

УДК

UDC

СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ  
СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО  
ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И  
АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ  
ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ ОСЛОЖНЕННОЙ  
ГЕСТОЗОМ

Тен Флора Паксуновна

Ten Flora Paksunovna

Пенжоян Георгий Артемович  
д.м.н., профессор

Penjoyan Georgiy Artiomovich  
Dr. Sci. Med., professor

Гудков Георгий Владимирович  
к.м.н., доцент

Gudkov Georgiy Vladimirovich  
k.m.n., docent

Кубанский медицинский институт,  
Кафедра акушерства и гинекологии  
Краевой перинатальный центр  
г.Краснодар, Россия

*Kuban Medical Institute,*

*Kraevoy Perinatalniy Centre  
Krasnodar, Russia*

Ключевые слова:

Keywords:

## СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕСТОЗОМ

Ф.П. Тен, Г.А. Пенжоян, Г.В. Гудков

*Кубанский медицинский институт, Кафедра акушерства и  
гинекологии Краевой перинатальный центр г.Краснодар, Россия*

### **Введение**

Неблагоприятное влияние позднего гестоза на плод, тяжелые последствия для здоровья матери побуждают совершенствовать подходы к оценке степени тяжести позднего гестоза, для оптимизации тактики ведения и родоразрешения. В связи с этим наибольшую актуальность и информативность приобретают методы позволяющие интегрально оценить состояние клеточных и метаболических процессов в сыворотке крови [2, 3].

Целью настоящей работы являлось исследование состояния свободно-радикального окисления липидов (СРО) и антиоксидантной системы (АОС) в сыворотке крови у беременных с различной степенью тяжести позднего гестоза.

### **Материалы**

Всего было обследовано 160 беременных с гестозом в сроке гестации 37-40 недель, составляющих основную группу наблюдения. Среди них гестоз легкой степени тяжести был в 51 (31,9 %) случае, средней степени тяжести - в 45 (28,1 %) случаях и тяжелой степени - в 64 (40,0 %) случаев. Средний возраст беременных основной группы составил  $26,5 \pm 4,76$  лет, из

них старше 30 лет было 29 (18,12 %) женщин; средняя масса -  $78,57 \pm 8,32$  кг, причем случаев ожирения выявлено не было.

У 48 (30,0 %) беременных была выявлена "чистая" форма гестоза, а у остальных - "сочетанная" форма: у 18 (11,25 %) гестоз сочетался с гипертонической болезнью I-II стадии с длительностью заболевания от 4 до 8 лет, у 37 (16,87 %) - с вегетососудистой дистонией по гипертоническому типу, у 19 (11,87 %) - с анемией и у 38 (23,75 %) - с хроническим пиелонефритом.

Отягощенный акушерский анамнез отмечался у 69 (43,13 %) женщин, самопроизвольный выкидыш - у 36 (22,5 %), преждевременные роды - у 23 (14,37 %), мертворождения - у 6 (3,75 %), гестоз - у 49 (30,62 %).

В течение данной беременности у 33 (20,6 %) женщин отмечался ранний токсикоз, у 46 (28,75 %) - угроза прерывания беременности. Срочные самопроизвольные роды были у 52 (32,5 %) беременных, преждевременные - у 33 (20,62 %), кесаревым сечением было родоразрешено 75 (46,87 %) женщин.

Родилось 159 живых ребенка (1 двойня), у 2 женщин с гестозом тяжелой степени произошла антенатальная гибель плодов (в 37 и 40 нед). В удовлетворительном состоянии (оценка по шкале Апгар 8-10 баллов) родилось 85 детей, в легкой асфиксии (6-7 баллов) - 48 ребенка, в среднетяжелой асфиксии (4-5 баллов) - 16 детей и в тяжелой асфиксии (1-3 баллов) - 10 детей. Средняя масса доношенного ребенка составила  $3242,5 \pm 96,2$  г, недоношенного -  $1817,9 \pm 47,2$  г.

