

© В.В. Флоренсов,
Н.В. Протопопова,
Л.И. Колесникова

Государственный медицинский университет, г. Иркутск:
кафедра акушерства и гинекологии
педиатрического факультета;
кафедра акушерства и гинекологии
лечебного факультета.
Научный центр медицинской
экологии Восточно-Сибирского
научного центра Сибирского
отделения РАМН, г. Иркутск

СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ С НЕОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

■ С целью изучения роли перекисного окисления липидов и антиокислительной системы в обеспечении адаптационных процессов при физиологическом течении беременности и их состоянии при плацентарной недостаточности были проведены биохимические исследования сыворотки крови у женщин с физиологическим течением беременности и беременных с плацентарной недостаточностью.

■ **Ключевые слова:** беременность; плацентарная недостаточность; перекисное окисление липидов; антиокислительная система

Важнейшая роль перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиокислительной системы (АОС) в обеспечении адаптационных процессов при физиологическом течении беременности и их состоянии при плацентарной недостаточности (ПН) обусловили наш интерес к их изучению. С этой целью было проведено исследование показателей ПОЛ и АОС в сыворотке крови у 27 женщин с физиологическим течением беременности и у 74 — при ПН.

У беременных активность ПОЛ оценивалась по содержанию малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ) в сыворотке крови.

Одновременно проводилось исследование АОС, состояние которой оценивалось по уровню общей антиокислительной активности (АОА), активности супероксиддисмутазы (СОД), содержанию восстановленного (G-SH) и окисленного (G-SS-G) глутатиона, дисульфидных групп (SS), α -токоферола и ретинола.

В табл. 1 представлены показатели ПОЛ и АОС при физиологическом течении беременности у женщин контрольной группы при сроке от 16 до 40 недель. Интенсивность процессов ПОЛ в течение II и III триместров у беременных этой группы существенно возрастает с 27 недель и достигает максимальных значений к 32–36 неделям, что подтверждается увеличением содержания МДА в 1,4 раза, ДК в 6,3 раза, КД и СТ в 1,6 раза. К сроку доношенной беременности концентрация продуктов ПОЛ значительно снижается: МДА в 1,6 раза по сравнению с уровнем 16–21 недели, КД и СТ в 1,4 раза, а содержание ДК снижается относительно уровня 32–36 недель беременности в 2,4 раза. Наряду с этим, общая АОА с 27 до 36 недель снижается в 4,1 раза, а затем вновь следует ее повышение. Активность СОД имеет период повышения с 22 до 36 недель беременности с последующим снижением в 1,4 раза. Динамика изменений концентрации GSH характеризуется снижением его уровня к 26 неделям в 1,2 раза и последующим повышением до практически прежних значений. Содержание GSSH сохраняется в течение II и III триместров беременности на достаточно стабильном уровне, возрастая лишь после 36 недель в 1,6 раза.

Концентрация дисульфидных групп (ДС) имеет период стремительного роста до 36 недель в 6,3 раза с последующим выраженным снижением. Содержание α -токоферола повышается с 32 недель и резко возрастает после 36 недель (в 2,9 раза), а достоверное повышение концентрации ретинола наблюдается только в 32–36 недель (в 2,1 раза).

Анализ показателей ПОЛ и состояния АОС при физиологическом течении беременности показывает, что активация различных звеньев этих процессов имеет свои особенности в отдельные периоды беременности, что, вероятно, обусловле-

но комплексом морфологических и биохимических изменений, направленных на поддержание гомеостаза в системе мать–плацента–плод и имеющих динамический строго контролируемый характер.

Таблица 1

Показатели ПОЛ и АОС при физиологическом течении беременности ($M \pm m$)

