

УДК 616.155.16:618.3-008.6

## ФАРМАКОКОРРЕКЦИЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГЕМОГЛОБИНА ПРИ ГЕСТОЗЕ

Тюрина Е. П., Трофимов В. А., Тарасова Т. В., Ледайкина Л. В., Полозова Э. И.

*ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарева», Саранск, Россия (430005, г. Саранск, ул. Большевистская, 68), e-mail: vap.61@yandex.ru*

---

В работе на материалах клинических наблюдений изучена эффективность препарата метаболитического типа действия цитофлавина в коррекции структурно-функционального состояния гемоглобина при гестозе у беременных с использованием метода РАМАН-спектроскопии. Показано, что выявленные изменения структурно-функционального состояния гемоглобина при гестозе являются отягощающим фактором не только для беременной женщины, но и плода. Применение цитофлавина в терапии беременных с гестозом приводит к существенной коррекции молекулярной структуры гемоглобина, что повышает его кислородтранспортную функцию. Наиболее характерными проявлениями влияния цитофлавина на молекулу гемоглобина (на примере модификаций при гестозе средней степени тяжести) являются уменьшение количества оксигемоглобина, увеличение относительной способности гемоглобина связывать лиганды, повышение сродства гемоглобина к лигандам, уменьшение уровня колебания метиновых мостиков гемоглобина. При тяжелом гестозе включение препарата в терапию пациентов не давало желаемого эффекта, что, вероятно, определялось значительной выраженностью возникших структурно-функциональных модификаций молекулы гемоглобина.

---

Ключевые слова: гестоз, гемоглобин, РАМАН-спектроскопия, цитофлавин.

## PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF HEMOGLOBIN STRUCTURAL-FUNCTIONAL STATE IN TOXICOSIS OF PREGNANT WOMEN

Turina E. P., Trofimov V. A., Tarasova T. V., Ledyaykina L.V., Polozova E. I.

*Mordvinian State University, Saransk, Russia (430005, Saransk, street Bolshevistskaya, 68), e-mail: vap.61@yandex.ru*

---

In clinical observations on the materials studied the efficacy of the metabolic type cytoflavinum in correcting the structural and functional state of the hemoglobin with toxicosis in pregnant women with the use of Raman spectroscopy. Has demonstrated that the changes in the structural and functional state of hemoglobin with toxicosis is an aggravating factor, not only for pregnant women, but also the fetus. Cytoflavinum application in the treatment of pregnant women with toxicosis leads to a significant correction of the molecular structure of hemoglobin, which increases oxygen transport function. The most typical manifestation of the influence on cytoflavin hemoglobin molecule (for example, modifications in gestosis moderate) are to reduce the amount of oxyhemoglobin, increasing the relative ability of hemoglobin to bind ligands, increasing the affinity of hemoglobin to ligands, reducing the level of vibration methine bridges hemoglobin. In severe toxicosis inclusion of the drug in the treatment of patients did not give the desired effect, which is probably determined by the severity of a significant emerging structural and functional modifications of the hemoglobin molecule.

---

Key words: gestosis, hemoglobin, Raman-spectroscopy, cytoflavinum.

**Введение.** Повышение эффективности терапии гестоза и внедрение новых схем лечения до настоящего времени остается одной из важнейших проблем акушерства [5]. В последние годы опубликовано большое число работ, посвященных вопросам этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики гестоза, разработаны методы коррекции различных компонентов гомеостаза, сопровождающих эту патологию, все шире внедряются в практику новые научно обоснованные методы лечения [2, 4, 6]. Тем не менее снижение частоты встречаемости и значительное улучшение результатов родоразрешения беременных с гестозом в последние годы происходит не на желаемом уровне. Проведенными ранее исследованиями показана важная роль нарушений структурно-функционального состояния гемоглобина в прогрессировании гестоза у беременных [1]. Отсюда возникает

необходимость коррекции патологических изменений структурно-функционального состояния гемоглобина с целью предупреждения пагубных последствий гестоза. Обнадёживающие результаты получены при лечении плацентарной недостаточности при гестозе с использованием метаболического антигипоксанта цитофлавина [3]. Однако влияние препарата на один из основных звеньев в патогенезе гипоксии матери и плода – нарушение кислородтранспортной функции гемоглобина – не изучено.