У беременных с "сочетанными" формами гестоза в 1,5 раза чаще отмечались преждевременные роды и в 2,5 раза чаще развивался гестоз при предыдущих беременностях. При настоящей беременности у этих женщин в 5 раз чаще встречались длительные формы гестоза и в 1,5 раза чаще - досрочное прерывание беременности.

Контрольную группу составили 50 женщин с физиологически протекающей беременностью, без осложнений в предродовом периоде и родах (у всех были срочные самопроизвольные роды), состояние новорожденного по шкале Апгар оценивалось 8-10 баллов.

Об интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по содержанию первичных и вторичных продуктов окисления свободных жирных кислот - диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) [3]. Общую антиоксидантную активность сыворотки крови оценивали по величине свето-суммы спонтанной (СХСС) и индуцированной хемилюминисценции - амплитуде вспышке (ИХАВ) и свето-сумме (ИХСС) [2]. Регистрацию параметров ХЛ осуществляли на хемилюминометре "Флюорат-02" О степени антиоксидантной защиты судили по концентрации  $\alpha$ -токоферола [1] и активности супероксиддисмутазы (СОД) [3] в сыворотке крови.

## **Результаты**

Разной степени выраженности полиорганная недостаточность у беременных с гестозом способствует развитию гипоксических проявлений с активацией процессов СРО липидов. В таб.1 представлены показатели свободно радикальных процессов и антиоксидантной системы в сыворотке крови по клиническим подгруппам.

Таблица 1 - Показатели свободно радикальных процессов и антиоксидантной системы в сыворотке крови по клиническим группам ( $M \pm m$ ).

Тесты	Контроль	Подгруппы основной группы				Достоверность, <i>t</i>
		1-я	2-я	3-я	Среднее	
	n = 50	n = 51	n = 45	n = 64	n = 109	
	1	2	3	4	5	
СХСС (квант/мин·10 <sup>6</sup> )	4.20 ±0.22	4.94 ±0.25	6.12 ±0.31	7.12 ±0.36	6.71 ±0.52	1:2=2.2 1:4=6.9 2:4=5.0 1:5=4.4 1:3=5.1 2:3=3.0 3:4=2.1 2:5=3.1
ИХСС (квант/мин·10 <sup>6</sup> )	8.52 ±0.53	11.4 ±0.57	15.7 ±0.59	17.4 ±0.74	16.70 ±0.98	1:2=3.7 1:4=10 2:4=6.4 1:5=7.3 1:3=9.1 2:3=5.2 3:4=1.8 2:5=4.7
ИХАВ (квант/мин·10 <sup>6</sup> )	3.71 ±0.21	4.38 ±0.25	5.76 ±0.41	6.12 ±0.51	5.97 ±0.72	1:2=2.1 1:4=4.4 2:4=3.1 1:5=3.0 1:3=4.5 2:3=2.9 3:4=0.6 2:5=2.1
ДК (мкмоль/л)	4.76 ±0.22	5.82 ±0.35	7.68 ±0.41	9.54 ±0.46	8.77 ±0.62	1:2=2.6 1:4=9.4 2:4=6.4 1:5=6.1 1:3=6.3 2:3=3.5 3:4=3.0 2:5=4.1
МДА (мкмоль/л)	5.72 ±0.38	6.64 ±0.45	8.7 ±0.51	10.1 ±0.67	9.54 ±0.84	1:2=1.6 1:4=5.7 2:4=4.3 1:5=4.1 1:3=4.7 2:3=3.1 3:4=1.6 2:5=3.0
СОД (ед/мг белка)	13.2 ±0.81	11.0 ±0.73	9.10 ±0.52	7.11 ±0.48	7.93 ±0.79	1:2=2.0 1:4=6.5 2:4=4.5 1:5=4.7 1:3=4.3 2:3=2.1 3:4=2.8 2:5=2.9
α-токоферол (мкг/мл)	21.8 ±1.12	19.6 ±0.84	17.1 ±0.85	16.5 ±0.91	16.7 ±1.12	1:2=1.6 1:4=3.7 2:4=2.5 1:5=3.2 1:3=3.3 2:3=2.1 3:4=0.5 2:5=2.0
<b>Коэффициенты отклонения</b>		<b>2.2</b>	<b>5.3</b>	<b>6.6</b>	<b>4.70</b>	