Показатель	Срок беременности				
	16–21 нед.	22–26 нед.	27–31 нед.	32–36 нед.	37–40 нед.
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	4,64 $\pm$ 0,52	4,34 $\pm$ 0,40	4,42 $\pm$ 0,46	6,51 $\pm$ 0,49 $p < 0,05$	2,85 $\pm$ 0,18 $p < 0,01$
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	1,46 $\pm$ 0,07	1,82 $\pm$ 0,09 $p < 0,05$	5,95 $\pm$ 0,33 $p < 0,01$	9,20 $\pm$ 0,46 $p < 0,01$	3,77 $\pm$ 0,21 $p < 0,01$
Кетодиены и сопряженные триены, мкмоль/л	0,79 $\pm$ 0,04	0,70 $\pm$ 0,04	0,63 $\pm$ 0,03 $p < 0,05$	1,27 $\pm$ 0,06 $p < 0,01$	1,10 $\pm$ 0,05 $p < 0,01$
Общая антиокислительная активность, усл. ед.	7,07 $\pm$ 0,55	7,20 $\pm$ 0,53	3,13 $\pm$ 0,21 $p < 0,01$	1,71 $\pm$ 0,11 $p < 0,01$	5,97 $\pm$ 0,36 $p < 0,01$
Супероксиддисмутаза, усл. ед.	1,70 $\pm$ 0,01	1,10 $\pm$ 0,03 $p < 0,01$	1,65 $\pm$ 0,04	1,62 $\pm$ 0,07	1,20 $\pm$ 0,05 $p < 0,01$
Глутатион восстановленный, мкмоль/л	3,28 $\pm$ 0,09	2,67 $\pm$ 0,08 $p < 0,01$	2,83 $\pm$ 0,10 $p < 0,05$	2,79 $\pm$ 0,12 $p < 0,01$	3,05 $\pm$ 0,14
Глутатион окисленный, мкмоль/л	1,47 $\pm$ 0,11	1,73 $\pm$ 0,12	1,61 $\pm$ 0,08	1,63 $\pm$ 0,07	2,40 $\pm$ 0,10 $p < 0,01$
Дисульфидные группы, мкмоль/л	1,46 $\pm$ 0,05	2,53 $\pm$ 0,08 $p < 0,01$	6,19 $\pm$ 0,26 $p < 0,01$	9,18 $\pm$ 0,35 $p < 0,01$	4,02 $\pm$ 0,16 $p < 0,01$
α -токоферол, мкмоль/л	6,44 $\pm$ 0,10	5,30 $\pm$ 0,18 $p < 0,01$	5,94 $\pm$ 0,22 $p < 0,05$	8,09 $\pm$ 0,37 $p < 0,01$	18,7 $\pm$ 0,80 $p < 0,01$
Ретинол, мкмоль/л	1,88 $\pm$ 0,16	1,13 $\pm$ 0,06 $p < 0,01$	1,93 $\pm$ 0,13	4,00 $\pm$ 0,19 $p < 0,01$	2,19 $\pm$ 0,08
$p < 0,05$ и $p < 0,01$ при сравнении с показателями в сроке 16–21 нед.					

Таблица 2

Показатели ПОЛ и АОС у беременных женщин при плацентарной недостаточности ($M \pm m$)

Показатель	Срок беременности				
	16–21 нед.	22–26 нед.	27–31 нед.	32–36 нед.	37–40 нед.
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	6,15 $\pm$ 0,58	5,79 $\pm$ 0,37	2,69 $\pm$ 0,13 $p < 0,01$	2,10 $\pm$ 0,16 $p < 0,01$	3,07 $\pm$ 0,17 $p < 0,01$
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	2,29 $\pm$ 0,21	6,83 $\pm$ 0,43 $p < 0,01$	1,07 $\pm$ 0,06 $p < 0,01$	2,17 $\pm$ 0,18	2,25 $\pm$ 0,16
Кетодиены и сопряженные триены, мкмоль/л	0,46 $\pm$ 0,11	0,70 $\pm$ 0,10	0,26 $\pm$ 0,03	0,69 $\pm$ 0,08	0,18 $\pm$ 0,04 $p < 0,05$
Общая антиокислительная активность, усл. ед.	6,53 $\pm$ 0,64	8,00 $\pm$ 0,42	10,20 $\pm$ 0,59 $p < 0,01$	13,52 $\pm$ 0,77 $p < 0,01$	10,18 $\pm$ 0,50 $p < 0,01$
Супероксиддисмутаза, усл. ед.	1,71 $\pm$ 0,01	1,73 $\pm$ 0,02	1,41 $\pm$ 0,09 $p < 0,05$	1,34 $\pm$ 0,05 $p < 0,01$	1,41 $\pm$ 0,06 $p < 0,05$
Глутатион восстановленный, мкмоль/л	3,05 $\pm$ 0,13	2,99 $\pm$ 0,17	3,88 $\pm$ 0,19 $p < 0,01$	3,10 $\pm$ 0,16	2,79 $\pm$ 0,12
Глутатион окисленный, мкмоль/л	3,31 $\pm$ 0,08	2,85 $\pm$ 0,15 $p < 0,01$	2,88 $\pm$ 0,10 $p < 0,01$	2,39 $\pm$ 0,07 $p < 0,01$	2,78 $\pm$ 0,11 $p < 0,01$
Дисульфидные группы, мкмоль/л	2,24 $\pm$ 0,14	5,33 $\pm$ 0,26 $p < 0,01$	1,66 $\pm$ 0,07 $p < 0,01$	2,54 $\pm$ 0,13	2,53 $\pm$ 0,15
α -токоферол, мкмоль/л	9,85 $\pm$ 0,61	11,92 $\pm$ 0,63 $p < 0,05$	13,25 $\pm$ 0,84 $p < 0,01$	7,73 $\pm$ 0,39 $p < 0,01$	6,25 $\pm$ 0,28 $p < 0,01$
Ретинол, мкмоль/л	2,11 $\pm$ 0,16	3,02 $\pm$ 0,22 $p < 0,01$	2,12 $\pm$ 0,13	2,03 $\pm$ 0,12	1,51 $\pm$ 0,10 $p < 0,01$
$p < 0,05$ и $p < 0,01$ при сравнении с показателями в сроке 16–21 нед.					

