

УДК 618.2: 577.11: 611.018.2

DOI: 10.17816/pmj39411-18

ПОКАЗАТЕЛИ БИОПОЛИМЕРОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ЗДОРОВЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

*Ф.К. Тетелютина, Л.М. Широбокова, И.В. Кондрохина, Е.Г. Бутолин,
М.Н. Короткова*, Д.А. Малмыгин, П.М. Петрунин, Р.Р. Валиев*

Ижевская государственная медицинская академия, Россия

INDICATORS OF CONNECTIVE TISSUE BIOPOLYMERS IN HEALTHY PREGNANT WOMEN

*F.K. Teteluytina, L.M. Shirobokova, I.V. Kondrokhina, E.G. Butolin,
M.N. Korotkova*, D.A. Malmygin, P.M. Petrunin, R.R. Valiev*

Izhevsk State Medical Academy, Russian Federation

Цель. Выявить особенности метаболизма соединительной ткани у здоровых женщин в период беременности.

Материалы и методы. Исследование компонентов соединительной ткани проводилось в сроке 15–16, 20–24 недели, а также перед родами. Под наблюдением находились 52 беременные (основная группа), у которых проведено изучение компонентов соединительной ткани в динамике беременности и 39 пациенток (группа сравнения), у которых проведено изучение биополимеров соединительной ткани до беременности.

© Тетелютина Ф.К., Широбокова Л.М., Кондрохина И.В., Бутолин Е.Г., Короткова М.Н., Малмыгин Д.А., Петрунин П.М., Валиев Р.Р., 2022

тел. +7 912 853 34 28

e-mail: Korotkova.maria@list.ru

[Тетелютина Ф.К. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ПП; Широбокова Л.М. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП; Кондрохина И.В. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП; Бутолин Е.Г. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики ФПК и ПП; Короткова М.Н. (*контактное лицо) – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП; Малмыгин Д.А. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП; Петрунин П.М. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП; Валиев Р.Р. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП].

© Teteluytina F.K., Shirobokova L.M., Kondrokhina I.V., Butolin E.G., Korotkova M.N., Malmygin D.A., Petrunin P.M., Valiev R.R., 2022

tel. +7 912 853 34 28

e-mail: Korotkova.maria@list.ru

[Teteluytina F.K. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology of Advanced Training Faculty and Occupational Retraining; Shirobokova L.M. – postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology of ATF and OR; Kondrokhina I.V. – postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology of ATF and OR; Butolin E.G. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics of Advanced Training Faculty and Occupational Retraining; Korotkova M.N. (*contact person) – postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology of ATF and OR; Malmygin D.A. – postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology of ATF and OR; Petrunin P.M. – postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology of ATF and OR; Valiev R.R. – postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology of ATF and OR].

Изучение обмена основного белка соединительной ткани-коллагена, проводилось по количественному определению аминокислот свободного и пептидсвязанного гидроксипролина. Метаболизм гликопротеинов изучали по концентрациям свободных олигосвязанных и белоксвязанных сиаловых кислот, олигосвязанной и белоксвязанной фукозы, активность фукосидозы и гиалуронидазы. Проведен анализ содержания серомукоидов, гексааминов и гликозаминогликанов.

Результаты. Установлено статистически значимое увеличение содержания свободного и пептидсвязанного гидроксипролина в сыворотке крови, отсутствие изменений концентрации гликопротеинов в сыворотке крови, нарастание концентрации гликозаминогликанов, нарастание концентрации фукосидазы с 20 недель беременности, нарастание концентрации белоксвязанных сиаловых кислот с 20–24 недель беременности, свободных и олигосвязанных сиаловых кислот с 37 недель в сыворотке крови.

Выводы. Результаты исследования указывают, что у здоровых женщин в динамике беременности в основе дезорганизации и структурной перестройки соединительной ткани лежат изменения анаболических и катаболических процессов, обусловленных ростом гуморального контроля над обменом веществ.