$t \geq 2$  соответствует достоверности  $p < 0,05$

Анализ полученных данных в 1-й подгруппе показал, что светосумма спонтанной хемилюминесценции крови и содержание α-токоферола в сыворотке крови достоверно не превышали соответствующие величины в контрольной группе. Более высокими оказались параметры индуцированной хемилюминесценции: ее светосумма и амплитуда вспышки превышали аналогичные физиологические показатели в контроле, соответственно, на 33,8% и 18,1% ( $p < 0,05$ ), достоверно выше было содержание первичных продуктов ПОЛ (на 22,3%) и угнетение ферментативного звена АОС - снижение активности СОД на 31,1%. Средний коэффициент отклонения показателей свободнорадикального

окисления и антиоксидантной защиты относительно контроля в этой подгруппе составил 2,2.

При дезадаптации и срыве адаптации (2-я и 3-я подгруппы) были выявлены выраженные изменения показателей спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, содержания МДА, ДК,  $\alpha$ -токоферола и активности СОД, которые достоверно различались с соответствующими физиологическими показателями в контрольной группе и в подгруппе беременных с гестозом легкой степени (1-я подгруппа). При сравнении исследованных показателей во 2-й и 3-й подгруппах, достоверно различались только значения ДК ( $7,68 \pm 0,41$  мкмоль/л против  $9,54 \pm 0,46$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ), СОД ( $9,10 \pm 0,52$  ед/мг против  $7,11 \pm 0,78$  ед/мг,  $p < 0,05$ ) и спонтанной хемилюминесценции ( $6,12 \pm 0,31$  квант/мин  $\times 10^6$  против  $7,12 \pm 0,36$  квант/мин  $\times 10^6$ ,  $p < 0,05$ ).

У беременных гестозом тяжелой степени тяжести (3-я подгруппа) спонтанная хемилюминесценция была на 16,3% выше, чем во 2-й подгруппе. В то же время повышение светосуммы и величины вспышки инициированной хемилюминесценции в этих условиях происходило существенно в меньшей степени - на 7,1% и 6,3% соответственно. Очевидно, у беременных 3-й подгруппы величина спонтанной хемилюминесценции является отражением состояния обменных процессов и инициация не получала соответствующего значительного увеличения. Можно полагать, что это обусловлено длительностью и тяжестью течения гестоза, когда в организме развивается определенная резистентность к воздействию патологических метаболитов в результате возникновения компенсаторных реакций.

Значительное нарастание в крови беременных 3-й подгруппы промежуточных метаболитов пероксидации, очевидно, в определенной мере отражало модификацию клеточных мембран в данных условиях. По-видимому, такие последствия были обусловлены несостоятельностью

антиоксидантной системы. Действительно, уровень  $\alpha$ -токоферола у беременных 3-й подгруппы был на 24,3% ( $p < 0,01$ ), а активность СОД на 46,1% ( $p < 0,01$ ) ниже контрольных данных. Средний коэффициент отклонения показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты относительно контроля во 2-й и 3-й подгруппах составил 5,3 и 6,6 соответственно.

На рис.1 представлены данные о количестве беременных основной группы с различными вариантами состояния активности ПОЛ и АОС.

