

# ЗНАЧЕНИЕ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

*О.В. Грищенко<sup>1,2</sup>, И.В. Лахно<sup>1,2</sup>, А.Т. Овчаренко<sup>1</sup>, Ф.С. Леонтьева<sup>3</sup>, В.Л. Дудко<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

<sup>2</sup>Харьковский национальный университете имени В.Н.Каразина, Украина

<sup>3</sup>Институт патологии позвоночника и суставов имени Н.И.Ситенко АМН Украины, г. Харьков

## РЕЗЮМЕ

Беременность сопровождается адаптационными изменениями структуры и функции соединительной ткани, связанными с формированием фетоплацентарной системы. Нами было проведено изучение содержания N-ацетилглюкозамина и его фракций, хондроитинсульфатов и сульфатированных гликозамингликанов у 128 здоровых беременных в I, II и III триместрах, а также у 34 пациенток с ФПН в III триместре гестации в сыворотке крови обследованных. Нами установлено повышение уровня N-ацетилглюкозамина за счет его связанной фракции по мере увеличения срока беременности, чего не было зарегистрировано относительно концентрации сульфатированных гликозамингликанов, что было обусловлено состоянием оксидативного стресса, вызванного системным воспалительным ответом организма беременной. Считаем перспективным применение препаратов, влияющих на обмен глюкозамина и хондроитинсульфатов, а также экзогенное введение этих веществ для профилактики ФПН.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** беременность, N-ацетилглюкозамин, хондроитинсульфаты, системный воспалительный ответ, фетоплацентарная недостаточность

Беременность – особое состояние организма женщины, связанное с наличием фетоплацентарного комплекса. Оптимальное функционирование системы мать-плацента-плод обеспечивается во многом благодаря развитию маточно-плацентарного контура кровообращения. Процесс формирования маточно-плацентарных сосудов осуществляется путем взаимодействия вневорсинчатого трофобласта и стенки спиральных артерий матки [2, 6]. Разрушение эндотелиальной выстилки и мышечно-соединительных элементов спиральных сосудов эндо- и миометрия. обеспечивающее усиления притока крови к плаценте, зависит от уровня полипептидных факторов роста, ангиопоэтинов, адгезивных молекул, матричных металлопротеиназ и прочих регуляторных механизмов [6, 8]. При этом происходят изменения структуры соединительной ткани матки, относящиеся к адаптационному ремоделированию прежде всего сосудистой сети миометрия.

Соединительная ткань благодаря запрограммированной природой изменчивости осуществляет большое количество функций и является посредником воспалительного и иммунного механизмов в организме беременной [9]. За последние годы теоретические представления о значении клеточных и гуморальных иммуноадаптационных процессов во время беременности значительно расширились. Отсутствие адекватных изменений иммунной системы в процессе гестации сопровождается развитием антифосфолипидного синдрома. Это индуцирует эндотелиальную дисфункцию и системный воспалительный ответ организма

беременной на продукты гипоксического распада синцитиотрофобласта. Системный воспалительный ответ приводит к развитию атероза маточно-плацентарных сосудов, что клинически проявляется невынашиванием беременности, синдромом задержки роста внутриутробного плода и преэклампсией [2, 8, 9].

Безусловно, оксидативный стресс также является одним из основных звеньев патогенеза указанной гестационной патологии. По-видимому, необходим поиск новых патогенетически обусловленных механизмов развития нарушений маточно-плацентарной гемодинамики. Среди прочих важное место следует отвести обмену гликозаминогликанов, функция которых при беременности изучена недостаточно.

Целью работы было изучение содержания гликозаминогликанов в разные сроки беременности при ее физиологическом течении и на фоне фетоплацентарной недостаточности (ФПН).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе было проведено обследование 158 пациенток, которые были разделены на 5 клинических групп. К I (контрольной) группе было отнесено 30 здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста во II фазе менструального цикла. Во II, III и IV группах были соответственно 32, 30 и 32 беременные с физиологическим течением процесса гестации в сроках 14-16, 20-22, 34-36 недель. В V группе наблюдались 34 пациентки с ФПН в сроках 34-36 недель беременности.

Помимо общеклинического всем обследованным пациенткам было проведено изучение концентрации общего N-

ацетилглюкозамина и его фракций, хондроитинсульфатов и сульфатированных гликозаминогликанов в сыворотке крови [1, 5]. Дополнительно было изучено состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, гемостазиограммы и гормональных показателей функции фетоплацентарного комплекса у обследованного контингента.