Ключевые слова. Беременность, метаболизм соединительной ткани.

Objective. To detect the features of connective tissue metabolism in healthy women during pregnancy.

Materials and methods. The study of the connective tissue components was conducted at the terms of 15–16 weeks, 20–24 weeks as well as before the labor. Under observation there were 52 pregnant women (main group), who underwent the study of the connective tissue components in dynamics of pregnancy and 39 patients (comparison group) – the study of the connective tissue biopolymers before pregnancy. The main protein of connective tissue – collagen was studied by a quantitative determination of amino acids of the free- and peptide-bound hydroxyproline. Metabolism of glycoproteins was investigated according to the concentrations of free oligo-bound and protein-bound sialic acids, oligo-bound and protein-bound fucose, fucosidase and hyaluronidase activity. Seromucoid, hexamine and glycosaminoglycan content was analyzed.

Results. There was established a statistically significant increase in the blood serum free and peptide-bound hydroxyproline content, the absence of changes in the blood serum glycoprotein concentration, the growth of glycosaminoglycan concentrations and fucosidase concentrations beginning from the week 20 of pregnancy, the elevation of protein-bound sialic acid concentration from the weeks 20–24 of pregnancy, free and oligo-bound sialic acids – from the week 37 in the blood serum.

Conclusions. The study results indicate that among healthy women, disorganization and structural changes in the connective tissue during pregnancy are based on the changes in the anabolic and catabolic processes conditioned by improvement of the humoral control of metabolism.

Keywords. Pregnancy, connective tissue metabolism.

ВВЕДЕНИЕ

Исключение фенотипических признаков соединительнотканной дисплазии, биохимическое исследование компонентов основного межклеточного вещества соединительной ткани и ферментативной системы у здоровых женщин до и в период гестации имеют большое научное и практическое значение. Коллагеновые белки в организме постоянно обновляются. Характер изменений метаболизма коллагена проводится по

оценке его маркеров свободного гидроксипролина (СГОП) и пептидсвязанного гидроксипролина (ПСГОП). В процессе биосинтеза проколлагена гидроксипролин образуется путем окисления пептидных остатков пролина. Увеличение содержания СГОП сопровождается повышенным распадом коллагена. Источником ПСГОП могут быть короткие полипептиды коллагена, которые образуются при синтезе коллагеновых белков, неполном распаде зрелых коллагенов, в том числе базальных мембран [1, 2].

Эластин отличается от коллагена химическим составом, молекулярной массой, характеристикой волокон. Переход коллагена в эластин происходит при денатурационных процессах.

Научный интерес представляет изучение изменения концентрации гликозаминогликанов, неколлагеновых компонентов межклеточного матрикса, протеогликанов и гликопротеинов [3]. Гликозаминогликаны – это гетерополисахариды, одна из дисахарозных единиц в них гиалуроновая кислота, которая заполняет пространство между клетками [4, 5].

Протеогликаны – высокомолекулярные углеводно-белковые соединения, образующие основную субстанцию межклеточного матрикса соединительной ткани. Занимая большое пространство, они могут сближаться, выжимая воду из межмолекулярных промежутков, и восстанавливаются к исходному состоянию при влиянии внешнего давления [1, 6].

Гликопротеины – углеводосодержащие белки. В большом количестве находятся в составе поверхности мембран эндотелиальных клеток, клеток крови. Их отрицательный заряд препятствует адгезии и агрегации форменных элементов крови. Гликопротеинами являются интерфероны и иммуноглобулины [4, 7].

Повышение уровня сиаловых кислот сопровождается усилением биосинтеза иммуноглобулинов, церулоплазмينا, белковых факторов свертывания крови, сиалосодержащих и фукоосодержащих гликопротеинов, которые распадаются под действием сиалидазы и фукозидазы [8, 9].

