плода.

Достаточно информативным критерием метаболических нарушений в сыворотке крови при ЗРП является повышение уровня рецепторов инсулина. Можно полагать, что такая метаболиче-

ская ситуация способствует активному процессу взаимодействия инсулина с его рецептором, обуславливая активацию глюкозотранспортного белка 4 (ГЛЮТ-4), обеспечивая поступление глюкозы к плоду. Данные реакции следует отнести к компенсаторным, что дает основание считать их одним из факторов метаболической «стратегии» выживания плода.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования свидетельствуют о различных патогенетических механизмах развития изученных осложнений беременности. При ЗРП имеет место повышение на системном уровне соединительнотканых компонентов – α -1-микроглобулина и люмикана, обуславливающих развитие ранней преэклампсии, связанной с нарушением инвазии трофобласта. В патогенезе преждевременных родов гиперандрогения у рожениц приводит к блокированию синтеза белка, обуславливая тем самым неполноценное формирование плаценты [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Панина О.Б., Курцер М.А. Акушерство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 656 с.
2. Погорелова Т.Н., Линде В.А., Крукиер И.И., Гунько В.О., Друккер Н.А. Молекулярные механизмы регуляции метаболических процессов в плаценте при физиологически протекающей и осложненной беременности. СПб: Гиппократ. 2012. 304 с.
3. А.с. № 1232220 (СССР), кл. А61 в 10/00, 1986, патент № 1627987 А1. Способ диагностики плацентарной недостаточности / Т.Н. Погорелова, Т.С. Длужевская, И.И. Крукиер, С.Л. Юровский.
4. Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Бабичева И.А., Лаптева Н.В., Дорфман М.Ф. Роль дисплазии соединительной ткани в акушерско-гинекологической практике // Казанский медицинский журнал. 2014. Т. 95. № 6. С. 897–904.
5. Левкович М.А., Нефедова Д.Д., Линде В.А. Роль компонентов врожденного иммунитета в формировании угрозы прерывания беременности // Международный форум «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы». Казань. 2014. С. 192–194.
6. Рьмашевский А.Н., Волкова Н.И., Димитриади Т.А. Сравнительный анализ различных подходов к диагностике синдрома гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста // Известия ВУЗов. Северо-кавказский регион. Естественные науки. 2011. № 2. С. 109–112.
7. Гунько В.О., Погорелова Т.Н., Линде В.А. Влияние дисбаланса протеомного спектра амниотической жидкости на формирование задержки роста плода // Мать и дитя в Кузбассе. 2014. № 2(57). С. 62–66.
8. Серченя Т.С., Свиридов О.В. Альфа-1-микроглобулин человека: биомедицинские аспекты // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. 2011. № 6(22). С. 69–78.
9. Стародубцева Н.Л., Попов А.А., Николаев Е.Н., Иванец Т.Ю. и соавт. Поиск воспроизводимых биомаркеров для диаг-

ностики преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2013. № 2. С. 10–17.

in women who develop preeclampsia // Clin. Exp. Hypertens. 2016. V. 38. № 2. P. 225–232.

10. D'Souza V., Rani A., Patil V., Pisal H., Randhir K., Mehendale S. et al. Increased oxidative stress from early pregnancy

Поступила после доработки 25 декабря 2017 г.

THE VALUE OF THE CHANGES OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS IN BLOOD OF WOMEN WITH PHYSIOLOGICAL COURSE AND COMPLICATED PREGNANCY

© Authors, 2018

N.Ah. Drukker

Dr.Sc. (Biol.), Associate Professor, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University

V.V. Avrutskaya

Dr.Sc. (Med.), Associate Professor, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University

O.A. Durnitsyna

Junior Research Scientist, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University

E.O. Shkotova

Junior Research Scientist, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University

A.Yu. Ponomareva

Junior Research Scientist, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University

E-mail: biochem@rniip.ru

123 women with preterm birth (42), fetal growth retardation (CPR) – 34 and 47 with physiological course of pregnancy were examined. In patients with premature birth in anamnesis there was a significant amount of developing pregnancy and the presence of endocrine diseases (hyperandrogenism, and thyroid disease). Chronic diseases of pelvic organs and infectious diseases are characteristic for women in labor with CPR. Blood serum obtained in the first period of labor served as a material for the study. To determine the data of biochemical compounds (α -1-microglobulin, lumican, insulin receptor, Tlr-4, FNO- α) used enzyme immunoassay based on sensitive «sandwich» analysis. To determine lumican and Tlr-4 were used by the company sets Uscnk Life Science Inc. to determine the α -1-microglobulin – the company sets Immundiagnostik; of insulin receptors – the company sets the BCM Diagnostics. The determination of the phno- α level was carried out by the method of solid-phase enzyme immunoassay. The quantitative evaluation of all studied compounds was carried out by sets of the specified firms on the multipurpose programmable counter for immunological researches with the computer and the Multilabel Counter Victor-2 1420 software (Finland), the Tecan Sunrise enzyme immunoassay analyzer (Austria), the automatic analyzer Immulite 2000xp (Germany). Statistical data processing was carried out with the help of the license package Statistica (version 5.1) company Stat Soft. The validity of differences between the compared values in the groups was determined using student's criterion (t-criterion). Deviations between the data in the norm and pathology were considered reliable at $p < 0.05$.