В работе использовано определение конечного продукта перекисного окисления липидов малонового диальдегида (МДА) по методу Гаврилова-Гавриловой-Мишуль с использованием 2-тиобарбитуровой кислоты. Состояние антиоксидантной системы оценивали путем изучения уровня каталазы плазмы крови методом Баха и пероксидазы методом Попова. Показатели гемостазиограммы изучали с помощью наборов НПО «Ренам» (Россия). Гормональный статус фетоплацентарного комплекса определяли методом радиоиммунологического анализа на автоматизированной системе «Клинигамма 1272» фирмы LVK (Швеция).

Статистическая обработка полученных результатов была проведена с использованием методов параметрической статистики и корреляционного анализа с использованием пакета программ Microsoft Excel, адаптированных для медико-биологических исследований.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных исследований были установлены значительные отличия концентрации N-ацетилглюкозамина у пациенток основных клинических групп (табл. 1). При этом отмечено достоверное увеличение содержанием общего N-ацетилглюкозамина во время беременности и по мере увеличения ее срока в основном за счет изменения уровня связанной фракции этого аминсахара. Выявлено понижение концентрации общего N-ацетилглюкозамина у беременных с ФПН в III триместре по сравнению с пациентками IV группы. Нами установлено, что концентрация свободного N-ацетилглюкозамина была практически одинаковой во всех группах пациенток. По-видимому, дефицит эндогенного N-ацетилглюкозамина отражается именно на содержании его связанной формы. Этот факт имеет определенное значение, так как основные биологические эффекты глюкозамина осуществляются за счет

связанной фракции, которая взаимодействует с белковыми транспортными системами крови и клетками – «мишенями». Можно предположить, что свободный N-ацетилглюкозамин играет роль резерва.

Поскольку N-ацетилглюкозамин является фактором антиоксидантной защиты организма, обладающим выраженным противовоспалительным эффектом, то становится понятным необходимость в повышении его уровня в процессе роста беременности. Возрастание концентрации эндогенного N-ацетилглюкозамина может быть основой для реализации защитного механизма, предохраняющего клетки синцитиотрофобласта от окислительной атаки на фоне системного воспалительного ответа организма беременной. Полученные нами результаты согласуются с данными итальянских исследователей, установивших снижение содержания глюкозамина в мембранах клеток синцитиотрофобласта при беременности, протекающей с синдромом задержки внутриутробного роста плода [9]. Помимо этого, ассоциируя эндотелиопротекторный эффект глюкозамина с данными нашей работы, можно думать и об этой роли возрастания концентрации N-ацетилглюкозамина, необходимого для сохранения мембран эндотелия сосудов беременной [3, 4].

При изучении содержания хондроитинсульфатов в сыворотке крови пациенток основных клинических групп не отмечено различий этого показателя у беременных II, III и IV групп по сравнению с контролем (табл. 1). Обращают на себя внимание более низкие значения содержания общих хондроитинсульфатов и хондроитинсерной кислоты у беременных с ФПН в III триместре беременности (табл. 2). По-видимому, концентрация сульфатированных мукополисахаридов имеет отношение к функциональному состоянию фетоплацентарного комплекса, демонстрируя сложные изменения со стороны соединительной ткани беременных на фоне ФПН. Поскольку мукополисахариды принимают участие в обеспечении нормальной функции эндотелия, то можно предположить снижение концентрации гликозамингликанов взаимосвязанным с эндотелиальной дисфункцией.

Таблица 1

Содержание N-ацетилглюкозамина в сыворотке крови обследованных (M±m)

Показатель, ммоль/л	I группа	II группа	III группа	IV группа	V группа
---------------------	----------	-----------	------------	-----------	----------

Общий N-ацетилглюкозамин	1,6±0,1	2,1±0,1*	3,2±0,2**	4,1±0,2***	3,3±0,2****
Свободный N-ацетилглюкозамин	0,4±0,1	0,4±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1
Связанный N-ацетилглюкозамин	1,2±0,1	1,7±0,1*	2,6±0,2**	3,6±0,2***	2,6±0,2****

\* – различия достоверны по сравнению с I группой ( $p_1 < 0,05$ );  
 \*\* – различия достоверны по сравнению со II группой ( $p_2 < 0,05$ );  
 \*\*\* – различия достоверны по сравнению с III группой ( $p_3 < 0,05$ );  
 \*\*\*\* – различия достоверны по сравнению с IV группой ( $p_4 < 0,05$ );

Таблица 2

**Концентрация хондроитинсульфатов в сыворотке крови обследованных (M±m)**

Показатель, г/л	I группа	II группа	III группа	IV группа	V группа
Общие хондроитин-сульфаты	0,4±0,02	0,4±0,04	0,4±0,03	0,5±0,04	0,2±0,01*
Хондроитин-серная кислота	0,3±0,02	0,3±0,02	0,3±0,02	0,3±0,03	0,04±0,01*

\* – различия достоверны по сравнению с I, II, III и IV группами ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$ ,  $p_3 < 0,05$ ,  $p_4 < 0,05$ ).