Патологические изменения метаболизма соединительной ткани обусловлены недостатком разнообразных коферментов и ферментов, способствующих образованию поперечно-ковалентных связей для стабилизации структур из коллагена [10]. Указанные нарушения сопровождаются поражением всех

органов и тканей, изменениями физического развития [11].

Всё вышесказанное диктует необходимость изучения показателей биополимеров соединительной ткани у здоровых беременных.

Цель исследования – выявить особенности метаболизма соединительной ткани у здоровых женщин в период беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование компонентов соединительной ткани проводилось с участием кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА (заведующий, д-р мед. наук, профессор Е.Г. Бутолин) у здоровых женщин до беременности, в сроке 15–16, 20–24 недели, а также перед родами. Под наблюдением находились 52 беременные (основная группа), у которых проведено изучение компонентов соединительной ткани в динамике беременности, и 39 пациенток (группа сравнения), у которых проведено изучение биополимеров соединительной ткани до беременности. Оценка состояния здоровья беременной проводилась на основе общих клинических методов исследования и лабораторно-инструментальных результатов в соответствии с приказом МЗ РФ № 1130 от 20.12.2020 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “Акушерство и гинекология”». Изучение обмена основного белка соединительной ткани – коллагена – проводилось по количественному определению аминокислот свободного гидроксипролина (СГОП) и пептидосвязанного гидроксипролина (ПСГОП). Метаболизм гликопротеинов изучали по концентрациям свободных олигосвязанных и белоксвязанных сиаловых кислот, олигосвязанной и белоксвязанной фукозы, активность фукозидазы и гиалуро-

нидазы. Кроме того, анализировали содержание серомукоидов, гексааминов и гликозаминогликанов. Концентрации указанных соединений определяли в плазме крови по методикам, модифицированным П.Н. Шаравым (2010).

Полученные данные были подвергнуты статистическому анализу методами вариационной статистики при использовании компьютерных программ Microsoft Excel и Statistica for Windows. Статистическая обработка материала проводилась в соответствии с рекомендациями Т. Ланг, Д. Альтман (2014). Определяли процентное содержание ряда данных. Сравнение двух независимых групп проводили по критериям Стьюдента, находили показатель вероятности (степень вероятности) – p , считали различия при степени вероятности безошибочного прогноза не менее 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлен статистически значимый рост концентрации СГОП в сыворотке крови (табл. 1).

Концентрация свободного гидроксипролина у здоровых беременных статистически значимо возрастает до 32,4 (2,32) мкмоль/л с 20–24 недель беременности по отношению к соответствующим данным у пациенток вне беременности – 24,9 (1,19) мкмоль/л. Следует указать, что содержание

изучаемой аминокислоты в сыворотке крови у беременных перед родами выше – 36,5 (2,17) мкмоль/л, чем в ранние сроки беременности – 29,3 (2,11) мкмоль/л ($P < 0,05$). Установлен прирост концентрации СГОП у беременных в первом, втором и третьем триместрах беременности на 4,4; 7,5; 11,6 % соответственно. С увеличением срока беременности выявленные изменения концентрации СГОП указывают на активацию катаболических процессов в соединительной ткани, в первую очередь в метаболизме коллагена.

Подобные изменения происходили и с содержанием ПСГОП. Увеличение концентрации ПСГОП было выше на 1,2; 7,0; 9,7 % в первом, во втором и в третьем триместрах беременности соответственно по отношению к группе сравнения. Короткие полипептиды, являющиеся источником ПСГОП, образуются при синтезе коллагеновых белков и неполном распаде зрелого коллагена, в том числе базальных мембран. Увеличение ПСГОП в сыворотке крови отражает скорость биологического оборота основного белка соединительной ткани. Данные изменения указывают на повышение скорости распада и биосинтеза коллагена, то есть скорости биологического оборота белков соединительной ткани. Указанные изменения могут быть обусловлены усилением как катаболических, так и анаболических процессов со стороны соединительной ткани.