В табл. 2 представлены показатели ПОЛ и АОС у беременных основной группы обследования с плацентарной недостаточностью. Динамика изменений содержания продуктов перекисного окисления липидов у беременных этой группы характеризуется понижением концентрации МДА при сроках от 16 до 36 недель в 2,9 раза и последующим повышением в 1,5 раза при доношенной беременности. Содержание ДК наиболее интенсивно возрастает к сроку беременности 22–26 недель (в 3 раза), а затем резко снижается (в 6,4 раза) на 27–31-й неделе и практически возвращается к исходному уровню (16–21 неделя) в последующий период беременности (с 32 до 40 недель). Концентрация КД и СТ менее значимо, чем ДК, но все же увеличивается в 1,5 раза в сроках 22–26 недель и 32–36 недель беременности, с последующим резким снижением в 3,8 раза при доношенной беременности. Можно полагать, что активация ПОЛ возникает как следствие резких изменений кислородного режима клеток. При этом гипероксия является причиной временного усиления процессов ПОЛ, а стойкая гипоксия ведет к накоплению токсичных продуктов перекисного окисления липидов.

Общая антиокислительная активность крови беременных при ПН постепенно повышается и достигает максимальных значений к 36 неделям (увеличение составляет 2,1 раза), а затем несколько снижается (в 1,3 раза). Содержание G-SH достоверно повышается от исходного уровня в сроке 27–31 неделя беременности, в то время как содержание G-SS-G, начиная с 22 недель и до 40 недель, имеет достоверное снижение ($p < 0,01$) в 1,2 раза.

Наряду с этим, соотношение между G-SH и G-SS-G на протяжении всего периода наблюдения не превышало 1,35 (при сроках 27–

31 нед), а к сроку доношенной беременности составило 1,01.

Содержание дисульфидных групп в сыворотке крови у беременных с плацентарной недостаточностью достоверно повышается при сроке 22–26 недель в 2,4 раза ($p < 0,01$), а затем в течение 27–31-й недели происходит его стремительное падение с $5,33 \pm 0,26$ мкмоль/л до $1,66 \pm 0,07$ мкмоль/л ($p < 0,01$). При сроке беременности от 27 до 40 недель содержание ДС стабилизируется на уровне $2,53 \pm 0,15$ мкмоль/л. Содержание естественного антиоксиданта α -токоферола на сроке формирования плацентарной недостаточности имеет период повышения при сроках 22–26 и 27–31 неделя в 1,3 раза ($p < 0,01$) и период последующего снижения к сроку доношенной беременности в 2,1 раза ($p < 0,01$). В то же время содержание ретинола достоверно повышается лишь на сроках 22–26 недель беременности с $2,11 \pm 0,16$ мкмоль/л до $3,0 \pm 0,22$ мкмоль/л, а затем, к сроку доношенной беременности, происходит столь же достоверное его снижение в 2 раза ($p < 0,01$).

Сопоставление динамики содержания продуктов ПОЛ в крови у беременных при физиологическом течении беременности и ПН представлено на рис. 1.