Various pathogenetic mechanisms of pregnancy complications development have been established. When growth retardation (IUGR) high system level connective tissue component – α -1 – microglobulin, causes a violation of invasion of the trophoblast, leading to the development of early pre-eclampsia, resulting in change of fruit and uterine blood flow. The pathogenesis of premature birth is based on polycystic ovary syndrome (PCOS), the result of which is systemic hyperandrogenism, which causes a change in protein metabolism, which contributes to a decrease in fetal body weight, as a factor of «strategy» of survival. An increase in the level of α -1 – microglobulin in the serum of the woman in labor in 34-36 weeks can serve as a forecast for the formation of fetal growth retardation, and the presence of hyperandrogenism – the development of premature births.

Key words: growth retardation (IUGR), premature labor, α -1 - microglobulin, hyperandrogenism.

For citation: Drukker N.Ah., Avrutskaya V.V., Durnitsyna O.A., Shkotova E.O., Ponomareva A.Yu. The value of the changes of biologically active compounds in blood of women with physiological course and complicated pregnancy. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2018;21(3):48–52. DOI: 10.29296/25877313-2018-03-09

REFERENCES

- Savel'eva G.M., Shalina R.I., Panina O.B., Kurcer M.A. Akusherstvo. M.: GJeOTAR-Media. 2010. 656 s.
- Pogorelova T.N., Linde V.A., Krukier I.I., Gun'ko V.O., Drukker N.A. Molekuljarnye mehanizmy reguljacii meta-bolicheskikh processov v placente pri fiziologicheski protekajushhej i oslozhnennoj beremennosti. SPb: Gippo-krat. 2012. 304 s.
- A.s. № 1232220 (SSSR), kl. A61 v 10/00, 1986, patent № 1627987 A1. Sposob diagnostiki placentarnoj nedosta-tochnosti / T.N. Pogorelova, T.S. Dlzhevskaja, I.I. Kru-kier, S.L. Jurovskij.
- Gasparov A.S., Dubinskaja E.D., Babicheva I.A., Lapteva N.V., Dorfman M.F. Rol' displazii soedinitel'noj tka-ni v akushersko-ginekologicheskoy praktike // Kazanskij medicinskij zhurnal. 2014. T. 95. № 6. S. 897–904.
- Levkovich M.A., Nefedova D.D., Linde V.A. Rol' kompo-nentov vrozhdenного immuniteta v formirovanii ugrozy preryvanija beremennosti // Mezhdunarodnyj forum «Klinicheskaja immunologija i allergologija – mezhdisci-plinarnye problemy». Kazan'. 2014. S. 192–194.
- Rymashevskij A.N., Volkova N.I., Dimitriadi T.A. Srav-nitel'nyj analiz razlichnyh podhodov k diagnostike sindroma giperandrogenii u zhenshhin reproduktivnogo vozrasta // Izvestija VUZov. Severo-kavkazskij region. Estestvennye nauki. 2011. № 2. S. 109–112.
- Gun'ko V.O., Pogorelova T.N., Linde V.A. Vlijanie disbalansa proteomnogo spektra amnioticheskoj zhidkosti na formirovanie zaderzhki rosta ploda // Mat' i ditya v Kuzbasse. 2014. № 2(57). S. 62–66.
- Serchenja T.S., Sviridov O.V. Al'fa-1-mikroglobulin che-loveka: biomedicinskie aspekty // Lechebnoe delo: nauchno-prakticheskij terapevticheskij zhurnal. 2011. № 6(22). S. 69–78.
- Starodubceva N.L., Popov A.A., Nikolaev E.N., Ivanec T.Ju. i soavt. Poisk vosproizvodimyh biomarkerov dlja diag-nostiki prejeklampsii // Akusherstvo i ginekologija. 2013. № 2. S. 10–17.
- D'Souza V., Rani A., Patil V., Pisal H., Randhir K., Mehendale S. et al. Increased oxidative stress from early pregnancy in women who develop preeclampsia // Clin. Exp. Hypertens. 2016. V. 38. № 2. P. 225–232.