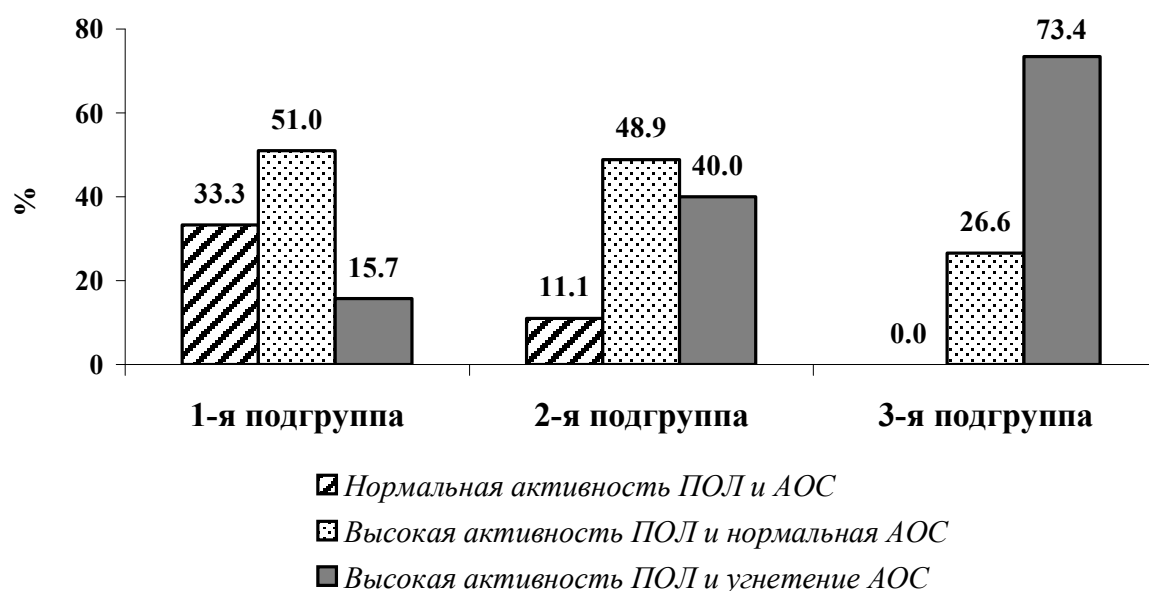


Рисунок 1 - Варианты состояния активности процессов ПОЛ и АОС у беременных с гестозом

В контрольной группе беременных состояние процессов ПОЛ и резервы АОС находились в пределах нормативных значений. В подгруппах число беременных с нормальными показателями активности ПОЛ и АОС снижалось, составляя 17 (33,3%) случаев в 1-й подгруппе и 5 (11,1%) случаев во 2-й подгруппе. Высокая активность процессов ПОЛ на фоне сохраняющихся резервов антирадикальной защиты была выявлена у большинства беременных 1-й и 2-й подгрупп - 26 (51,0%) и 22 (48,9 %) соответственно.

случаев соответственно, а число таких женщин в 3-й подгруппе составляло всего 17 (26,6 %). Количество беременных с истощением резервов антиоксидантной системы на фоне прогрессирующего нарастания концентрации продуктов ПОЛ в подгруппах динамично нарастало, составляя 8 (15,7%), 18 (40,0%) и 47 (73,4%) случаев соответственно.

Между концентрацией промежуточных продуктов ПОЛ и показателями антиоксидантной системы была обнаружена обратная коррелятивная связь в парах: МДА- $\alpha$ -токоферол ( $r = -0,76$ ); МДА-СОД ( $r = -0,71$ ); диеновые конъюгаты- $\alpha$ -токоферол ( $r = -0,82$ ); ДК-СОД ( $r = -0,85$ ). Эти данные свидетельствуют о выраженной взаимозависимости между степенью увеличения ПОЛ и снижением активности антиоксидантных систем. Приведенные данные также свидетельствуют о значимой обратнопропорциональной зависимости между уровнем в крови  $\alpha$ -токоферола и спонтанной хемилюминесценцией, а также содержанием ДК ( $r = -0,71$  и  $r = -0,79$ ). Такая же зависимость обнаружена между активностью СОД и соответствующими параметрами, отражающими степень изменения ПОЛ ( $r = -0,75$  и  $r = -0,84$ ).

### **Обсуждение**

Гипоксическим изменениям в плаценте, вызванным нарушениями кровообращения в маточно-плацентарно-плодовом комплексе, и особенно перепадам давления в плацентарных сосудах вследствие ишемии-реперфузии принадлежит центральная роль в патогенезе ишемических повреждений плацентарной ткани и жизненно важных органов плода в результате активации процессов свободно-радикального окисления липидов, которое было выявлено у беременных с гестозом. Оценка активности процессов СРО дает возможность косвенно судить о тяжести гипоксических нарушений, а по состоянию хемилюминесценции можно



интегрально судить об уровне антиоксидантов в организме, которые предотвращают аутоокисление липидов клеточных мембран.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что процессы СРО включают модификацию не только начальных, в известной степени обратимых стадий (ДК) этого процесса, но и приводят к повышенному образованию вторичных продуктов (МДА), усиливающих деструктивные воздействия, прежде всего, на мембранные структуры клеток. При тяжелом течении гестоза первичные и вторичные продукты ПОЛ накапливались в возрастающих концентрациях, что сопровождалось истощением резервов антиоксидантной системы (СОД и  $\alpha$ -токоферол). Существенное уменьшение содержания  $\alpha$ -токоферола в крови у беременных с гестозом (на 18,8 % во 2-й подгруппе и на 31,4 % в 3-й подгруппе) является важным патогенетическим фактором неблагоприятного течения беременности вследствие глубоких метаболических изменений, нарушения структуры и функции клеточных и субклеточных мембран. В этих условиях происходит усиленное образование активных форм кислорода в результате реализации оксигеназного пути его утилизации на фоне истощения антиоксидантной системы защиты.

У беременных 1-й подгруппы истощение антиоксидантной системы на фоне высокой активности процессов ПОЛ было выявлено только у 15,7% беременных, в то время как при дезадаптации их число составляло 40,0%, а при срыве процессов адаптации - 73,4%. Как можно было видеть, интегральная оценка интенсивности процессов СРО, выраженная соответствующим индексом, характеризовалась ростом последнего в подгруппах и в максимальной степени в 3-й подгруппе.

Следует отметить, что не менее существенный вклад в позитивную динамику процессов СРО, наряду с  $\alpha$ -токоферолом вносит и ферментативное звено антирадикальной системы, в частности повышение

активности СОД, способной эффективно снижать токсичность активированных кислородных метаболитов. Важная защитная и регуляторная функции СОД привели к разработке в последние годы способов клинического применения этого фермента при воспалительных, ишемических и стрессовых поражениях. Существенное снижение активности СОД отмечалось при гестозе средней степени тяжести (на 19,8%) и, особенно, при его тяжелом течении (на 30,1%).

Первичные эффекты повреждающих и модифицирующих действий СРО заключаются в торможении ферментов, ответственных за нейтрализацию химически активных форм кислорода и перекисных соединений, в первую очередь супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы. Обнаруженное снижение активности СОД и уровня  $\alpha$ -токоферола у беременных с гестозом объясняет причину увеличения изученных показателей ПОЛ в данных условиях. В то же время имевшее место резкое падение содержания  $\alpha$ -токоферола у этих пациенток подтверждает положение ряда исследователей о том, что при накоплении перекисей в биологических системах уровень  $\alpha$ -токоферола снижается вплоть до его полного исчезновения (Меньшикова Е. Б. и др., 1994).

Вышеизложенное дает основание рассматривать существенное уменьшение резервов антиоксидантной системы в крови как важный патогенетический фактор неблагоприятного течения беременности вследствие глубоких метаболических изменений, нарушения структуры и функции клеточных и субклеточных мембран.

## Литература

1. Архипова О.Г. Методы исследования в профпатологии - М. - 1988. - С. 148-149.
2. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот // Совершенные методы в биохимии. - М. - 1977. - С. 63-64.
3. Сторожук П.Г., Сторожук А.П. Методика определения супероксиддисмутазы и динамика фермента у женщин при физиологически протекающей беременности. // Новые технические решения в диагностике и лечении в патологии органов билиопанкреатодуоденальной зоны. Новое в медицине. Тез. докл. науч. конф. - Краснодар. -1990. - С. 121-123.