Обращает на себя внимание тот факт, что при неосложненном течении беременности при сроках с 16 до 26 недель содержание МДА и ДК было значительно ниже, чем при начальных проявлениях ПН ($p < 0,01$). Наряду с этим, содержание КД и СТ при неосложненном течении беременности, по сравнению с ПН находилось на том же уровне или несколько его превышало. С 27 до 36 недель содержание МДА, ДК, КД и СТ при неосложненном течении беременности было достоверно ($p < 0,01$) выше, чем при ПН. При сроке 37–40 недель содержание вышеуказанных продуктов ПОЛ при неосложненном течении беременности оставалось, по сравнению с ПН, на тех же более высоких значениях. Так, на этой стадии развития беременности концентрация МДА у беременных контрольной группы была незначительно ниже, чем в основной группе наблюдения (в 1,1 раза), ДК — превышала аналогичный показатель при ПН в 1,7 раза, а содержание КД и СТ — в 6,1 раза. Объяснить настолько неожиданный результат исследования представляется возможным при сопоставлении динамики усиления показателей ОАА при неосложненном течении беременности и ПН, которые представлены на рис. 2.

Общая антиокислительная активность крови беременных при неосложненном течении беременности существенно не отличалась от этого

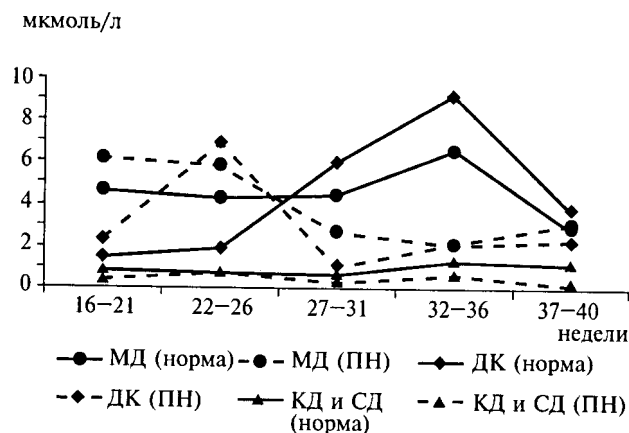


Рис. 1. Динамика содержания продуктов ПОЛ в крови у беременных при неосложненном течении беременности и ПН

условные единицы

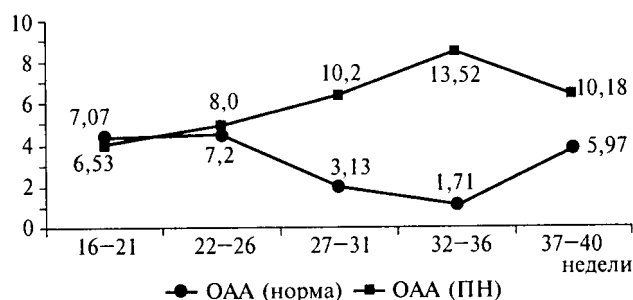


Рис. 2. Динамика показателей ОАА при неосложненном течении беременности и ПН

показателя при ПН ($p > 0,05$) при сроках 16–21 и 22–26 недель. Начиная с 27 недель и до срока доношенной беременности наблюдался значительно более высокий уровень ОАА при ПН, чем при неосложненном течении беременности.

Однако, если при неосложненном течении беременности ОАА с 36 недель до 40 недель достоверно повышается, то при ПН в этот период происходит ее выраженное снижение (в 1,3 раза). Наряду с этим, содержание СОД в сроках 16–21 неделя, не отличаясь при неосложненном тече-

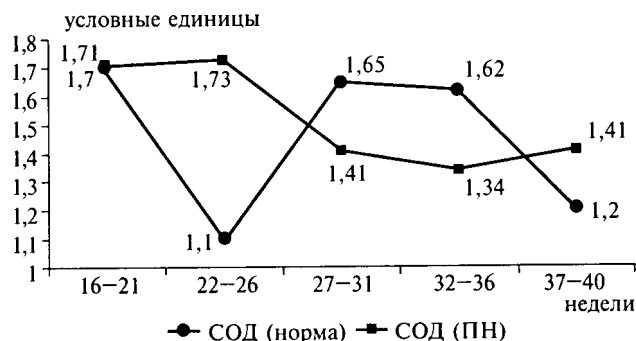


Рис. 3. Динамика активности супероксиддисмутазы при неосложненном течении беременности и ПН

нии беременности и ПН, к срокам 37–40 недель снижалось при неосложненном течении беременности и возрастало при ПН (рис. 3).

Как известно, система глутатиона — его восстановленной (G-SH) и окисленной формы (G-SS-G) — является важнейшим элементом ферментативного звена АОС (рис. 4, 5).

На рис. 5 представлено соотношение содержания восстановленной и окисленной форм глутатиона в контрольной и основной группах беременных.

