

О.А. Вантеева, Б.А. Федоров

## ГЛУТАТИОН У ЖЕНЩИН С ГЕМОКОНТАКТНЫМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В И С

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека (Иркутск)

Проблема вирусных гепатитов имеет огромное медицинское и социальное значение, но все еще далека от разрешения. Тяжесть течения и прогноз развития заболеваний печени тесно взаимосвязаны с функциональным состоянием оксидантной и антиоксидантной систем организма. По результатам исследования установлено, что у беременных с гемоконтактными вирусными гепатитами В и С значимо выше уровень окисленного и значимо ниже уровень восстановленного глутатиона как по сравнению с показателями практически здоровых беременных женщина, так и с по сравнению с показателями группы контроля.

**Ключевые слова:** глутатион, вирусные гепатиты, беременные женщины

## GLUTATHIONE IN WOMEN WITH BLOOD-BORNE VIRAL HEPATITIS B AND C

O.A. Vanteeva, B.A. Fedorov

Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk

The problem of viral hepatitis is of huge medical and social importance, but is still far from being resolved. The severity of course and prognosis of development of liver diseases are closely linked to the functional state of oxidant and antioxidant systems of an organism. Based on the research results we found that pregnant women with blood-borne viral hepatitis B and C had significantly higher level of oxidized glutathione and significantly lower level of reduced glutathione in comparison with indices of both healthy pregnant women and the women of control group.

**Key words:** glutathione, viral hepatitis, pregnant women

Вирусы гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС) являются наиболее частой причиной хронических заболеваний печени у женщин детородного возраста, поэтому проблема вирусных гепатитов у беременных считается одной из наиболее актуальных в современной медицине [2, 8, 13, 14]. При вирусных гемоконтактных гепатитах увеличение признаков мезенхимального воспаления в печени ассоциируется с активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и дисбалансом антиоксидантной системы [7].

Изменение системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма (АОЗ) при различных заболеваниях в настоящее время является предметом пристального внимания специалистов различных областей науки [1, 3, 5, 9, 10, 15].

Повышение активности перекисного окисления рассматривается как неспецифический процесс, характерный для патогенеза различных заболеваний, сопровождающихся антиоксидантной недостаточностью. На первых рубежах защиты от активных форм кислорода в клетках всех организмов стоят такие низкомолекулярные соединения, как глутатион, аскорбиновая кислота, токоферолы, каротиноиды и т. п. Особое внимание среди них привлекает глутатион (GSH), который содержится в клетках в миллимолярных концентрациях и локализован практически во всех клеточных компартментах. Он принимает участие во многих ферментативных и неферментативных путях антиоксидантной защиты.

Функции глутатиона многообразны: восстановление и изомеризация дисульфидных связей, влияние на активность ферментов и других белков, поддержание мембранных функций, коферментные функции, участие в обмене эйкозаноидов, резервирование

цистеина, влияние на биосинтез нуклеиновых кислот и белка, пролиферацию и др. [12]. При окислительном стрессе идет интенсивное окисление GSH, и снижение соотношения GSH/GSSG является одним из основных признаков окислительного стресса в клетках.

Исходя из вышеизложенного, **целью настоящего исследования** явилось изучение состояния глутатионового звена антиоксидантной системы у женщин с гемоконтактными вирусными гепатитами В и С.

## МЕТОДИКА

По результатам клинико-лабораторного обследования были сформированы следующие группы для исследования состояния системы глутатиона: 1-я группа – 28 беременных женщин с установленным вирусоносительством гепатита В и С в возрасте  $24 \pm 2,0$  года; 2-я группа – 11 практически здоровых беременных женщин в возрасте  $25 \pm 2,0$  года. Контрольную группу составили практически здоровые фертильные женщины в возрасте  $24 \pm 1,5$  года.

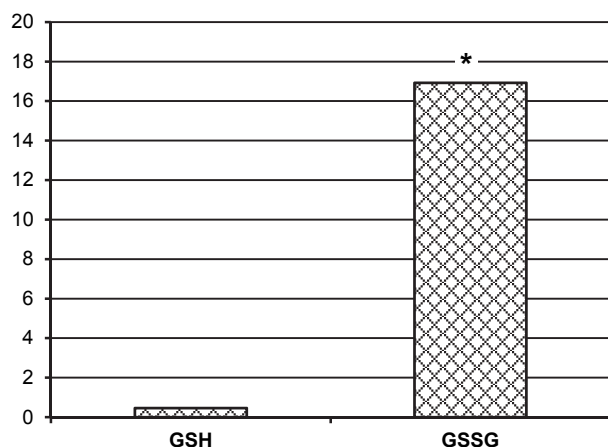
В качестве материала для исследований использовался гемолизат, приготовленный из эритроцитов. Забор крови проводился из локтевой вены в соответствии с общепринятыми требованиями. В работе с большими соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2008 ред.).

