

УДК 618.36-06(576.385.344+577.175.642)]578.825.12

DOI: 10.12737/article_59acbf2d1ccd30.86226655

РОЛЬ ХОЛЕСТЕРОЛА И ЭСТРАДИОЛА В РАЗВИТИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ ГЕСТАЦИИ

Н.А.Ишутина, М.Т.Луценко, И.А.Андриевская

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ

Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

С целью оценки роли холестерина и эстрадиола в развитии плацентарной недостаточности при цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в период гестации, данные показатели исследованы в периферической крови у 35 беременных, перенесших реактивацию хронической ЦМВИ (титр антител IgG к ЦМВ 1:1600) в третьем триместре беременности (основная группа). В качестве контроля исследована плазма крови у 35 практически здоровых женщин, сопоставимых по сроку и возрасту основной группе. Установлено, что реактивация хронической ЦМВИ в третьем триместре гестации сопровождается снижением концентрации холестерина на 23% ($p < 0,001$), эстрадиола на 65% ($p < 0,001$) по сравнению с показателями здоровых женщин. Для анализа выбранных оценочных критериев определялась дискриминантная функция, обладающая вероятностью различий не менее 95%, для чего выводилось дискриминантное уравнение, которое для данного исследования имеет вид: $D = (-379 \times \text{общий холестерол}) + (-0,072 \times \text{эстрадиол})$, где D – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет (-2673,59). При D, равном или меньше граничного значения, прогнозируют развитие плацентарной недостаточности у женщин в третьем триместре беременности, а при D больше граничного значения прогнозируют нормальное течение третьего триместра гестации. Таким образом, полученные в работе результаты позволяют установить важную роль нарушений содержания общего холестерина и ключевого стероидного гормона беременности (эстрадиола) в патогенезе развития плацентарной недостаточности при ЦМВИ в период гестации, что может быть основой для расширения диагностической и лечебной базы при данной патологии беременных.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, плацентарная недостаточность, холестерол, эстрадиол.

SUMMARY

THE ROLE OF CHOLESTEROL AND ESTRADIOL IN THE DEVELOPMENT OF PLACENTAL INSUFFICIENCY UNDER CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY

N.A.Ishutina, M.T.Lutsenko, I.A.Andrievskaya

Far Eastern Scientific Center of Physiology and

To assess the role of cholesterol and estradiol in the development of placental insufficiency under cytomegalovirus infection (CMVI) in the period of gestation, cholesterol and estradiol were studied in the peripheral blood of 35 pregnant women who had a reactivation of chronic CMVI (IgG antibody titer to CMV is 1:1600) in the third trimester of pregnancy (the main group). As a control the blood plasma of 35 healthy women of the same period of gestation and age as in the main group were studied. It was found out that the reactivation of chronic CMVI in the third trimester of gestation was followed by the decrease of concentration of cholesterol by 23% ($p < 0.001$), of estradiol by 65% ($p < 0.001$) in comparison with the values of healthy women. To analyze the chosen values for assessment, the discriminant function was found. It had the probability of differences not less than 95%; which that the discriminant equation was derived which for this study had the following formula: $D = (-379 \times \text{total cholesterol}) + (-0.072 \times \text{estradiol})$, where D is a discriminant function whose limit value is (-2673.59). If D is equal or less than the limit value, then the development of placental insufficiency in women in the third trimester of pregnancy is predicted, and if D is more than the limit value, then the normal course of the third trimester of pregnancy is predicted. Thus, the obtained results allow to establish the main role of disturbances of total cholesterol contents and key steroid hormone of pregnancy (estradiol) in the pathogenesis of placental insufficiency development under CMVI during gestation, which can be the basis for improvement of diagnostic and medical basis under this pathology of pregnant women.

Key words: cytomegalovirus infection, placental insufficiency, cholesterol, estradiol.

Липиды – большая группа природных соединений, находящихся в составе клеточных структур всех живых организмов, которые наряду с белками, нуклеиновыми кислотами и углеводами обеспечивают основные функции процессов жизнедеятельности [13]. При беременности липиды являются основным энергетическим и структурным материалом, идущим на построение организма плода, а также исходными продуктами для синтеза биологически активных веществ – эйкозаноидов [9, 11].

Особенно необходим при беременности холестерол, так как он, наряду с фосфолипидами, участвует в построении клеточных мембран. При его участии синтезируются стероидные гормоны (эстрогены и

прогестерон). Уровень холестерина оказывает достаточно большое влияние, как на материнское здоровье, так и на здоровье ребенка [9]. Его недостаток свидетельствует о развитии гормональной дисфункции фетоплацентарного барьера [1].

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнения важная роль липидов в поддержании гомеостаза при беременности. Нарушения их обмена определяют, насколько серьезными могут быть патологические сдвиги, происходящие в системе «мать–внезародышевые органы–плод».

Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – наиболее часто встречаемое вирусное заболевание при беременности. Возбудитель вируса герпеса и цитомегалии активно размножается в плаценте, повреждая ее, проникает через плацентарный барьер и вызывает внутриутробное поражение плода, что в свою очередь приводит к плацентарной недостаточности, воспалительным изменениям в органах и тканях плода, задержке его роста [2, 8, 13, 14].

Данные клинических проявлений ЦМВИ, как в организме беременной, так и в организме развивающегося плода и новорожденного ребенка говорят о необходимости комплексных исследований фетоплацентарной системы. Особое внимание в данном случае должно уделяться диагностическому наблюдению липидного обмена функциональной системы «мать–плацента–плод», поскольку именно он подвергается наибольшим изменениям и находится в прямой зависимости от титра антител IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ) [5, 6]. Отсюда, в клинической практике акушера-гинеколога возникает сложная проблема, касающаяся степени выраженности нарушений липидного метаболизма, в том числе обмена холестерина, в фетоплацентарной системе и доли вклада ЦМВИ в развитие плацентарной недостаточности, в появление осложненных состояний плода и новорожденного ребенка.

Цель исследования – установить патогенетическую значимость изменений концентрации холестерина и эстрадиола в периферической крови в развитии плацентарной недостаточности при ЦМВИ в III триместре гестации.

Материалы и методы исследования

Одной из задач нашей работы было исследование биохимических показателей холестерина и эстрадиола. С этой целью проведено исследование плазмы крови у 35 беременных женщин с реактивацией хронической ЦМВИ в III триместре гестации (основная группа). В качестве контроля исследована плазма крови 35 практически здоровых женщин, сопоставимых по сроку и возрасту основной группе.

Клинический диагноз – обострение ЦМВИ – устанавливался при комплексном исследовании периферической крови на наличие IgM или четырехкратного и более нарастания титра антител IgG в парных сыворотках в динамике через 10 дней, индекса авидности более 65%, а также ДНК ЦМВ. Верификация ЦМВ, определение типоспецифических антител, индекса авидности

осуществлялись методами иммуноферментного анализа (ИФА) на спектрофотометре Stat Fax-2100 с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), выявление ДНК ЦМВ методами ПЦР на аппарате ДТ-96 с использованием наборов НПО «ДНК-технология» (Москва).

Определение общего холестерина в плазме периферической крови женщин оценивали с помощью коммерческих наборов «Новохол» ЗАО «Вектор-Бест». Определение уровня эстрадиола в плазме периферической крови проводили с использованием ИФА с реагентами ЗАО «НВО Иммунотех» (Москва).

Работа была выполнена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.) и одобрена комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепризнанными нормами международного права, от всех здоровых и больных лиц было получено информированное согласие.

Статистическая обработка и анализ данных осуществлялись с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica 6.1. Анализируемые в работе количественные данные имели нормальное распределение, поэтому рассчитывалась достоверность различий значений по Стьюденту – вычисление средней арифметической (M), средней ошибки (m). Использовали корреляционный и дискриминантный анализ. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы p принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе результатов исследования было установлено изменение показателей общего холестерина и эстрадиола у беременных с реактивацией ЦМВИ.

Так, у беременных основной группы уровень общего холестерина в плазме периферической крови уменьшался на 23% ($p < 0,001$) по сравнению с показателями здоровых женщин (табл.).

Снижение уровня общего холестерина у беременных с ЦМВИ, возможно, явилось следствием нарушения процессов его синтеза в организме беременной [3]. С другой стороны, содержание общего холестерина могло уменьшаться за счет перехода из мембраны в липопротеиды с низким содержанием холестерина липопротеидов высокой плотности.

Низкий уровень холестерина у беременных с обострением хронической ЦМВИ может нанести существенный вред здоровью плода, так как является строительным материалом для мембран, гормонов, желчных кислот. Из-за пониженного его содержания не будет достаточно субстрата для нормального роста и развития плода [9].

Как известно, основные гормоны гестации синтезируются их холестерина. Уровень холестерина в плаценте определяет интенсивность формирования гормонов, крайне необходимых для нормального течения беременности [7, 10].

Таблица

Содержание холестерина и эстрадиола в плазме крови у беременных с ЦМВИ в III триместре (M±m)

Группы	Общий холестерол, ммоль/л	Эстрадиол, пмоль/л
Основная	5,70±0,05*	14892,3±503*
Контрольная	7,40±0,19	40249,46±482

*Примечание:** – различия по отношению к контролю статистически значимы ($p < 0,001$).