Из рисунка видно, что на протяжении всего периода наблюдения соотношение между содержанием восстановленной и окисленной форм глутатиона при ПН находится на более низком уровне, чем при неосложненном течении беременности. Обра-

мкмоль/л

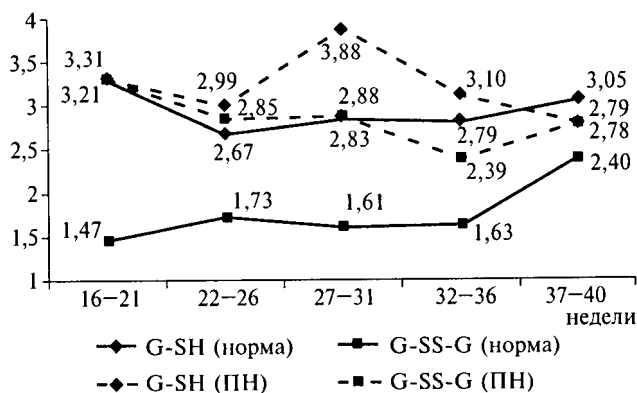


Рис. 4. Динамика содержания восстановленного и окисленного глутатиона при неосложненном течении беременности и ПН

мкмоль/л

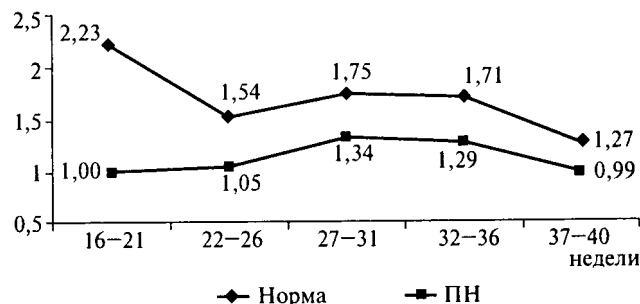


Рис. 5. Динамика соотношения содержания восстановленной и окисленной форм глутатиона при неосложненном течении беременности и ЗВРП

щает на себя внимание прогрессивное снижение соотношения G-SH/G-SS-G с 27 недель до срока доношенной беременности.

В течение III триместра беременности содержание SS-групп в сыворотке крови у беременных с ПН сохраняется на более низком уровне ($p < 0,01$), чем при неосложненном течении беременности (рис. 6). К 36 неделям беременности

мкмоль/л

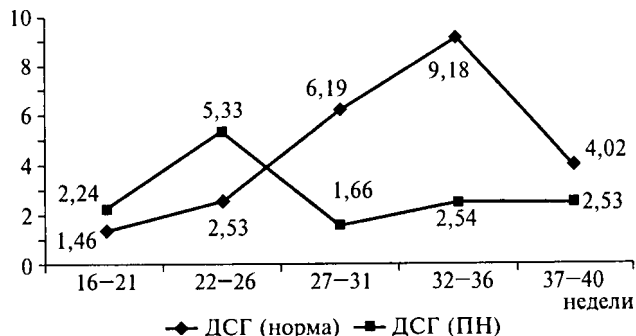


Рис. 6. Динамика соотношения дисульфидных групп при неосложненном течении беременности и ЗВРП

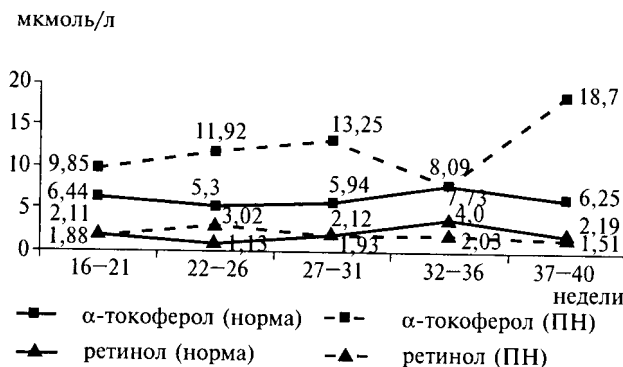


Рис. 7. Соотношение содержания α-токоферола и ретинола при неосложненном течении беременности и ЗВРП

содержание ДС при ПН оказывается сниженным в 3,6 раза.