Изучение фракционного состава гликозамингликанов и относительного содержания их фракций позволило выявить определенные зависимости в III триместре беременности (табл.3, табл. 4). Уровень общей фракции гликозамингликанов, хондроитин-6-сульфата, хондроитин-4-сульфата и остальных труднорастворимых гликозамингликанов был достоверно снижен у беременных с ФПН в V группе по сравнению с аналогичными показателями здоровых пациенток IV группы. При этом в V группе был повышен удельный вес хондроитин-6-сульфата и снижен хондроитин-4-сульфата по сравнению с IV группой. Этот факт возможно был связан с системным воспалительным ответом беременных с ФПН, реагирующих на аутоиммунные процессы по типу антифосфолипидного синдрома изменениями синтеза структурных веществ соединительной ткани.

Определенные нами корреляционные взаимоотношения между концентрацией N-ацетилглюкозамина с другими лабораторными показателями представлены на рис. 1. Согласно полученным данным высокая корреляционная зависимость отмечалась между концентрацией N-ацетилглюкозамина и МДА сыворотки ( $r=0,72$ ), МДА эритроцитов ( $r=0,84$ ), каталазой ( $r=0,68$ ), пероксидазой ( $r=0,64$ ), эстриолом ( $r=0,70$ ) и плацентарным лактогеном ( $r=0,68$ ). Взаимосвязь N-ацетилглюкозамина с концентрацией альфа-фетопротеина ( $r=0,42$ ) и активированным частичным тромбопластиновым временем (АЧТВ) ( $r=0,35$ ) была более слабой. Поэтому N-ацетилглюкозамин играет значительную роль в регуляции процессов антиоксидантной защиты организма беременной и обеспечении синтеза плацентарных гормонов.

Уровень хондроитинсульфатов коррелировал с МДА сыворотки крови ( $r=0,74$ ), МДА эритроцитов ( $r=0,68$ ), пероксидазой ( $r=0,62$ ), АЧТВ ( $r=0,76$ ) и альфа-фетопротеином ( $r=0,78$ ) (рис. 2). Не установлено корреляции с эстриолом

( $r=0,26$ ) и плацентарным лактогеном ( $r=0,42$ ). Следовательно, сульфатированные гликозаминогликаны обладают антиоксидантными свойствами, оказывают положительное влияние на процессы гемокоагуляции и проницаемость плацентарного барьера.

Таблица 3

**Фракционный состав гликозаминогликансульфатов у обследованных беременных в III триместре (M±m)**

Показатель, ЕД	IV группа	V группа
Общее содержание ГАГ	15,9±0,3	10,0±0,3*
Хондроитин-6-сульфат	8,4±0,3	5,8±0,2*
Хондроитин-4-сульфат	5,2±0,2	2,8±0,1*
Остальные трудно-растворимые ГАГ	2,3±0,1	1,4±0,1*

\* – различия достоверны по сравнению с IV группой ( $p < 0,05$ )

Таблица 4

**Относительное содержание сульфатированных ГАГ у обследованных в III триместре беременности (M±m)**

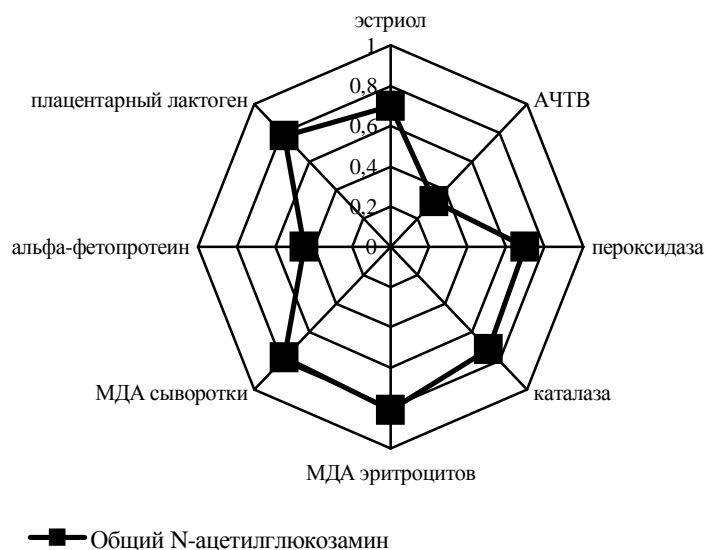
Показатель, %	IV группа	V группа
Общее содержание ГАГ	100	100
Хондроитин-6-сульфат	50±1	60±1*
Хондроитин-4-сульфат	36±1	28±1*
Остальные трудно-растворимые ГАГ	14±1	12±1*

\* – различия достоверны по сравнению с IV группой ( $p < 0,05$ )

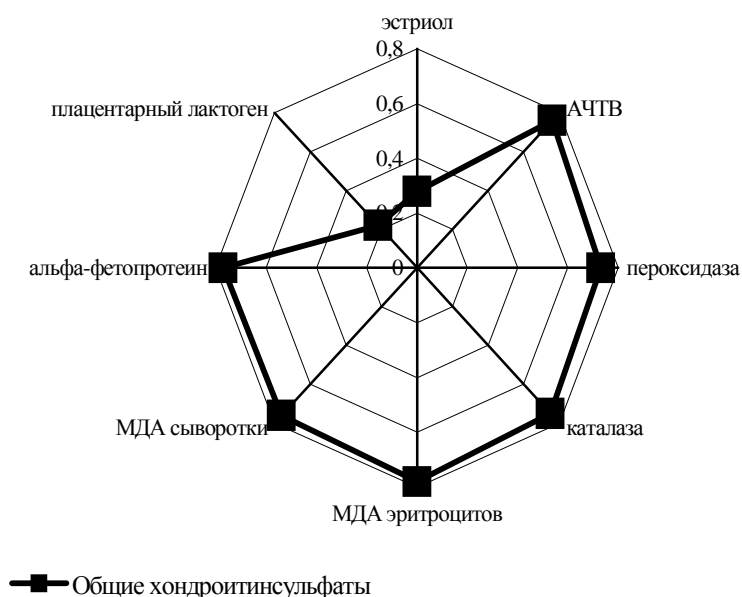
**ВЫВОДЫ**

1. При физиологическом течении беременности отмечается возрастание содержания N-ацетилглюкозамина за счет его связанной фракции, что связано с участием этого аминоксахара в антиоксидантной защите клеток фетоплацентарного комплекса и организма беременной от оксидативного стресса.
2. Концентрация сульфатированных гликозаминогликанов практически не изменяется на фоне нормального течения гестационного процесса.
3. Нарушение функции фетоплацентарного комплекса сопровождается достоверным

- снижением содержания N-ацетилглюкозамина и гликозаминогликансульфатов.
4. Расстройства синтеза и изменения относительного содержания сульфатированных гликозаминогликанов демонстрируют нарушения обмена в соединительной ткани, характерные для системного воспалительного ответа организма беременной на фоне ФПН.
  5. Установленные закономерности позволяют считать перспективным применение препаратов, влияющих на обмен глюкозамина и хондроитинсульфатов, а также экзогенное введение этих веществ для профилактики ФПН.



**Рис. 1.** Корреляционные взаимоотношения между концентрацией N-ацетилглюкозамина и показателями ПОЛ, АОС, гемостазиограммы и гормонами фетоплацентарного комплекса



**Рис. 2.** Корреляционные взаимоотношения между концентрацией общих хондроитинсульфатов с показателями ПОЛ, АОС, гемостазиограммы, гормонами фетоплацентарного комплекса

## ЛИТЕРАТУРА

1. А.с. №960626 СССР, МКИЗ G 09№ 23/28. /М.Р.Штерн, О.П.Тимошенко, Ф.С.Леонтьева, и др. - Заявка № 2998857/28-13; Заявл. 23.10.80; Опубл. 23.09.82, Бюл. №35.
2. Грищенко О.В., Лахно И.В. // Проблемы медичної науки та освіти. - 2004. - № 3. - С. 88-90.
3. Зупанець І.А., Туляков В.О. // Медична хімія. - 2003. - Т. 5. - № 4. - С. 31-34.
4. Зупанець І.А., Туляков В.О., Осадченко С.М. // Клінічна фармація. - 2001. - Т. 5. - № 1. - С. 14-17.
5. Лапса Ю.Ю., Слуцкий Л.И. //Тр. III Всесоюз. съезда ортоп.-травм. - М. - 1975. - Ч. 1. - С. 158-159.
6. Gude N.M., King R.G., Brennecke S.P. // Semin. Perinatol. - 2001. - № 3. - P. 196-201.
7. Norberg S., Powell T.L., Jansson T. // Pediatr. Res. - 1998. - Vol. 44. - № 2. - P. 233-238.
8. Redman C.W., Sargent I.L. // Gynecol. Obstet. Fertil. - 2001. - Vol. 29. - № 7-8. - P. 518-522.
9. Sgambati E., Biagiotti R., Marini M., et. al. // Placenta. - 2002. - Vol. 23. - № 6. - P. 503-515.