Исследования, проведенные в нашей лаборатории, показали, что обострение вирусной инфекции во время беременности влияет на синтез холестерина в плаценте и нарушает синтез плацентарных гормонов (эстрадиола, эстриола, прогестерона) [4]. При этом изменения в содержании исследованных гормонов в периферической крови были сопряжены с таковыми в плаценте [7].

Действительно, при изучении содержания эстрадиола в периферической крови женщин основной группы отмечалось снижение его количества на 65% ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы (табл.). Выявленное изменение содержания эстрадиола в периферической крови беременных с реактивацией ЦМВИ является закономерным результатом, во-первых, нарастающего недостатка базисного стероида холестерина, во-вторых, нарушением самого процесса синтеза стероидных гормонов [4, 7].

Следовательно, можно полагать, что при ЦМВИ одной из причин снижения содержания ключевого стероидного гормона беременности эстрадиола является уменьшение количества его предшественника холестерина.

При анализе взаимосвязи соотношения концентрации общего холестерина в периферической крови беременных основной группы с соотношением концентрации эстрадиола отмечалась прямая связь между данными показателями, коэффициент корреляции (r) составил 0,76; $p < 0,001$.

Оценка достоверности проводимого исследования может быть реализована с помощью статистической обработки исходных выборок, формируемых в рамках сбора специфических лабораторных данных. При этом для решения подобных медицинских задач обычно используются типовые методики дискриминантного анализа.

Для анализа выбранных оценочных критериев определялась дискриминантная функция, обладающая вероятностью различий не менее 95%, для чего выводилось дискриминантное уравнение, которое для данного исследования имеет вид:

$$D = (-379 \times \text{общ. холестерол}) + (-0,072 \times \text{эстрадиол}) \quad (1)$$

$$D = (-379 \times 5,70) + (-0,072 \times 14892,3) = -3336,52 \quad (1)$$

Вычисленной путем статистического анализа дискриминантной функции (-3336,52) (1), соответствует граничное значение (-2673,59) (2).

При D, равном или меньше граничного значения, прогнозируют развитие плацентарной недостаточности

у женщин в III триместре беременности, а при D больше граничного значения прогнозируют нормальное течение III триместра гестации.

Поскольку дискриминантная функция (1) меньше граничного значения (2), то у женщин с обострением ЦМВИ на фоне снижения концентрации общего холестерина и ключевого стероидного гормона эстрадиола прогнозируется развитие плацентарной недостаточности.

Пример. Больная А. Возраст 23 года. Во время гестации (32 недели) перенесла обострение хронической цитомегаловирусной инфекции с титром антител IgG к цитомегаловирусной инфекции 1:1600. Содержание общего холестерина в плазме периферической крови составило 5,42 ммоль/л; эстрадиола – 14328,2 пмоль/л. Диагностика развития плацентарной недостаточности, проводимая с помощью выявленного дискриминантного уравнения (1), дает следующий результат:

$$D = (-379 \times 5,42) + (-0,072 \times 14328,2) = -3085,81 \quad (3)$$

Сравнивая значение (3) с граничным (2), можно констатировать, что больная А., находится в группе риска по развитию плацентарной недостаточности. Следовательно, ей требуется квалифицированное лечение, необходимое для своевременной коррекции нарушений липидного спектра периферической крови и содержания эстрадиола, как следствие, формирования плацентарной недостаточности.

Таким образом, полученные в работе результаты позволяют установить важную роль нарушений содержания общего холестерина и ключевого стероидного гормона беременности (эстрадиола) в патогенезе развития плацентарной недостаточности при цитомегаловирусной инфекции в период гестации, что может быть основой для расширения диагностической и лечебной базы при данной патологии беременных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андриевская И.А. Гормональные и микробицидные изменения у беременных с герпес-вирусной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2003. Вып.15. С.41–44.
2. Гориков И.Н. Влияние хронической цитомегаловирусной инфекции у женщин во II триместре беременности на состояние фетоплацентарной системы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. Вып.50. С.89–93.
3. Довжикова И.В. Гистохимическая характеристика этапов синтеза холестерина в плаценте беремен-

ных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2008. Вып.28. С.17–20.

4. Довжикова И.В., Луценко М.Т., Андриевская И.А., Шолохов Л.Ф. Нарушения содержания эстрадиола в плаценте ранних сроков беременности при реактивации цитомегаловирусной инфекции // Международный научно-исследовательский журнал. 2015. №5-4(36). С.62–64.

5. Ишутина Н.А., Дорофиев Н.Н. Некоторые механизмы нарушений структуры мембран эритроцитов у рожениц при цитомегаловирусной инфекции // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. Т.134, №3. С.46–48.