Статистический анализ данных проводили с применением программы Statistica 6.1 (Statsoft Inc., США) (правообладатель лицензии – ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»). Данные представлены в виде среднегрупповых значений показателей и среднеквадратичного отклонения ( $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $\sigma$  – стандартное отклонение). Для оценки статистически

значимых различий полученных данных использовали критерий Стьюдента. Выбранный критический уровень значимости принимался менее или равным 5 % ( $p \leq 0,05$ ).

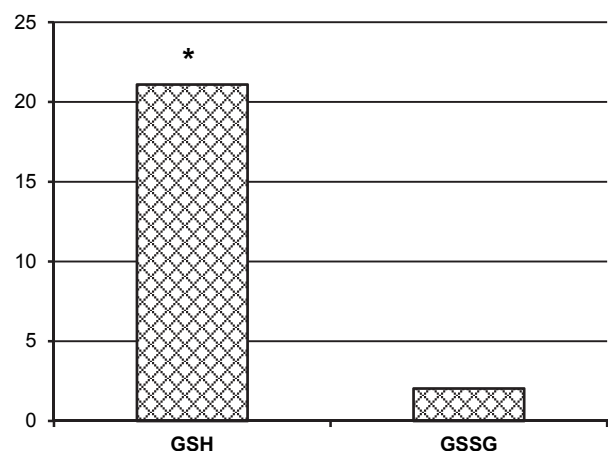
### РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования системы глутатиона в крови у беременных с установленным вирусносительством гемоконтактных гепатитов В и С, по сравнению с показателями группы контроля, представлены на рисунке 1. Содержание окисленной формы глутатиона в крови у женщин с вирусными гепатитами значимо выше на 16,92 % ( $p = 0,000$ ), по сравнению с группой контроля. Содержание GSH сопоставимо с показателями контрольной группы.



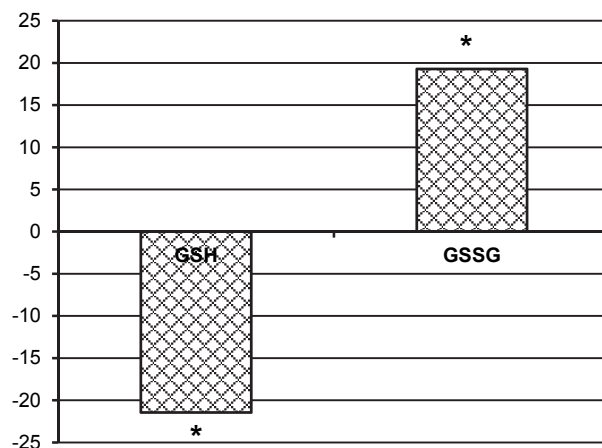
**Рис. 1.** Относительные величины концентрации глутатиона в крови у беременных женщин с ВГВ и ВГС (уровень показателей контрольной группы (100 %), находится на уровне 0): \* – значения статистически значимы при  $p \leq 0,05$ .

При сравнении исследуемых показателей тиолдисульфидной системы в группе беременных женщин без вирусносительства и в контрольной группе (рис. 2) установлено значимое увеличение содержания восстановленного глутатиона на 21,09 % у беременных ( $p = 0,04$ ). Концентрации окисленного глутатиона значимо не отличались друг от друга.



**Рис. 2.** Относительные величины концентрации глутатиона в крови у беременных женщин (уровень показателей контрольной группы (100 %), находится на уровне 0): \* – значения статистически значимы при  $p \leq 0,05$ .