Таблица 1

Содержание гидроксипролина в сыворотке крови у здоровых беременных, M (SD)

Показатель	Группа сравнения, $n = 39$	Основная группа, $n = 52$			Уровень значимости $P \leq 0,05$
		15–16 недель	20–24 недели	перед родоразрешением	
СГОП, мкмоль/л	24,9 (1,19)	29,3 (2,11)	32,4 (2,32)	36,5 (2,17)	1–3,4 2–4 $P < 0,05$
ПСГОП, мкмоль/л	19,2 (1,82)	20,4 (2,04)	26,2 (1,95)	28,9 (2,06)	1–3,4 2–4 $P < 0,05$

Анализ концентрации углеводных компонентов гликопротеинов у здоровых женщин показал увеличение олигосвязанной (ОСФ) и белковосвязанной (БСФ) фукозы в течении беременности. Содержание гликопротеинов в сыворотке крови у здоровых беременных статистически не изменяется. Концентрация ОСФ в сыворотке крови у пациенток до беременности равнялась 12,1 (0,22) мг/л, оставалась неизменной в первом (12,0 (0,13) мг/л) и втором (12,2 (0,17) мг/л) триместрах и незначительно возросла перед родоразрешением (14,3 (1,40) мг/л) ($P > 0,05$). Концентрация БСФ в сыворотке крови до беременности была 83,8 (1,96) мг/л. Она изменялась в течении беременности: 81,2 (0,18) мг/л в первом и 84,3 (2,42) во втором триместрах и 89,0 (2,51) мг/л перед родами ($P > 0,05$).

Отсутствие изменений концентрации гликопротеинов в сыворотке крови в течении беременности у здоровых женщин подтверждает сохранение качества мембраны эндотелиальных клеток, адгезии и агрегации форменных элементов крови и состояния иммунитета.

Гликозаминогликаны составляют основу межклеточного вещества соединительной ткани. С увеличением срока беременности их концентрация в сыворотке крови статистически значимо возрастает, в особенности

в ранние сроки и перед родами ($P < 0,05$). До беременности она составляла в среднем 1,2 (0,02) мг/л, в первом триместре – 1,62 (0,09), во втором – 1,82 (0,11) и в третьем – 2,17 (0,16) мг/л ($P < 0,05$). Указанные изменения отражают рост скорости биологического оборота в формировании коллагеновых и эластических волокон. Данные изменения подтверждают активацию анаболических процессов в метаболизме исследуемых биополимеров соединительной ткани.

Распад гликозаминогликанов в тканях и жидкостях организма осуществляется в основном гиалуронидазой. Катаболизм фукозы обусловлен фукозидозой. Указанные ферменты участвуют также в деструкции основного вещества соединительной ткани (табл. 2).

Активность фукозидазы в течении беременности статистически значимо нарастала с 20–24 недель, что подтверждает усиление биодегенерации фукозы, в то время как значимого увеличения концентрации гиалуронидазы не выявлено. Содержание сиалгликопротеинов в сыворотке крови в клинической практике является маркёром активности воспалительного процесса (табл. 3).

При физиологической беременности по отношению к контрольной группе отсутствовало изменение концентрации ССК и ОССК в первом и втором триместрах и БССК только

Таблица 2

Концентрация фукозидозы и гиалуронидазы в сыворотке крови у здоровых беременных, $M (SD)$

Показатель	Группа сравнения, $n = 39$	Основная группа, $n = 52$			Уровень значимости $P \leq 0,05$
		15–16 недель	20–24 недели	37 недель и более	
Фукозидаза, мкмоль/л/ч	228,4 (3,52)	231,0 (3,40)	246,2 (2,52)	263,1 (3,74)	1–3,4 2–3,4 $P < 0,05$
Гиалуронидаза, мкг/л/ч	189,6 (2,57)	196,6 (2,62)	197,9 (3,59)	209,7 (3,55)	–