6. Ишутина Н.А. Изменение состава липидов у беременных с цитомегаловирусной инфекцией в III триместре гестации в зависимости от титра антител иммуноглобулина класса G // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.61. С.69–75. doi: 10.12737/21457

7. Луценко М.Т., Довжикова И.В. Обмен холестерина в плаценте и его влияние на синтез гормонов при обострении герпес-вирусной инфекции во время беременности // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2011. Т.26, №4(1). С.108–112.

8. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Состояние фетоплацентарного барьера при герпес-вирусной инфекции у беременных // Сибирский научный медицинский журнал. 2008. Т.28, №5. С.142–147.

9. Луценко М.Т., Довжикова И.В. Роль липидов при беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2010. Вып.36. С.7–14.

10. Луценко М.Т., Довжикова И.В. Способ выявления синтеза холестерина в плаценте беременных при обострении цитомегаловирусной инфекции // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2015. №3. С.201–204.

11. Назаров П.Е., Мягкова Г.И., Гроза Н.В. Полиненасыщенные жирные кислоты как универсальные эндогенные биорегуляторы // Тонкие химические технологии. 2009. Т.4, №5. С.3–19.

12. Новикова О.Н., Мустафина Л.Р., Ушакова Г.А., Логвинов С.В. Морфофункциональная характеристика плаценты III триместра при обострении хронических инфекций во время беременности // Медицинская наука и образование Урала. 2013. Т.14, №2(74). С.74–77.

13. Степанов А.Е., Краснопольский Ю.М., Швец В.И. Физиологически активные липиды. М.: Наука, 1991. 136 с.

14. Стрельская О.В., Цхай В.Б., Чекудаева Н.В. Частота урогенитального и вирусного инфицирования в перинатологической практике // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2006. Т.4, №3. С.31–34.

REFERENCES

1. Andrievskaya I.A. Hormonal and microbial alter-

ations in pregnant women with herpes-virus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2003; 15:41–44 (in Russian).

2. Gorikov I.N. The influence of chronic cytomegalovirus infection in women in the second trimester of pregnancy on the state of their fetoplacental system. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2013; 50:89–93 (in Russian).

3. Dovzhikova I.V. Histochemical characteristic of cholesterol synthesis stages in placenta of pregnant women who suffered from an acute form of herpetic infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2008; 28:17–20 (in Russian).

4. Dovzhikova I.V., Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A., Sholokhov L.F. Disturbance of estradiol conversion in villosous chorion at reactivation of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal* 2015; (5-4):62–64 (in Russian).

5. Ishutina N.A., Dorofienko N.N. Some mechanisms of violations of structure of erythrocyte membranes in obstetric patients with cytomegalovirus infection. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Irkutsk) 2015; 134(4):46–48 (in Russian).

6. Ishutina N.A. Changes in the composition of lipids in pregnant women with cytomegalovirus infection in the third trimester of pregnancy depending on antibody titers of immunoglobulin G. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2016; 61:69–75 (in Russian). doi: 10.12737/21457

7. Lutsenko M.T., Dovzhikova I.V. Exchange of cholesterol in the placenta and its influence on synthesis of hormones at the aggravation of the herpesvirus infection during pregnancy. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Tomsk) 2011; 26(4-1):108–112 (in Russian).

8. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A. The State of Fetoplacental Barrier at Herpes Viral Infection in Pregnant Women. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* 2008; 28(5):142–147 (in Russian).

9. Lutsenko M.T., Dovzhikova I.V. Role of lipids in pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2010; 36:7–14 (in Russian).

10. Lutsenko M.T., Dovzhikova I.V. Method for the detection of cholesterol synthesis in the placenta of pregnant women with exacerbation of cytomegalovirus infection. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine* 2015; 3:201–204 (in Russian).

11. Nazarov P.E., Myagkova G.I., Grosa N.V. Polyunsaturated fatty acids are universal endogenous bioregulators. *Tonkie khimicheskie tekhnologii* 2009; 4(5): 201–204 (in Russian).

12. Novikova O.N., Mustafina L.R., Ushakova G.A., Logvinov S.V. Morphological and functional characteristics of the placenta in the III trimester in chronic infections exacerbation during pregnancy. *Meditsinskaya nauka i obrasovanie Urala* 2013; 14(2):74–77 (in Russian).

13. Stepanov A.E., Krasnopolskiy Yu.M., Shvets V.I. Physiologically active lipids. Moscow: Nauka; 1991 (in Russian).

14. Strel'skaya O.V., Chaj V.B., Chekudaeva N.V. Fre-

quency of urogenital and virus infection in perinatology practice. *Vestnik NGU. Seriya: Biologiya i klinicheskaya*

meditsina 2006; 4(3):31–34 (in Russian).

Поступила 07.06.2017

Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина,

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: ishutina-na@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia A. Ishutina,

PhD, ScD, Leading staff scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery

Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: ishutina-na@mail.ru