**Материалы и методы исследования.** Основой работы явились клиничко-лабораторные исследования, проводимые двум группам беременных с гестозом. Критериями набора в группы исследования были возраст от 18 до 40 лет, наличие гестоза, срок гестации 32–36 недели, критерием исключения: хронические сопутствующие заболевания, многоплодная беременность, возраст моложе 18 и старше 40 лет. Оценка степени тяжести гестоза при поступлении в стационар проводилась при помощи шкалы Г. М. Савельевой (2001), составленной на основе модифицированной шкалы и учитывающей в качестве критериев клинические проявления (гипертензия, протеинурия, отеки). Исследования велись на основе информированного согласия больного в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (правила GCP – Good Clinical Practice), предъявляемыми к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993).

В первой группе (контрольной) под наблюдением находилось 60 беременных с гестозом, из них соответственно степени тяжести заболевания было сформировано три подгруппы: легкой степени – 21 женщина (I-я подгруппа), средней степени тяжести – 22 беременных (II-я подгруппа) и тяжелой – 17 пациенток (III-я подгруппа). Пациенткам помощь оказывали в отделении патологии беременных и дневном стационаре. Часть беременных со средней степенью гестоза и беременные с тяжелой формой заболевания получали почасовое лечение в палате интенсивной терапии.

Во второй группе (основной) под наблюдением находилось 62 беременных с гестозом, из них соответственно степени тяжести заболевания было сформировано три подгруппы: легкой степени – 22 женщины (I-я подгруппа), средней степени тяжести – 22 беременных (II-я подгруппа) и тяжелой – 18 пациенток (III-я подгруппа). В дополнение к проводимой традиционной терапии все беременные получали внутривенные инфузии цитофлавина (препарата метаболического типа действия) по 10 мл в 200 мл 5 % раствора глюкозы через 12 часов [3].

Беременным выполняли общеклинические, биохимические исследования, а также методы функциональной диагностики. Акцент исследований в работе сделан на изучение структурно-функционального состояния гемоглобина с привлечением РАМАН-спектроскопии. Наличие полос в РАМАН-спектре при исследовании конформации и свойств

гемоглобина отражает структурно-функциональное состояние гемоглобина, что при гестозе является фактором, который может повлиять на течение и исход беременности.

Полученные цифровые данные обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, корреляционная зависимость оценена с помощью критерия г.

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты контрольной группы показали существенные конформационно-функциональные изменения в молекуле гемоглобина при гестозе, которые сопряжены с тяжестью гестоза. Особенно четкая динамика прослежена по отношению таких показателей, как сродство гемоглобина к лигандам и колебания метиновых мостиков гемоглобина.

При сравнении эффективности традиционной терапии с включением цитофлавина и традиционной терапии выявлено, что на фоне антиоксидантной терапии при гестозе легкой и средней тяжести происходит восстановление структурно-функционального состояния гемоглобина, при гестозе тяжелой степени – влияние антиоксидантов незначительное. При сравнении эффективности традиционной терапии с включением цитофлавина и традиционной терапии выявлено, что на фоне применения препарата при средней степени тяжести гестоза отмечается более быстрое снижение относительного количества оксигемоглобина в эритроцитах (уже на третьи сутки терапии данный показатель был сопоставим с нормой). Было выявлено, что на фоне применения цитофлавина при легкой степени гестоза относительное количество оксигемоглобина в эритроцитах  $I1375/(I1355+I1375)$  было сопоставимо с нормой. При гестозе средней степени тяжести данный показатель на фоне применения традиционной терапии снижался уже на первом этапе наблюдения (третьи сутки) относительно данных на момент поступления и достоверно от нормы не отличался; на конечном этапе терапии данный показатель был также сопоставим с нормой (табл. 1).