В группе беременных с вирусносительством гепатита В и С, по сравнению с группой практически здоровых беременных женщин (рис. 3), установлено значимое снижение концентрации восстановленного глутатиона на 21,45 % ( $p = 0,000$ ) и значимое увеличение в 1,2 раза содержания окисленного глутатиона ( $p = 0,014$ ). Возможно, быстрое включение GSH в процессы антиоксидантного окисления снижает его концентрацию в гемолизате, а не приводит к накоплению. Снижение уровня GSH ведет к повышению доступности мембраны для токсического действия продуктов перекисного окисления липидов, а увеличение содержания GSSG является результатом снижения антиоксидантной защиты клеток у женщин с гемоконтактными вирусными гепатитами. Уменьшение содержания GSH можно связать как со снижением синтеза глутатиона, так и с повышением его потребления, а также с замедлением восстановления из окисленной формы. Установленный нами дефицит GSH в эритроцитах может свидетельствовать об ослаблении антиоксидантной системы в целом в группе инфицированных вирусом женщин. Повышенное содержание окисленной формы глутатиона в плазме крови, в свою очередь, может вызвать окисление тиоловых групп белков плазмы и их инактивацию.



**Рис. 3.** Относительные величины концентрации глутатиона в крови у беременных женщин с ВГВ и ВГС (уровень показателей контрольной группы (100 %), находится на уровне 0): \* – значения статистически значимы при  $p \leq 0,05$ .

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о тесной взаимосвязи между течением патологического процесса в печени и состоянием системы глутатиона. Анализ полученных результатов свидетельствует об изменении функционального состояния изучаемой системы у женщин репродуктивного возраста, больных гемоконтактными вирусными гепатитами, по сравнению с практически здоровыми женщинами.

Сохранение оптимального для клетки соотношения GSH/GSSG является важным для ее жизнеспособности. Снижение уровня восстановленного GSH ниже

показателей нормы может служить индикатором дефицита антиоксидантной защиты. Нарушение внутриклеточного баланса глутатиона наблюдается при ряде патологий, включая злокачественные новообразования, ВИЧ, болезнь Паркинсона, этиопатогенетическим фактором которых является окислительный стресс [4, 6]. Исследование различных звеньев антиокислительной системы может иметь важное прогностическое значение при изучении гемоконтактных вирусных гепатитов и может способствовать познанию патогенетических процессов заболевания и развитию использования антиоксидантов и мембраностабилизирующих препаратов с целью защиты клеток организма от токсического воздействия продуктов липопероксидации и активных форм кислорода.

#### ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Бардымова Т.П. и др. Закономерности изменений показателей процесса пероксидации липидов у практически здоровых в различные периоды становления репродуктивной системы // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 1. – С. 119–122.
2. Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Bardymova T.P. et al. Regularities of changes of indices of lipid peroxidation process in apparently healthy people at different stages of development of reproductive system // Bjul. VSNC SO RAMN. – 2006. – N 1. – P. 119–122. (in Russian)
3. Колесников С.И., Иванов В.В., Семенюк В.В. и др. Беременность и токсиканты. – Новосибирск: Наука, 1986. – 159 с.
4. Kolesnikov S.I., Ivanov V.V., Semenyuk V.V. et al. Pregnancy and toxicants. – Novosibirsk: Nauka, 1986. – 159 p. (in Russian)
5. Колесникова Л.И. Роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе осложнений беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16. – Иркутск, 1993. – 39 с.
6. Kolesnikova L.I. Role of processes of lipid peroxidation in the pathogenesis of pregnancy complications: abstract of dissertation of Doctor of Medical Sciences: 14.00.16. – Irkutsk, 1993. – 39 p. (in Russian)
7. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А., Власов Б.Я. Окислительный стресс как индуктор патологических нарушений в организме человека // Бюл. СО РАМН. – 2009. – № S2. – С. 48–49.
8. Kolesnikova L.I., Osipova E.V., Grebenkina L.A., Vlasov B.Ya. Oxidative stress as an inductor of pathological disorders in human organism // Bjul. SO RAMN. – 2009. – N S2. – P. 48–49. (in Russian)
9. Колесникова Л.И., Протопопова Н.В., Мадаева И.М., Сахьянова Н.Л. Влияние нарушения сна на состояние плода у беременных женщин с артериальной гипертензией // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 17–22.
10. Kolesnikova L.I., Protopopova N.V., Madaeva I.M., Sakhyanova N.L. Influence of sleep disorders on the state of fetus in pregnant women with arterial hypertension // Akusherstvo i ginekologija. – 2012. – N 5. – P. 17–22. (in Russian)
11. Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Даренская М.А., Власов Б.Я. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений // Бюл. СО РАМН. – 2012. – Т. 32, № 1. – С. 58–66.
12. Kolesnikova L.I., Grebenkina L.A., Darenskaya M.A., Vlasov B.Ya. Oxidative stress as non-specific pathogenic chain of reproductive disorders // Bjul. SO RAMN. – 2012. – Vol. 32, N 1. – P. 58–66. (in Russian)
13. Кудашкина Е.А. Оригинальный подход к терапии при вирусных гепатитах В и С // Инновации в науке. – 2012. – № 6. – С. 139–142.
14. Kudashkina E.A. Original approach to the therapy at viral hepatitis B and C // Innovacii v nauke. – 2012. – N 6. – P. 139–142. (in Russian)
15. Ладыгин К.В., Болдырев А.В., Стативко О.А., Авдеева И.В. Эпидемиологические аспекты хронических гепатитов у ВИЧ-инфицированных женщин во время их беременности // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2014. – № 4 (175), Вып. 25. – С. 5–10.
16. Ladygin K.V., Boldyrev A.V., Stativko O.A., Avdeeva I.V. Epidemiological aspects of chronic hepatitis in HIV infected women during their pregnancy // Nauchnye ведомosti. Serija Medicina. Farmacija. – 2014. – N 4 (175), Vol. 25. – P. 5–10. (in Russian)
17. Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Петрова В.А. и др. Изменения процессов перекисного окисления липидов и системы антиокислительной защиты у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. – № 3. – С. 24–27.
18. Madaeva I.M., Kolesnikova L.I., Petrova V.A. et al. Changes of processes of lipid peroxidation and antioxidant defense system in patients with obstructive sleep apnea syndrome // Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija. – 2009. – N 3. – P. 24–27. (in Russian)
19. Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Ильин В.П. Метаболизм и гемодинамика у беременных с артериальной гипертензией. – Новосибирск: Наука, 2000. – 258 с.
20. Protopopova N.V., Kolesnikova L.I., Iljin V.P. Metabolism and hemodynamics in pregnant women with arterial hypertension. – Novosibirsk: Nauka, 2000. – 258 p. (in Russian)
21. Ренева Л.В., Волкова Л.В., Казьянин А.В. Поствакцинальный иммунитет к гепатиту у доноров плазмы // Вестник Уральской мед. акад. науки. – 2013. – № 1. – С. 73–76.
22. Reneva L.V., Volkova L.V., Kazjyanin A.V. Artificial active immunity to hepatitis in plasma donors // Vestnik Ural'skoj med. akad. nauki. – 2013. – N 1. – P. 73–76. (in Russian)
23. Толпыгина О.А. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты // Бюл. СО РАМН. – 2012. – № 2 (84), Ч. 2. – С. 171–173.

Tolpygina O.A. Role of glutathione in the system of antioxidant defense // *Vjul. SO RAMN.* – 2012. – N 2 (84), Part 2. – P. 171–173. (in Russian)

13. Федоров Б.А., Колесникова Л.И., Сутурина Л.В. и др. Состояние гормонально-метаболического гомеостаза у женщин репродуктивного возраста с вирусным гепатитом В и С // *Фундаментальные исследования.* – 2011. – № 2. – С. 157–160.

Fedorov B.A., Kolesnikova L.I., Suturina L.V. et al. State of hormone-metabolic homeostasis in fertile women with viral hepatitis B and C // *Fundamental'nye issledovaniya.* – 2011. – N 2. – P. 157–160. (in Russian)

14. Шехтман М.М. Хронический гепатит и цирроз печени у беременных // *Гинекология.* – 2004. – № 6. – С. 18–21.

Shekhtman M.M. Chronic hepatitis and hepatic cirrhosis in pregnant women // *Ginekologija.* – 2004. – N 6. – P. 18–21. (in Russian)

15. Kolesnikova L.I., Madaeva I.M., Semenova N.V. et al. Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2013. – Vol. 154, N 6. – С. 731–733.

#### Информация об авторах

**Вантеева Ольга Андреевна** – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел./факс: +7 (3952) 20-76-36, 8 (3952) 20-73-67; e-mail: olga\_tolpygina@mail.ru)

**Федоров Борис Александрович** – кандидат медицинских наук, врач-гинеколог Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека

#### Information about the authors

**Vanteeva Olga Andreevna** – Candidate of Biological Sciences, Junior Research Officer of the Laboratory of Reproduction Pathophysiology of Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str., 16, Irkutsk, 664003, tel./fax: +7 (3952) 20-76-36, +7 (3952) 20-73-67; e-mail: olga\_tolpygina@mail.ru)

**Fedorov Boris Aleksandrovich** – Candidate of Medical Sciences, gynecologist of Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems