

Свободнорадикальные процессы у пациенток, страдающих невынашиванием беременности

Воропаева Е.Е., к. м. н., кафедра акушерства и гинекологии № 1 ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрави», г. Челябинск;
Синицкий А.И., к. м. н., кафедра биологической химии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрави», г. Челябинск

Free radical processes in patients suffering from noncarrying of pregnancy

Voropaeva E.E., Sinitsky A.I.

Резюме

Изучены показатели перекисного окисления липидов и карбонилирования белков сыворотки крови у 30 пациенток с невынашиванием беременности и 30 женщин с ненарушенной репродуктивной функцией. У пациенток с невынашиванием беременности установлена активация перекисного окисления полярных липидов и белков, функционирующих в водной фазе. В то же время неполярные липиды, экстрагируемые гептаном, фактически не подвергаются свободнорадикальному повреждению. Это обуславливает целесообразность применения антиоксидантов, действующих в водной фазе, в программе реабилитации женщин после самопроизвольного выкидыша.

Ключевые слова: невынашивание беременности, свободнорадикальные процессы

Summary

There have been studied lipid peroxidation and blood serum protein carbonylization results in 30 patients with noncarrying of pregnancy and in 30 women with normal reproductive function. In patients with noncarrying pregnancy it was established peroxidation of polar lipids and proteins functioning in water phase activation. At the same time non-polar lipids extracted by heptane in fact do not subject to free-radical impairment. It makes expedient to use antioxidants acting in water phase in course of female rehabilitation after spontaneous miscarriage.

Key-words: noncarrying of pregnancy, free radical processes

Введение

Несмотря на большое число факторов, способствующих невынашиванию беременности (НВ), действие их на конечном этапе однотипно и заключается в изменении функционирования и повреждении клеточных и субклеточных структур. В настоящее время главную роль в этом процессе отводят продуктам, образующимся в результате перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1,2].

Продукты ПОЛ рассматриваются как биодеструктивные факторы, накопление которых в организме инициирует развитие оксидативного (окислительного) стресса, оказывающего влияние на все адаптационные механизмы в организме женщины [3-5]. Под оксидативным стрессом понимают состояние тканей с избыточным образованием в них свободных радикалов (активных форм кислорода). Оксидативный стресс и воспаление являются неразрывно связанными процессами. Активированные лейкоциты

продуцируют, наряду с агрессивными медиаторами воспаления, свободные радикалы кислорода. Если при этом страдает запуск механизмов обратной регуляции процессов воспаления и ПОЛ, то активация клеток иммунной системы, гиперпродукция провоспалительных медиаторов и оксидативный стресс в итоге приводят к формированию дисфункции эндотелия и развитию перинатальной патологии [6-8]. Продукты ПОЛ являются мутагенами и обладают выраженной цито-токсичностью [4,9].

В физиологических условиях активность ПОЛ контролируется системой антиоксидантной защиты (АОЗ), которая защищает целостность клеточных мембран от разрушительного действия окислительных реакций и поддерживает механизм свободнорадикального окисления на уровне, необходимом для нормального течения окислительных процессов [10-12].

При физиологически протекающей беременности ПОЛ и АОЗ устанавливаются на новом, более высоком уровне, который отражает компенсаторный процесс адаптации организма [13]. Однако при патологии беременности (гестоз, анемия, невынашивание беременности, хроническая плацентарная недостаточность) отмечается напряженный оксидативный стресс женщины [9, 14-17].

Имеются немногочисленные публикации, касающиеся

Ответственный за ведение переписки -

Воропаева Е.Е.

454052, Челябинск, а/я 6123

тел. 8(351)232-01-45

E-mail: doctorkel@mail.ru

еся состояния ПОЛ и АОЗ у пациенток с НБ после эпизода самопроизвольного аборта [18-21]. В большинстве из них авторы указывают на усиление свободнорадикального окисления полярных липидов и снижение активности водорастворимых антиоксидантов. В то же время Л.В. Посисеева и соавт. [20] отмечают наличие у четверти пациенток с НБ повышения параметров АОЗ, что, по мнению авторов, подтверждает активацию процессов ПОЛ.

Для коррекции дисбаланса между ПОЛ и АОЗ при различных патологических состояниях, сопровождающихся чрезмерным ПОЛ, в том числе, и при НБ, предложены различные антиоксиданты, витаминно-минеральные комплексы, хофитол, гиперкапнотерапия, озонотерапия, прерывистая нормобарическая гипоксия [21-24].

В настоящее время в комплексной терапии НБ традиционно используются жирорастворимые антиоксиданты, действующие на неполярные липиды. К ним относят витамин Е (α -токоферол), флавоноиды, полифенолы (убихинон), витамины А и К. Эти вещества являются либо «ловушками» свободных радикалов, либо разрушают перекисные соединения неполярных липидов. В то же время практически не используются препараты антиоксидантов, действующие в водной фазе напрямую на полярные молекулы фосфолипидов и белков, которые зачастую подвергаются свободнорадикальному повреждению

в большей степени. В связи с этим целесообразен дифференцированный подход к выбору антиоксидантных препаратов с учетом характера свободнорадикальных процессов.

Целью исследования явилась комплексная оценка свободнорадикальных процессов у пациенток, страдающих невынашиванием беременности.

Материал и методы

Проведено изучение показателей продуктов ПОЛ и карбонилирования белков сыворотки крови у 30 пациенток с НБ через 3-4 месяца после самопроизвольного выкидыша (основная группа). Группу сравнения составили 30 женщин с ненарушенной генеративной функцией, обратившихся для обследования перед планированием беременности. Пациентки этих двух групп были сопоставимы по возрасту (28,6 \pm 1,4 лет и 27,4 \pm 1,6 лет соответственно группам), району проживания, социальному статусу, перенесенным экстрагенитальным и гинекологическим заболеваниям, не имели острых инфекционно-воспалительных заболеваний и тяжелой соматической патологии.

Содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ оценивали спектрофотометрически в липидном экстракте исследуемых тканей по методике И.А. Волчегор-

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей перекисного окисления липидов и карбонилирования белков сыворотки крови у женщин с невынашиванием беременности и ненарушенной генеративной функцией

	Показатель	Основная группа (M \pm m; n=30)	Группа сравнения (M \pm m; n=30)
Ген-тапо-вия	Диеновые конъюгаты, ЕИО	0,53 \pm 0,11	0,55 \pm 0,07
	Кетодиены и сопряженные триены, ЕИО	0,18 \pm 0,05*	0,2 \pm 0,08
	Шиффовы основания, ЕИО	0,03 \pm 0,03	0,03 \pm 0,02
Изопрональная фаза	Диеновые конъюгаты, ЕИО	0,61 \pm 0,05	0,61 \pm 0,32
	Кетодиены и сопряженные триены, ЕИО	0,15 \pm 0,04*	0,10 \pm 0,03
	Шиффовы основания, ЕИО	0,02 \pm 0,05*	0,05 \pm 0,02
	Диеновые конъюгаты (индукция ПОЛ Fe ²⁺), % от исходного	173,63 \pm 30,49*	286,21 \pm 105,4
	Кетодиены и сопряженные триены (индукция ПОЛ Fe ²⁺), % от исходного	563,03 \pm 266,49*	1113,4 \pm 524,8
	Карбонилированные белки (нейтрал. производные), ммоль/г белка	5,95 \pm 1,47*	4,44 \pm 1,5
	Карбонилированные белки (нейтрал. производные, индукция H ₂ O ₂), ммоль/г белка	14,75 \pm 2,28	13,84 \pm 3,1
	Карбонилированные белки (основные производные), ммоль / г белка	2,72 \pm 0,7	2,41 \pm 0,89
	Карбонилированные белки (основные производные индукция H ₂ O ₂), ммоль/г белка	18,69 \pm 2,68*	10,9 \pm 3,25
	Карбонилированные белки (нейтрал. производные) спонтанные/индуцированные, ммоль/г белка	0,41 \pm 0,11	0,35 \pm 0,17
Карбонилированные белки (основные производные) спонтанные/индуцированные, ммоль/г белка	0,15 \pm 0,04*	0,25 \pm 0,16	

* - статистически значимые различия (p<0,05)

ского и соавт. [25,26], определение конечных продуктов ПОЛ и интенсивности аскорбат-индуцированного ПОЛ спектрофотометрическим методом по Е.И. Львовской и соавт. [27]. Окислительную модификацию белков оценивали по уровню образования динитрофенилгидразонов по методу Е.Е. Дубининой и соавт. [28].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0. Равенство выборочных средних проверяли по t-критерию Стьюдента, непараметрическим критериям Вальда-Вольфовица и U-критерию Манна-Уитни. Статистически достоверными считали различия между группами при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика показателей ПОЛ и карбонилирования белков сыворотки крови у женщин с НБ и пациенток с ненарушенной генеративной функцией представлена в таблице. При анализе полученных данных обращает на себя внимание повышение содержания базального уровня кетодиенов и сопряженных триенов в изопропанольной фазе на 50% у женщин, перенесших самопроизвольный аборт, по сравнению с пациентками с ненарушенной генеративной функцией. При этом выявляется снижение содержания первичных и вторичных продуктов липопероксидации в ответ на индукцию свободнорадикального окисления на 40% и 52% соответственно, что свидетельствует о выраженном дефиците антиоксидантов в водной фазе и активации перекисления полярных липидов у женщин с НБ.

В то же время у этих пациенток отмечается сниже-

ние вторичных продуктов ПОЛ в гептановой фазе липидного экстракта, что указывает на уменьшение интенсивности свободнорадикального окисления неполярных липидов. Подобное перераспределение продуктов ПОЛ, вероятно, вызвано нарушением в работе мембранных фосфолипаз, фактически переводящих липиды из одной категории в другую (из полярных в неполярные).

Показатели карбонилирования белков у пациенток с НБ также свидетельствуют о смещении баланса в сторону активации свободнорадикальных процессов при снижении антиоксидантной активности. Карбонилирование белков на базальном уровне увеличено в этой группе на 34%, в ответ на индукцию – на 71%, в сравнении с женщинами с нормальной генеративной функцией.

Обращает на себя внимание одновременное усиление ПОЛ и реакций карбонилирования белков, находящихся в конкурентных взаимоотношениях за реакцию с активными формами кислорода у пациенток с НБ. Полученные данные подтверждают выраженный избыток индукторов ПОЛ у данной категории больных.

Выводы

Таким образом, полученные результаты указывают на активацию перекисного окисления полярных липидов и белков, функционирующих в водной фазе у женщин с НБ. При этом неполярные липиды, экстрагируемые гептаном, фактически не подвергаются свободнорадикальному повреждению. В связи с этим следует отметить целесообразность применения в программе реабилитации женщин после самопроизвольного аборта антиоксидантов, действующих в водной фазе. ■

Литература:

1. Агаджанова Л.М. Перекисное окисление липидов и антиоксидантный статус в системе матerno-рожденный при физиологической беременности и беременности с урогенитальной инфекцией в анамнезе [автореф. дис. канд.]. Ереван: 1999; 1-26.
2. Бурмистров С.О., Опарина Т.И., Прокопенко В.М. Показатели процесса деградации белков и антиоксидантной системы при нормальной беременности. Акуш и гинек 2001; 1: 17-20.
3. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антилипосанты в акушерстве. Оксидантный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антилипосантами. СПб: ДЕАН; 2001.
4. Путилина М.В. Дисфункция эндотелия и применение антиоксидантов при цереброваскулярных заболеваниях. Неврология 2010; 1: 8-13.
5. Bendich A. Micronutrients in womens health and immune function. *Nutricion* 2001; 7 (10): 858-67.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. М: ООО «МИА»; 2006.
7. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Неспецифическая воспалительная реакция в ранние сроки беременности: от предположений к доказательствам. Урал мед. журнал 2009; 3: 26-33.
8. Madamanchi N.R. Oxidative stress and vascular disease. *Arterio-scler. Tromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 29-38.
9. Бегова С.В., Османова З.М., Омаров Н.С.-М. Процессы перекисного окисления липидов и система антиоксидантной защиты сыворотки крови у многорожавших женщин с гестозом в сочетании с железодефицитной анемией [электронный ресурс 2007]. Режим доступа: <http://mediru>.
10. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. Свободные радикалы в живых клетках. *Биофизика* 1991; 29: 244.
11. Надилов Н.К. Токоферолы и их использование в медицине и сельском хозяйстве. М: Наука; 1991.
12. Wang Y., Walsh S.W. Antioxidant activities and RNA expression of superoxid dismutase catalase in normal and preeclamptic placentas. *Soc. Gynecol.* 1999; 2: 129-37.
13. Крайнова Н.Н., Азарнова Т.Е., Розина В.И. Биохимические изменения в фетоплацентарной системе мать – плацента – плод в процессе подготовки организма женщины к родам при осложненной беременности. *Вестн. Рос. Ассоц. акуш. и гинек.* 1998; 3: 25-7.
14. Аккер Л.В., Варшавский Б.Я. Показатели оксидантного и антиоксидантного статуса у беременных с гестозом. *Акуш и гинек* 2000; 2: 19-20.
15. Марусов А.П., Ляличкина Н.А., Кручинина Е.Н. Состояние перекисного окисления липидов у беременных в норме и при фетоплацентарной недостаточности в сочетании с угрозой прерывания беременности. *Матери-*

- алы 9-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М: 2007; 161.
16. Полянчикова О.Л., Бурдули Г.М., Кузнецова В.А. Клинико-биохимические критерии диагностики задержки развития плода. *Акуш. и гинек.* 2009; 2: 34-6.
 17. Боровкова Л.В., Рассохин В.Ф., Щербатюк Т.Г. Влияние СКЭ-НАР – терапии на общую антиоксидантную и свободнорадикальную активность крови при невынашивании беременности инфекционного генеза. *Мед. альманах* 2010; 2: 179-81.
 18. Курманалиева З.Б., Атыканов А.О., Керимова Н.Р. Перекисное окисление липидов и системы антиоксидантной защиты в плазме крови у женщин с невынашиванием беременности и на фоне герпетической инфекции. *Вестник КРСУ* 2007; 7 (9): 88-91.
 19. Никулин Б.А. Роль активных форм кислорода в патогенезе привычного невынашивания беременности. *Материалы 9-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*. М: 2007; 174-5.
 20. Посисеева Л.В., Мальшигина А.И., Бойко Е.Л. Реабилитация ре-продуктивного здоровья супружеских пар с невынашиванием беременности. *Иваново*; 2008.
 21. Сидорова И.С., Унанян А.Л. Вынашивание беременности: нарушение антиоксидантной защиты и ее коррекция. *Рос. вестн. акушера-гинеколога* 2009; 1: 14-6.
 22. Михайлов В.И. Методологические основы антиоксидантной защиты населения от влияния вредных для здоровья экологических и производственных факторов. *Новые медицинские технологии* 2007; 12: 5-10.
 23. Плеханова Е.Р. Антиоксиданты в комплексной терапии угрозы преждевременных родов. *Гинекология* 2007; 9 (1): 30-3.
 24. Поддубная Р.Ю., Ваштак И.В., Мефодьева Р.В. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при применении методов газовой терапии в санаторной реабилитации [электронный ресурс 2009]. Режим доступа: <http://www.aswomed.ru>.
 25. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопр. мед. химии* 1989. 1: 127-31.
 26. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейлик-ман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптационных реакций организма. Челябинск; 2000.
 27. Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Лифшиц Р.И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. *Вопр. мед. химии* 1991; 4: 92-4.
 28. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. *Вопр. мед. химии* 1995; 41: 24-6.