Содержание сиаловых кислот в сыворотке крови, *M (SD)*

Показатель	Группа сравнения, <i>n</i> = 39	Основная группа, <i>n</i> = 52			Уровень значимости <i>P</i> ≤ 0,05
		15–16 недель	20–24 недели	37 недель и более	
ССК, мг/л	27,2 (2,21)	28,3 (2,54)	29,6 (2,28)	34,7 (1,78)	<i>P</i> < 0,05 1–4 2–4
ОССК, мг/л	73,2 (2,19)	69,8 (2,23)	70,4 (2,29)	86,3 (1,99)	<i>P</i> < 0,05 1–4 2–4
БССК, мг/л	570,4 (3,84)	562,6 (2,63)	613,7 (2,55)	694,2 (3,84)	<i>P</i> < 0,05 1–3,4 2–3,4 3–4

в ранние сроки беременности. С 20–24 недель беременности статистически значимо увеличивается концентрация в сыворотке крови БССК – 613,7 (2,55) мг/л и 694,2 (3,84) мг/л – перед родоразрешением ($P < 0,05$) и ССК с 37-й недели – до 34,7 (1,78) мг/л и ОССК – до 86,3 (1,99) мг/л.

У здоровых беременных нельзя исключить явления воспалительного процесса с 20 недель беременности. Они обусловлены высвобождением сиаловых кислот из поврежденных тканей и усиленным синтезом сывороточных гликопротеинов, которые участвуют в защитных реакциях организма.

Выводы

1. Проведенные исследования позволяют прийти к заключению, что при физиологической беременности у здоровых женщин установлено статистически значимое:

– увеличение содержания СГОП и ПСГОП в сыворотке крови, что отражает нарастание скорости биологического оборота основного белка соединительной ткани с 20 недель беременности;

– отсутствие изменений концентрации гликопротеинов в сыворотке крови во время беременности указывает на сохранение качества мембран эндотелиальных клеток, адгезии и агрегации форменных элементов крови и иммунитета;

– нарастание концентрации гликозаминогликанов, основного компонента межклеточного вещества соединительной ткани, в течении беременности подтверждает активацию анаболических процессов в метаболизме соединительной ткани, в частности в синтезе коллагена и эластина с 15 недель беременности;

– нарастание концентрации фукозидазы с 20 недель беременности не исключает нарастание распада коллагена с 20 недель беременности;

– нарастание концентрации БССК с 20–24 недель беременности и ССК и ОССК с 37 недель в сыворотке крови подтверждает усиление катаболических процессов и появление активности воспалительного процесса.

2. Результаты исследования указывают, что у здоровых женщин в динамике беременности в основе дезорганизации и структурной перестройки соединительной ткани

лежат изменения анаболических и катаболических процессов, обусловленных ростом гуморального контроля над обменом веществ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Воскресенский С.Л., Тесакова М.Л., Федорков А.Ч.* Метаболическая активность соединительной и мышечной ткани на протяжении беременности, родов и послеродового периода. *Медицинские новости* 2012; 9 (216): 22–26.

2. *Abou Neel E.A., Bozec L., Knowles J.C.* Collagen – emerging Collagen based therapies hit the patient. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2013; 65 (4): 429–456.

3. *Тесакова М.Л., Небышинец Л.М.* Прогнозирование осложнений индуцированных родов по уровням общих гликозаминогликанов в цервикальном секрете. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа* 2014; 2 (32): 96–102.

4. *Омельяненко Н.П., Слуцкий Л.И.* Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). М. 2010; 2: 600.

5. *Bandtlow C.E., Zimmerman D.R.* Proteoglycans in the developing brain: new conceptual insights for old proteins. *Physiol. Rev.* 2000; 80 (4): 1267–1290.