Наряду с ДС в обеспечении деятельности неферментативного звена АОС принимают участие естественные антиоксиданты — α-токоферол и ретинол, соотношение которых на протяжении II и III триместров беременности в контрольной и основной группах представлено на рис. 7.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что на фоне формирования ПН в динамике развития беременности до 32 недель содержание α-токоферола и ретинола превышало аналогичные показатели при физиологическом течении беременности. Наиболее существенное различие этих показателей (в 2,2 раза) наблюдалось в содержании α-токоферола при сроках 27–31 недель. На 32–36-й неделе достоверные различия между содержанием α-токоферола в основной и контрольной группах отсутствуют ($p > 0,05$), а содержание ретинола становится достоверно выше ($p < 0,01$) при физиологическом течении беременности. В последующий период — 37–40 недель — содержание как ретинола, так и α-токоферола значительно больше при физиологическом течении беременности, чем при ПН (α-токоферола в 3 раза, ретинола в 1,5 раза; $p < 0,01$). Анализ результатов содержания продуктов ПОЛ и АОС у беременных с неосложненным течением беременности и при формировании ПН показал существенные различия в группах обследования. При физиологическом течении беременности динамика изменений содержания продуктов ПОЛ, состояние ОАА, неферментативного и ферментативного звеньев АОС претерпевает перестройку метаболических процессов в организме беременной в зависимости от морфофункциональных изменений в системе плод—плацента, направленную на обеспечение оптимальных условий развития. К сроку доношенной беременности система мать—плацента—плод при физиологических условиях сохраняет необходимые компенсаторные возможнос-

ти АОС, препятствующие накоплению продуктов ПОЛ, что может играть существенную роль в предотвращении развития гипоксических повреждений фетоплацентарного комплекса при ухудшении МПК в условиях физиологического старения плаценты и во время родового акта.

При осложненном течении беременности и формировании ПН низкая концентрация продуктов ПОЛ до 37 недель беременности может проявляться вследствие более ранней активации всех звеньев АОС. Общая АОА при плацентарной недостаточности достигает максимальных значений к 36 неделям и превышает этот показатель при физиологическом течении беременности в 7,9 раза, а затем резко снижается. Такую динамику изменений, вероятно, следует рассматривать как результат компенсаторно-приспособительных изменений метаболических процессов в ответ на воздействие неблагоприятных факторов во II и III триместрах беременности, что в конечном итоге приводит к истощению резервных возможностей организма.

Известно, что согласованное действие ферментативного и неферментативного звеньев АОС обеспечивает неспецифическую резистентность организма, его адаптационные возможности к воздействию разнообразных по своей природе патогенных факторов.

Уменьшение содержания G-SH может ослабить устойчивость организма к гипоксии как за счет инактивации ферментов пентозомонофосфатного цикла, так и за счет ингибирования SH-содержащих ферментов тканевого дыхания, способствовать уменьшению утилизации кислорода тканями из крови, что в значительной мере усугубляет гистотоксическую гипоксию.

Изменение концентрации дисульфидных групп способно оказывать влияние на состояние нейругуморальных процессов в организме. Разрыв дисульфидных связей в условиях СРО приводит к утрате белками и полипептидами их биологической активности.

Липидные антиоксиданты — α-токоферол и ретинол — играют главенствующую роль в защите основных структурных компонентов биологических мембран. Дефицит α-токоферола ведет к развитию дегенеративных и дистрофических изменений в скелетных мышцах, миокарде, нервных и печеночных клетках, повышению проницаемости и ломкости капилляров.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что развитие беременности на фоне разнообразных неблагоприятных условий (сопутствующих экстрагенитальных заболеваний) сопровождается активацией системы антиоксидантной защиты, что, по мере прогрессирования беременности, способно

привести к истощению резервных возможностей организма и развитию глубоких метаболических нарушений в системе мать—плацента—плод, которые могут иметь непосредственную связь с механизмами развития ПН и задержки внутриутробного развития плода.

Срыв компенсаторно-приспособительных изменений антиоксидантной защиты на фоне ПН к 37 неделям беременности создает неблагоприятные условия для родоразрешения через естественные родовые пути.

Динамическое исследование показателей ПОЛ и АОС при осложненном течении беременности может быть использовано для оценки тяжести патологического процесса, определения оптимальных сроков и выбора метода родоразрешения.

LIPOPEROXIDATION AND ANTIOXIDIZING SYSTEM AT THE PREGNANT WOMEN AT UNCOMPLICATED PREGNANCY AND PLACENTAL INSUFFICIENCY

Florensov V.V., Protopopova N.V., Kolesnikova L.I.

■ **Summary:** The biochemical investigations of blood serum in 27 women with physiological current of pregnancy and 74 pregnant women with placental insufficiency were carried out with the aim of study the role of lipoperoxidation and antioxidative system in maintenance of adaptation processes at these conditions.

■ **Key words:** pregnancy; placental insufficiency; lipid peroxidation; antioxydative system