

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН  
ПРИ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ  
У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

***Б.Н. Алишева, А.О. Атыканов***

---

Представлены данные по изучению структурно-функционального состояния мембран эритроцитов, основанные на определении фосфолипидного состава и продуктов перекисного окисления липидов у женщин при трофобластической болезни.

*Ключевые слова:* трофобластическая болезнь; пузырный занос; перекисное окисление липидов; фосфолипидный состав; нейтральные липиды; гидроперекиси липидов; диенкетоны; окислительный индекс.

Трофобластические болезни (ТБ) занимают особое положение в структуре гинекологических и онкологических заболеваний. Среди онкогинекологических заболеваний ТБ варьируют от 0,01 до 3,6% [1, 2]. Патогенез развития ТБ до конца не ясен, а также нет четкого понимания причин возникновения рецидивов заболевания [3, что значительно осложняет их диагностику, лечение и профилактику.

Учитывая тот факт, что трофобластическим процессам присущи все признаки неоплазии, то

возникает необходимость изучения и процессов, прямо или косвенно влияющих на них. К ним относятся структурная организация клеточных мембран, свободнорадикальное перекисное окисление липидов (ПОЛ) и система антиоксидантной защиты (АОЗ), в силу их универсального биологического значения в организме [4, 5, 6].

Дезорганизация клеточных мембран может явиться основой патогенеза, клинических проявлений и исходов различных заболеваний, в том числе и злокачественного роста клеток, от вы-

раженности которых зависит ряд изменений на уровне внутриклеточного обмена в тканях, органах и организме в целом.

С другой стороны, определение параметров состояния клеточных мембран может быть ценной характеристикой динамического наблюдения за гомеостазом в процессе лечения, а также дополнительным критерием диагностики, эффективности проводимой терапии и прогностическим критерием возможности повторного пузырного заноса (ПЗ) и перехода в более злокачественные формы.

**Цель исследования:** изучение структурно-функционального состояния мембран эритроцитов у женщин с ТБ.

**Материал и методы.** Обследованы 80 женщин репродуктивного возраста, из которых 20 составили группу здоровых женщин, 60 – с верифицированным диагнозом ТБ (клиническая группа), из них 48 – с диагностированным простым пузырным заносом (ППЗ), 12 – с деструктивным пузырным заносом (ДПЗ).

**В работе использовались следующие методы исследования:** определение продуктов ПОЛ [2], фосфолипидный (ФЛ) состав мембран эритроцитов. Спектрофотометрическое определение продуктов ПОЛ основано на измерении интенсивности поглощения ультрафиолетового света липидными экстрактами: нейтральных липидов (НЛ) в области 212–220 нм, гидроперекиси липидов (ГПЛ) в области 232–234 нм, диенкетонов (ДК) в области 273–275 нм. Рассчитывалась величина окислительного индекса (ОИ), представляющая собой отношение ГПЛ к НЛ. Фосфолипидный спектр определялся методом тонкослойной хроматографии на пластинах «Силуфол» и количественно выражался в процентах к общим ФЛ. Определялись 5 основных фракций ФЛ: лизофосфатидилхолин (ЛФХ), сфингомиелин (СФМ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилэтаноламин (ФЭА). Рассчитывалось отношение суммы легкоокисляемых фракций ФЛ (ФС, ФЭА) к сумме трудноокисляемых фракций (СФМ, ФХ).

Мембраны (тени) эритроцитов получили по методу А. Steck, D. Kant (1974). Структура мембранной части эритроцитов, несмотря на высокую специфичность их функции, отражают общие принципы организации биологических мембран [8].