6. *Gogiel, T., Bankowski E., Jaworski S.* Proteoglycans of whartons jelly. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2003; 35 (10): 1461–1469.

7. *Афанасьев С.С., Толстолюцкая Т.О., Шараев П.Н.* Биохимические методы исследования гликозаминогликанов в биологических жидкостях: информационное письмо. Ижевск 2005; 9.

8. *Вольхина И.В., Бутолин Е.Г.* Клинико-диагностическое значение определения сиаловых кислот в биологических объектах. *Биомедицинская химия* 2022; 68 (1): 7–17.

9. *Orezyk-Pawilowicz M., Katnik-Prastowska I.* Lectin-based analysis of fucose and sialic acid expressions on human amniotic iga during normal prednancy. *Glycoconjugate Journal* 2013; 30 (6): 599–608.

10. *Абрамченко В.В.* Классическое акушерство. СПб.: НОРДМЕДИЗДАТ 2008; 880.

11. *Айламазян Э.К.* Акушерство: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа 2012; 1200.

REFERENCES

1. *Voskresenskij S.L., Tesakova M.L., Fedorkov A.Ch.* Metabolic activity of connective and muscle tissue during pregnancy, childbirth and the postpartum period. *Medical News* 2012; 9 (216): 22–26 (in Russian).

2. *Abou Neel E.A., Bozec L., Knowles J.C.* Collagen – emerging Collagen based therapies hit the patient. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2013; 65 (4): 429–456.

3. *Tesakova M.L., Nebyshinec L.M.* Prediction of complications of induced labor by the levels of total glycosaminoglycans in the cervical secretion. *Reproductive Health. Eastern Europe* 2014; 2 (32): 96–102 (in Russian).

4. *Omelj'janenko N.P., Sluckij L.I.* Connective tissue (histophysiology and biochemistry). Moscow 2010; 2: 600 (in Russian).

5. *Bandtlow C.E., Zimmerman D.R.* Proteoglycans in the developing brain: new conceptual insights for old proteins. *Physiol. Rev.* 2000; 80 (4): 1267–1290.

6. *Gogiel, T., Bankowski E., Jaworski S.* Proteoglycans of whartons jelly. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2003; 35 (10): 1461–1469.

7. *Afanas'ev S.S., Tolstoluckaja T.O., Sharaev P.N.* Biochemical methods for the study of glycosaminoglycans in biological fluids: an information letter. *Izhevsk* 2005; 9 (in Russian).

8. Vol'bina I.V., Butolin E.G. Clinical and diagnostic significance of the determination of sialic acids in biological objects. *Biomedical Chemistry* 2022; 68 (1): 7–17 (in Russian).

9. Orezyk-Pawilowicz M., Katnik-Prastowska I. Lectin-based analysis of fucose and sialic acid expressions on human amniotic iga during normal prednancy. *Glycoconjugate Journal* 2013; 30 (6): 599–608.

10. Abramchenko V.V. Classical obstetrics. St. Petersburg: NORDMEDIZDAT 2008; 880 (in Russian).

11. Ajlamazjan Je.K. Obstetrics: National Guide. Moscow: GEOTAR-Media 2012; 1200 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 14.04.2022

Одобрена: 28.04.2022

Принята к публикации: 27.06.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Показатели биополимеров соединительной ткани у здоровых беременных женщин / Ф.К. Тетелютина, Л.М. Широбокова, И.В. Кондрохина, Е.Г. Бутолин, М.Н. Короткова, Д.А. Малмыгин, П.М. Петрунин, Р.Р. Валиев // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 11–18. DOI: 10.17816/pmj39411-18

Please cite this article in English as: Teteluytina F.K., Shirobokova L.M., Kondrokhina I.V., Butolin E.G., Korotkova M.N., Malmygin D.A., Petrunin P.M., Valiev R.R. Indicators of connective tissue biopolymers in healthy pregnant women. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 11-18. DOI: 10.17816/pmj39411-18