Таблица 1

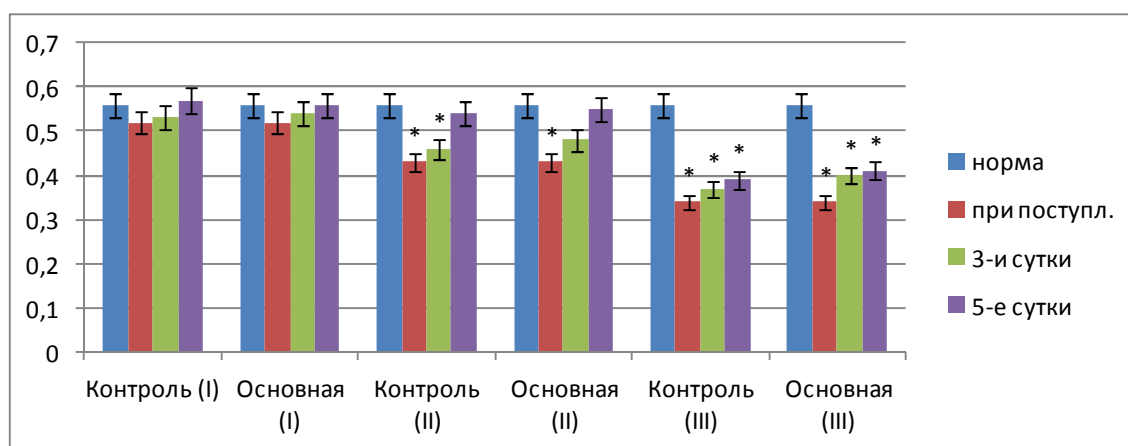
### РАМАН-спектроскопия гемоглобина беременных с гестозом на фоне терапии цитофлавином ( $M \pm m$ )

Показатель	Здоровые беременные	Группа	Беременные с гестозом		
			При поступлении	3-и сутки терапии	5-е сутки терапии
Относительное количество оксигемоглобина в эритроцитах $I1375/(I1355+I1375)$	0,61±0,03	Ik	0,65±0,04	0,66±0,05	0,63±0,03
		Io	0,65±0,04	0,61±0,04	0,62±0,02
		Ik	0,69±0,03*	0,68±0,01*	0,63±0,04
		Io	0,69±0,03*	<b>0,64±0,01</b>	0,62±0,03
		Ik	0,75±0,04*	0,76±0,05*	0,71±0,04*

		Шо	0,75±0,04*	0,74±0,03*	0,72±0,02*
--	--	----	------------	------------	------------

Примечание: \* – достоверность различия по отношению к группе сравнения при  $p < 0,05$ ; жирный шрифт – достоверность различия основных групп при  $p < 0,05$ .

Установлено, что на фоне терапии цитофлавином при легкой степени гестоза относительная способность гемоглобина связывать лиганды I1355/I1550 была аналогичной таковой в группе здоровых беременных. При сравнении эффективности традиционной терапии с включением цитофлавина и традиционной терапии выявлено, что на фоне применения препарата при средней степени тяжести гестоза отмечается более быстрое восстановления относительной способности гемоглобина связывать лиганды (уже на третьи сутки терапии данный показатель был сопоставим с нормой) (рис. 1).



**Рис. 1. Относительная способность гемоглобина связывать лиганды I1355/I1550 (I, II, III – степени тяжести гестоза, \* – достоверность отличия к норме при  $p < 0,05$ )**

Относительная способность гемоглобина выделять лиганды I1375/I1580 у беременных при гестозе легкой и средней степени тяжести на фоне терапии цитофлавином была сопоставима с нормой на всех этапах наблюдения. Сродство гемоглобина к лигандам кислорода (I1355/I1550)/(I1375/I1580) у беременных при гестозе легкой и средней степени тяжести на фоне терапии цитофлавином было сопоставимо с нормой на всех этапах наблюдения.

Было выявлено, что колебания метиновых мостиков гемоглобина I1375/I1172 на фоне терапии цитофлавином при гестозе легкой степени тяжести снижались относительно данных при поступлении и были сопоставимы с нормой. При средней степени тяжести гестоза отмечается быстрое восстановление колебания метиновых мостиков гемоглобина I1375/I1172 (на пятые сутки терапии данный показатель был сопоставим с нормой) (табл. 2).

Корреляционный анализ показал, что выраженность нарушений всех исследованных показателей зависит от степени тяжести гестоза, свидетельствуя о том, что по динамике

изученных показателей можно прогнозировать дальнейшее течение патологического процесса.

Таблица 2

**РАМАН-спектроскопия гемоглобина беременных с гестозом на фоне терапии цитофлавином (M±m)**

Показатель	Здоровые беременные	Группа	Беременные с гестозом		
			При поступлении	3-и сутки терапии	5-е сутки терапии
Колебания метиновых мостиков гемоглобина I1375/I1172	1,25±0,07	Ik	1,46±0,03*	1,44±0,05	1,40±0,06
		Io	1,46±0,03*	1,38±0,06	1,31±0,05
		Ik	1,64±0,07*	1,63±0,06*	1,61±0,05*
		Io	1,64±0,07*	1,60±0,02*	<b>1,44±0,02</b>
		Ik	1,98±0,11*	1,94±0,08*	1,89±0,09*
		Io	1,98±0,11*	1,96±0,07*	1,87±0,10*

Примечание: \* – достоверность различия по отношению к группе сравнения при  $p < 0,05$ ; жирный шрифт – достоверность различия основных групп при  $p < 0,05$ .

Таким образом, проведенные исследования показали, что у беременных с гестозом имеют место значительные изменения структурных характеристик молекулы гемоглобина, определяющих его функциональную активность, что играет важную роль в патогенезе нарушений трофики тканей организма беременной, а также расстройств кислородного обеспечения плода. Выявлено, что выраженность структурно-функциональных нарушений гемоглобина сопряжена со степенью тяжести гестоза, при тяжелом течении патологии выявленные патологические изменения гемоглобина максимальны. Применение цитофлавина в терапии беременных способствует эффективной коррекции вышеуказанных изменений молекулярной структуры гемоглобина и его транспортной функции относительно результатов традиционной терапии. При тяжелом гестозе включение цитофлавина в терапию пациентов не давало желаемого эффекта, что, вероятно, определялось значительной выраженностью возникших патологических изменений в молекуле гемоглобина.

### Выводы

1. На фоне метаболической терапии при гестозе легкой и средней тяжести происходит восстановление структурно-функционального состояния гемоглобина, при гестозе тяжелой степени – влияние цитофлавина незначительное.

2. Наиболее характерными проявлениями влияния цитофлавина на молекулу гемоглобина (на примере модификаций при гестозе средней степени тяжести) являются уменьшение количества оксигемоглобина, увеличение относительной способности

гемоглобина связывать лиганды, повышение сродства гемоглобина к лигандам, уменьшение уровня колебания метиновых мостиков гемоглобина.

### Список литературы

1. Власов А. П., Трофимов В. А., Тарасова Т. В., Тюрина Е. П., Котлова Е. В., Ледяйкина Л. В., Полозова Э. И. Структурно-функциональное состояние гемоглобина при гестозе // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – URL: [www.science-education.ru/106-7340](http://www.science-education.ru/106-7340) (дата обращения: 09.02.2013).
2. Гестоз: клиника, диагностика, акушерская тактика и интенсивная терапия / под ред. А. Н. Стрижакова, А. И. Давыдова, З. М. Мусаева. – М.: ИнфорМед, 2007. – 79 с.
3. Качалина Т. С., Лебедева Н. В., Ильина Л. Н. Метаболический антигипоксикант цитофлавин в комплексном лечении плацентарной недостаточности при гестозе // Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова. – 2007. – № 1. – С. 116–118.
4. Кулаков В. И., Голубев В. А. Роль новых медицинских технологий в акушерстве, гинекологии и перинатологии // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 2. – С. 3-6.
5. Марусов А. П., Брагин Ю. А., Федоткина Е. П. Гестоз: диагностика, лечение и родоразрешение. – Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2010. – 148 с.
6. Мусаев З. М., Пицхелаури Е. Г. Гестоз: актуальные вопросы ранней диагностики и акушерской тактики // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2002. – Т. 1. – № 1. – С. 60-63.

### Рецензенты:

Смолькина Антонина Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета им. Т. З. Биктимирова ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Рубцов Олег Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», г. Саранск.