**Результаты и обсуждение.** Как показали результаты исследования (табл. 1) у женщин после установления диагноза ППЗ, по сравнению с показателями здоровых женщин, наблюдалась

активация ПОЛ в мембранах эритроцитов. Если содержание ГПЛ увеличивалась более чем в два раза ( $p < 0,001$ ), то количество ДК повышалось в 5 раз ( $p < 0,001$ ), что при незначимом содержании НЛ ( $p > 0,05$ ) приводило к 2-кратному повышению величины ОИ ( $p < 0,001$ ). У женщин с диагностированным ДПЗ в анализируемых показателях динамика носила более выраженный характер. Концентрация продуктов ПОЛ более значима, как по сравнению с показателями у здоровых женщин ( $p < 0,001$ ), так и по сравнению с показателями у женщин с ППЗ ( $p < 0,05 - < 0,001$ ), что говорит о значительной пролонгации процессов липопереокисления по мере прорастания трофобласта в ткань миометрия матки.

Состояние процессов ПОЛ непосредственным образом отражается на ФЛ составе мембран эритроцитов (табл. 2) как основного субстрата окислительных процессов в биомембранах. Как видно из данных таблицы, у женщин с ППЗ в ФЛ составе по сравнению с данными контроля, повышается концентрация ЛФХ ( $p < 0,05$ ) и снижается содержание ФХ ( $p < 0,05$ ). У женщин с ДПЗ наряду с повышением ЛФХ ( $p < 0,05$ ), снижением ФХ ( $p < 0,01$ ), снижается содержание СФМ ( $p < 0,05$ ), повышается содержание ФЭА ( $p < 0,05$ ). Это в конечном итоге привело к увеличению величины коэффициента отношения легкоокисляемых фракций ФЛ (ФС, ФЭА) к трудноокисляемым (СФМ, ФХ), преимущественно за счет большего снижения концентрации ФХ. В данной группе ФЛ состав, относительно показателей 2-й группы, наблюдается достоверное снижение ФХ ( $p < 0,05$ ) и повышение ФЭА ( $p < 0,05$ ). При этом величина коэффициента также существенно повышается ( $p < 0,05$ ).

С позиций изменений структурно-функционального состояния клеточных мембран у обследуемых женщин при развитии ТБ, можно объяснить некоторые патогенетические механизмы развития трофобластического процесса.

Активация ПОЛ ведет к нарушениям ФЛ состава мембранных структур, а это приводит к изменениям липид-липидных и липид-белковых «сшивок». Эти изменения ведут к метаморфозу фазового состояния ФЛ матрикса: снижению текучести и повышению ригидности. В результате нарушения ориентации жирнокислотных остатков ФЛ повышается пассивная ионная проницаемость мембран, что ведет к нестабильности клеточного гомеостаза.

Реализация активации ПОЛ клеточных мембран в изменениях ФЛ структуры при развитии ТБ имеет ряд особенностей. Увеличение содер-

Таблица 1

Показатели процессов ПОЛ в мембранах эритроцитов при ТБ у женщин репродуктивного возраста

Группа	Стат. показатели	Показатели ПОЛ			
		НЛ, ед. от. пл/мл.	ГПЛ, ед. от. пл/мл.	ДК, ед. от. пл/мл.	ОИ
1. Группа здоровых женщин, n=20	M	0,834	0,372	0,046	0,414
	+ <sub>m</sub>	0,054	0,033	0,01	0,038
2. Группа женщин с ППЗ, n=48	M	0,876	0,827	0,266	0,872
	+ <sub>m</sub>	0,06	0,047	0,021	0,051
	P 2-1	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001
3. Группа женщин с ДПЗ, n=12	M	1,222	1,486	0,51	1,261
	+ <sub>m</sub>	0,101	0,121	0,03	0,095
	P 3-1	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
	P 3-2	<0,05	<0,01	<0,001	<0,05

Таблица 2

Показатели ФЛ состава мембран эритроцитов при ТБ у женщин репродуктивного возраста

Фракции ФЛ, в %	Статистические показатели	Группы женщин		
		1. Группа здоровых, n=20	2. Группа с ППЗ, n=48	3. Группа с ДПЗ, n=12
ЛФХ	M			13,2
	+ <sub>m</sub>	7,9	11,6	0,61
	P1	0,565	0,513	<0,05
	P2		<0,05	>0,05
СФМ	M			15,2
	+ <sub>m</sub>	19,4	17,8	1,031
	P1	1,045	1,1	<0,05
	P2		>0,05	>0,05
ФХ	M			21,0
	+ <sub>m</sub>	29,3	24,0	1,302
	P1	1,432	0,926	<0,01
	P2		<0,05	<0,05
ФС	M			21,3
	+ <sub>m</sub>	20,2	20,8	1,013
	P1	1,121	1,089	>0,05
	P2		>0,05	>0,05
ФЭА	M			26,8
	+ <sub>m</sub>	23,1	22,8	0,98
	P1	1,011	1,144	<0,05
	P2		>0,05	<0,05
ФС+ФЭА СФМ+ФХ	M			1,337
	+ <sub>m</sub>	0,865	1,154	0,064
	P1	0,071	0,076	<0,01
	P2		>0,05	<0,05

Примечание. P1 – достоверность по сравнению с 1-ой группой; P2 – достоверность по сравнению со 2-ой группой.

жания фракции ФЛ-ЛФХ происходит вследствие блокады метаболических путей превращения ее в

ФХ, нарушении процессов ингибирования ЛФХ и выведения ее из организма. Повышенная кон-

центрация ЛФХ может явиться маркером патологии на уровне мембранных структур. С другой стороны она является индикатором повышенной активации свободнорадикального окисления, обуславливающего нарушение проницаемости в сторону ее увеличения, изменения текучести и стабильности биомембран. Лизоформы ФЛ способствуют появлению дефектов в липидном бислое клеточных мембран и возникновению в нем ионных каналов, что сопровождается нарушением барьерной функции мембраны. Увеличение содержания ЛФХ происходит также в процессе реакции ацилирования в результате снижения активности лизолецитин-ацилтрансферазы.

Интрамембранное уменьшение ФХ при ТБ свидетельствует о снижении его ресинтеза в процессе обмена ФЛ, а также о снижении структурной антиоксидантной функции ФХ и перехода его из ненасыщенного состояния в насыщенный. В зависимости от стадии заболевания и формы ТБ ФЛ состав претерпевает существенные изменения. О глубине интенсификации процесса перекисидации липидов при ДПЗ свидетельствует снижение содержания трудноокисляемой ФЛ фракции-СФМ, которая отличается от других фракций в метаболическом отношении наименьшей скоростью обмена в мембране. Уменьшение СФМ в ФЛ слое приводит к снижению защитных свойств клеточных мембран, к ацидотическим сдвигам в плазме крови и экстрацеллюлярной жидкости, а также ведет к изменению электростатических свойств и проницаемости мембраны.

Повышение содержания фракции ФЭА связано со снижением трехступенчатого этапа трансметилирования ФЭА и превращения его в ФХ, а также повышения содержания ненасыщенных жирных кислот. Учитывая, что ФЭА в структурном отношении играет прооксидантную роль в клеточных мембранах, то факт повышения его процентного содержания говорит о некоторой компенсаторной реакции со стороны перестройки биомембран в ответ на агрессивные факторы, сопровождающие ТБ.

Кроме того, косвенным признаком нарушения структурной организации липидной фазы клеточных мембран при ПЗ является повышение величины коэффициента соотношения легкоокисляемых фракций ФЛ к трудноокисляемым. Величину данного коэффициента можно охарактеризовать как индекс проницаемости клеточных мембран. Динамика данного показателя в сторону нарастания может быть интерпретирована как предиктор срыва адаптационной системы женщин, потому что просматривается

связь между нарушением целостности мембран (патологическая порозность), нарушением внутреннего гомеостаза эритроцитов и серьезными сдвигами его транспортной функции, неизбежно приводящими к усугублению гипоксии. Поскольку, при гибели зародыша запустевают кровеносные сосуды, это является причиной дегенерации. Питательные вещества и кислород, который не использует погибший плод, поступают к ворсинчатому эпителию, и приводит вследствие изменившейся его функции, к пролиферации и секреторной активности клеток Лантанса и плазматических клеток.

Следовательно, интенсивность окислительных процессов под воздействием этиологических факторов ТБ, индикатором которых служит уровень содержания перекисных продуктов в организме, может дать представление об этапах изменений стационарного функционирования биологических мембран и роли данных процессов в механизмах развития стресса при ТБ. Одним из проявлений гибели клеток эмбриона являются: нарушение передачи сигналов с адренорецепторов, утрата чувствительности аденилатциклазы к действию гормонов (прогестерон, эстриол, эстрадиол, ютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон). Гидролиз нуклеиновых кислот, меньший прирост внутриклеточной концентрации адметастенозин-моно-фосфата приводит к снижению порога чувствительности рецепторов мембраны и ведет к патологическому изменению клеточного функционирования с извращением ответной реакции со стороны иммунной системы и появлению ауто-антител к ФЛ клеточных мембран. При интенсивном действии агрессивных факторов ПЗ, а именно, быстрой трансформации трофобластических клеток, содержание антиоксидантных систем становится недостаточным для поддержания гомеостаза организма, что может привести к истощению запасов антиоксидантов и обвальному росту процессов радикалообразования, а следовательно, к метастазированию ПЗ в ближайшие органы и ткани, с возможностью метастазирования и в отдаленные органы (легкие, мозг).

Таким образом, проведенные исследования структурно-функционального состояний мембран эритроцитов позволили определить существенное значение клинической мембранологии в понимании патологических процессов, обусловленных развитием ТБ у женщин. Понимание причинно-следственных взаимоотношений структурно-функционального состояния клеточных мембран при ТБ позволяет обоснованно

подходить к патогенетическим механизмам развития болезни и прогнозированию ее течения.

Выводы. Трофобластическая болезнь у женщин репродуктивного возраста характеризуется явлениями оксидативного стресса, обусловленного активацией липопереокисления и угнетением системы антиоксидантной защиты, приводящей к дезорганизации фосфолипидной структуры клеточных мембран. Степень нарушения структурно-функционального состояния клеточных мембран зависит от стадии инвазивности пузырного заноса, что может явиться дополнительным критерием тяжести поражения беременных женщин пузырным заносом.

Исследования позволили определить существенное значение структурно-функционального состояния клеточных мембран в понимании патофизиологических процессов в организме, обусловленных развитием трофобластической болезни у женщин репродуктивного возраста.

### **Литература**

1. *Cole L.A.* HCG and ITS subunits in gestational trophoblastic disease // VII World Congress on Gestational Trophoblastic Disease. Abstracts – Hong –Kong, 1994. – 5 p.
2. *Kanazawa K.* Trophoblastic disease: 20 years experience at Nigata University // VIII World congress on GTD. – Seoul, Korea, 2000. Nov. – P. 87–93.
3. *Steck G., Kant D.* // Meth. Enzymol, 1974. №31. – P. 1–12.
4. *Барабой В.А., Брекман И.И., Голотин В.Г., Кудряшов Ю.Б.* // Перекисное окисление и стресс. – СПб., 1992. – 286 с.
5. *Назарова А.О., Посисеева Л.В., Кузнецова В.А. и др.* Показатели перекисного окисления липидов перитонеальной жидкости у женщин с нормальной репродуктивной функцией и бесплодием. – М., 1997. – С. 84–87.
6. *Hochachka P.W., Clark C.M., Brown W.D. et.al.* The brain at high altitude: hypometabolism as a defiance against chronic hypoxia? SO: J.-Gred. – Blood. – Flom. – Metab. 1994, Jul. –V.14. №4. – P. 671–679.
7. *Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело. – 1983. №3. – С. 33–36.
8. *Newland E.S., Bower M., Holden L. et al.* Management of Resistant Gestation Trophoblastic Tumors // The journal of Reproductive Medicine. – 1998. –V.43. №2. – P. 111–118.